

黄连汤颗粒成型工艺优化及其质量一致性评价

陈琪¹，王晓丽¹，郭勇²，侯金才²，毛春芹¹，张科卫^{1*}，陆兔林^{1*}

(1. 南京中医药大学药学院，江苏南京 210023；2. 神威药业集团有限公司，河北石家庄 051430)

摘要：目的 优化黄连汤颗粒成型工艺，并对其质量一致性进行评价。方法 在单因素试验基础上，以药辅〔糊精-糖粉(3:1)〕比、乙醇体积分数、润湿剂(乙醇)用量为影响因素，成型率、休止角、吸湿率、溶化率及其总评“归一值”(OD 值)为评价指标，Box-Behnken 响应面法优化成型工艺。采用 HPLC 指纹图谱与物理指纹图谱相结合的评价模式，对不同批次间颗粒质量的一致性进行评价。结果 最佳条件为药辅比 1:1.5，乙醇体积分数 80%，润湿剂用量 0.25，成型率、休止角、吸湿率、溶化率分别为 90.58%、6.70°、31.22%、90.47%，OD 值为 0.6949。10 批样品 HPLC 指纹图谱中有 17 个共有峰，相似度均大于 0.988，与对照图谱的相似度均大于 0.980。结论 该工艺合理可行，不同批次黄连汤颗粒质量稳定，可用于进一步完善该制剂的质量一致性评价。

关键词：黄连汤颗粒；成型工艺；质量一致性；Box-Behnken 响应面法；HPLC 指纹图谱；物理指纹图谱

中图分类号：R927.2

文献标志码：B

文章编号：1001-1528(2024)04-1313-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.04.039

黄连汤出自张仲景《伤寒论》，由黄连、甘草(炙)、干姜、桂枝(去皮)、人参、半夏(洗)、大枣(擘)组成，用于伤寒胸中有热，胃中有邪气，腹中痛，欲呕吐者^[1]。参照《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则》^[2]中“以汤剂形式服用的古代经典名方可制成颗粒剂”，因此本研究拟对黄连汤颗粒成型工艺进行考察。

中药指纹图谱主要用于评价中药材、饮片、中药成方制剂的真实性、稳定性和一致性，强调对图谱共有峰归属的辨识和图谱相似性评价，可对复方制剂成品间质量的稳定性和一致性进行评价^[3-4]，目前已有大量复方制剂用此方法进行质量评价，如小儿咳喘灵颗粒^[5]、三子散^[6]、金母颗粒^[7]等。物理指纹图谱以多个物理指标为切入点，从粉体学角度对制剂物理属性进行研究，能更全面充分地表征其外在性质，可用于对同类型不同批次或不同来源原料间的物理质量一致性进行评价^[8-10]，目前在中药破壁粉^[11]、中药注射液^[12]、中药标准汤剂^[13]、中药干浸膏粉^[14]、中药颗粒^[15-16]等方面得到了广泛应用。本实验采用单因素试验结合 Box-Behnken 响应面法对经典名方黄连汤颗粒成型工艺进行了较全面的优选。首次将物理指纹图谱和 HPLC 指纹图谱相结合，以期为黄连汤颗粒建立更全面、

更科学的质量评价模式。

1 材料

1.1 仪器 TD10002C 型电子天平，购自天津天马衡基仪器有限公司；DZF-6090 型真空干燥箱，购自上海鳌珍仪器制造有限公司；HL-350 型高速多功能粉碎机，购自上海塞耐机械进出口有限公司；RE-1602BV-OS2100 型旋转蒸发仪，购自南京科尔仪器设备有限公司；SHZ-D (Ⅲ) 型循环水式真空泵，购自巩义市予华仪器有限责任公司；MS105DU 型电子分析天平，购自瑞士梅特勒-托利多公司；Milli-Q Intergal 型水纯化系统，购自美国 Millipore 公司；BT-1001 型智能粉体特性测试仪，购自丹东百特仪器有限公司；YNK/TH-50 型恒温恒湿试验箱，购自苏州优尼克环境试验设备有限公司；1~9 号药典筛，购自绍兴市上虞圣超仪器设备有限公司；KQ-500E 型数控超声波清洗器，购自昆山市超声仪器有限公司；Waters e2695 型高效液相色谱仪，购自美国 Waters 公司。

1.2 试剂与药物 黄连、甘草、干姜、桂枝、人参、半夏、大枣均由神威药业集团有限公司提供，经南京中医药大学药学院陈建伟教授鉴定为正品，符合 2020 年版《中国药典》要求。

甘草昔(批号 111610-201908，纯度 95%)、甘草酸铵

收稿日期：2022-07-13

作者简介：陈琪(1998—)，女，硕士生，研究方向为中药炮制与中药饮片质量标准。Tel: 18039300277, E-mail: 983646033@qq.com

* 通信作者：张科卫(1971—)，女，博士，副教授，研究方向为中药炮制与中药饮片质量。Tel: 13813889157, E-mail: kewei@njucm.edu.cn

陆兔林(1963—)，男，博士，教授，研究方向为中药炮制与中药饮片质量。Tel: 13951636763, E-mail: ltl2021@njucm.edu.cn

网络出版日期：2023-05-31

网络出版地址：<http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230530.1649.006.html>

(批号 110731-202021, 纯度 96.2%)、盐酸黄连碱(批号 112026-201802, 纯度 94%)、盐酸巴马汀(批号 110732-201913, 纯度 85.7%)、盐酸小檗碱(批号 110713-202015, 纯度 85.9%)、桂皮醛(批号 110710-201217, 纯度 99.5%)、6-姜辣素(批号 111833-202007, 纯度 99.3%)、肉桂酸(批号 110786-201604, 纯度 98.8%)对照品均购自中国食品药品检定研究院。

可溶性淀粉、玉米糊精、 β -环糊精、无水乙醇均购自国药集团化学试剂有限公司；乳糖购自北京奥博星生物技术有限责任公司；糖粉购自江门市江海区金辉隆食品有限公司。磷酸二氢钾、磷酸为色谱纯，均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司；乙腈为色谱纯，购自德国默克公司；甲醇为色谱纯，购自江苏汉邦科技有限公司；其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 颗粒制备 按照《伤寒论》原方剂量配比称取各饮片，桂枝加入10倍量水浸泡1 h后水蒸气蒸馏5 h提取挥发油，蒸馏后的水溶液及挥发油另用器皿收集；挥发油采用胶体磨法进行包合，与 β -环糊精比例为1:10，加入4倍量 β -环糊精包合30 min，在40 °C下真空干燥。取黄连、

表1 辅料种类筛选结果

试验号	辅料	成型率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	溶化率/%	性状
1	糊精	86.28	7.82	31.62	90.11	软材适宜,棕黄色,颗粒均匀,细粉较多
2	可溶性淀粉	80.83	9.90	34.58	83.31	软材稍黏,棕褐色,颗粒均匀,细粉较多
3	乳糖	73.50	8.21	39.66	91.06	软材黏,棕褐色,颗粒不均匀,硬度大
4	糖粉	85.04	10.28	29.88	89.25	软材稍黏,棕黑色,颗粒不均匀,细粉少

2.2.2 辅料配比 固定药辅比为1:1，糊精、糖粉分别按1:1、2:1、3:1比例与30 g干浸膏粉混合，80%乙醇制粒，在60 °C下干燥1 h，整粒，测定成型率、吸湿率、休止角、溶化率，平行3次，结果见表2。由此可知，当两者按3:1比例进行制粒时，成型率、吸湿率、流动性、溶化率均最优。

表2 辅料配比筛选结果

试验号	糊精:糖粉	成型率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	溶化率/%
1	1:1	86.93	7.52	32.01	90.66
2	2:1	88.64	6.98	32.29	88.91
3	3:1	89.84	6.33	31.21	90.78

2.3 Box-Behnken响应面法 在单因素试验基础上，以药辅比(X_1)、乙醇体积分数(X_2)、润湿剂用量(X_3)为影响因素，成型率(Y_1)、吸湿率(Y_2)、休止角(Y_3)、溶化率(Y_4)为评价指标，Box-Behnken响应面法优化成型工艺，因素水平见表3。

表3 Box-Behnken响应面法因素水平

水平	因素		
	X_1 药辅比	X_2 乙醇体积分数/%	X_3 润湿剂用量
-1	1:1	75	0.15
0	1:1.5	80	0.20
1	1:2	85	0.25

甘草、干姜、人参、半夏、大枣、桂枝蒸馏后的药渣适量，加入30倍量水回流提取2次(用量分别为饮片总量的60%、40%)，每次0.5 h，趁热过滤，合并2次水提液，并加入桂枝蒸馏后溶液，减压浓缩至相对密度为1.05~1.15(70 °C)，冷却，在80 °C下真空干燥成干浸膏粉，过80目筛。将干浸膏粉、 β -环糊精与辅料混合均匀，润湿剂润湿，制软材，制粒，在60 °C下干燥1 h，整粒，包装，即得。

2.2 单因素试验

2.2.1 辅料种类 称取干膏粉30 g，分别与糊精、糖粉、可溶性淀粉、乳糖按1:1比例进行混合，80%乙醇制粒，在60 °C下干燥1 h，整粒后测定成型率、吸湿率、休止角、溶化率^[17]，平行3次，结果见表1。由此可知，以糊精为辅料时，成型率、耐吸湿性最优，但细粉较多；以可溶性淀粉为辅料时，成型率低，流动性、溶化性差；以乳糖为辅料时，耐吸湿性较好，溶化率最优，但软材较黏，成型率低，流动性差，并且价格昂贵；以糖粉为辅料时，成型率较高，流动性最优，但吸湿性较强。由于干浸膏粉吸湿性较强，故选择耐吸湿性强的糊精作为主要辅料，再加入流动性、溶化性较好的糖粉，可改善颗粒细粉较多的问题。

将上述4个评价指标进行归一化处理，均标准化为0~1之间的“归一值”，再计算其几何平均数，得到总评“归一值”(OD值)^[18-19]，公式为OD值 = $(d_1 d_2 \cdots d_k)^{1/k}$ ，其中d为归一化后数值，k为指标数。另外，成型率、溶化性越大越好，吸湿性、休止角越小越好，故采用Hassan法进行数学转换，计算“归一值” d_{\min} 、 d_{\max} ，公式分别为 $d_{\min} = (Y_{\max} - Y_i) / (Y_{\max} - Y_{\min})$ 、 $d_{\max} = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$ 。结果见表4。

采用Design-Expert 8.0软件对表4数据进行处理，得到二次拟合方程为OD值 = -36.721 26 + 1.986 76 X_1 + 0.741 64 X_2 + 56.650 55 X_3 + 0.011 96 $X_1 X_2$ + 2.37 $X_1 X_3$ - 0.382 7 $X_2 X_3$ - 1.069 57 X_1^2 - 4.272 7 $\times 10^{-3} X_2^2$ - 64.427 X_3^2 ，方差分析见表5。由此可知，模型 $P < 0.01$ ， $F = 9.68$ ，具有高度显著性；失拟项 $P > 0.05$ ， $R^2 = 0.9257$ ，表明方程拟合度较好；因素 X_1 、 X_3 、 X_1^2 、 X_3^2 有显著影响($P < 0.05$)，影响程度依次为 $X_3 > X_1 > X_2$ ，并且 X_2 与 X_3 的交互作用对成型工艺影响最大，其次为 X_1 与 X_3 的交互作用，而 X_1 与 X_2 的交互作用最小。

响应面分析见图1。通过Design-Expert 8.0软件，得到最优参数为 X_1 1:1.63, X_2 78.48%, X_3 0.24, OD值为0.6980。

表4 Box-Behnken响应面法设计与结果

试验号	X_1 药辅比	X_2 乙醇体积	X_3 润湿	Y_1 成型率/	Y_2 吸湿率/	Y_3 休止角/	Y_4 溶化率/	d_1	d_2	d_3	d_4	OD值
		分数/%	剂用量	%	%	(°)	%					
1	1:1	75	0.20	88.97	7.20	33.05	85.52	0.5884	0.5003	0.0700	0.0520	0.1809
2	1:2	75	0.20	90.47	6.82	32.57	87.20	0.8592	0.6775	0.1605	0.3339	0.4203
3	1:1	85	0.20	90.23	7.71	33.42	90.16	0.8159	0.2572	0	0.8305	0
4	1:2	85	0.20	86.34	7.45	30.63	89.59	0.1137	0.3804	0.5227	0.7349	0.3590
5	1:1	80	0.15	89.88	8.25	28.07	88.45	0.7527	0	1.0000	0.5436	0
6	1:2	80	0.15	85.71	7.12	31.89	88.87	0	0.5362	0.2869	0.6141	0
7	1:1	80	0.25	87.90	7.13	32.79	86.19	0.3953	0.5290	0.1193	0.1644	0.2531
8	1:2	80	0.25	89.41	6.44	32.21	87.86	0.6679	0.8587	0.2262	0.4446	0.4901
9	1:1.5	75	0.15	88.26	7.56	33.35	85.21	0.4603	0.3261	0.0142	0	0
10	1:1.5	85	0.15	87.61	7.89	32.68	91.17	0.3430	0.1709	0.1392	1.0000	0.3006
11	1:1.5	75	0.25	91.25	6.14	32.75	90.66	1.0000	1.0000	0.1268	0.9144	0.5835
12	1:1.5	85	0.25	89.76	7.38	32.04	90.04	0.7310	0.4134	0.2582	0.8104	0.5014
13	1:1.5	80	0.20	88.70	6.28	30.93	91.11	0.5397	0.9348	0.4659	0.9899	0.6945
14	1:1.5	80	0.20	91.02	6.83	32.62	89.92	0.9585	0.6739	0.1506	0.7903	0.5265
15	1:1.5	80	0.20	90.95	7.63	30.34	87.96	0.9458	0.2928	0.5767	0.4614	0.5210
16	1:1.5	80	0.20	91.21	7.04	31.95	90.76	0.9928	0.5761	0.2756	0.9312	0.6189
17	1:1.5	80	0.20	89.69	6.67	29.37	88.92	0.7184	0.7507	0.7585	0.6225	0.7104

表5 方差分析结果

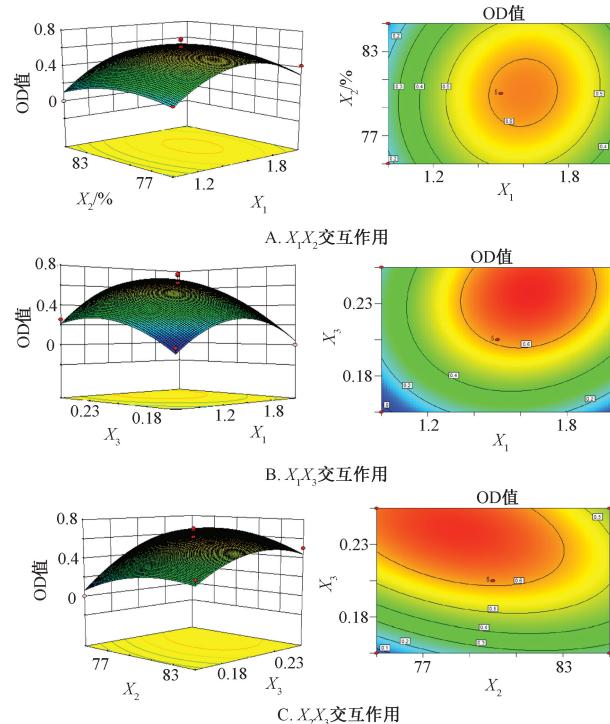
来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	0.94	9	0.10	9.68	0.0034
X_1	0.087	1	0.087	8.12	0.0247
X_2	7.021×10^{-5}	1	7.021×10^{-5}	6.538×10^{-3}	0.9378
X_3	0.29	1	0.29	27.16	0.0012
X_1X_2	3.576×10^{-3}	1	3.576×10^{-3}	0.33	0.5820
X_1X_3	0.014	1	0.014	1.31	0.2904
X_2X_3	0.037	1	0.037	3.41	0.1073
X_1^2	0.30	1	0.30	28.03	0.0011
X_2^2	0.048	1	0.048	4.47	0.0722
X_3^2	0.11	1	0.11	10.17	0.0153
残差	0.075	7	0.011	—	—
失拟项	0.043	3	0.014	1.79	0.2885
纯误差	0.032	4	8.026×10^{-3}	—	—
总误差	1.01	16	—	—	—

参照预测值结合各影响因素及实际情况, 确定最优工艺为药辅比1:1.5, 乙醇体积分数80%, 乙醇用量0.25, 按照上述优化工艺进行验证试验, 平行3次, 结果见表6。由此可知, 所得结果与预测值相差不大, 而且基本平行, 表明该工艺重复性良好, 稳定可行。

2.4 颗粒分组 采用随机数字表对5批饮片进行随机组合及排序, 按“2.1”项下方法及“2.3”项下优化工艺制备10批颗粒, 编号P1~P10, 具体见表7。

2.5 HPLC指纹图谱建立

2.5.1 色谱条件 Merck Purospher Star LP RP-18 endcapped色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相乙腈(A)-0.05 mol/L磷酸二氢钾(磷酸调节pH至3.4)(B), 梯度洗脱(0~7 min, 10%~22% A; 7~19 min, 22%~23.5% A; 19~28 min, 23.5%~24% A; 28~42 min, 24%~35% A; 42~52 min, 35%~63% A; 52~54 min, 63%~10% A; 54~56 min, 10% A); 体积流量1 mL/min; 柱温25 $^{\circ}\text{C}$; 检测波



注: 左图为三维曲面图, 右图为等高线图。

图1 各因素响应面图

长280 nm; 进样量20 μL 。

2.5.2 对照品溶液制备 精密称取盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、甘草苷、甘草酸铵、桂皮醛、6-姜辣素、肉桂酸对照品适量, 甲醇稀释, 制成质量浓度分别为15.01、20.86、60.60、31.53、30.33、6.43、10.22、3.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液, 即得。

2.5.3 供试品溶液制备 精密称取本品0.3 g, 置于50 mL量瓶中, 加入40 mL甲醇后加水定容至刻度, 使甲醇体积分数为80%, 称定质量, 超声(功率250 W, 频率40 kHz)

表6 验证试验结果 (n=3)

试验号	Y ₁ /%	Y ₂ /%	Y ₃ /(°)	Y ₄ /%	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	OD 值	相对偏差/%
1	90.82	6.64	31.41	90.79	0.922 4	0.763 4	0.376 6	0.936 2	0.705 9	1.58
2	90.69	6.72	31.22	90.28	0.898 9	0.725 5	0.412 1	0.850 7	0.691 5	0.49
3	90.23	6.75	31.03	90.33	0.815 9	0.711 3	0.447 6	0.859 1	0.687 3	1.09
平均值	90.58	6.70	31.22	90.47	0.879 1	0.733 4	0.412 1	0.882 0	0.694 9	—

表7 黄连汤颗粒饮片组合

编号	黄连 (重庆石柱)	甘草(水炙) (甘肃榆中)	干姜 (云南罗平)	桂枝 (广西桂平)	人参 (吉林抚松)	半夏(汤洗) (江苏泰州)	大枣 (山西闻喜)
P1	201911031	201810032	YNL202012021	201905032	201809014	201810031	201910022
P2	201911012	201810023	YNL202012015	201905014	201909012	201810022	201910025
P3	201911035	201810015	YNL202012032	201905022	201909025	201810021	201910013
P4	201911021	201810022	YNL202012021	201905013	201909022	201810035	201910031
P5	201911021	201810011	YNL202012023	201905012	201909024	201810013	201910032
P6	201911024	201810013	YNL202012014	201905023	201909015	201810025	201910021
P7	201911032	201810034	YNL202012022	201905025	201809013	201810012	201910014
P8	201911021	201810033	YNL202012031	201905032	201909011	201810013	201910015
P9	201911035	201810031	YNL202012034	201905033	201909013	201810022	201910022
P10	201911012	201810022	YNL202012022	201905031	201809011	201810025	201910033

处理 30 min, 放冷, 80% 甲醇补足减失的质量, 摆匀, 过滤, 取续滤液, 12 000 r/min 离心 10 min, 即得。

2.5.4 精密度试验 精密吸取“2.5.2”项下对照品溶液适量, 在“2.5.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得甘草苷、甘草酸、黄连碱、巴马汀、小檗碱、肉桂酸、桂皮醛、6-姜辣素峰面积 RSD 均小于 2%, 表明仪器精密度良好。

2.5.5 重复性试验 按“2.5.3”项下方法制备供试品溶液 6 份, 在“2.5.1”项色谱条件下进样测定, 测得甘草苷、甘草酸、黄连碱、巴马汀、小檗碱、肉桂酸、桂皮醛、6-姜辣素峰面积 RSD 均小于 2%, 表明该方法重复性良好。

2.5.6 稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液, 于 0、6、12、24、48 h 在“2.5.1”项色谱条件下进样测定, 测得甘草苷、甘草酸、黄连碱、巴马汀、小檗碱、肉桂酸、桂皮醛、6-姜辣素峰面积 RSD 均小于 2%, 表明溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.5.7 图谱生成 取 10 批样品, 按“2.5.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.5.1”项色谱条件下进样测定, 将图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012 版), 以 P5 为参照图谱, 采用平均数法, 设定时间窗为 0.1, 确定了 17 个共有峰, 见图 2。

2.5.8 共有峰标定、相似度评价 通过对照品比对指出出 8 个共有峰, 分别为甘草苷(5 号峰)、甘草酸(15 号峰), 来自甘草; 黄连碱(10 号峰)、巴马汀(11 号峰)、小檗碱(12 号峰), 来自黄连; 肉桂酸(13 号峰)、桂皮醛(14 号峰), 来自桂枝; 6-姜辣素(17 号峰), 来自干姜, 对照品、供试品 HPLC 色谱图见图 3。再采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012 版), 对 HPLC 指纹图谱与对照图谱的相似度进行计算, 结果分别为 0.995、0.993、0.988、0.995、1.000、1.000、1.000、0.991、

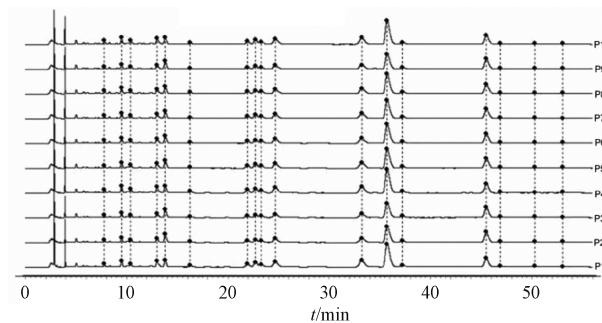
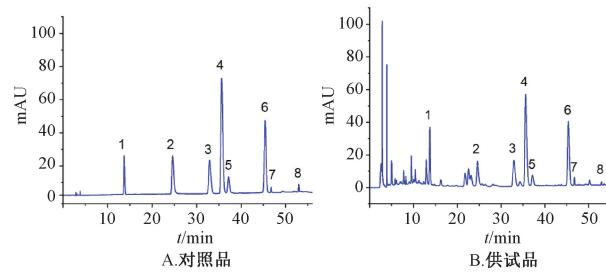


图2 10 批样品 HPLC 指纹图谱

0.995、1.000, 表明不同批次样品成分种类一致性良好, 性质稳定。



1. 甘草苷
2. 黄连碱
3. 巴马汀
4. 小檗碱
5. 肉桂酸
6. 桂皮醛
7. 甘草酸
8. 6-姜辣素

图3 各成分 HPLC 色谱图

2.6 物理指纹图谱建立

2.6.1 物理质量指标确定及标准化转换 借鉴粉体学基本理论, 将均一性、堆积性、流动性、稳定性作为物理指纹图谱的一级物理指标, 再参考文献 [17] 报道, 选择相对均齐度指数、松密度、振实密度、休止角、豪斯纳比、干燥失重、吸湿性作为物理指纹图谱的二级物理指标, 其转换方法见表 8。

表8 二级物理指标转换方法

一级物理质量指标	二级物理质量指标	单位	取值范围	转换公式
均一性	相对均齐度指数	—	0~0.02	500v
堆积性	松密度	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	10v
	振实密度	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	10v
流动性	豪斯纳比	—	3~1	$(30-10v)/2$
	休止角	°	50~0	$10-(v/5)$
稳定性	干燥失重	%	10~0	$10-v$
	吸湿性	%	20~0	$10-(v/2)$

2.6.2 图谱生成 取10批样品, 测定二级物理指标参数并对其进行标准化转换, 再绘制雷达图, 作为黄连汤颗粒的物理指纹图谱。然后, 以其二级指标标准化转换后的平均值绘制雷达图, 作为对照指纹图谱(R)。

2.6.3 相似度分析 将二级指标平均值构图作为对照图谱, 其转化值见表9, 再采用Excel软件绘制雷达图, 见图

4。基于物理指纹图谱转化值, 通过Pearson相关系数法比较不同批次样品相似度, 其数值越接近1, 物理性质越相近, 结果, P1~P10物理指纹图谱与其对照图谱的相似度分别为0.980、0.999、0.990、0.989、0.991、0.985、0.997、0.997、0.994、0.995, 表明其物理属性一致性良好, 性质稳定。

表9 物理指纹图谱测定指标转化结果

编号	相对均齐度指数	松密度	振实密度	吸湿性	干燥失重	休止角	豪斯纳比
P1	1.65	3.33	4.35	6.62	5.88	3.53	8.48
P2	1.89	3.45	4.00	6.28	7.04	3.34	9.02
P3	2.25	3.63	4.10	6.55	8.08	4.29	9.34
P4	2.19	3.57	4.10	6.54	6.12	3.74	9.26
P5	2.56	3.92	4.36	6.34	8.07	4.07	9.43
P6	2.54	3.91	4.32	6.41	8.46	3.90	9.48
P7	2.56	3.89	4.38	6.42	6.85	3.51	9.12
P8	1.91	3.45	4.01	6.76	7.14	3.91	9.20
P9	2.54	3.91	4.24	6.58	6.63	4.04	9.58
P10	2.67	4.17	4.35	6.59	7.00	3.76	9.78
R	2.28	3.72	4.22	6.51	7.13	3.81	9.27

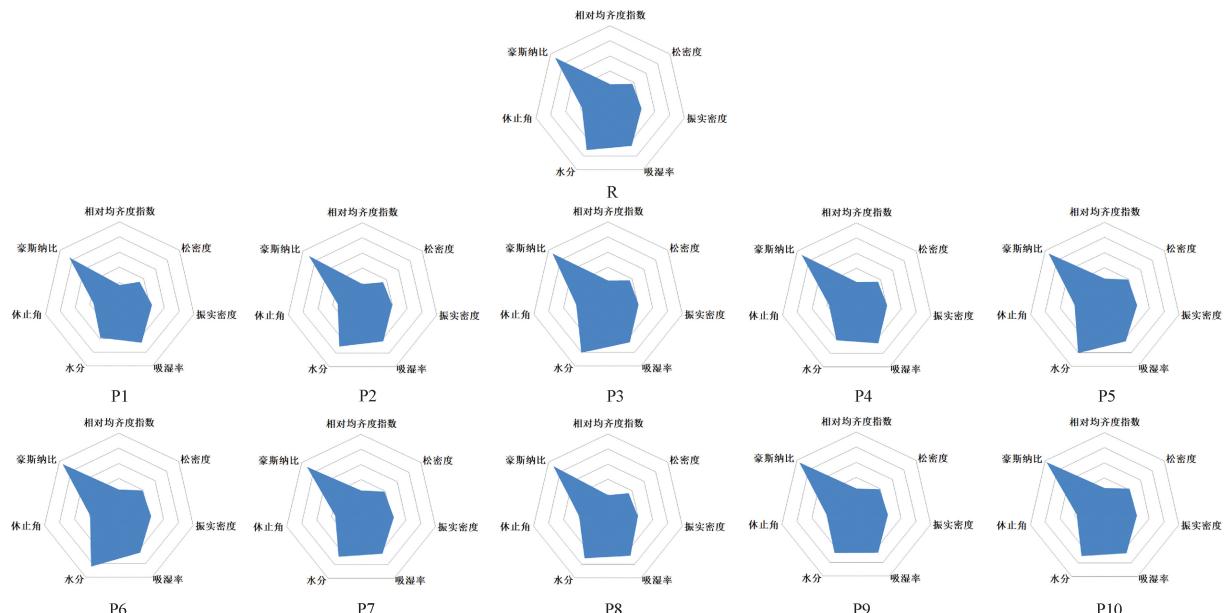


图4 10批样品物理指纹图谱

3 讨论

黄连汤干浸膏粉具有较强的吸湿性, 在进行干法制粒时, 极易粘连在制药设备表面, 从而导致成型率不高^[20], 造成极大浪费。因此, 本研究改用湿法进行制粒, 并加入

糊精和糖粉作为辅料来提高颗粒的耐吸湿性及成型率。

目前在颗粒剂制备工艺研究中, 常用均匀设计和正交设计进行优化, 但这2种方法实验精度不够, 建立的数学模型预测性较差。为了更直观地获取大量信息, 本研究采

用了能更好体现各因素、指标与效应值的关系的 Box- Behnken 设计法。

为建立黄连汤颗粒剂的指纹图谱,本研究采用全波长扫描,结果发现在 280 nm 时黄连汤颗粒剂的色谱峰信息更为全面,因此选择 280 nm 作为检测波长;同时,对柱温、体积流量、流动相进行系统性考察,综合考虑出峰的数目、峰形及分离度,最终选择 25 °C、1.0 mL/min 分别为柱温、体积流量,乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(磷酸调节 pH 至 3.4) 为流动相,建立黄连汤颗粒的 HPLC 指纹图谱,用于评价黄连汤颗粒化学质量属性的一致性。

颗粒剂可借鉴粉体学的基本理论将可能与制剂质量相关的多种物理性质表征为具体参数,通过构建物理指纹图谱并对其相似度进行分析,用于评价颗粒物理质量属性的一致性。理论上物理指纹谱包含的指标越多,所表征的质量信息越丰富,可靠性越高。但在实际操作中,指标数目越多,测试时间则延长,会降低分析的效率^[8]。中药提取物粉末的物理指纹图谱由堆积性、均一性、流动性、可压性、稳定性这 5 个一级指标构成^[21]。考虑到颗粒剂不具有粉末可压性这一物理性质。因此,本研究最终选取 7 个测定指标作为黄连汤颗粒物理指纹图谱的二级指标,即相对均齐指数、松密度、振实密度、休止角、豪斯纳比、干燥失重、吸湿性。

由于中药复方成分复杂,建立稳定可控的中药复方质量评价指标已成为目前中药复方研究中的热点和难点。本研究首次建立了黄连汤颗粒的 HPLC 指纹图谱与物理指纹图谱相结合的评价模式,为黄连汤颗粒质量的一致性评价提供依据。

参考文献:

- [1] 张仲景. 伤寒论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 116.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-08-31) [2021-11-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7e9221786e5469889367d0>.
- [3] 陈彤彤, 于 猛, 李凤霞, 等. 芦荟药材化学成分鉴定及 UPLC 指纹图谱分析 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2470-2479.
- [4] 梁生旺, 贡济宇. 中药分析 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 82.
- [5] 陆林玲, 钱叶飞, 张华锋, 等. 基于 UPLC 指纹图谱结合化学计量学的小儿咳喘灵颗粒质量评价 [J]. 海峡药学, 2022, 34(1): 57-60.
- [6] 刘妍妍, 张慧文, 白云霞, 等. 蒙药三子散 HPLC 指纹图谱结合化学模式识别研究 [J]. 中国药房, 2022, 33(3): 319-325.
- [7] 李林杰, 谢潭芳, 王昱涵, 等. 壮药金母颗粒的指纹图谱建立、化学计量学分析及多组分含量测定 [J]. 中国药房, 2022, 33(4): 439-445; 464.
- [8] 张 谷, 徐 冰, 孙 飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹图谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2221-2227.
- [9] 吴玉琼, 金永新, 张红梅, 等. 健脾通气无糖颗粒制备工艺的优化及质量控制 [J]. 中成药, 2021, 43(10): 2788-2793.
- [10] 陈恒晋, 杨 光, 赵立杰, 等. 基于粉体特征物理性质的中药饮片分类研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(15): 3753-3763.
- [11] 罗 靖, 邓 霏, 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.
- [12] 梁 悅, 刘 涛, 蒋天宇, 等. 生脉注射液物理指纹图谱的建立及其质量评价 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2571-2576.
- [13] 刘 涛, 曾 立, 谢 晓, 等. 金银花标准汤剂质量标准研究 [J]. 成都大学学报(自然科学版), 2020, 39(4): 362-367; 373.
- [14] 余欣彤, 黎桃敏, 施文婷, 等. 干燥方式对板蓝根浸膏粉 HPLC 及物理指纹图谱的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(1): 66-71.
- [15] 唐 玉, 张爱军, 李 帅, 等. 基于 QbD 理念的七味蟾参颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中药材, 2021, 44(1): 146-152.
- [16] 毕映燕, 李俊江, 李季文, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的祛寒逐风颗粒制备工艺及其物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 5891-5898.
- [17] 王瑜婷, 徐东婷, 邓桂海, 等. 干燥方式对黄连浸膏粉物理指纹图谱和有效成分的影响 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(1): 63-69; 74.
- [18] 李喜香, 刘效栓, 刘维忠, 等. 姜石肠炎康颗粒醇沉工艺的星点设计-效应面法优化 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1887-1891.
- [19] 闫治攀, 王雪梅, 毕映燕, 等. 消肿止痛颗粒的制备 [J]. 中成药, 2020, 42(7): 1692-1697.
- [20] 赵志峰. 经典名方黄连汤物质基准及制剂研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- [21] 张煜皓, 王雅雯, 宿军慧, 等. 中药粉体物理指纹图谱研究进展 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 139-148.