

肝宝胶囊浸膏微波真空干燥工艺的优化

范 兴¹， 杨成梓²， 吴淑英²， 黄德福^{1*}

(1. 福建医科大学孟超肝胆医院，福建 福州 350025；2. 福建中医药大学药学院，福建 福州 350122)

摘要：目的 优化肝宝胶囊浸膏微波真空干燥工艺。方法 在单因素试验基础上，以浸膏相对密度、微波功率、干燥时间为影响因素，芥子碱硫氰酸盐、虎杖苷、大黄素含有量及含水量为评价指标，正交试验优化微波真空干燥工艺。结果 最佳条件为浸膏相对密度 1.15 g/mL，微波功率 8 kW，干燥时间 60 min，3 种成分含有量分别为 2.168、10.931、1.850 mg/g，含水量为 2.95%。结论 该方法稳定可行，可用于微波真空干燥肝宝胶囊浸膏。

关键词：肝宝胶囊浸膏；微波真空干燥；正交试验

中图分类号：R283.6

文献标志码：A

文章编号：1001-1528(2018)04-0840-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.04.014

Optimization of microwave vacuum drying technique for Ganbao Capsules extract

FAN Xing¹， YANG Cheng-zi²， WU Shu-ying²， HUANG De-fu^{1*}

(1. Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China; 2. Collage of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

KEY WORDS: Ganbao Capsules extract; microwave vacuum drying; orthogonal test

肝宝胶囊为福建医科大学孟超肝胆医院院内制剂，由青果、虎杖、谷芽、麦芽、莱菔子 5 味中药组成，适用于非酒精性脂肪肝及急、慢性肝炎之肝热积滞证^[1-2]，其疗效突出，服用安全。但由于浸膏量大、黏性强，需与辅料多次混合烘干后粉碎制粒，而且干燥时间长，导致整个生产周期长、效率低，随着用量增加已无法满足临床基本需求，因此高效干燥对其制备有重大意义。

微波真空干燥是微波加热和真空干燥相结合的复合干燥方式，具有干燥温度低、时间短、不影响产品质量、干燥产品膨胀松脆、易于粉碎、收率高等优点^[3-4]，已广泛应用于中医药领域^[5-7]。因此，本实验采用正交试验，选择芥子碱硫氰酸盐、虎杖苷、大黄素含有量及含水量作为评价指标，浸膏相对密度、微波功率、干燥时间作为影响因素，对肝宝胶囊浸膏微波真空干燥工艺进行优化。

1 材料

1.1 仪器 LC-20AT 型高效液相色谱仪（日本岛

津公司）；WBZ-25 型智能化静态微波真空干燥机（贵阳新奇微波工业有限责任公司）；KQ-250E 型超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；BAS224S-CW 型电子分析天平（北京赛多利斯天平有限公司）；DHG-9240 型电热恒温鼓风干燥箱（上海精宏实验设备有限公司）。

1.2 试药 芥子碱硫氰酸盐（批号 111702-200501）、虎杖苷（批号 111575-200502）、大黄素（批号 110756-200110）对照品购自中国食品药品检定研究院，含有量均 $\geq 98\%$ 。虎杖、谷芽、麦芽、莱菔子等中药饮片购自福建省药材有限公司，经福建中医药大学杨成梓教授鉴定为正品，均符合 2015 年版《中国药典》规定。甲醇、乙腈为色谱纯；其余试剂均为分析纯；水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 正交试验 在单因素试验基础上，以浸膏相对密度（A）、微波功率（B）、干燥时间（C）为影响因素，芥子碱硫氰酸盐、虎杖苷、大黄素含有量

收稿日期：2017-07-07

基金项目：福州市科技计划项目（2017-S-131-2）；福建省卫生计生青年科研课题（2017-2-61）

作者简介：范 兴（1987—），男，硕士，中药师，从事中药制剂与分析研究。Tel: 15806020326, E-mail: FXTCM2007@126.com

* 通信作者：黄德福（1975—），男，副主任药师，从事药物制剂研究。Tel: (0591) 88116143, E-mail: hdf8833@126.com

量及含水量为评价指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交表优化微波真空干燥工艺, 因素水平见表 1。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	因素		
	A 浸膏相对密度/(g·mL ⁻¹)	B 微波功率/kW	C 干燥时间/min
1	1.05	4	40
2	1.15	6	50
3	1.25	8	60

2.2 芥子碱硫氰酸盐、虎杖苷、大黄素含有量测定

2.2.1 色谱条件^[8-11] Platisil-C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.1% 磷酸, 梯度洗脱 (0 ~ 20 min, 15% 乙腈; 20 ~ 60 min, 15% → 35% 乙腈; 60 ~ 75 min, 35% → 65% 乙腈; 75 ~ 90 min, 65% → 70% 乙腈); 体积流量1.0 mL/min; 柱温30 °C; 检测波长300 nm; 进样量10 μL。

2.2.2 对照品溶液制备 精密称取各对照品适量, 置于棕色量瓶中, 甲醇配制成200、1320、211.2 μg/mL, 即得。

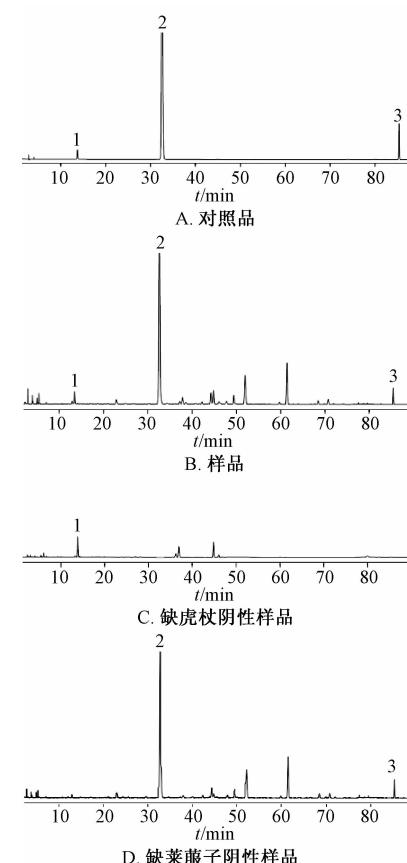
2.2.3 供试品溶液制备 精密称取干燥粉末约0.5 g, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入50 mL甲醇, 超声30 min (50 °C、250 W、40 kHz), 放冷, 甲醇补足减失的质量, 滤过, 取续滤液, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 即得。

2.2.4 阴性样品溶液制备 按处方组成比例与制备工艺及“2.2.3”项下方法, 分别制备不含虎杖、莱菔子的阴性样品溶液。

2.2.5 专属性试验 精密吸取对照品、样品、阴性样品溶液各10 μL, 在“2.2.1”项色谱条件下测定, 结果见图1。由图可知, 样品溶液与对照品在相应位置上有相同保留时间色谱峰, 阴性无干扰。

2.2.6 线性关系考察 精密吸取“2.2.2”项下对照品溶液0.15、0.40、0.65、0.90、1.15、1.40 mL, 置于10 mL棕色量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 摆匀, 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以进样量为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y)进行回归, 得回归方程分别为芥子碱硫氰酸盐 $Y = 11.498X - 10.195$ ($r = 0.9996$)、虎杖苷 $Y = 65.240X + 40.067$ ($r = 0.9950$)、大黄素 $Y = 28.367X + 702.63$ ($r = 0.9995$), 分别在30 ~ 280、198 ~ 1848、32 ~ 296 ng范围内呈良好的线性关系。

2.2.7 精密度试验 精密吸取同一份对照品溶液,



1. 芥子碱硫氰酸盐 2. 虎杖苷 3. 大黄素
1. sinapine thiocyanate 2. polydatin 3. emodin

图 1 各成分 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various constituents

在“2.2.1”项色谱条件下进样6次, 测得芥子碱硫氰酸盐、虎杖苷、大黄素峰面积RSD分别为0.3%、0.2%、0.3%, 表明仪器精密度良好。

2.2.8 稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下于0、2、4、8、12、24 h测定, 测得芥子碱硫氰酸盐、虎杖苷、大黄素峰面积RSD分别为0.7%、0.5%、0.8%, 表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.2.9 重复性试验 精密称定同一批干燥样品6份, 按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下测定, 测得芥子碱硫氰酸盐、虎杖苷、大黄素含有量RSD分别为1.3%、1.2%、1.5%, 表明该方法重复性良好。

2.2.10 加样回收率试验 精密称取含有量已知的同一批干燥样品9份, 每份0.25 g, 平均分为3组, 以80%、100%、120%水平精密加入对照品溶液: 芥子碱硫氰酸盐(0.20 g/L)4.3、5.4、6.5 mL, 虎杖苷(1.32 g/L)3.1、3.9、4.7 mL, 大黄素(0.2112 g/L)3.4、4.2、5.1 mL, 按

“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下测定，测得平均加样回收率分别为99.38%、99.34%、98.67%，RSD分别为1.32%、1.46%、1.03%。

2.2.11 含有量测定 取表1正交试验设计所得的样品，按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下测定，计算含有量。

2.3 含水量测定^[12] 按2015年版《中国药典》四部水分测定法项下第二法（烘干法）测定。

2.4 数据处理 采用SPSS 19.0软件，对正交试

验结果进行分析。

2.5 正交试验 选择芥子碱硫氰酸盐、虎杖苷、大黄素含有量及含水量作为评价指标，采用综合加权评分法进行处理，根据肝宝胶囊君臣佐使组方原则，设定综合评分=虎杖苷含有量/最高含有量×0.35×100+大黄素含有量/最高含有量×0.3×100+芥子碱硫氰酸盐含有量/最高含有量×0.2×100+(1-含水量/最高含水量)×0.15×100。结果见表2，方差分析见表3。

表2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

试验号	因素				指标				综合评分
	A	B	C	D	芥子碱硫氰酸盐/(mg·g ⁻¹)	虎杖苷/(mg·g ⁻¹)	大黄素/(mg·g ⁻¹)	含水量/%	
1	1	1	1	1	1.701	8.721	1.570	13.38	69.78
2	1	2	2	2	1.930	9.631	1.594	10.48	78.51
3	1	3	3	3	2.117	9.863	1.614	8.79	83.25
4	2	1	2	3	1.952	10.045	1.716	7.53	85.35
5	2	2	3	1	2.029	10.894	1.711	3.45	93.30
6	2	3	1	2	1.939	10.135	1.654	3.63	88.88
7	3	1	3	2	1.830	9.870	1.691	4.14	87.03
8	3	2	1	3	1.981	10.020	1.664	6.54	85.81
9	3	3	2	1	1.893	8.490	1.833	1.28	88.72
K_1	231.54	242.16	244.47	251.80					
K_2	267.53	257.62	252.58	254.42					
K_3	261.56	260.85	263.58	254.41					
R	35.99	18.69	19.11	2.62					

表3 方差分析

Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
A	248.013	2	124.007	163.207	<0.01
B	66.529	2	33.264	43.780	<0.05
C	61.329	2	30.665	40.358	<0.05
D(误差)	1.520	2	0.760	—	—

注: $F_{0.05}(2,2)=19$, $F_{0.01}(2,2)=99$

由此可知，各因素影响程度依次为A（浸膏相对密度）>C（干燥时间）>B（微波功率），其中因素A有极显著性影响($P<0.01$)，B、C有显著性影响($P<0.05$)，最终选择微波真空干燥最佳条件为 $A_2B_3C_3$ ，即浸膏相对密度1.15 g/mL，微

波功率8 kW，干燥时间60 min。

2.6 验证试验 取同一批浸膏3份，根据“2.5”项下最优工艺进行3批验证试验，结果见表4，可知该工艺稳定可行。

表4 验证试验结果(n=3)

Tab. 4 Results of verification tests (n=3)

试验号	芥子碱硫氰酸盐/(mg·g ⁻¹)	虎杖苷/(mg·g ⁻¹)	大黄素/(mg·g ⁻¹)	含水量/%	综合评分
1	2.131	10.899	1.819	3.26	96.26
2	2.173	10.983	1.896	3.03	98.45
3	2.201	10.911	1.835	2.55	98.02
平均值	2.168	10.931	1.850	2.95	97.58

3 讨论

3.1 色谱条件优化 本实验考察了乙腈-水、甲

醇-0.1%磷酸、乙腈-3%冰醋酸、乙腈-0.1%磷酸等组合，发现以乙腈-0.1%磷酸为流动相进行梯度

洗脱时分离效果最佳。各成分最大吸收波长分别为芥子碱硫氰酸盐 326 nm、虎杖苷 306 nm、大黄素 254 nm，综合考虑各吸收峰分离度、响应值、峰形，最终确定 300 nm 作为检测波长。

3.2 评价指标选择 肝宝胶囊由 5 味中药组成，根据制备工艺可知^[13]，青果与虎杖均为其君药，但前者在制粒阶段加入，故该制剂浸膏由虎杖、谷芽、麦芽、莱菔子制备而成。其中，君药虎杖具有利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰功效，所含的虎杖苷、大黄素是主要活性成分，能对非酒精性脂肪肝起到较好的改善作用^[14-15]，同时由于前者含有量高，故其权重系数最大，设定为 0.35，而后者设定为 0.3；佐使药莱菔子能消食除胀、降气化痰，使脾胃之机得以平衡协调，其主要有效成分为芥子碱硫氰酸盐，故其权重系数设定为 0.2；干膏含水量少则产品稳定性好，同时易打粉，不易互相黏连，但并非越低越好，还应保证有效成分含有量，故其权重系数最小，设定为 0.15。

3.3 干燥方法选择 前期预实验考察了热风循环烘箱干燥和喷雾干燥，发现前者干燥时间长，而且干燥产物为致密坚硬块状，打粉易黏连，而后者易发生粘壁现象，故两者均不适合。本实验采用微波真空干燥，该方法时间短，产品质量好，效率高，可大大缩短肝宝胶囊生产周期以满足临床供应需求。

参考文献：

- [1] 李丹，潘晨. 肝宝胶囊治疗脂肪肝的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18(6): 330-331, 334.

- [2] 高依卿, 潘晨, 孙墉, 等. 肝宝对脂肪性肝炎和慢性乙型肝炎合并脂肪性肝炎的治疗作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2003, 13(1): 15-16.
- [3] 梁新丽, 王光发, 廖正根, 等. 中药提取物的微波真空干燥工艺研究[J]. 中成药, 2010, 32(6): 946-949.
- [4] 刘利辉, 张永萍, 徐剑. 微波干燥技术在中药领域的研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(1): 89-91.
- [5] 王莹, 李页瑞, 刘雪松, 等. 赤芍浸膏微波真空低温干燥特性及动力学模型研究[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(12): 921-925.
- [6] 刘世琪, 董自亮, 肖礼娥. 降脂灵片微波真空干燥工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 8-11.
- [7] 李菁, 郑玉光, 潘红梅, 等. 微波真空干燥对金银花品质的影响[J]. 中药材, 2016, 39(5): 1032-1034.
- [8] 谢清春, 吕竹芬, 林世源, 等. 三子养亲汤中白芥子-莱菔子合并提取工艺的正交试验优化[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2164-2166.
- [9] 陈帅, 王慧竹, 薛健飞, 等. HPLC-DAD 法同时测定四季三黄丸中 9 种成分[J]. 中成药, 2016, 38(8): 1727-1731.
- [10] 李红伟, 王婷婷, 孟祥乐, 等. 响应面法优化炒南葶苈子配方颗粒提取工艺[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(24): 2831-2838.
- [11] 马赟, 王起文, 徐国华, 等. HPLC 法同时测定降脂颗粒中 5 种成分[J]. 中成药, 2017, 39(3): 532-535.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 104.
- [13] 孙墉, 高依卿, 郑秀奇. 肝宝胶囊的制备及临床疗效观察[J]. 医药产业资讯, 2005, 2(18): 58-59.
- [14] 陈剑明, 张声生, 吴震宇, 等. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝保护作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1188-1191, 1295.
- [15] 张征波, 薛博瑜. 大黄素对非酒精性脂肪肝小鼠肝脂质沉积的作用及机制[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2423-2425.