

• 基础研究 •

基于 6 个成分含量和特征图谱的复方板蓝根利咽颗粒稠浸膏干燥工艺优选

福建中医药大学药学院 (福州 350122) 张青铃¹ 徐益清² 罗友华^{1,3} 许光辉¹ 杨 辉¹ 黄亦琦¹ 刘晓娟¹ 吴 珏¹

【摘要】 目的 优选复方板蓝根利咽颗粒稠浸膏的干燥工艺。**方法** 以 HPLC 法分别同步测定复方板蓝根利咽颗粒稠浸膏、干膏粉中 6 个指标成分含量及特征图谱,采用单因素和正交试验法,以特征图谱与原液相似度、19 个特征峰折算峰面积比值之和、6 个成分平均转移率的综合得分为指标,考察常压干燥、真空干燥、喷雾干燥对干膏粉质量的影响,优选稠浸膏的干燥工艺。**结果** 3 种干燥方法的最优工艺参数分别为:常压干燥的温度 60 ℃;真空干燥的真空度 -0.085~-0.095 MPa,温度 50 ℃;喷雾干燥的喷雾空气流量 50 m³/h、进气温度 145 ℃、送液速率 30%。3 种干燥方法最优参数的综合得分分别为 96.20、100.00、100.07。**结论** 复方板蓝根利咽颗粒稠浸膏的干燥工艺可选用优选的真空干燥或喷雾干燥。优选的干燥工艺稳定可行,参数科学合理,为该中药制剂的稠浸膏干燥方法提供依据。

【关键词】 复方板蓝根利咽颗粒;工艺;常压干燥;真空干燥;喷雾干燥;HPLC;特征图谱

【中图分类号】 R94 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2020)04-0130-04

Optimization of drying process of Compound Banlangen Liyan Granules thick extract based on determination of six components and characteristic map

ZHANG Qingling, XU Yiqing, LUO Youhua, XU Guanghui, YANG Hui, HUANG Yiqi, LIU Xiaojuan, WU Jue. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China

【Abstract】 Objective To optimize the drying process of Compound Banlangen Liyan Granules thick extract. **Methods** HPLC method was used to simultaneously determine the contents of six index components and characteristic map compared with the original solution in Compound Banlangen Liyan Granules thick extract and dry cream powder. Single factor and orthogonal test methods were used to optimize the drying process of the thick extract, which took the comprehensive score of the similarity of characteristic maps, the sum of the converted peak area ratios of 19 characteristic peaks and the average transfer rate of 6 components as indicators to investigate the effects of atmospheric drying, vacuum drying and spray drying on the quality of dry paste powder. **Results** The optimum process parameters of the three drying methods were atmospheric drying temperature 60 ℃; vacuum drying vacuum degree -0.085~-0.095 MPa, temperature 50 ℃; spray drying spray air flow 50 m³/h, the intake air temperature 145 ℃, and the liquid feeding rate 30%. The comprehensive scores of the optimal parameters of the three drying methods were 96.20, 100.00 and 100.07, respectively. **Conclusion** The drying process of the Compound Banlangen Liyan Granules thick extract can be vacuum drying or spray drying. The optimized drying process is stable and feasible, and the parameters are scientific and reasonable, providing a basis for the thick extract drying method of the traditional Chinese medicine preparation.

【Key words】 Compound Banlangen Liyan Granules; process; atmospheric drying; vacuum drying; spray drying; HPLC; characteristic map

咽喉炎一般可分为急性和慢性咽喉炎:急性多为外邪犯肺,肺气不宣,邪带喉窍所致;慢性多是肺、脾、肾虚损,喉窍失养所致。近年来,由于饮食习惯、粉尘、气候等原因,咽喉炎的发病率不断上升^[1]。因此,研制新的咽喉炎制剂具有明显的现

实意义。复方板蓝根利咽颗粒(Compound Banlangen Liyan Granules, CBLG)由板蓝根、玄参、甘草等制成,临床用于口咽干燥、咽喉肿痛和急、慢性咽喉炎及扁桃体炎见上述证候者,疗效显著,已获福建省药监局医院制剂注册^[2-3]。

基金项目:福建省医学创新课题(2016-CXB-16);厦门市第二批科技计划(科技惠民)项目(3502Z20164084)

1 厦门市医药研究所 厦门市天然药物研究与开发重点实验室; 2 泉州市中医院; 3 通信作者, Email: youhualuo@163.com

干燥工艺是固体制剂关键工序之一,为优选 CBLG 的干燥工艺路线和参数,提高产品干燥品质,本文采用前期建立的 HPLC 法分别同步测定 CBLG 稠浸膏、干膏粉中(*R,S*)-告依春、腺苷、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草酸铵、甘草苷等 6 个指标成分含量和特征图谱,计算包括特征图谱与原液相似度、19 个特征峰折算峰面积比值之和、6 个成分转移率指标的综合得分,考察常压干燥和真空干燥对 CBLG 干膏粉质量的影响,并与原来课题组的喷雾干燥路线进行对比,以优选稠浸膏的干燥工艺路线和参数,为该中药制剂稠浸膏的干燥方法提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器: XS205 型电子天平(瑞士梅特勒托利多公司, $d=0.01\text{ mg}$); Agilent1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); B-290 型喷雾干燥仪(瑞士 Buchi 公司); 陶瓷膜小试设备(江苏久吾高科技有限公司,膜孔径 200 nm); DZF6050 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); SF-1703B 型高速粉碎机(上海中药机械厂)。

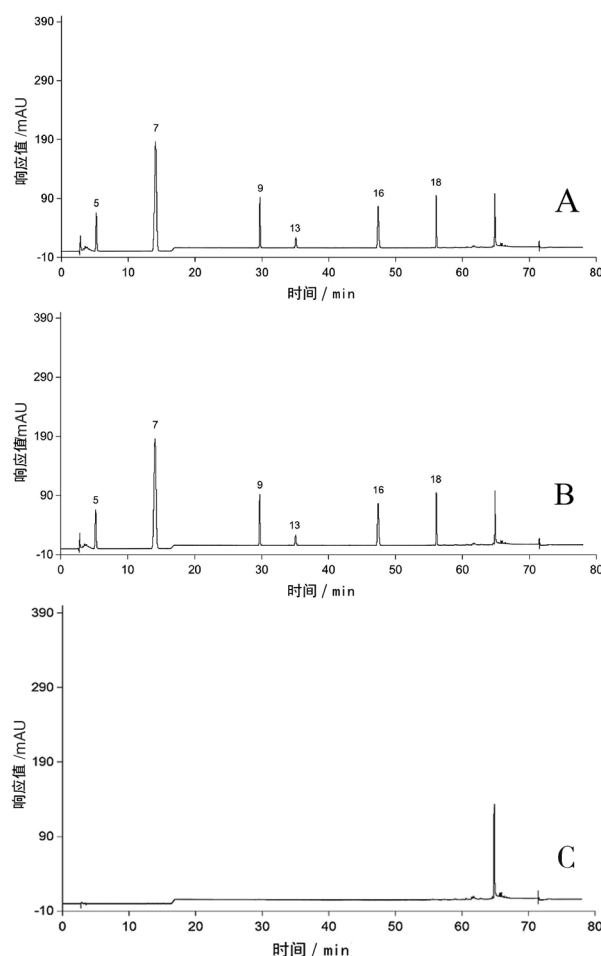
1.2 材料: 甲醇、乙腈(批号 15110258、810902,色谱纯), TEDIA 公司; 冰醋酸(批号 140226,分析纯), 天津光复精细化工研究所; 超纯水, 实验室自制。甘草苷(批号 111610-201106,纯度 93.7%)、腺苷(批号 110879,纯度 100%)、甘草酸铵(批号 110731-201418,纯度 93.1%)均购自中国食品药品检定院; 哈巴俄昔(批号 19210129,纯度 98.97%)、安格洛昔 C(批号 150305,纯度 99.32%)、(*R,S*)-告依春(批号 150327,纯度 99.7%)均购自北纳创联生物技术院。

甘草(批号 20150828)、板蓝根(批号 20150617)、玄参(批号 20150404)等购自福建省尤溪仙锦药业公司,经杨辉副主任药师鉴定,均符合《中华人民共和国药典》2015 年版要求。糊精(批号 160804,药用级),聊城阿华制药公司。

2 方法与结果

2.1 色谱条件: ZORBAX SB-C18 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 多波长切换; 流动相为乙腈(A)-0.15%醋酸水溶液(B),梯度洗脱; 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$; 流速 1.0 mL/min; 进样量 10 μL 。供试品、混合对照品及空白溶剂 HPLC 色谱图见图 1。该 HPLC 法经方法学考察均符合要求。

2.2 CBLG 稠浸膏的制备: 按 CBLG 处方称取 200 个处方饮片,按最优工艺提取,得 33 kg 膜滤液,



注: 5 为腺苷; 7 为(*R,S*)-告依春; 9 为甘草苷; 13 为安格洛昔 C; 16 为哈巴俄昔; 18 为甘草酸铵。A 复方板蓝根利咽颗粒供试品; B 混合对照品; C 空白溶剂。

图 1 HPLC 色谱图

浓缩成 25 $^{\circ}\text{C}$ 比重为 1.24 的稠浸膏,冷藏备用^[4]。

2.3 常压干燥温度对 CBLG 干膏粉质量的影响: 精密取“2.2”项下稠浸膏 10 mL 于干燥至恒重的蒸发皿中,置于不同温度的干燥箱中,干燥结束后精密称重,用纯水溶化干膏至 50 mL,用移液枪分别移取干膏溶液和甲醇各 5 mL,摇匀,离心 15 min (1 200 r/min),取上清液,用 0.45 μm 膜过滤,续滤液备用。按“2.1”项色谱条件测定,计算 6 个指标成分的转移率(%),19 个特征峰峰面积比值之和,结果见表 1。

由表 1 可见, CBLG 干膏中 6 个成分的平均转移率从高到低的温度顺序为 60 $^{\circ}\text{C}$ > 80 $^{\circ}\text{C}$ > 70 $^{\circ}\text{C}$ > 90 $^{\circ}\text{C}$ > 100 $^{\circ}\text{C}$, 6 个成分的平均转移率总体上随常压干燥温度升高而降低。CBLG 干膏的 19 个特征峰面积比值之和从高到低的温度顺序为 100 $^{\circ}\text{C}$ > 80 $^{\circ}\text{C}$ > 90 $^{\circ}\text{C}$ > 70 $^{\circ}\text{C}$ > 60 $^{\circ}\text{C}$, 特征峰面积比值之和总体上随常压干燥温度升高而升高。同时发现随常压

干燥温度升高,稠浸膏干燥时间减少,干膏收率降低,干膏越疏松越易粉碎。

表 1 常压干燥所得干膏中 6 个成分转移率 (%) 及 19 个特征峰面积比值之和

评价指标	100 ℃	90 ℃	80 ℃	70 ℃	60 ℃
(R,S)-告依春	49.38	55.35	62.36	69.14	88.85
腺苷	68.09	73.06	75.17	79.13	91.20
甘草酸铵	109.52	105.17	116.38	100.25	102.22
安格洛苷 C	92.64	93.24	98.29	96.36	102.56
甘草苷	78.98	83.46	88.70	85.48	99.45
哈巴俄苷	77.50	72.56	79.75	79.28	95.08
6 个成分平均转移率	79.35	80.47	86.77	84.94	96.56
19 个特征峰面积比值之和	4.50	4.24	4.31	3.97	3.82

注:成分转移率=(干膏中成分含量/稠浸膏中成分含量)×100%;平均转移率=每种温度下 6 个成分转移率之和/6。特征峰面积比值=特征峰面积/原液 7 号峰面积。下同。

2.4 真空干燥温度对 CBLG 干膏粉质量的影响:精密取“2.2”项下稠浸膏 10 mL 于干燥至恒重的烧杯中,置不同温度真空干燥箱内,真空度 $-0.085\sim-0.095$ MPa,干燥后称定干膏重。将干膏用纯水溶化定容到 50 mL,下同“2.3”法操作、测定、计算,结果见表 2。

表 2 真空干燥所得干膏中 6 个成分转移率 (%) 及 19 个特征峰面积比值之和

评价指标	70 ℃	60 ℃	50 ℃
(R,S)-告依春	86.26	92.59	98.02
腺苷	96.05	100.19	102.56
甘草酸铵	108.93	106.28	119.11
安格洛苷 C	100.60	100.66	104.42
甘草苷	95.08	95.48	96.95
哈巴俄苷	92.50	95.23	102.15
6 个成分平均转移率	96.57	98.41	103.87
19 个特征峰面积比值之和	3.72	3.96	3.96

由表 2 可知,CBLG 干膏中 6 个成分的平均转移率从高到低的温度顺序为 $50\text{ ℃}>60\text{ ℃}>70\text{ ℃}$,平均转移率随真空干燥温度升高而降低。CBLG 干膏的 19 个特征峰面积比值之和从高到低的温度顺序为 $50\text{ ℃}=60\text{ ℃}>70\text{ ℃}$,特征峰面积比值之和总体上随真空干燥温度升高而降低。同时,还发现随真空干燥温度升高,稠浸膏的干燥时间减少,干膏收率无明显变化,干膏性状都为多孔易碎。

2.5 CBLG 稠浸膏最优干燥工艺的筛选:采用综合评分法,根据各指标在干膏粉质量表征中的重要程度,确定 6 个成分平均转移率、19 个特征峰面积

比值之和、特征图谱与原液相似度的权重分别为 50、25、25。因此,本实验按公式 $[(6\text{ 个成分平均转移率}/\text{该干燥工艺下 } 6\text{ 个成分平均转移率最大值})\times 50+(19\text{ 个特征峰峰面积比值之和}/\text{该干燥工艺下 } 19\text{ 个特征峰峰面积比值之和最大值})\times 25+(特征图谱与原液相似度}/\text{该干燥工艺下特征图谱与原液相似度最大值})\times 25]$ 分别计算各干燥工艺的综合得分。课题组前期研究结果表明 CBLG 稠浸膏最优喷雾干燥工艺为:喷雾空气流量 $50\text{ m}^3/\text{h}$,进气温度 145 ℃ ,送液速率 30% ^[5]。以综合得分高者为优的原则,优选确定 CBLG 稠浸膏常压干燥、真空干燥及喷雾干燥的工艺参数,结果见表 3。

表 3 常压干燥、真空干燥及最优喷雾干燥工艺结果

评价指标	常压 100 ℃	常压 90 ℃	常压 80 ℃	常压 70 ℃	常压 60 ℃	真空 70 ℃	真空 60 ℃	真空 50 ℃	最优 雾干燥
6 个成分平均转移率/%	79.35	80.47	86.77	84.94	96.56	96.57	98.41	103.87	98.86
19 个特征峰面积比值之和	4.50	4.24	4.31	3.97	3.82	3.72	3.96	3.96	4.64
特征图谱与原液相似度	0.79	0.84	0.87	0.92	0.99	0.98	0.98	0.98	0.91
综合得分	86.20	86.50	90.88	89.38	96.20	95.37	97.72	100.00	100.07

由表 3 可见,对于常压干燥工艺,随温度的升高,干膏特征峰与原液相似度从 0.99 降至 0.79,从温度为 80 ℃ 开始低于 0.90,表明特征峰与原液相似度较差,这可能是由于较高温度导致浸膏中的成分发生了改变,提示 CBLG 稠浸膏常压干燥温度应低于 80 ℃ 较好。

对于真空干燥工艺,不同干燥温度条件下所得干膏特征峰与原液的相似度均大于 0.98,相似度良好,提示真空度为 $-0.085\sim-0.095$ MPa 时,CBLG 稠浸膏的干燥温度 $50\sim 70\text{ ℃}$ 均可接受。

按综合得分从高到低的顺序将干燥条件排列为最优喷雾干燥 \approx 真空 $50\text{ ℃}>$ 真空 $60\text{ ℃}>$ 常压 $60\text{ ℃}>$ 真空 $70\text{ ℃}>$ 常压 $80\text{ ℃}>$ 常压 $70\text{ ℃}>$ 常压 $90\text{ ℃}>$ 常压 100 ℃ ,说明 50 ℃ 、 $-0.085\sim-0.095$ MPa 的真空干燥与最优喷雾干燥的干燥效果最好,结果无明显差别,表明优选的 50 ℃ 真空干燥与最优喷雾干燥都可用于 CBLG 稠浸膏的干燥。

2.6 CBLG 稠浸膏最优干燥工艺的验证:分别按真空度 $-0.085\sim-0.095$ MPa、温度 50 ℃ 的最优真空干燥参数和喷雾空气流量 $50\text{ m}^3/\text{h}$ 、进气温度 145 ℃ 、送液速率 30% 的最优喷雾干燥参数进行 3 批工艺验证,结果如下:喷雾干燥的 6 个成分平均

转移率和 19 个特征峰面积比值之和分别为 99.99、101.33、101.01 和 4.54、4.48、4.39，平均值分别为 100.78 和 4.47。真空干燥的 6 个成分平均转移率和 19 个特征峰面积比值之和分别为 98.07、98.14、96.38 和 4.61、4.50、4.70，平均值为 97.53 和 4.60，表明优选的两种稠浸膏最优干燥工艺均稳定可行，重现性良好，可根据单位中试设备情况选用。

3 讨论

综合评分法是将各评价指标在工艺中影响程度的主次设定不同权重系数后，进行加权计算求和，把多指标评价转化为综合评分单指标评价的一种评价方法^[6-8]。该法既保证了评价指标的全面性，又对关键指标给予相应的侧重，因此评价结果较科学和客观。实验采用综合评分法优选了 CBLG 稠浸膏的干燥工艺，表明优选的 50℃ 真空干燥与喷雾干燥均可用于 CBLG 稠浸膏的干燥，提高了浸膏的干燥工艺品质。

干燥工艺是影响中药固体制剂质量的重要工序，所以干燥工艺路线及参数的优选是提高和控制中药固体制剂品质的关键一环。目前中成药常用干燥路线包括常压干燥、真空干燥（箱式或带式）、喷雾干燥、微波真空干燥等^[9]。常压干燥温度较高、时间长；带式真空干燥温度较低、时间较短、可连续生产；箱式真空干燥温度较低、时间较短^[10]；喷雾干燥直接将中药液体变为粉末、受热时间短^[11]；微波真空干燥快速、低温、高效，所得产品含水量低、流动性好^[12]。不同干燥路线及温度会影响中药制剂内在质量，进而影响临床疗效^[13-15]。宋涛等^[16-17]研究表明，不同干燥方法对六味地黄制剂中丹皮酚和没食子酸含量有所影响，且真空冷冻干燥能较大幅度保持该制剂延长果蝇寿命的效果。因此，本实验考察常压干燥、真空干燥、喷雾干燥对提高 CBLG 稠浸膏的干燥品质具有重要意义。

以特征图谱相似度、19 个特征峰折算峰面积比值之和、6 个指标成分平均转移率的综合得分为指标，优选了 CBLG 稠浸膏的常压干燥、真空干燥、喷雾干燥等 3 种干燥工艺路线和参数，经 3 批工艺验证表明，CBLG 稠浸膏可选用优选的真空干燥或

喷雾干燥。优选的干燥工艺稳定可行，参数科学合理，为该中药制剂稠浸膏干燥方法提供了实验依据。

参考文献

- [1] 杨霄. 中西医治疗急性慢性咽喉炎现状 [J]. 河南中医, 2014, 34 (1): 172-175.
- [2] 罗友华, 杨辉, 黄亦琦, 等. 咽舒宁颗粒抗炎药效试验研究 [J]. 海峡药学, 2013, 25 (6): 18-21.
- [3] 罗友华, 杨辉, 黄亦琦, 等. 咽舒宁颗粒祛痰镇痛及抑菌作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (1): 287-290.
- [4] 罗友华, 李成付, 杨辉, 等. 咽舒宁颗粒提取精制工艺优选研究 [J]. 海峡药学, 2010, 22 (11): 18-21.
- [5] 徐益清, 杨辉, 罗友华, 等. 多指标综合优选复方板蓝根利咽颗粒浸膏喷雾干燥工艺 [J]. 海峡药学, 2018, 30 (10): 20-24.
- [6] 杨静, 金鹏, 胡玮佳, 等. 加权综合评分法优化清热抗毒口服液提取工艺的研究 [J]. 河北医药, 2015, 37 (16): 2524-2526.
- [7] 孙宇靖, 王耀鹏, 马智勇, 等. 当归烟熏工艺的正交设计结合加权综合评分法优选 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30 (2): 354-356.
- [8] 刘弘, 王俊杰, 张玲昂, 等. 加权综合评分法优化心得宁口服液提取工艺的研究 [J]. 中医学报, 2014, 29 (1): 76-78.
- [9] 詹娟娟, 伍振峰, 尚悦, 等. 中药浸膏干燥工艺现状及存在的问题分析 [J]. 中草药, 2017, 48 (12): 2365-2370.
- [10] 刘长龙, 李云霄, 钱俊, 等. 响应面法优化十味益安颗粒真空带式干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2015, 46 (13): 1914-1919.
- [11] 韦嘉苑, 俞洁东, 卢小玲. 不同干燥工艺虎杖提取物 UPLC 指纹图谱的研究 [J]. 广东化工, 2016, 43 (6): 26-27.
- [12] 徐英辉, 申茹, 梁可, 等. 微波真空技术对蓝莓干燥工艺的研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2015, 29 (6): 43-44, 47.
- [13] 刘丹, 刘俊超, 王星星, 等. 不同干燥工艺对参蒲盆炎颗粒浸膏中芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素的影响 [J]. 中草药, 2017, 48 (3): 474-483.
- [14] 唐文文, 李国琴, 晋小军. 不同干燥方法对当归挥发油成分的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (3): 9-12.
- [15] 李哲, 蔡向杰, 李菲, 等. Box-Behnken 响应面法优化玄麦甘桔含片浸膏真空低温连续干燥工艺 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31 (5): 56-59.
- [16] 宋涛, 吴亚军, 赵越. 减压干燥和冷冻干燥对六味地黄生物制剂中丹皮酚和没食子酸含量的影响 [J]. 中成药, 2009, 31 (12): 1948-1950.
- [17] 宋涛, 吴亚军, 朱颖, 等. 不同干燥方法对六味地黄生物制剂延长果蝇寿命的影响 [J]. 中成药, 2010, 32 (9): 1607-1609.