

黄连总生物碱原料药干燥方法的选择及其可压性分析

王秀敏^{1,2}, 叶金翠², 江蕾蕾², 张梦婕², 李晶晶¹, 石森林^{1*}

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310000; 2. 杭州医学院, 浙江 杭州 310000)

摘要: 目的 选择黄连总生物碱原料药的干燥方法, 并分析其可压性。方法 采用真空干燥、喷雾干燥、冷冻干燥3种方法, 以黄连总生物碱原料药的物理特性、粉体学特征、吸湿潮解性为评价指标, 并结合其含量变化情况, 综合评价筛选一种适合制剂(片剂)的干燥方法, 并进行可压性分析验证。结果 3种干燥方法所得原料药外观粒径差异较大, 以喷雾干燥所得粉体较均一, 粒径较小; 真空干燥所得粉体休止角最小, 差角最大, 川北方程中a值最小。在吸湿过程中, 以真空干燥所得粉体的吸湿速率最小, 临界相对湿度最大; 在抗张强度上, 以真空干燥所得粉体抗张强度最大, 更适合后期压片。结论 该方法准确稳定, 重复性好, 可用于黄连的质量控制。

关键词: 黄连; 总生物碱; 干燥方法; 粉体学特征; 吸湿性; 物理指纹图谱

中图分类号: R283.3

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2021)04-0976-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.04.027

Selection of drying method and analysis of compressibility for alkaloids from *Coptis chinensis*

WANG Xiu-min^{1,2}, YE Jin-cui², JIANG Lei-lei², ZHANG Meng-jie², LI Jing-jing¹, SHI Sen-lin^{1*}

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China; 2. Hangzhou Medical College, Hangzhou 310000, China)

KEY WORDS: *Coptis chinensis* Franch.; total alkaloids; drying method; powder characteristics; hygroscopicity; physical fingerprint

黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *Coptis dletoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *Coptis teeta* Wall 的干燥根茎, 具有清热燥湿、泻火解毒的功能^[1]。其有效成分为黄连总生物碱, 主要代表为小檗碱、巴马丁、黄连碱、药根碱、表小檗碱等^[2-3]。现代医学证明, 黄连总生物碱具有改善糖代谢、调节血脂、降低血压、抑菌抗炎、免疫调节、抗肿瘤等多种药理作用^[4-9]。

要获得理想的成方制剂, 原料药质量至关重要, 原料药的质量又在很大程度上取决于其干燥工艺。干燥方法不同不仅会影响其有效成分的含量, 还会造成其物理性质和粉体学性质的改变, 从而影响后续的制剂研究。本实验以黄连总生物碱原料药为研究对象, 以其物理性质、粉体学性能以及吸湿潮解性作为评价指标, 通过采用真空干燥、喷雾干燥、冷冻干燥这3种方法, 通过物理指纹图谱对其

可压性进行表征、分析、验证, 预测原料药粉末和固体制剂用辅料之间的压缩兼容性, 以期筛选一种适合黄连总生物碱制剂的干燥方法, 也为中药提取物干燥工艺的选择及中药制剂的开发提供一定的科学依据。

1 材料

1.1 仪器 BT-1000型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司); B-290喷雾干燥仪(瑞士Buchi公司); DZF6050型真空干燥箱(上海顿克仪器科技有限公司); JA2003N电子天平(上海精密仪器有限公司); XS105分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司); Avanti J-26XP高效离心机[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司]; BT-2001激光粒度分布仪(丹东市百特仪器有限公司); SU-8010场发射扫描电镜(日本Hitach公司); Agilent1200 series 高效液相色谱仪(美国Agilent

收稿日期: 2020-04-13

作者简介: 王秀敏(1990—), 女, 硕士, 研究实习员, 从事缓控释给药制剂研究。E-mail: 1763316934@qq.com

*通信作者: 石森林(1971—), 男, 教授, 从事中药缓控释给药制剂研究。E-mail: pjstone@163.com

公司)。

1.2 试剂与药物 黄连(浙江中医药大学饮片厂,产地四川,批号20171201),经浙江中医药大学资源鉴定教研室教师鉴定为正品。黄连总生物碱(实验室自制,批号分别为20180503、20180507、20180514、20180615);盐酸小檗碱(纯度98.38%,批号MUST-17110105)、盐酸药根碱(纯度94.00%,批号MUST-17110702)、盐酸巴马汀(纯度99.01%,批号MUST-17022604)、盐酸黄连碱(纯度99.99%,批号MUST-17061705)对照品,均购于成都曼思特生物科技有限公司;盐酸表小檗碱对照品(纯度98.0%,上海同田生物技术股份有限公司,批号18011831)。甲醇、乙腈为色谱纯(美国Tedia公司);其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 5种生物碱含量测定

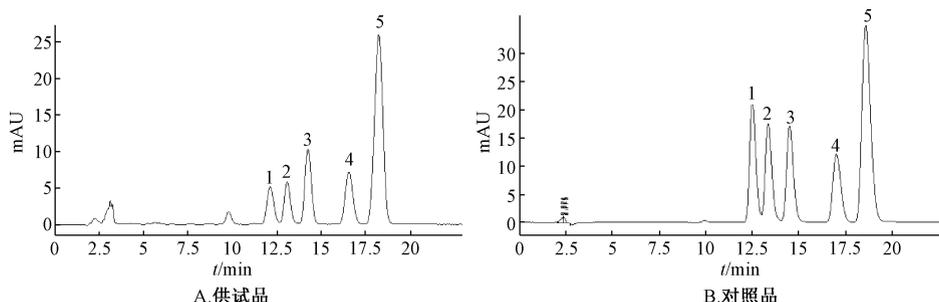
2.1.1 对照品溶液制备 精密称取对照品盐酸小

檗碱1.54 mg、盐酸巴马汀0.87 mg、盐酸黄连碱1.03 mg、盐酸表小檗碱0.73 mg、盐酸药根碱0.62 mg,甲醇溶解并定容至25 mL,0.22 μm微孔滤膜过滤,即得。

2.1.2 供试品溶液制备 黄连总生物碱原料药粉碎,过100目筛,精密称定约2 mg,置于50 mL量瓶中,甲醇溶解并定容至刻度,0.22 μm微孔滤膜过滤,即得。

2.1.3 色谱条件 Dikma C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相乙腈-0.05 mol/L磷酸二氢钾,磷酸调节pH至4.0;体积流量1.0 mL/min;检测波长345 nm;柱温40℃;进样量10 μL。

2.1.4 系统适应性试验 吸取适量对照品、供试品溶液,在“2.1.3”项色谱条件下进样分析。在该条件下,各成分均能达到基线分离,符合检测要求,见图1。



1. 药根碱 2. 表小檗碱 3. 黄连碱 4. 巴马汀 5. 小檗碱
1. jatrorrhizine 2. epiberberine 3. coptisine 4. palmatine 5. berberine

图1 各成分HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various constituents

2.1.5 线性关系考察 精密量取对照品溶液0.5、1、2、3、4、5 mL,置于10 mL量瓶中,甲醇定容至刻度,0.22 μm微孔滤膜过滤,在“2.1.3”项色谱条件下进样。以各成分质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)进行回归,结果见表1,表明各成分在各自范围内线性关系良好。

表1 各成分线性关系

Tab. 1 Linear relationships of various constituents

成分	回归方程	r	线性范围/(μg·mL ⁻¹)
小檗碱	Y=37.552X-3.796 2	0.999 8	3.08~30.08
巴马汀	Y=41.443X-4.961 8	0.999 5	1.74~12.20
黄连碱	Y=29.733X-3.627 1	0.999 8	2.06~20.60
表小檗碱	Y=32.729X-3.233 2	0.999 8	1.46~16.40
药根碱	Y=45.137X-2.022 0	0.999 8	1.24~12.40

2.1.6 精密度试验 取“2.1.1”项下对照品溶液适量,在“2.1.3”项色谱条件下连续进样6

次,测得小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱峰面积RSD分别为0.70%、0.73%、0.65%、0.67%、0.59%,表明仪器精密度良好。

2.1.7 稳定性试验 取“2.1.2”项下供试品溶液适量,室温分别放置0、2、4、6、8、12、24 h,在“2.1.3”项色谱条件下测定,测得小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱峰面积RSD分别为0.42%、0.93%、0.31%、0.30%、0.21%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.1.8 重复性试验 称取6份黄连总生物碱(批号20180913),按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,在“2.1.3”项色谱条件下进样,测得小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱的含量RSD分别为0.68%、1.05%、1.90%、0.93%、1.67%,表明该方法重复性良好。

2.1.9 加样回收率试验 称取各成分含量已知的定,加入不同体积对照品溶液,在“2.1.3”项色
黄连总生物碱粉末9份,每份约1.8 mg,精密称 谱条件下进样,计算回收率,结果见表2。

表2 各成分加样回收率试验结果 (n=9)

Tab. 2 Results of recovery tests for various constituents (n=9)

成分	取样量/mg	原有量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
小檗碱	1.88	0.64	0.52	1.15	98.73	99.67	1.45
	1.88	0.64	0.52	1.16	99.09		
	1.91	0.66	0.52	1.17	99.81		
	1.81	0.62	0.65	1.27	100.17		
	1.76	0.61	0.58	1.19	99.24		
	1.82	0.62	0.65	1.27	99.80		
	1.78	0.61	0.77	1.37	98.43		
	1.86	0.64	0.77	1.44	103.16		
	1.83	0.63	0.84	1.45	98.58		
巴马汀	1.88	0.12	0.17	0.29	95.11	96.94	2.20
	1.88	0.12	0.17	0.29	95.46		
	1.91	0.12	0.17	0.29	95.17		
	1.81	0.12	0.22	0.32	96.21		
	1.76	0.12	0.19	0.30	97.40		
	1.82	0.12	0.22	0.33	96.13		
	1.78	0.12	0.26	0.36	96.17		
	1.86	0.12	0.26	0.38	99.49		
	1.83	0.12	0.26	0.38	101.33		
黄连碱	1.88	0.21	0.22	0.44	102.77	99.71	3.37
	1.88	0.21	0.22	0.44	103.85		
	1.91	0.22	0.22	0.44	103.15		
	1.81	0.21	0.29	0.49	95.30		
	1.76	0.20	0.27	0.46	95.78		
	1.82	0.21	0.28	0.49	98.34		
	1.78	0.20	0.35	0.54	96.71		
	1.86	0.21	0.35	0.56	99.32		
	1.83	0.21	0.35	0.57	102.18		
表小檗碱碱	1.88	0.07	0.14	0.21	101.28	101.47	2.23
	1.88	0.07	0.14	0.21	102.82		
	1.91	0.07	0.14	0.21	101.46		
	1.81	0.07	0.17	0.24	102.14		
	1.76	0.07	0.17	0.23	96.54		
	1.82	0.07	0.17	0.24	101.75		
	1.78	0.07	0.21	0.28	102.38		
	1.86	0.07	0.21	0.29	104.81		
	1.83	0.07	0.21	0.27	100.00		
药根碱	1.88	0.06	0.11	0.17	98.34	99.40	2.11
	1.88	0.06	0.11	0.17	99.20		
	1.91	0.06	0.11	0.17	98.95		
	1.81	0.06	0.14	0.2	99.00		
	1.76	0.06	0.14	0.19	96.08		
	1.82	0.06	0.14	0.2	99.17		
	1.78	0.06	0.17	0.23	98.62		
	1.86	0.06	0.17	0.23	101.91		
	1.83	0.06	0.17	0.23	103.36		

2.2 干燥方法选择

2.2.1 原料药制备 根据实验室前期确定的方法,采用微波辅助乙醇回流提取黄连总生物碱,并参考

文献[9]进行树脂前处理,将处理好的D101树脂湿法1:9装柱,1.2倍柱体积,0.25 g生药/mL黄连提取液以2 BV/h上样,2 BV纯水以2 BV/h

除杂, 2 BV 60% 乙醇以 2 BV/h 洗脱, 收集洗脱液, 旋转蒸发仪上 60 °C 浓缩至黏稠状, 将其置于蒸发皿中, 进行干燥, 即得。

2.2.2 干燥 按“2.2.1”项下方法制备黄连总生物碱洗脱液, 置于旋转蒸发仪中, 60 °C 浓缩至黏稠状, 将其置于蒸发皿中, 分别于 60 °C 真空干燥 24 h、-50 °C 冷冻干燥 24 h、以入口温度 180 °C

表 3 干燥方法对生物碱含量的影响 (% , $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 3 Effect of drying method on alkaloid content (% , $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

干燥方法	小檗碱	巴马汀	黄连碱	表小檗碱	药根碱
真空干燥	36.27±1.61	7.03±0.31	10.76±0.42	4.41±0.13	3.37±0.11
冷冻干燥	36.05±0.51	6.99±0.10	11.30±0.12	4.42±0.04	3.29±0.04
喷雾干燥	37.27±0.68	7.27±0.14	11.61±0.18	4.55±0.05	3.42±0.04

2.2.4 外观形态 通过扫描电子显微镜观察比较 3 种干燥方法所得黄连总生物碱的外观和表面形态, 结果见图 2。由此可知, 喷雾干燥、真空干燥、冷冻干燥所得粉体大小差异较大, 真空干燥与冷冻干燥所得粉体差异不明显, 喷雾干燥所得粉粒较圆整, 大小较均一。

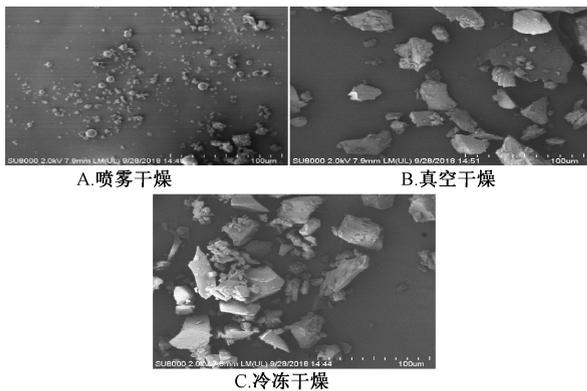


图 2 黄连总生物碱扫描电镜图 (100 µm)

Fig. 2 Scanning electron micrograph images of alkaloids from *C. chinensis* (100 µm)

2.2.5 粒径考察 取不同干燥方法所得黄连总生物碱 (原料药) 约 1 g, 过 100 目筛, 将其置于激光粒度分布仪 (干法) 中测量粒径, 结果见表 4。

表 4 不同干燥方法所得黄连总生物碱粉末粒径

Tab. 4 Particle sizes of total alkaloids powder from *C. chinensis* obtained by different drying methods

干燥方法	粒径/µm	
	D_{50}	D_{90}
真空干燥	63.87	165.4
冷冻干燥	73.82	183.7
喷雾干燥	4.01	9.06

2.2.6 粉体学特征考察

2.2.6.1 休止角 (α) 取适量黄连总生物碱粉

喷雾干燥, 一式 3 份^[10]。

2.2.3 含量测定 精密称取不同干燥方式获得的黄连总生物碱约 2 mg, 甲醇溶解并定容至 50 mL 量瓶中, 滤膜过滤, 在“2.1.3”项色谱条件下进行测定, 结果见表 3, 表明不同干燥方式所得黄连总生物碱中 5 种成分含量差异不明显。

末, 将其从一定高度的漏斗中自然下落, 求所形成的圆锥和水平板间的角度 θ 。粉末在圆盘上形成堆集体半径为 r , 高度为 h , 则 $\tan\theta = h/r$, 重复测定 3 次, 取平均值, 结果见表 5。

2.2.6.2 崩溃角 (θ_f)、差角 (θ_d) 测定休止角后, 提起振子至卡销处, 使其自由落下, 当振子落到底部时振动, 使平台上堆积的圆锥体样品表面塌陷下落, 重复操作 3 次, 用量角器量 3 个不同位置上的角度, 求其平均值即为崩溃角 θ_f , 结果见表 5 (差角 θ_d 是休止角和崩溃角之差, 即 $\theta_d = \theta_r - \theta_f$)。

表 5 干燥方法对黄连总生物碱的粉体学影响 (% , $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 5 Effects of drying method on total alkaloids powder from *C. chinensis* (% , $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

干燥方法	休止角/(°)	崩溃角/(°)	差角/(°)
真空干燥	35.17±0.17	28.10±0.50	7.63±0.30
喷雾干燥	35.22±0.32	29.12±0.42	6.10±0.10
冷冻干燥	36.79±0.20	29.61±0.30	7.18±0.12

2.2.6.3 卡氏指数 取精密称定的 100 mL 量筒, 将待测物均匀由漏斗流入其中, 精确称定质量, 计算松装密度 (ρ_b); 采用轻敲法使量筒中的物质处于最紧实状态, 记录体积, 计算振实密度 (ρ_t), 重复测定 3 次, 结果见表 6。卡氏指数 (C_p) 计算公式为 $C_p = (1 - \rho_b/\rho_t) \times 100\%$, 豪斯纳比率 (HR) 计算公式为 $HR = \rho_t/\rho_b$, 颗粒间空隙率 (ε) 计算公式为 $\varepsilon = [(\rho_t - \rho_b) / (\rho_t \times \rho_b)] \times 100\%$ 。

2.2.6.4 川北方程 参考文献 [11], 取黄连总生物碱原料药适量, 将其灌入量筒中, 敲击量筒, 每 50 次记录体积, 直到体积没有明显改变, 重复测定 3 次, 根据公式 $(n/c) = (1/ab) + (n/a)$, 以 n/c 对 n 作图, 根据直线斜率求得 a 和 b , 结果见表 7。

表6 干燥方法对黄连总生物碱卡氏指数的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Tab. 6 Effect of drying method on the cardinal index of total alkaloids powder from *C. chinensis* ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

干燥方法	松装密度/ ($g\cdot cm^{-3}$)	振实密度/ ($g\cdot cm^{-3}$)	$C_p/\%$	HR	ϵ
真空干燥	0.23±0.01	0.32±0.01	27.18	1.39	1.22
喷雾干燥	0.12±0.04	0.16±0.05	26.47	1.33	2.08
冷冻干燥	0.12±0.00	0.17±0.01	28.66	1.42	2.45

表7 干燥方法对黄连总生物碱川北方程的影响

Tab. 7 Effect of drying method on the North Sichuan equation of total alkaloids from *C. chinensis*

干燥方法	a	b	r
真空干燥	0.58	0.02	0.999 9
冷冻干燥	1.01	0.02	0.999 9
喷雾干燥	1.37	0.02	0.999 9

流动性与密度及表面形态相关,密度越大,表面越光滑接近于球形,休止角越小,流动性越好。卡氏指数大则可压性好,反之则流动性好,在15%~20%为佳。川北方程中,常量 a 表示敲击次数为无穷大时相对体积减少分数, a 越小,流动性越好; b 表示通过敲击获得的表观填充速率, b 越大,填充性能越好。

不同干燥方法所得黄连总生物碱原料药的休止角均小于 40° ,真空干燥<喷雾干燥<冷冻干燥;差角,真空干燥>冷冻干燥>喷雾干燥;卡氏指数均<30%,喷雾干燥<真空干燥<冷冻干燥;川北方

程 a 值,真空干燥<冷冻干燥<喷雾干燥。3种不同干燥方法所得的黄连总生物碱原料药可压性能差异较小,流动性方面以真空干燥较好,更适合压片。

2.2.7 吸湿潮解性研究

2.2.7.1 含水量 (MC) 取黄连总生物碱约 0.5 g,于水分测定仪中进行测定,记录失重率,即为含水量,结果见表 8。

表8 黄连总生物碱水分测定结果 ($\%, \bar{x}\pm s$)

Tab. 8 Moisture determination results of total alkaloids from *C. chinensis* ($\%, \bar{x}\pm s$)

干燥方法	含水量
真空干燥	3.48±0.20
冷冻干燥	2.43±0.01
喷雾干燥	2.58±0.21

2.2.7.2 吸湿特性参数 (H) 参考文献 [12],取干燥具塞玻璃称量瓶,置药物稳定性试验箱 ($25^\circ C$,相对湿度 75%) 中至恒定质量,精密称定质量 (m_1)。取干燥至恒定质量的粉末适量,平铺于上述称量瓶中,厚度约为 1 mm,精密称定质量 (m_2)。将称量瓶口敞开,并与瓶盖同置于上述恒温条件下,分别于各个时间点精密称定质量 (m_t),吸湿达到平衡的质量记为 $m_{平衡}$,计算吸湿增重和吸湿性 H ,并绘制吸湿曲线,吸湿增重 = $[(m_t - m_2) / (m_2 - m_1)] \times 100\%$ 、 $H = [(m_{平衡} - m_2) / (m_2 - m_1)] \times 100\%$ 。结果见图 3、表 9。

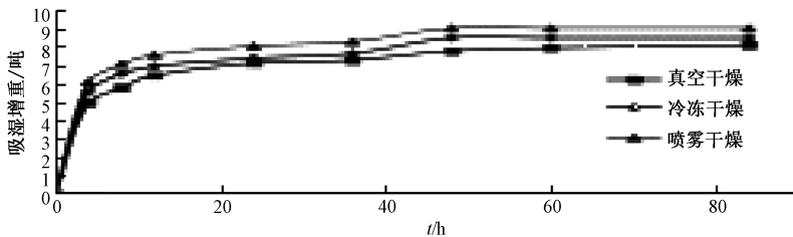


图3 黄连总生物碱的吸湿增重曲线

Fig. 3 Hygroscopic weight gain curves for total alkaloids from *C. chinensis*

表9 黄连总生物碱吸湿方程

Tab. 9 Hygroscopic equations of total alkaloids from *C. chinensis*

干燥方法	吸湿方程	r'	吸湿速度方程/($g\cdot h^{-1}$)	初始速率/($g\cdot h^{-1}$)	吸湿性
喷雾干燥	$y = -0.000 65t^2 + 0.0815t + 6.45$	-0.000 13	$r = -0.000 13t + 0.081 5$	0.08	8.47
冷冻干燥	$y = -0.000 41t^2 + 0.065t + 6.05$	-0.000 82	$r = -0.000 82t + 0.065 0$	0.07	9.00
真空干燥	$y = -0.000 26t^2 + 0.045t + 6.17$	-0.000 52	$r = -0.000 52t + 0.045 0$	0.04	8.10

注: y 为吸湿率, t 为时间, r' 为吸湿加速度, r 为吸湿速度。

对各样品的吸湿时间曲线数据二项式回归处理,得到方程 $y = at^2 + bt + c$,求导 $r = d_w/d_t = 2at + b$ 。由公式可知吸湿速度也是不断变化的,再对上述吸湿速度方程求一阶导,得到加速度方程 $r' = d_r/d_t =$

$2a$ 。当 $t=0$ 时,吸湿的初始速度为 $r_0 = b$;当达到吸湿平衡时,吸湿速度为 0,则达到吸湿平衡的时间 $t' = -b/2$ 。

2.2.7.3 相对临界湿度 分别精密称取真空干燥、

冷冻干燥、喷雾干燥所得原料药各约 0.5 g，进行脱湿平衡，精密称定质量后置于盛有氯化镁、碳酸钾、溴化钠、碘化钾、氯化钠、溴化钾、氯化钾和硝酸钾 8 种过饱和盐溶液的干燥器中，于恒温培养

箱中 25 °C 保存 5 d，定时称量，计算吸湿率，见图 4。以平衡吸湿率为纵坐标，相对湿度为横坐标作图，分别对曲线两端作切线，切线交点所对应的横坐标即为黄连总生物碱的临界相对湿度。

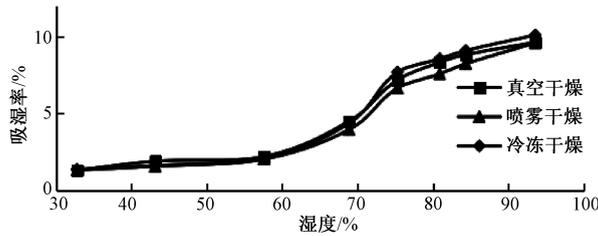


图 4 黄连总生物碱的吸湿平衡曲线 (25 °C)

Fig. 4 Hygroscopic equilibrium curves for alkaloids from *C. chinensis* (25 °C)

由此可知，3 种干燥方法所得黄连总生物碱原料药含水量差异不明显，真空干燥 > 喷雾干燥 > 冷冻干燥；在吸湿过程中所得粉体的吸湿速率，真空干燥 < 喷雾干燥 < 冷冻干燥；临界相对湿度，喷雾干燥 (77%) < 冷冻干燥 (78%) < 真空干燥 (80%)。综上所述，真空干燥所得黄连总生物碱原料药的吸湿速率相对较低，临界相对湿度相对较大，吸湿性能较弱，更适合制剂。

2.2.8.1 粉体物理质量指标的标准化转换 根据粉末的物理特性，将其粉体学性质归纳为堆积性、流动性、稳定性和可压性 4 个方面，作为黄连总生物碱原料药物理指纹谱的一级指标。将 8 个物理指标参数构成物理指纹谱的二级指标，其中 ρ_b 和 ρ_t 表征堆积性， α 和 HR 表征流动性， MC 和 H 表征稳定性， ε 和 C_p 表征可压性。参考相关文献和标准 [13-15]，将黄连总生物碱原料药的 8 个物理指标转化至 0~10 之间，见表 10~11。

2.2.8 物理指纹图谱及可压性

表 10 粉体物理性质数值范围及转换方式

Tab. 10 Numerical ranges of powder physical properties and conversion methods

一级指标	二级指标	单位	数值范围(a)	转化公式
堆积性	ρ_b	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	10a
	ρ_t	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	10a
流动性	α	°	60~0	10-(a/6)
	HR	—	3~0	5a-5
稳定性	MC	%	10~0	10-a
	H	%	20~0	10-(a/2)
可压性	ε	—	0~2.5	10a/2.5
	C_p	%	50~0	(50-a)/5

表 11 黄连总生物碱相关物理参数与转化值 (n=3)

Tab. 11 Related physical parameters and conversion values of alkaloids from *C. chinensis* (n=3)

一级指标	二级指标	单位	实验值			转化值		
			真空干燥	冷冻干燥	喷雾干燥	真空干燥	冷冻干燥	喷雾干燥
堆积性	ρ_b	$g \cdot mL^{-1}$	0.23	0.12	0.12	2.30	1.20	1.20
	ρ_t	$g \cdot mL^{-1}$	0.32	0.17	0.16	3.20	1.70	1.60
流动性	α	°	35.17	36.79	35.22	4.14	3.87	4.13
	HR	—	1.39	1.42	1.33	1.95	2.10	1.65
稳定性	MC	%	3.48	2.43	2.58	6.52	7.57	7.42
	H	%	8.10	8.47	9.00	5.95	5.76	5.50
可压性	ε	—	1.22	2.45	2.08	4.88	9.80	8.32
	C_p	%	27.18	28.66	26.47	4.56	4.27	4.71

2.2.8.2 粉体学性质分析及物理指纹谱评价 通过雷达图可以定量直观展示黄连总生物碱原料药物理指纹图谱,见图5。3种干燥方法所得粉体的堆积性、流动性、稳定性和可压性指标平均值分别为2.75、3.05、6.24、4.72(真空干燥),1.45、2.99、6.67、7.04(冷冻干燥),1.40、2.89、6.46、6.52(喷雾干燥),即3种干燥方法堆积性能和流动性能均欠佳(指标平均值<5),稳定性和

可压性均较好(指标平均值>5),压片前需加入适宜的辅料。3种干燥方法所得粉体的雷达图在直观上难以判断,而通过计算物理指纹谱的相似度,可以从整体上比较不同干燥方法所得原料药的相似度^[16]。结果表明,不同干燥方法下原料药粉体学性质存在差异,喷雾干燥与冷冻干燥的相似度为88.2%,与真空干燥的相似度为36.6%,而冷冻干燥与喷雾干燥的相似度为30.3%。

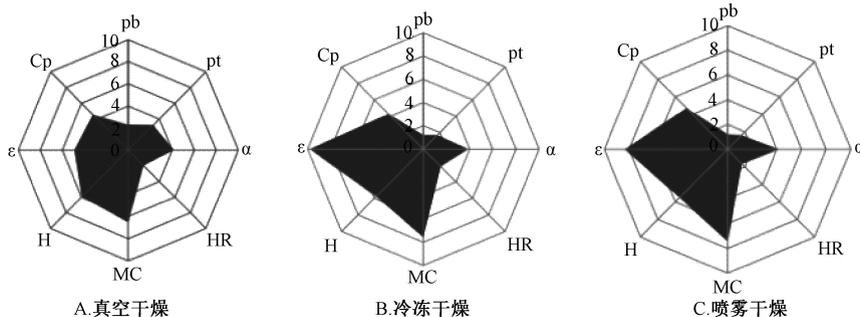


图5 不同干燥方法黄连总生物碱原料药物理指纹图谱

Fig. 5 Physical fingerprints of alkaloids from *C. chinensis* by different drying methods

2.2.8.3 可压性分析 基于不同干燥方法所得黄连总生物碱原料药物理指纹谱8个二级物理指标的半径值(半径为10),求出参数指数(index of parameter, IP)、参数轮廓指数(index of parametric profile, IPP)、良好可压指数(index of good compression, IGC)等指标,以评价粉末是否适合直接压片,并推测其片剂成型性。具体公式为 $IP = P \geq 5 / PA$,其中 $P \geq 5$ 为二级物理性质指标参数 ≥ 5 的数量,PA为全部物理属性的数量; $IGC = IPP \times k$,IPP为粉体所有物理指标参数的平均值,k为可靠性因子(多边形面积/圆面积)。

本研究构建的物理指纹图谱共采用8个物理指标值,k为0.900。不同干燥方法所得黄连总生物碱原料药可压性存在差异,真空干燥, $IP = 0.125$ 、 $IPP = 4.19$ 、 $IGC = 3.77$;冷冻干燥, $IP = 0.375$ 、 $IPP = 4.53$ 、 $IGC = 4.08$;喷雾干燥, $IP = 0.375$ 、 $IPP = 4.32$ 、 $IGC = 3.89$,3种干燥方法的IP均<0.5,IPP和IGC均<5,表明流动性和可压性不理想,需加相应辅料进行进一步改善。

2.2.8.4 可行性验证 本实验采用了粉末直接压片来直观反映中药提取物的压缩成型性^[17]。分别取3种干燥方法所得提取物,于单冲压片机在相同压力下压成平面片剂,采用硬度测定仪测定放置一段时间后片剂的硬度,并计算片剂抗张强度 σ ($2f_c / \pi hd$),其中 f_c 为硬度(N),d为片径

(mm),h为片厚(mm), σ_T 为抗张强度(MPa),结果见表12,可知以真空干燥所得的原料药可压性最合适。

表12 黄连总生物碱抗张强度($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 12 Tensile strengths of alkaloids from *C. chinensis* ($\bar{x} \pm s, n=3$)

干燥方法	抗张强度
真空干燥	0.19±0.04
冷冻干燥	0.12±0.02
喷雾干燥	0.10±0.02

3 讨论

中药原料药的干燥过程中存在一系列复杂的化学变化,其中涉及到药物各成分间的相互作用及物料稳定性的改变等,不仅会影响原料药的粉体学、吸湿潮解性等一系列的物理特性,也会影响其化学性质的变化,进而影响后续的制剂工序,最终影响临床疗效。

人用药品注册技术国际协调会(ICH)在2009年出台的文件中提出了“质量源于设计(quality by design, QbD)”的概念,强调对产品和工艺的理解,以及制剂原料物理属性、工艺、成品质量之间的关系。张毅等^[18]根据粉末关键质量属性,提出建立提取物粉末物理指纹图谱,用以评价提取物原料的质量一致性,并帮助理解其物理质量属性对制剂成型性的影响,有助于QbD在制剂研发和生

产中的应用。

本实验以黄连总生物碱原料药为研究对象,对
不同干燥方法所得原料药进行评价,并采用物理指
纹图谱对其可压性进行分析验证,以期为中药提取
物干燥方法的选择提供一定的参考。本实验考察了
3种干燥方法,冷冻干燥所得粉末较疏松、易粘连
且不利于大批量制备;喷雾干燥所得粉末粒径较小
且均一,但比表面积大,使其易吸湿,且流动性相
对欠缺,不利于后续制剂的成型工艺;真空干燥所
得粉末易粉碎、成本低、制备简易且流动性、成型
性、吸湿性均相对较好,更适合后续的制剂研究。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[2] 王 影, 刘文娟, 崔 瑛. 黄连现代研究进展[J]. 中医学报, 2014, 29(11): 1642-1645.

[3] 张纯刚, 唐静雅, 于琛琛, 等. 黄连五种主要生物碱的提取纯化及含量测定[J]. 中国现代中药, 2018, 20(9): 1146-1149; 1156.

[4] 马国琴, 刘东玲. 黄连药理研究进展[J]. 甘肃农业, 2019(10): 97-99.

[5] 胡诚毅, 莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 213-219.

[6] Choi Y Y, Kim M H, Cho I H, et al. Inhibitory effect of *Coptis chinensis* on inflammation in LPS-induced endotoxemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(2): 506-512.

[7] Li Y J, Wang B M, Liu C. et al. Inhibiting c-Jun N-terminal kinase (JNK) -mediated apoptotic signaling pathway in PC12 cells by a polysaccharide (CCP) from *Coptis chinensis* against

Amyloid- β ($A\beta$) -induced neurotoxicity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 134(5): 565-574.

[8] Lin Y, Guo H C, Kuang Y, et al. Ache inhibitory alkaloids from *Coptis chinensis* [J]. *Fitoterapia*, 2020, 141: 104464.

[9] 张 英, 李卫民, 高 英. 大孔树脂分离纯化黄连总生物碱型号的筛选[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(1): 49-52.

[10] 吕子明, 于向红, 陈 凯, 等. 正交试验法优选黄连浸膏的喷雾干燥工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 10-12.

[11] 高 松, 胡容峰, 白中稳, 等. 球晶技术制备可直压乙基纤维素的粉体学性能评价[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(10): 905-908; 918.

[12] 张淑丹, 高建德, 宋 萍, 等. 不同药用辅料对枸杞颗粒吸湿性及成型性的影响[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1406-1410.

[13] 李延年, 伍振峰, 尚 悦, 等. 基于浸膏物理指纹谱评价不同干燥方式对浸膏粉体性质的影响[J]. 中草药, 2018, 49(10): 2372-2377.

[14] 李鹏程, 刘 涛, 张文文, 等. 基于 QbD 理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1576-1582.

[15] 刘 涛, 付春梅, 唐 玉, 等. 不同干燥方式对桑枝提取物物理指纹图谱及其总黄酮含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 34-38.

[16] 关洪月, 李 林, 刘 晓, 等. 中药指纹图谱相似度计算方法探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 282-287.

[17] 张 萍, 付建华, 梁新丽, 等. 不同干燥方式对中药提取物粉体学性质的影响[J]. 江西医药, 2014, 49(12): 1394-1396.

[18] 张 毅, 徐 冰, 孙 飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2221-2227.