

妇炎康片生产工艺过程探讨*

□蒋东旭 王德杭 谢友良 赖小平**

(广州中医药大学 广州 510006)

(东莞广州中医药大学中医药数理工程研究院 东莞 523808)

摘要: 中药生产是一个复杂的系统工程,而实验室的提取工艺研究往往忽略了实际生产中随着规模扩大所带来的生产问题。本文通过分析妇炎康片生产工艺过程中芍药苷、丹酚酸 B、盐酸小檗碱的保留率,探讨在实际生产中各工艺环节可能存在的问题,并结合妇炎康片的实例,给出解决的方案,为中药生产工艺过程控制及产业技术升级提供的参考。

关键词: 妇炎康片 芍药苷 丹酚酸 B 盐酸小檗碱 生产工艺过程

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.022

随着中药现代化进程的推进,各种新技术、新装备的研究与应用得到了蓬勃的发展,就中药工业而言,如何将新技术应用于工业化生产,提升并保证药品质量已成为中药制药企业十分重要的课题。

中药生产是一个复杂的系统工程,包括药材前处理、提取、浓缩、干燥等多个工艺环节。实验室规模的提取工艺研究通常注重溶媒种类、用量、提取时间、提取次数等工艺参数的筛选优化,而忽略了实际生产中随着规模扩大所带来的生产问题,如药材量扩大后的堆积现象、加热时间显著延长、浓缩干燥过程强度增大等,这些往往导致同样的工艺参数实际生产的执行结果与实验室研究结果产生巨大的偏差。为此,本文通过对妇炎康片生产工艺过程的跟踪分析,为中药工业的生产过程控制与产业技术升级

提供可借鉴的参考。

一、仪器与试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪;芍药苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号:110736-200630),丹酚酸 B(中国药品生物制品检定所,批号:111562-200605),盐酸小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号:110713-200609);甲醇、乙腈为色谱纯。赤芍、黄柏等药材由安徽省亳州市天桥药业有限公司提供。

二、方法与结果

1. 含量测定方法

(1) 色谱条件^[1]

色谱柱:Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6mm×250mm, 5μm);以乙腈为流动相 A,以 0.04mol·L⁻¹ 磷酸二氢

收稿日期:2010-05-06

修回日期:2010-06-08

* 广东省科技厅社会发展计划项目(2009A030100001):节能高效型中药提取生产集成装备研发与产业化,负责人:赖小平。

** 通讯作者:赖小平,本刊编委,教授,博士研究生导师,广州中医药大学中药学院院长,主要研究方向:中药新药研究与开发,E-mail: lxp88@gzhtcm.edu.cn。

钾(含0.1%磷酸)水溶液为流动相B,按表1进行梯度洗脱;流速:1.0mL·min⁻¹;进样量:10μL;检测波长:230nm。

(2)对照品溶液制备。

精密称取芍药苷、丹酚酸B、盐酸小檗碱对照品适量,加甲醇制成每1mL含芍药苷112μg、丹酚酸B144μg、盐酸小檗碱40μg的混合对照品溶液,摇匀,即得。

(3)标准曲线的制备。

分别精密吸取对照品溶液0.50、1.00、2.00、4.00、5.00、10.00mL至10mL容量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,按上述色谱条件进样,测定。以平均峰面积为纵坐标,进样量(μg)为横坐标制图,得回归方程:芍药苷 $Y=1701.7X-180.4$, $r=0.9998$;丹酚酸B $Y=1284.2X-35.4$, $r=0.9998$;盐酸小檗碱 $Y=3405.5X-70.0$, $r=0.9999$ 。结果表明,芍药苷在0.056~1.12μg、丹酚酸B在0.072~1.44μg、盐酸小檗碱在0.04~0.8μg之间与峰面积线性关系良好。

(4)供试品及阴性样品制备及测定。

供试品制备方法 精密称定样品适量,置25mL量瓶中,加70%乙醇20mL,超声30min,放冷,称重,以70%乙醇补重并定容至刻度,摇匀,滤过,取续滤液过0.45μm微孔滤膜,即得。

阴性样品制备 分别取缺赤芍药材阴性样品、缺黄柏药材阴性样品,按供试品制备方法制备,即得。结果供试品中盐酸小檗碱、芍药苷、丹酚酸B峰分离良好,阴性无干扰。见图1。

(5)精密度。

精密量取对照品溶液10μL,连续进样6次,测定芍药苷峰面积RSD=0.75%(n=6);丹酚酸B峰面积RSD=0.39%(n=6);盐酸小檗碱

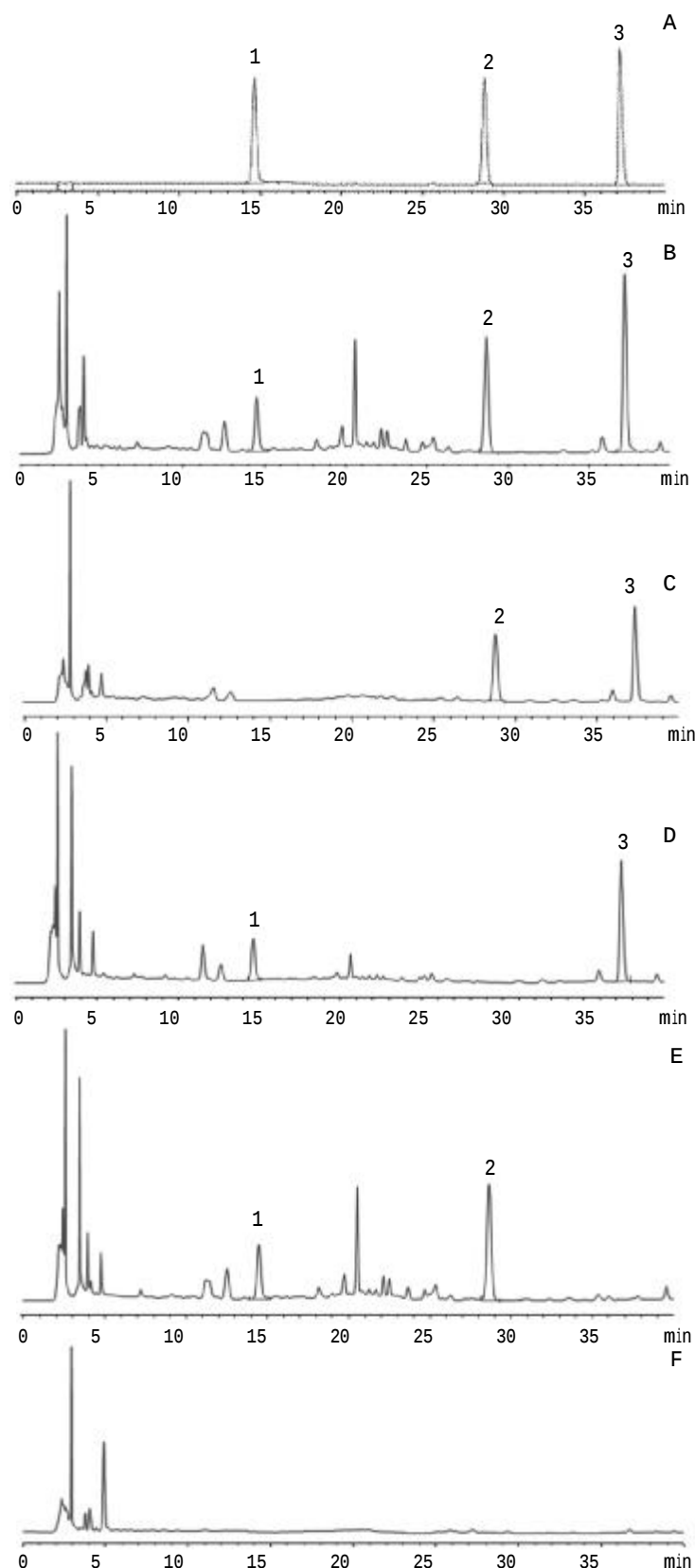


图1 对照品、供试品及阴性样品 HPLC 图

注:A.对照品;B.供试品;C.缺赤芍阴性;D.缺丹参阴性;E.缺黄柏阴性;F.缺赤芍、丹参、黄柏阴性;1.芍药苷;2.丹酚酸B;3.盐酸小檗碱。

表1 流动相洗脱比例

时间(min)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0~10	14→15	86→85
10~14	15→18	86→82
14~28	18→23	82→77
28~40	23→33	77→67

峰面积 $RSD=0.62\%$ ($n=6$)。

(6) 溶液稳定性。

取同一份供试品溶液, 分别在 0、3、6、9、12、24h 进样 $10\mu\text{L}$ 测定, 记录峰面积, 结果供试液在 24h 内稳定, 芍药苷峰面积 $RSD=0.49\%$ ($n=6$); 丹酚酸 B 峰面积 $RSD=1.86\%$ ($n=6$); 盐酸小檗碱峰面积 $RSD=0.48\%$ ($n=6$)。

(7) 丹酚酸 B 加样回收率实验。

取同一批已知含量浓缩环节供试品(芍药苷 $0.269\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 丹酚酸 B $0.357\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 盐酸小檗碱 $0.410\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$) 6 份, 每份取样约 2.0g, 精密称定, 分别精密加入芍药苷对照品溶液 ($0.56\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)、丹酚酸 B 对照品溶液 ($0.72\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 盐酸小檗碱对照品溶液 ($0.80\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) 各 1.0mL, 按照上述方法制备供试液, 进样测定, 计算回收率, 结果见表 2~4。

2. 生产工艺过程分析

按妇炎康片生产工艺^[2], 取同一批药材对比实际生产与实验室模拟工艺, 实际生产药材量为 240kg, 实验室模拟药材量为 0.8kg。分别取妇炎康片生产工艺过程中提取、浓缩、干燥等工艺环节中样品, 进行测定, 计算各工艺环节的成分保留率。保留率计算公式见公式(1), 结果见表 5, 数据分析见图 2~4。

$$\text{保留率}(\%) = \frac{\text{样品中成分含量}(\text{mg})}{\text{投料药材中成分含量}(\text{mg})} \times 100\% \quad (1)$$

由上述结果可知, 与实验室模拟相比, 实际生产过程中成分的降解速率较快, 其中丹酚酸 B 由于热稳定性差, 提取率低, 在浓缩干燥环节后几乎无保留; 盐酸小檗碱浓缩干燥保留率稍好, 但由于水提取率比较低, 总保留率不高; 芍药苷的实际生产提取率比实验室约低 20%; 盐酸小檗碱实际生产提取率比实验室高, 由于盐酸小檗碱水溶性差, 需要较高温度才能提高提取率, 提示实际生产的提取温度较高; 从得膏率亦可得到验证, 实际生产得膏率为 27.2%, 实验室为 22.5%。

三、讨 论

在生产过程中, 我们发现实际生产中由于药材量的大幅增加, 药材在提取罐内出现堆积的现象, 使用桨式搅拌器只能使药液转动, 对药材的搅动作用

不大, 且药液也只是水平转动, 无法形成对药材冲击作用, 因此搅动效果不佳。这也是芍药苷、丹酚酸 B 提取率低的主要原因之一。因此, 在中药提取过程中我们可以采用螺旋式搅拌使药材上下翻动或采用泵使上层澄清药液从底部强制循环等方式强化中药提取过程的动态, 同时在提取温度应予以控制, 避免热

表 2 芍药苷回收率试验测定结果

取样量 (g)	样品含量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
2.0091	0.540	0.560	1.092	98.52	99.06	0.92
2.0004	0.538	0.560	1.089	98.33		
2.0097	0.541	0.560	1.103	100.37		
2.0338	0.547	0.560	1.101	98.90		
2.1045	0.566	0.560	1.116	98.23		
2.0576	0.553	0.560	1.113	100.00		

表 3 丹酚酸 B 回收率试验测定结果

取样量 (g)	样品含量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
2.0091	0.717	0.720	1.430	99.02	99.64	2.14
2.0004	0.714	0.720	1.425	98.74		
2.0097	0.717	0.720	1.434	99.58		
2.0338	0.726	0.720	1.460	101.93		
2.1045	0.751	0.720	1.487	102.13		
2.0576	0.735	0.720	1.429	96.46		

表 4 盐酸小檗碱回收率试验测定结果

取样量 (g)	样品含量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
2.0091	0.824	0.800	1.637	101.58	99.95	2.05
2.0004	0.820	0.800	1.630	101.22		
2.0097	0.824	0.800	1.594	96.36		
2.0338	0.834	0.800	1.648	101.68		
2.1045	0.863	0.800	1.655	99.07		
2.0576	0.844	0.800	1.642	99.76		

表 5 工艺过程分析数据

指标成分		成分保留率(%)		
		提取	浓缩	干燥
实验室模拟	芍药苷	84.72	76.49	67.81
	丹酚酸 B	60.81	54.04	41.03
	盐酸小檗碱	59.79	49.85	46.57
实际生产	芍药苷	68.21	53.28	39.52
	丹酚酸 B	40.69	27.59	3.73
	盐酸小檗碱	63.64	49.05	38.75

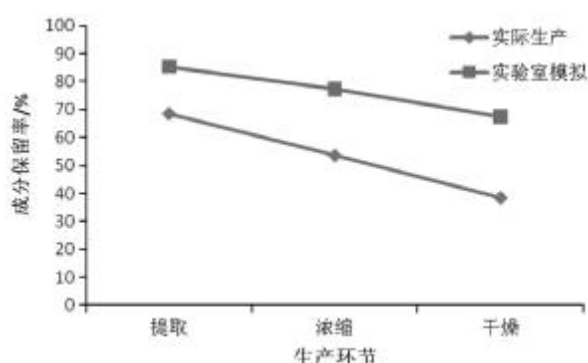


图2 妇炎康片生产环节中芍药苷的保留率

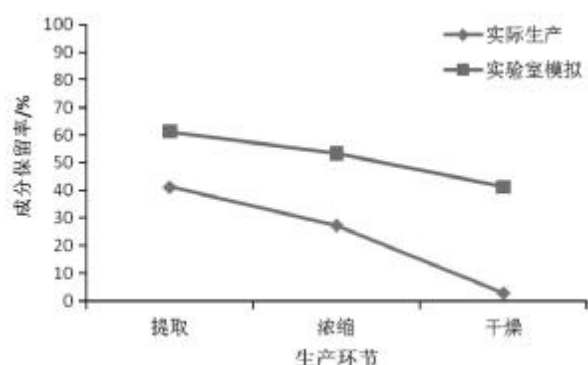


图3 妇炎康片生产环节中丹酚酸B的保留率

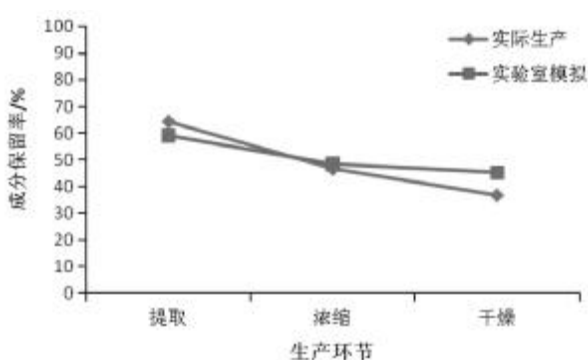


图4 妇炎康片生产环节中盐酸小檗碱的保留率

敏性成分的降解损失。

在生产过程中我们发现, 为了降低车间温度和节省能耗, 通常厂家都会在浓缩设备、提取设备、药液罐加保温。当生产调度不够完善之后, 有时提取液需暂存超过 24 小时甚至更长时间, 溶液温度下降有限, 长时间高温导致成分降解。在生产中采用外循环浓缩设备浓缩时, 由于提取液长时间在浓缩罐循环加热, 且浓缩液较稠时在浓缩罐内常有结焦现象, 这些都直接导致了有效成分的氧化降解。因此, 应加强生产中提取与浓缩配套设置并优化生产的工程安排, 当浓缩液较稠时应采用多效浓缩, 使用温度较低的二次蒸汽, 同时提高真空以保持浓缩速度。同时提示, 可尽量缩短浓缩时间, 如膜浓缩, 浓缩液较稀时可采用升膜或降膜, 较稠时可采用强制成膜的方式, 使提取液到稠膏一步完成, 缩短提取液的受热时间。

在真空干燥中我们发现, 不同的物料厚度对干燥结果影响很大, 装盘超过 1cm 厚度, 干燥时间普遍长于 24h, 且含量太大的浸膏干燥过程基本不起泡, 很难干透, 完全不适合大规模真空干燥, 干燥过程随着时间延长, 有明显的成分降解发生。这提示生产时应尽量降低单次浸膏装料厚度, 同时尽量的缩小浸膏体积是最佳的干燥方式, 如喷雾干燥, 将体积缩小至雾滴大小, 又如真空带式干燥, 将液膜厚度降低。这些都是实际生产中可以采取的改进方式。

参考文献

- 1 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2005:52, 109, 214.
- 2 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 卫生部药品标准. 中药成方剂第十册, 1998:65.

Production Process of Fuyankang Tablet

Jiang Dongxu^{1,2}, Wang Dehang^{1,2}, Xie Youliang^{1,2}, Lai Xiaoping^{1,2}

(1. Guangzhou University of Traditional Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. Dongguan Mathematical Engineering Academy of Chinese Medicine and Guangzhou University of TCM, Dongguan 523808, China)

Abstract: By analyzing the retention rate of Paeoniflorin, Salvianolic Acid B and Berberine Hydrochloride in Fuyankang Tablet, this paper discusses the possible issues in the production process of Fuyankang Tablet, and tries to find the corresponding solutions. This may provide a reference for the traditional Chinese medicine technique of production process control and the industrial technology promotion.

Keywords: Fuyankang tablet, Paeoniflorin, Salvianolic acid B, Berberine hydrochloride, Production process

(责任编辑: 张志华 李沙沙, 责任译审: 张立崴)