

多指标测定和物理指纹图谱评价冰硼痔疮栓浸膏粉干燥工艺

王 玉, 李 希*, 冯建安, 黄 嫣, 毛 红, 赵 强
(四川省中医药科学院中医研究所, 四川 成都 610031)

摘要: **目的** 考察干燥工艺对冰硼痔疮栓浸膏粉成分含量和粉体物理性质的影响。**方法** 采用常压干燥、减压干燥和喷雾干燥对冰硼痔疮栓浸膏进行干燥, 通过测定 β 、 β' -二甲基丙烯酰阿卡宁、大黄酚、大黄素甲醚、大黄酸、芦荟大黄素、盐酸小檗碱、盐酸黄柏碱成分含量; 构建冰硼痔疮栓浸膏粉物理指纹图谱并计算相似度, 比较不同干燥方式对冰硼痔疮栓浸膏粉成分和物理性质的影响。**结果** 喷雾干燥后浸膏粉各有效成分含量均高于常压干燥和减压干燥, 常压干燥和喷雾干燥后浸膏粉物理指纹图谱相似度在 80% 以上。**结论** 喷雾干燥所得冰硼痔疮栓浸膏粉有效成分含量较高, 不同干燥方式对冰硼痔疮栓浸膏粉物理指纹图谱有一定影响。

关键词: 冰硼痔疮栓; 物理指纹图谱; 干燥工艺; 含量测定

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)11-3632-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.11.040

中药浸膏粉是中药制剂生产过程中的重要中间体, 其物理性质直接影响贮存、混合、制剂等工艺, 影响产品质量^[1-2]。浸膏的干燥是制剂生产中常见的工序, 中药浸膏干燥方式主要有常压干燥、减压干燥、喷雾干燥等^[2-5]。物理指纹图谱是综合评价粉体学性质及质量的方法, 以堆积性、均一性、流动性、可压性和稳定性等为关键物理性质, 用于评价同类型粉末不同批次间的物理性质对制剂成型性的影响^[6-9]。

冰硼痔疮栓由大黄、黄连、黄柏、紫草等中药组成, 具有消炎止痛、生肌止血之功, 能够缓解各期痔疮疼痛和出血, 调节微循环, 促进毛细血管新生, 促进创面修复, 方中大黄酚、大黄酸、大黄素甲醚、芦荟大黄素有收敛、止血之功, 盐酸小檗碱有抑菌作用, 盐酸黄柏碱有抗病原微生物的作用, β 、 β' -二甲基丙烯酰阿卡宁具有抗菌、抗炎、促进伤口愈合的作用^[10]。本研究采用多指标含量测定和粉体物理指纹图谱方法, 考察干燥工艺对冰硼痔疮栓浸膏粉的影响, 以期为其干燥方法选择和制剂成型工艺提供指导和依据。

1 材料

Waters e2695 高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); BT-125D 分析天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; BH-15 电子天平 (启东友铭衡器有限公司); GZX-9070MBE 电热鼓风干燥箱 (上海博讯实业有限公司医疗设备厂); KQ-300DE 数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); 电热恒温水浴锅 (北京市永光明医疗仪器有限公司)。

黄连、黄柏、大黄、地榆、苦参、紫草、甘草、炉甘

石均购于四川省中药饮片有限责任公司, 经四川省中医药科学院中医研究所谢守德主任中药师鉴定为正品。 β 、 β' -二甲基丙烯酰阿卡宁 (批号 111689-201504, 纯度 98.0%)、大黄酚 (批号 110796-201621, 纯度 99.2%)、大黄素甲醚 (批号 110758-201616, 纯度 99.0%)、大黄酸 (批号 110757-201607, 纯度 99.3%)、芦荟大黄素 (批号 110795-201710, 纯度 98.3%)、盐酸小檗碱 (批号 110713-201814, 纯度 86.7%)、盐酸黄柏碱对照品 (批号 111895-201805, 纯度 94.9%) 对照品均购于中国食品药品检定研究院。乙腈为色谱纯; 其余均为分析纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 冰硼痔疮栓浸膏粉制备 按处方比例称取大黄、黄柏、黄连、地榆、苦参, 加 8 倍量 70% 乙醇提取 2 次, 每次 1 h, 回收乙醇, 浓缩至稠膏, 加紫草、甘草、炉甘石细粉, 60 ℃ 干燥, 粉碎, 过筛, 即得冰硼痔疮栓常压干燥浸膏粉; 减压干燥为 60 ℃ 减压干燥, 粉碎, 过筛, 即得冰硼痔疮栓减压干燥浸膏粉; 喷雾干燥为进风温度 120 ℃, 提取液相对密度 1.06, 即得冰硼痔疮栓喷雾干燥浸膏粉^[11-13]。

2.2 多指标含量测定

2.2.1 色谱条件 Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×150 mm, 4 μ m); 流动相甲醇 (A) -0.1% 磷酸 (每 100 mL 加 0.05 g 十二烷基磺酸钠) (B), 梯度洗脱 (0~30 min, 28%~40% A; 30~50 min, 40%~60% A; 50~60 min, 60%~90% A; 60~65 min, 90% A); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 ℃^[14-18]; 检测波长 254 nm。

收稿日期: 2021-05-29

基金项目: 中央引导地方科技发展专项项目 (2018TZYD0003); 四川省中医药管理局科学技术研究专项项目 (2018YY009); 四川省科研院所成果转化项目 (2019JDZH0035)

作者简介: 王 玉 (1991—), 女, 硕士, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: 272429134@qq.com

* **通信作者:** 李 希 (1969—), 女, 教授, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: 1836820767@qq.com

2.2.2 溶液制备 对照品溶液：精密称取 β ， β' -二甲基丙烯酸阿卡宁、大黄酚、大黄素甲醚、大黄酸、芦荟大黄素、盐酸小檗碱、盐酸黄柏碱对照品适量，加甲醇制成每 1 mL 分别含 187.082、55.254、65.538、50.047、47.086、448.066、56.750 μg 的贮备液，分别量取 1 mL，置于 10 mL 量瓶中，甲醇定容，摇匀，即得。供试品溶液：取浸膏粉约 0.02 g，精密称定，置于具塞锥形瓶中，加 10 mL 甲醇，密塞，称定质量，超声处理 20 min，取出，放冷，甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。阴性样品溶液：按处方比例及工艺分别制备缺黄连和黄柏、缺紫草、缺大黄的阴性样品，按上述供试品溶液制备方法制备，即得。

2.2.3 方法学考察 专属性试验：分别精密吸取对照品、供试品、阴性样品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样，色谱图如图 1。

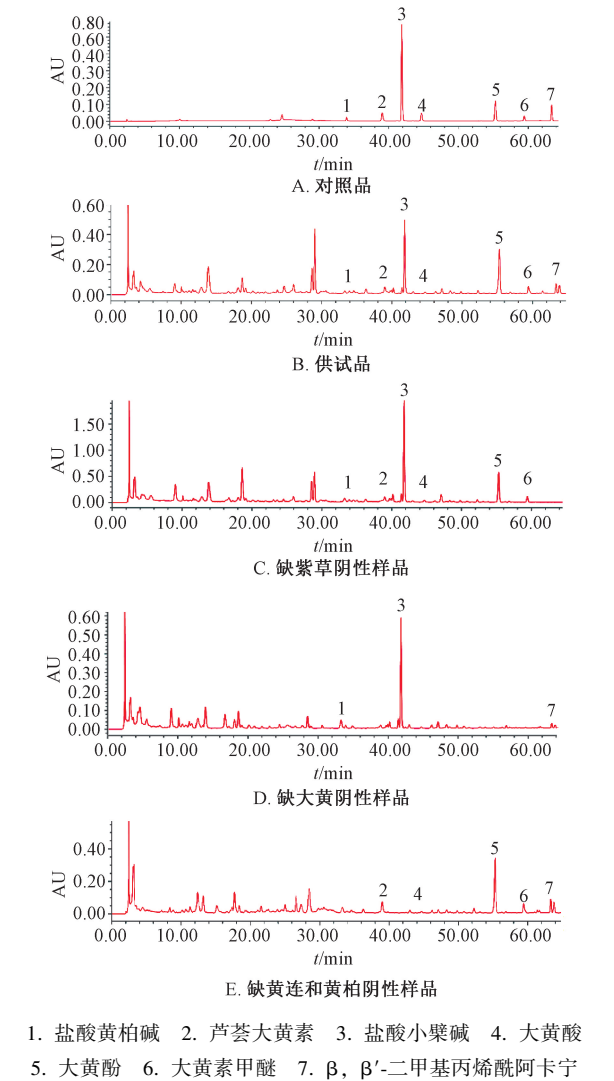


图 1 各成分 HPLC 色谱图

线性关系考察：分别精密吸取对照品溶液 1、2、4、6、8 mL，置于 10 mL 量瓶中，甲醇定容，摇匀，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以各成分浓度 (X) 为

横坐标，以峰面积 (Y) 为纵坐标进行回归，结果见表 1。

表 1 各成分线性关系

成分	回归方程	r	线性范围/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
盐酸黄柏碱	$Y=3\,641.4X+35.047$	0.999 8	0.567 5~5.675 0
芦荟大黄素	$Y=12\,605X+323.52$	0.999 8	0.470 9~4.708 6
盐酸小檗碱	$Y=130\,295X-10\,950$	0.999 7	4.480 7~44.806 6
大黄酸	$Y=11\,659X-595.17$	0.999 2	0.500 5~5.004 7
大黄酚	$Y=27\,170X+1\,045.4$	0.999 8	0.552 5~5.525 4
大黄素甲醚	$Y=5\,121.5X+273.46$	0.999 7	0.655 4~6.553 8
β ， β' -二甲基 丙烯酸阿卡宁	$Y=6\,895.8X+1\,699.1$	0.999 1	1.870 8~18.708 2

精密度试验：精密吸取对照品溶液 10 μL ，在“2.2.1”项色谱条件下连续进样 6 次，测得盐酸黄柏碱、芦荟大黄素、盐酸小檗碱、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚、 β ， β' -二甲基丙烯酸阿卡宁峰面积 RSD 分别为 1.26%、0.57%、0.29%、1.25%、0.42%、1.23%、0.44%，表明仪器精密度良好。

重复性试验：按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样，测得盐酸黄柏碱、芦荟大黄素、盐酸小檗碱、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚、 β ， β' -二甲基丙烯酸阿卡宁峰面积 RSD 分别为 1.78%、0.94%、1.86%、1.19%、0.26%、0.78%、0.32%，表明该方法重复性良好。

稳定性试验：分别取同一份供对照品、供试品溶液，分别于 0、2、4、8、12、24 h 按“2.2.1”项色谱条件进样，测得盐酸黄柏碱、芦荟大黄素、盐酸小檗碱、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚、 β ， β' -二甲基丙烯酸阿卡宁对照品峰面积 RSD 分别为 0.96%、0.39%、0.45%、0.39%、0.47%、1.85%、0.71%，供试品峰面积 RSD 分别为 0.71%、0.62%、1.69%、1.07%、0.28%、1.76%、0.88%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

加样回收率试验：取已知含量的本品 6 份，每份 0.02 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入对照品溶液 1 mL，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，盐酸黄柏碱、芦荟大黄素、盐酸小檗碱、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚、 β ， β' -二甲基丙烯酸阿卡宁平均加样回收率分别为 99.85%、99.45%、100.48%、98.90%、99.06%、102.86%、98.71%，RSD 分别为 2.99%、2.76%、2.64%、2.43%、2.59%、2.34%、2.01%。

2.2.4 不同干燥方法含量测定 取不同干燥方法的样品各 3 批，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，计算含量，结果见表 2。由此可知，喷雾干燥所得样品指标成分含量均较高，干燥方法对指标成分含量影响较大。

2.3 粉体物理指纹图谱 根据粉末的物理特性归纳为 5 个方面，分别为均一性、堆积性、可压性、流动性和稳定性^[2-8,12-13]，冰硼痔疮栓浸膏粉的制剂工艺不涉及粉体的可压性。因此，本研究从 4 个方面开展冰硼痔疮栓浸膏粉的物理指纹图谱构建，以更好的控制粉体性质。

表 2 各成分含量测定结果 (mg/g)

成分	常压干燥	减压干燥	喷雾干燥
盐酸黄柏碱	0.39	0.36	0.42
芦荟大黄素	0.99	1.02	1.15
盐酸小檗碱	6.31	6.48	6.94
大黄酸	0.89	0.92	0.95
大黄酚	1.36	1.31	1.45
大黄素甲醚	0.46	0.42	0.49
β,β'-二甲基丙烯酰阿卡宁	1.18	1.23	1.56

2.3.1 粉体物理指标及测定方法 粒径及粒径分布：取浸膏粉适量，在激光粒度仪中测定 $D_{0.1}$ （10% 通过粒径）、 $D_{0.5}$ （50% 通过粒径）、 $D_{0.9}$ （90% 通过粒径），通过下列公式计算粒径分布宽度（span）和粒径范围（width）， $\text{span} = (D_{0.9} - D_{0.1}) / D_{0.5}$ ， $\text{width} = D_{0.9} - D_{0.1}$ 。松密度（ D_a ）：取浸膏粉适量，称定质量（ M_a ），缓慢倒入已干燥的量筒中，铺平表面，读出待测粉的体积（ V_a ），计算 D_a ， $D_a = M_a / V_a$ 。振实密度（ D_e ）：取浸膏粉适量，用 BT-301 振实密度测试仪测定。豪斯纳比率（IH）： $\text{IH} = D_e / D_a$ 。休止角（ α ）：取浸膏粉适量，用粉体综合测试仪直接测定。含水量（MC）：按照 2020 年版《中国药典》四部水分测定法第二法（烘干法）测定。吸湿性（ H ）：取干燥具塞称量瓶，置（ 25 ± 1 ℃）恒温干燥器（下部放置氯化钠饱和溶液）中饱和 24 h，精密称定质量（ m_1 ）；取适量粉末，平铺于已饱和的称量瓶中，厚度约为 1 mm，称定质量（ m_2 ）；敞开称量瓶口，与瓶盖同置于上述恒温条件下，待吸湿达到平衡，称定质量（ m_3 ），计算 H ， $H = (m_3 - m_2) / (m_2 - m_1)$ 。

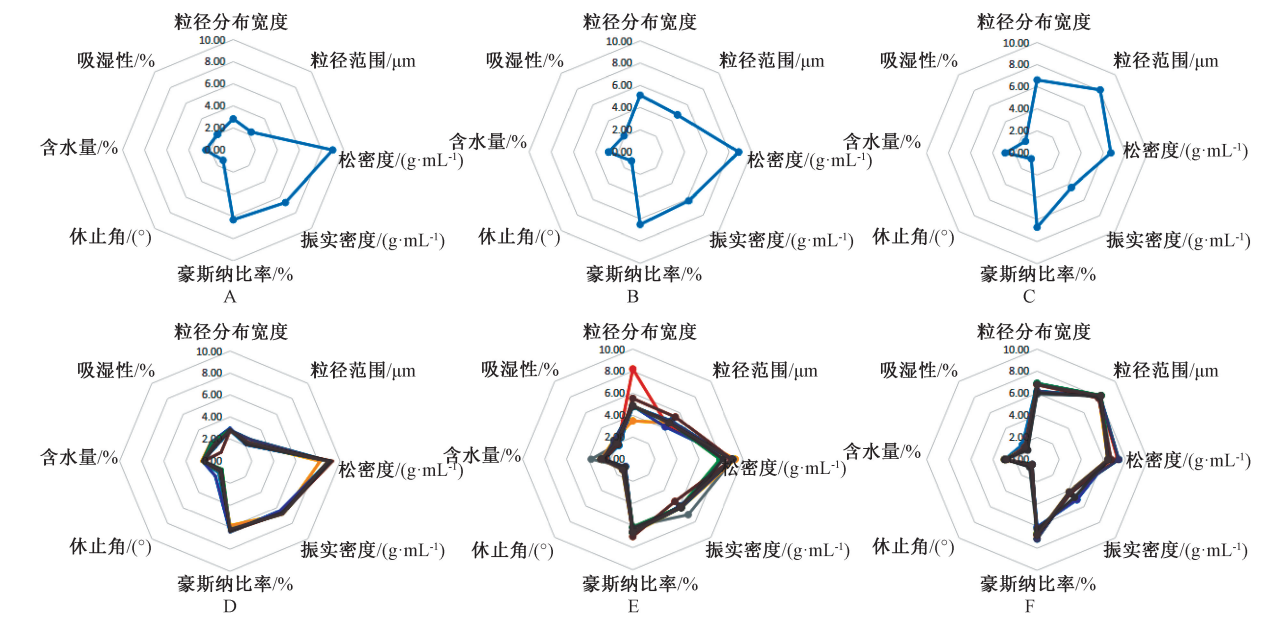
2.3.2 粉体物理指纹图谱构建 根据粉末的物理特性，将粉体的均一性、堆积性、流动性和稳定性 4 个方面作为一级指标。其中，均一性由粒径分布宽度（span）和粒径范围（width）表示；堆积性由松密度（ D_a ）和振实密度（ D_e ）表示；流动性由豪斯纳比率（IH）和休止角（ α ）表示；稳定性由含水量（MC）和吸湿性（ H ）表示。Span、width、 D_a 、 D_e 、IH、 α 、MC、 H 均作为二级指标。通过对二级指标的测定参数，将各指标转化至 0~10，作为粉末物理指纹图谱参数，见表 3。

表 3 粉体物理性质数值范围及转换方式

一级指标	二级指标	数值范围	转化方式
均一性	span	10~0	$(50 - 10x) / 3$
	width	200~0	$10 - x / 20$
堆积性	D_a	0~1	$10x$
	D_e	0~1	$10x$
流动性	IH	3~0	$(20 - 10x) / 2$
	α	60~0	$10 - x / 6$
稳定性	MC	10~0	$10 - x$
	H	30~0	$(30 - x) / 1.5$

2.3.3 浸膏粉体学性质分析 分别采用不同干燥方式干燥 10 批样品，按粉体物理指标测定方法进行粉体学二级指标测定，根据表 3 转化方式转化，以同种干燥方式所得的 10 批浸膏粉各标准化物理参数的平均值所构成的形状为对照指纹图谱，与不同干燥方式所得物理参数置于同一雷达图中，见图 2。

浸膏粉体的成型性主要由其物理性质反映，各批浸膏粉 span 和 width 越接近对照指纹图谱其均一性越好，常压



注：A 为常压干燥样品对照物理指纹图谱，B 为减压干燥样品对照物理指纹图谱，C 为喷雾干燥样品对照物理指纹图谱，D 为常压干燥样品叠加物理指纹图谱，E 为减压干燥样品叠加物理指纹图谱，F 为喷雾干燥样品叠加物理指纹图谱。

图 2 不同干燥方式所得物理指纹谱雷达图

干燥浸膏粉、减压干燥浸膏粉、喷雾干燥浸膏粉均一性依次增加；各批浸膏粉 D_a 和 D_e 反映浸膏粉的松软程度。常

压干燥浸膏粉、减压干燥浸膏粉物理性质相当，喷雾干燥浸膏粉粒度小、较均一，其松软程度较低；IH 和 α 反映粉

体的松散程度，IH 和 α 越大，粉体颗粒间的摩擦力越大，流动性越差。常压干燥浸膏粉、减压干燥浸膏粉、喷雾干燥浸膏粉松散程度有微小差别；MC 和 H 反映粉体的稳定性。3 种干燥方式所得浸膏粉性质无明显差异，但冰硼痔疮栓浸膏粉为复方提取物，成分复杂，影响其吸湿性。综上所述，喷雾干燥浸膏粉的均一性、堆积性、流动性、稳定性较常压干燥浸膏粉和减压干燥浸膏粉更优。

2.3.4 不同干燥方法样品物理指纹图谱评价 采用主观评价法评价物理指纹图谱相似度^[8-21]，通过将物理指纹图谱在同一张图谱中叠加，计算其相似度，按相似度公式 1 计算向量之间的夹角余弦，从整体上直观评估粉体性质的相似度，相似度越接近 1，粉体间的物理性质越相似。

$$C_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj}}{\sqrt{[\sum_{k=1}^n (X_{ki} - \bar{X}_i)^2][\sum_{k=1}^n (X_{kj} - \bar{X}_j)^2]}} \quad (1)$$

其中， X_{1i} ， X_{2i} ，…… X_{ni} 和 X_{1j} ， X_{2j} ，…… X_{nj} 为计算向量， C_{ij} 为夹角余弦。

经直观评价法计算，10 批常压干燥所得浸膏粉物理指纹图谱与对照物理指纹图谱相似度较低，仅 80.63%，其余批浸膏粉物理指纹图谱与对照物理指纹图谱相似度较好（90.01%~99.41%）。10 批减压干燥所得浸膏粉物理指纹图谱与对照物理指纹图谱相似度较低，仅 73.94%，其余批浸膏粉物理指纹图谱与对照物理指纹图谱相似度较好（86.49%~98.52%）。10 批喷雾干燥所得浸膏粉物理指纹图谱与对照物理指纹图谱相似度较低，仅 85.24%，其余批浸膏粉物理指纹图谱与对照物理指纹图谱相似度较好（94.26~99.87%）。相似度计算结果中，常压干燥和喷雾干燥所得浸膏粉物理指纹图谱相似度在 80% 以上，表明这 2 种方法所得 10 批浸膏粉物理性质接近，结合含量测定结果，确定为喷雾干燥。

3 讨论

粉体物理指纹图谱包含丰富的粉末信息，能够反映粉末综合性质，用于评价不同粉末之间或同种粉末不同批次之间的物理性质差异，为制剂的成型提供可靠途径。本实验选择粒径分布宽度和粒径范围反映均一性；松密度和振实密度反映堆积性；豪斯纳比率和休止角反映流动性；含水量和吸湿性反映稳定性，通过 8 个物理指标综合评价冰硼痔疮栓浸膏粉质量，考察不同干燥方法对浸膏粉物理性质的影响。

参考文献：

[1]

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.

[2]

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.

[3]

李远辉, 伍振峰, 李延年, 等. 基于粉体学性质分析浸膏

干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性[J]. 中草药, 2017, 48(10): 1930-1935.

[4]

伍蕊嗣, 刘涛, 覃盼盼, 等. 热毒宁注射液物理指纹谱研究及应用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 505-509.

[5]

李远辉, 伍振峰, 杨明, 等. 制备工艺对中药浸膏物理性质影响的研究现状[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1143-1150.

[6]

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.

[7]

邱志芳, 陈勇, 王龙虎, 等. 中药浸膏干燥技术研究进展[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2008, 10(2): 122-126.

[8]

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.

[9]

罗铮, 邓雯, 张前亮, 等. 当归破壁粉制备工艺优化及物理指纹图谱评价研究[J]. 中草药, 2019, 50(24): 5980-5987.

[10]

杨军义, 毛红, 赵希忠, 等. 冰硼痔疮栓治疗痔疮疼痛出血临床研究[J]. 四川中医, 2019, 37(4): 148-150.

[11]

李会伟, 刘培, 钱大玮, 等. 不同干燥方法及其影响因素对玄参药材初加工过程品质形成的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4417-4423.

[12]

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.

[13]

孙兴, 刘建, 阮佳, 等. 干燥工艺对黄芪桂枝五物汤粉体的物理指纹图谱和有效成分影响研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(3): 296-300.

[14]

谭娥玉, 关琴笑, 王贤儿, 等. 天芷金黄凝胶贴膏提取工艺的优化[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1946-1949.

[15]

盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4919-4927.

[16]

杨以平, 张师愚. HPLC 法同时测定如意金黄散中大黄素、姜黄素、小檗碱的含量[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(9): 213-214.

[17]

马留纯, 马生军, 朱金芳, 等. 新疆紫草的 HPLC 指纹图谱建立、化学模式识别分析及其含量测定[J]. 中国药房, 2020, 31(14): 1732-1738.

[18]

邢晔忠, 宋韶锦. HPLC-CAD 法同时测定千柏鼻炎片中 7 个活性成分的含量[J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1216-1219.

[19]

周蔚昕, 刘涛, 刘钱, 等. 川芎饮片标准汤剂的 HPLC 及物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2018, 49(21): 5107-5115.

[20]

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.

[21]

王永洁, 陈桧, 等莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4123-4130.