

# 喷雾干燥条件对复方黄连干粉质量的影响

陈象青\*, 刘圣, 方焱, 张善堂

(安徽省立医院药剂科 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 合肥 230001)

**[摘要]** 目的:通过实验优选出复方黄连干粉的最佳喷雾干燥制备条件。方法:以复方黄连干粉含水量及盐酸小檗碱损失率为指标,考察不同进风温度,喷速对复方黄连干粉质量的影响。结果:优选出最佳喷雾干燥条件,进风温度 170~190℃,喷速 3 500 mL·h<sup>-1</sup>。结论:采用上述喷雾干燥条件制备复方黄连干粉是可行的。

**[关键词]** 复方黄连干粉;盐酸小檗碱;喷雾干燥;高效液相色谱法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0029-03

## Effect of Spray Drying Conditions on Quality of Fufang Huanglian Powder

CHEN Xiang-qing\*, LIU Sheng, FANG Yan, ZHANG Shan-tang

(Department of Pharmacy, Anhui Provincial Hospital, the Third Grade Traditional Chinese Medicine Laboratory, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize spray drying process of Fufang Huanglian powder. **Method:** By using water content and the loss rate of berberine as parameters, to investigate the effect of different inflow wind temperature and spraying velocity on quality of Fufang Huanglian powder. **Result:** The best spraying dry conditions were as follows: inflow wind temperature at 170-190℃ and spraying velocity at 3 500 mL·h<sup>-1</sup>. **Conclusion:** Prepared Fufang Huanglian powder is feasible by the optimum method.

**[Key words]** Fufang Huanglian powder; berberine; spray drying; HPLC

复方黄连胶囊处方来源于《太平圣惠方》卷五十三“黄连散”<sup>[1]</sup>,是由主药黄连,适当配伍葛根、麦冬、枇杷叶等辅佐药制备而成的中药新药,其主要制备工艺为中药材经适宜溶媒提取,浓缩,喷雾干燥得干粉后,再以微晶纤维素作赋形剂,乙醇为润湿剂,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为黏合剂制成颗粒,最后将颗粒装入胶囊。制备工艺过程中复方黄连干粉的质量对该药的成型和质量起关键的作用,因此本实验以复方黄连干粉含水量及盐酸小檗碱损失率为指标,考察进风温度及喷速 2 个因素对复方黄连干粉

质量的影响。

### 1 材料

HP8453 型紫外-可见分光光度计(美国惠普), ZTN200 型真空单效外循环提取浓缩机组(湖南衡阳药械厂), QZ-5 型移动式高速离心喷雾干燥机(江苏省锡山市喷雾干燥机厂), RDB-4A 型蠕动泵(江苏省张家港市仪器仪表总厂), BT124S 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司), SSI 型高效液相色谱仪(美国科学仪器公司)。

黄连、葛根、麦冬、枇杷叶等药材经安徽省药品检验所童成亮副主任药师鉴定,均符合 2010 年版《中国药典》一部各药材项下规定。

乙腈为色谱纯,甲醇为分析纯,盐酸小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号 200608)。

### 2 方法及结果

**2.1 提取** 采用正交设计法筛选出的最佳提取方法进行提取,即按复方黄连胶囊处方比例取药,8 倍

**[收稿日期]** 20110106(007)

**[基金项目]** 安徽省 2008 年度重点科研计划项目(08020303074)

**[通讯作者]** \* 陈象青, 硕士, 副主任药师, 从事中药制剂和药理研究, Tel: 0551-2283378-815, E-mail: cxqah@163.com

量 60% 乙醇回流提取 3 次,每次 1 h,合并提取液并压榨残渣。

**2.2 浓缩** 提取液在真空度  $-0.06 \sim -0.09$  MPa, 浓缩温度  $50 \sim 60$  °C 条件下回收乙醇并浓缩至原提取液体积的 1/5, 相对密度约为 1.03 ~ 1.04 ( $50$  °C)。

**2.3 浓缩液供试品溶液制备** 精密量取浓缩液 1 mL, 水浴蒸干, 加入盐酸-甲醇(1:100)混合液约 80 mL, 溶解, 过滤, 滤液置 100 mL 量瓶, 加入盐酸-甲醇(1:100)混合液定容至 100 mL, 用  $0.45 \mu\text{m}$  滤膜过滤, 即得供试品溶液。

**2.4 复方黄连干粉供试品溶液制备** 取干粉约 30 mg, 精密称定, 置 100 mL 锥形瓶中, 加入盐酸-甲醇(1:100)混合液约 80 mL, 超声处理 30 min, 过滤, 滤液置 100 mL 量瓶, 加入盐酸-甲醇(1:100)混合液定容至 100 mL, 用  $0.45 \mu\text{m}$  滤膜过滤, 即得供试品溶液。

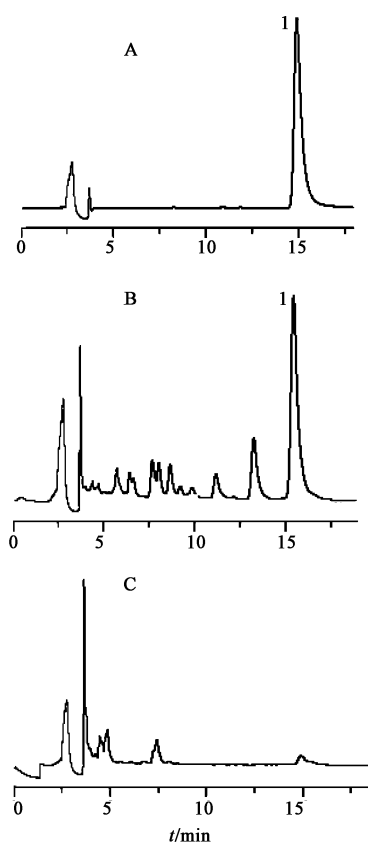
**2.5 阴性对照浓缩液制备** 按不含黄连的复方黄连胶囊处方比例取药, 提取浓缩后, 精密量取浓缩液 1 mL, 水浴蒸干, 加入盐酸-甲醇(1:100)混合液约 80 mL, 溶解, 过滤, 滤液置 100 mL 量瓶, 加入盐酸-甲醇(1:100)混合液定容至 100 mL, 用  $0.45 \mu\text{m}$  滤膜过滤, 即得阴性对照溶液。

## 2.6 含量测定

**2.6.1 色谱条件与系统适用性** Sino Chrom ODS-BP  $C_{18}$  色谱柱 ( $4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$ ), 检测波长 345 nm, 流动相 0.3% 磷酸-乙腈(72:28), 每 100 mL 加入 0.25 mL 三乙胺, 流速  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 柱温  $25$  °C, 进样量  $20 \mu\text{L}$ 。理论塔板数按盐酸小檗碱峰计算不低于 5 000。保留时间约为 15 min, 阴性对照对盐酸小檗碱的测定无干扰(图 1)。

**2.6.2 标准曲线的制备** 取干燥至恒重的盐酸小檗碱对照品约 2.5 mg, 精密称定, 加入盐酸-甲醇(1:100)混合液溶解, 定容至 25 mL ( $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 即得。取对照品储备溶液, 用盐酸-甲醇(1:100)混合液分别稀释成质量浓度为 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的对照品溶液, 用  $0.45 \mu\text{m}$  滤膜过滤, 按 2.6.1 项下方法进样  $20 \mu\text{L}$ 。以峰面积值为横坐标, 进样量为纵坐标, 得回归方程  $Y = 43 156X + 12 087$  ( $r = 0.999 9, n = 6$ )。结果表明, 盐酸小檗碱进样量在  $0.062 5 \sim 2.0 \mu\text{g}$  呈良好的线性关系。

**2.6.3 供试品溶液含量测定** 按 2.6.1 项下方法, 进样  $20 \mu\text{L}$ , 测定峰面积, 计算复方黄连浓缩液和复



A. 对照品; B. 样品; C. 阴性; 1. 盐酸小檗碱  
图 1 复方黄连 HPLC

方黄连干粉中盐酸小檗碱的含量, 并计算喷雾干燥前后盐酸小檗碱损失率。

**2.7 复方黄连干粉含水量测定** 按 2005 年版《中国药典》一部附录 IX H 水分测定项下(烘干法)<sup>[2]</sup> 测定。

**2.8 喷雾干燥试验** 按表 1 中条件, 每个试验条件重复 5 次, 结果取平均值并计算 RSD。

浓缩液喷雾干燥时影响复方黄连干粉质量的主要因素为进风温度和喷速。由表 1 结果可知: 进风温度越高, 盐酸小檗碱损失率越大, 干粉含水量越低; 反之, 进风温度越低, 盐酸小檗碱损失率越小, 干粉含水量越高。同时, 喷速越高, 盐酸小檗碱损失率越小, 干粉含水量越大; 反之, 喷速越低, 干粉含水量越小。由于本实验进行制粒研究时发现, 干粉含水量超过 5% 时, 制粒成型困难, 同时考虑盐酸小檗碱得率, 希望盐酸小檗碱损失率和干粉含水量均控制在 5% 以内, 但喷雾时间过长, 生产成本增加, 综合考虑各项因素, 根据结果最终筛选出最佳喷雾干燥工艺: 进风温度  $170 \sim 190$  °C, 喷速  $3 500 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ , 此时, 出风温度  $105 \sim 110$  °C。

表1 喷雾干燥试验条件及测定( $n=5$ )

%

喷速 $/\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$	130 ~ 150 °C		150 ~ 170 °C		170 ~ 190 °C		190 ~ 210 °C	
	盐酸小檗碱 损失率	含水量	盐酸小檗碱 损失率	含水量	盐酸小檗碱 损失率	含水量	盐酸小檗碱 损失率	含水量
1 500	2.13(2.09)	7.68(3.23)	2.61(1.97)	4.95(3.19)	3.75(1.86)	3.87(3.01)	5.92(1.73)	3.51(2.95)
2 500	2.21(2.34)	8.06(3.65)	2.57(2.23)	5.36(3.57)	3.53(1.98)	4.21(3.45)	5.76(2.06)	3.89(2.88)
3 500	2.18(2.27)	8.86(3.03)	2.42(2.66)	6.19(3.21)	3.27(1.51)	4.57(2.89)	5.39(2.34)	4.23(3.13)

注:括号内为RSD。

以最佳喷雾干燥工艺进行重复试验,平均盐酸小檗碱损失率3.25% (RSD 2.16%,  $n=5$ ),平均干粉含水量为4.58% (RSD 3.78%,  $n=5$ )。

### 3 讨论

提取溶媒,浓缩液密度也对干粉质量产生一定的影响。用不同体积分数醇提的药材提取液,回收乙醇浓缩并喷雾干燥,发现提取溶媒含醇量越高,干粉越容易吸湿黏结成团,含水量高;同时发现,浓缩液相对密度在1.03以下时,由于浓缩液体积过大,喷雾干燥时间长,成本高,随着浓缩液相对密度增大,干粉颜色加深,且越容易吸湿,相对密度超过1.05时,容易堵塞雾化器,若相对密度超过1.10,则由于药液黏稠而无法进行喷雾干燥,因此,本研究所采用的提取及浓缩条件均为经实验筛选出的最佳条件。

压缩空气压力对喷雾干燥结果也产生一定的影响,压力越小,干粉越粗,越不易制粒,压力低于2.0 kg时,不能雾化;反之,压力越大,干粉越细,越容易制粒,但压力过大,高于4.5 kg,雾化器转速太快,则会损坏雾化器,故压缩空气宜控制在3.0~3.5 kg。

本药中主要成分是盐酸小檗碱,含量测定方法

有重量法、滴定法<sup>[3]</sup>、导数光谱法<sup>[4]</sup>、薄层扫描法、高效液相色谱法<sup>[5-6]</sup>。经实验证明,本研究所采用的盐酸小檗碱含量测定方法,测定复方黄连浓缩液及干粉的盐酸小檗碱含量时辅佐药对测定结果无影响,该方法较为适宜。

### [参考文献]

- [1] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:1641.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2010;附录52.
- [3] 戴承志. 盐酸黄连素糖衣片含量测定方法的改进[J]. 药学通报, 1994(1):11.
- [4] 吕慧怡,张洪昌,杨令家. 二阶导数光谱法测定复方黄连素片中小檗碱的含量[J]. 中成药, 1992, 14(4):16.
- [5] 李春花,刘素霞,宋建芳. 高效液相色谱法测定连贞滴丸中盐酸小檗碱的含量[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6):1451.
- [6] 孟艳,倪健,姜林. RP-HPLC测定土茯苓胶囊中盐酸小檗碱的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12):59.

[责任编辑 全燕]