

不同干燥方法对小承气汤干膏粉化学成分及粉体学性质影响

郭文慧,单家明,朱文杰,杨武亮

(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004)

[摘要] **目的:**比较不同干燥方法下得到的小承气汤干膏粉中蒽醌类成分的含量及 HPLC 指纹图谱相似度;考察不同干燥方法下干膏粉粉体性质,为小承气汤干膏粉的干燥和颗粒制备提供依据。**方法:**分别采用冷冻、脉动真空、喷雾和减压干燥制备小承气汤干膏粉,测定其游离蒽醌和总蒽醌的含量,比较其 HPLC 指纹图谱的相似度。同时测定干膏粉的物理性质,并建立其物理指纹图谱,综合评价其粉体学性质。**结果:**与水煎液中蒽醌类成分含量比较,喷雾干燥、脉动真空干燥得到的干膏粉无显著性差异($P > 0.05$),减压干燥、冷冻干燥得到的干膏粉存在显著性差异($P < 0.05$);4种干燥方法下小承气汤干膏粉 HPLC 指纹图谱相似度均 > 0.978 ;物理指纹图谱显示,4种粉体的干燥方法对小承气汤干膏粉粉体学性质存在一定影响;4种粉体的流动性均较差,但喷雾干燥样品具有较好的可压性和均一性,可用于其颗粒的干法制粒。**结论:**喷雾干燥方法适合小承气汤干膏粉及其颗粒的制备。

[关键词] 小承气汤;干燥方法;含量测定;HPLC 指纹图谱;物理指纹图谱;粉体学性质

[中图分类号] R943.42;R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)15-1570-08

Effects of different drying methods on chemical composition and powder properties of Xiaochengqi Decoction dry extract powder

GUO Wen-hui, SHAN Jia-ming, ZHU Wen-jie, YANG Wu-liang

(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** The content of anthraquinones in Xiaochengqi Decoction dry extract powder obtained by different drying methods and the similarity of HPLC fingerprint were compared. The properties of dry extract powder under different drying methods were investigated to provide a basis for the drying and particle preparation of Xiaochengqi Decoction dry extract powder. **Methods:** The Xiaochengqi Decoction dry extract powder was prepared by freezing, pulsating vacuum, spray and vacuum drying, respectively. The contents of free anthraquinone and total anthraquinones in samples using different drying methods were determined, and the similarity of HPLC fingerprints was compared. The physical properties of the dry extract powder were determined, and its physical fingerprint was established to comprehensively evaluate its powder properties. **Results:** Compared with the content of anthraquinones in the decoction, there was no significant difference in the dry extract powder obtained by spray drying and pulse vacuum drying ($P > 0.05$), but there was significant difference in the dry paste powder obtained by vacuum drying and freeze drying ($P < 0.05$). The similarity of HPLC fingerprints of Xiaochengqi decoction dry extract powder under the four drying methods were all above 0.978. The physical fingerprints showed that the four drying methods had a certain effect on the powder properties of Xiaochengqi Decoction dry extract powders. The fluidity of the four powders is poor, but the spray-dried samples have good compressibility and uniformity, which can be used for dry granulation of their particles. **Conclusion:** The spray drying method is suitable for the preparation of Xiaochengqi

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81260612);江西中医药大学中药炮制技术继承与创新团队(CXT22003)

[作者简介] 郭文慧,女,硕士研究生,主要从事中药药效物质基础与中药质量评价研究。E-mail:1756536985@qq.com。

[通讯作者] 杨武亮,男,教授,主要从事中药质量评价与新药研究。联系电话:(0791)87118659,E-mail:yangwuliang@163.com。

Decoction dry extract powder and its granules.

[Key words] Xiaochengqi Decoction; drying method; content determination; HPLC fingerprint; physical fingerprint; powder property

小承气汤出自东汉·张仲景所著的《伤寒论》^[1],由大黄4两(酒洗),厚朴2两(炙,去皮),枳实3枚(大者,炙)组成,常用于治疗阳明腑实之轻症。现代研究表明,小承气汤具有泻下^[2]、抗炎^[3]、改善胃肠道运动^[4-5]等药理作用,广泛用于中医临床。现被收录于《古代经典名方目录(第一批)》^[6],已成为经典名方制剂研究的重要内容。经典名方制剂研制主要分为经典名方物质基准研制和制剂研制2个阶段,物质基准干燥采用的是真空冷冻干燥方法^[7],而制剂阶段的中药汤剂干燥需要适用于工业化生产,目前中药水提液常用的干燥方法有喷雾干燥、冷冻干燥、真空干燥等,由于不同干燥方法的工作原理不同,可能影响其干燥后粉体的物理性质、活性成分含量等,对后续制剂成型造成困难而影响成品质量^[8]。目前干燥方法对中药干膏粉影响的研究主要以指标成分含量为依据^[9-10],没有反映中药干膏粉的粉体性质对制剂的影响。根据2021年9月国家药品监督管理局发布的《中药新药质量研究技术指导原则(试行)》^[7]:理化性质对于中间体的质量控制、后续的制剂研究等具有重要意义,对于浸膏粉,需进行流动性、堆积性、溶解性、吸湿性等方面的研究。本课题组在比较4种干燥方法下小承气汤干膏粉HPLC指纹图谱、测定其指标成分含量的基础上,同时测定干膏粉的物理性质,并建立其物理指纹图谱,考察不同干燥方法下干膏粉粉体性质,从而筛选出最佳干燥方法,为小承气汤干膏粉的干燥和颗粒制备提供依据。

材 料

1 仪器

1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);BT224S万分之一电子分析天平、BT25S十万分之一电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);PS-80A型超声波清洗机(东莞市洁康超声波设备有限公司);DJIN-2A型多功能减压提取浓缩装置(南京至成制药设备有限公司);YRE-5299型旋转蒸发器(巩义市予华仪器有限责任公司);ME-0.3m²型脉动真空干燥机(常州市震华干燥设备有限公司);SJLA-5FE型真空冷冻干燥机(宁波市双嘉仪

器有限公司);YC-015型喷雾干燥机(上海雅程仪器设备有限公司);ZK-82B电热真空干燥箱(上海实验仪器厂有限公司);HZ53/02型水分测定仪(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);Mastersizer 2000型激光粒度仪(英国马尔文仪器有限公司);BT-1000型粉体综合特性测试仪(丹州市百特仪器有限公司);GTB型粉末流动性测定仪(德国ERWEKA公司)。

2 试药

大黄饮片(批号:JD210203,甘肃礼县)、姜厚朴(批号:JD180506,四川马边县)、麸炒枳壳(批号:JD180806,江西樟树市),上述饮片来源药材均由江西药都樟树制药有限公司提供,经江西中医药大学药用植物学科组赖学文教授鉴定,依照《中华人民共和国药典》2020年版一部各药材项下饮片炮制要求,分别制成大黄饮片、姜厚朴及麸炒枳壳,各饮片质量经本课题组前期检测均符合要求。

大黄酸(批号:110757-201607,纯度:99.3%)、大黄素(批号:110756-201913,纯度:96.0%)、大黄酚(批号:110796-201922,纯度:99.4%)对照品均购自中国食品药品检定研究院;醋酸钾(批号:20200907,上海凌峰化学试剂有限公司);氯化镁(批号:20200620,上海展云化工有限公司);碳酸钾(批号:20040319,长沙市湘科精细化工厂);溴化钠(批号:20191105,天津市风船化学试剂科技有限公司);碘化钾(批号:071026,西陇化工股份有限公司);氯化钠(批号:20200729,国药集团化学试剂有限公司);氯化钾(批号:160116,西陇化工股份有限公司);硝酸钾(批号:20190624,天津恒茂化学试剂有限公司);磷酸及上述试剂均为AR级别;甲醇为HPLC级别;水为双蒸水。

方法与结果

1 小承气汤水煎液及浓缩液的制备

根据《古代经典名方目录(第一批)》中小承气汤处方量及剂量换算^[11],称取大黄55g、姜厚朴27.5g、麸炒枳壳36g的15个处方量,置于多功能提取罐中,加水15×800mL浸泡30min,先蒸汽加热至药液沸腾(约需20min),再煎煮30min,趁热过200目网,挤压滤渣,得到水煎液,共制备9份,混

匀。取适量水煎液置于多功能减压提取浓缩装置中浓缩至比重约为 1.1(60℃),再用旋转蒸发器继续浓缩(80℃, -0.095 Mpa)至比重为 1.2(60℃),备用。以上提取条件为课题组前期考察得到的最佳工艺。

2 不同干燥方法下小承气汤干膏粉粉末的制备

将上述水煎液及浓缩液分别进行冷冻干燥、脉动真空干燥、喷雾干燥和减压干燥^[12],得到小承气汤干膏粉,编号分别为 S1~S3, S4~S6, S7~S9, S10~S12。除喷雾干燥所得干膏粉外,其他 3 种干燥方法下所得干膏粉均在相同条件下粉碎,并过 80 目筛。

3 游离蒽醌、总蒽醌含量测定

3.1 混合对照品的配制 精密称取大黄酸、大黄素、大黄酚对照品适量,分别置于量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得各对照品母液;分别精密吸取上述各对照品母液适量,置同一量瓶中加甲醇配制得含大黄酸、大黄素、大黄酚分别为 20.26, 18.01, 15.14 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合对照品溶液。

3.2 供试品溶液的制备 游离蒽醌含量测定供试品溶液的制备:取小承气汤干膏粉约 0.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 25 mL,称定重量,超声 15 min,放冷,再次称定重量,用甲醇补足损失重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

总蒽醌含量测定供试品溶液的制备:取小承气汤干膏粉约 0.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 25 mL,称定重量,超声 15 min,放冷,再次称定重量,用甲醇补足损失重量;精密量取续滤液

10 mL 置烧瓶中,挥去溶剂,加 8% 盐酸溶液 10 mL,超声处理 2 min,再加三氯甲烷 10 mL,加热回流 1 h,放冷,置分液漏斗中,用少量三氯甲烷洗涤容器,并入分液漏斗中,分取三氯甲烷层,酸液再用三氯甲烷提取 3 次,每次 10 mL,合并三氯甲烷液,减压回收溶剂至干燥,残渣加甲醇溶解,转移至 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

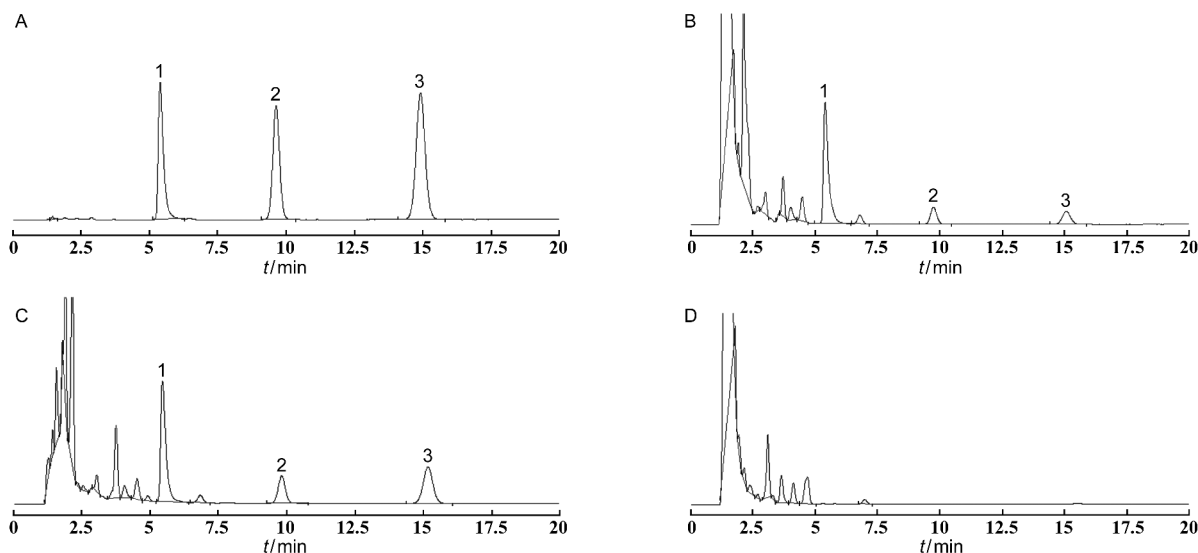
3.3 色谱条件 色谱柱为 Zorbax extend C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相甲醇-水(B-A, 磷酸调 pH=3.0)为 77:23;检测波长 254 nm;流速 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;柱温 25℃;进样量 10 μL 。

3.4 含量测定 称取不同干燥方式的小承气汤干膏粉,按“3.2”项下方法制备供试品溶液,在“3.3”项色谱条件下测定。结果如图 1 和表 1 所示,采用 Dunnett-*t* 检验方法对测定结果进行单因素方差分析,结果显示,喷雾干燥和脉动真空干燥样品中游离蒽醌、总蒽醌含量与水煎液比较无显著性差异($P>0.05$)。

表 1 不同干燥方法下小承气汤干膏粉

干燥方法	含量测定结果	
	游离蒽醌含量	总蒽醌含量
水煎液	0.289 4	0.398 1
冷冻干燥	0.277 8	0.361 4
脉动真空干燥	0.287 8 ^a	0.383 7 ^a
喷雾干燥	0.288 5 ^a	0.393 7 ^a
减压干燥	0.276 2	0.347 4

蒽醌:大黄酸、大黄素、大黄酚;与水煎液方法比较, a: $P>0.05$



A:混合对照品;B:游离蒽醌样品;C:总蒽醌样品;D:阴性样品;1:大黄酸;2:大黄素;3:大黄酚

图 1 小承气汤干膏粉蒽醌类成分含量测定 HPLC 图

4 HPLC 指纹图谱建立及相似度分析

采用课题组前期建立的小承气汤 HPLC 指纹图谱测定方法^[11],对不同干燥方法所得的干膏粉进行测定,建立其 HPLC 指纹图谱。将测得的色谱数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012

版)中,以 S1 色谱图为参考,将冷冻干燥样品(S1 ~ S3)、脉动真空干燥样品(S4 ~ S6)、喷雾干燥样品(S7 ~ S9)和冷冻干燥样品(S10 ~ S12)进行匹配,并计算指纹图谱相似度,见图 2 和表 2。

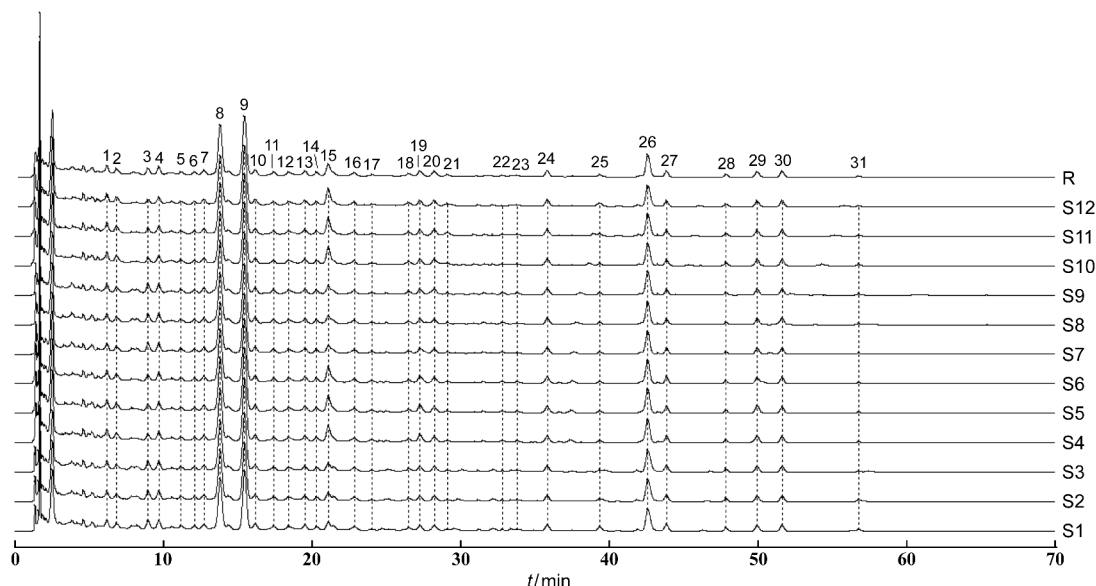


图 2 不同干燥方法下小承气汤干膏粉 HPLC 指纹图谱

表 2 不同干燥方法小承气汤干膏粉 HPLC 指纹图谱相似度计算结果

相似度	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
S1	1	0.999	0.999	0.994	0.992	0.978	0.997	0.997	0.997	0.991	0.992	0.978
S2	0.999	1	1	0.994	0.994	0.981	0.999	0.999	0.999	0.991	0.992	0.981
S3	0.999	1	1	0.994	0.994	0.981	0.999	0.999	0.999	0.992	0.992	0.980
S4	0.994	0.994	0.994	1	0.999	0.984	0.995	0.995	0.995	0.999	0.999	0.984
S5	0.992	0.994	0.994	0.999	1	0.986	0.996	0.995	0.995	0.998	0.998	0.986
S6	0.978	0.981	0.981	0.984	0.986	1	0.985	0.984	0.984	0.982	0.982	0.997
S7	0.997	0.999	0.999	0.995	0.996	0.985	1	1	0.999	0.993	0.993	0.983
S8	0.997	0.999	0.999	0.995	0.995	0.984	1	1	0.999	0.993	0.993	0.983
S9	0.997	0.999	0.999	0.995	0.995	0.984	0.999	0.999	1	0.994	0.993	0.984
S10	0.991	0.991	0.992	0.999	0.998	0.982	0.993	0.993	0.994	1	1	0.984
S11	0.992	0.992	0.992	0.999	0.998	0.982	0.993	0.993	0.993	1	1	0.984
S12	0.978	0.981	0.980	0.984	0.986	0.997	0.983	0.983	0.984	0.984	0.984	1

S1 ~ S3:冷冻干燥;S4 ~ S6:脉动真空干燥;S7 ~ S9:喷雾干燥;S10 ~ S12:减压干燥

结果显示,12组样品中共有31个共有峰,通过与对照品进行比对,确认了18个特征指纹峰,即共有峰:6. 芦荟大黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷、8. 柚皮苷、9. 新橙皮苷、11. 大黄酸-8-*O*-葡萄糖苷、15. 番泻苷 A、18. 大黄酚-1-*O*- β -D-葡萄糖苷、19. 大黄酚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷、20. 芦荟大黄素-3-(羟甲基)-*O*- β -D-葡

萄糖苷、21. 大黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷、22. 大黄素甲醚-1-*O*- β -D-葡萄糖苷、23. 大黄素甲醚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷、24. 芦荟大黄素、26. 大黄酸、27. 和厚朴酚、28. 厚朴酚、29. 大黄素、30. 大黄酚、31. 大黄素甲醚。4种干燥方式下的样品相似度均>0.978,表明4种干燥方法对小承气汤干膏粉的化学成分组成无

影响。

5 物理指纹图谱的建立

5.1 物理性质的考察 选取稳定性、均一性、流动性、堆积性、可压性为一级指标,以及下属的 12 个二级指标对不同干燥方法下小承气汤干膏粉粉体学性质进行考察,以水分 (moisture content, MC)、吸湿率 (hygroscopicity, H)、临界相对湿度 (critical relative humidity, CRH) 表征稳定性,以粒径表征均一性,以休止角 (angle of repose, α)、卡尔系数 (carr index, IC) 和豪纳斯比率 (Hausner ratio, IH) 表征流动性,以颗粒间孔隙率 (interparticle porosity, I_e) 表征可压性,以堆密度 (bulk density, D_a) 和振实密度 (tapped density, D_c) 表征堆积性。

MC 测定:取干膏粉约 1 g,置于水分测定仪中,设置测定温度为 105 ℃,进行水分测定。

粒径测定:取干膏粉约 2 g,置于激光粒度仪干法进样器金属盒内,以空气作为分散媒介,测定粉体 D_{10} (粒度累积分布中 10% 所对应的直径)、 D_{50} (粒度累积分布中 50% 所对应的直径)、 D_{90} (粒度累积分布中 90% 所对应的直径) 和粉体的粒径分布宽度 (Span) 值,以 D_{50} 作为主要粒径分布,并计算其粒度范围 (Width),公式为: $Width = D_{90} - D_{10}$ 。

α 测定:用粉末流动性测定仪对各干膏粉休止角进行测定。

D_a 和 D_c 的测定:按照《中华人民共和国药典》2020 年版通则 0993 第三法测定。

IH, I_e 及 IC 指数的计算:以 D_a 和 D_c 为计算参数,计算公式为: $IH = D_c/D_a$, $I_e = (D_c - D_a)/(D_c \times D_a)$, $IC = (D_c - D_a)/D_c \times 100\%$ 。

H 考察:将配置好的过饱和氯化钠溶液置于干燥器中,饱和 24 h。将干燥至恒重的扁形称量瓶放入含饱和氯化钠溶液的干燥器内 (相对湿度为 75%) 饱和 24 h,取出称重 (m_1),取干膏粉约 1 g,置于称量瓶中,精密称定 (m_2),放入干燥器中,于 25 ℃ 放置,分别在吸湿后 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 h 取出,称重 (m_x),计算 H ,公式为: $H/\% = \frac{m_x - m_2}{m_2 - m_1} \times 100\%$ 。

CRH 测定:将配置好的醋酸钾、氯化镁、碳酸钾、溴化钠、碘化钾、氯化钠、氯化钾、硝酸钾过饱和溶液分别倒入 8 个干燥器中,饱和 24 h。将干燥至恒重的扁形称量瓶分别放入上述含饱和溶液的干燥器内 (相对湿度分别为 22.51% , 32.78% , 43.16% ,

57.57% , 68.86% , 75.29% , 84.34% , 93.58%) 饱和 24 h,取出称重 (m_1),取干膏粉约 1 g,置于样品称量瓶中,精密称定 (m_2),放入上述干燥器中,于 25 ℃ 放置 120 h 取出,称重 (m_3),计算 CRH,公式为:

$$CRH/\% = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100\%$$

上述各指标测定结果见表 3,结果显示,喷雾干燥样品的 I_e 最大,且粒径、Span、Width 均较小,粉体分布均匀,具有较好的可压性均一性:一般认为 $\alpha < 45^\circ$, $IC < 25\%$, IH 越接近 1 时,粉末的流动性越好,而 4 种干膏粉 α 均 $> 45^\circ$, IH 均 > 1.25 , IC 均 $> 25\%$,可见流动性均较差。 H 曲线见图 3,干膏粉在 120 h 时达到吸湿平衡,故以 120 h 作为平衡时间,考察 CRH,CRH 曲线见图 4,结果表明,4 种干燥方法下各样品的 CRH 相近,均 $< 65\%$,即当环境湿度 $< 65\%$ 时,小承气汤干膏粉不易吸湿,稳定性较好。

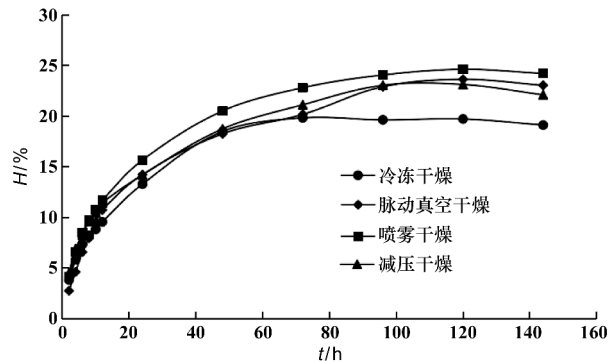


图 3 不同干燥方法下小承气汤干膏粉 H 曲线图

表 3 不同干燥方法下小承气汤干膏粉

物理性质测定结果		$n = 3$			
指标	冷冻干燥	脉动真空干燥	喷雾干燥	减压干燥	
$D_a/g \cdot mL^{-1}$	0.4	0.6	0.3	0.5	
$D_c/g \cdot mL^{-1}$	0.6	1.0	0.4	0.9	
IH	1.7	1.7	1.6	1.7	
IC/%	40.6	40.0	37.6	42.5	
$\alpha/^\circ$	49.3	45.6	50.9	49.0	
Span	3.7	4.5	2.1	6.6	
$D_{50}/\mu m$	9.7	33.8	3.6	15.2	
Width/ μm	35.9	152.5	7.6	100.7	
MC/%	4.5	1.4	4.0	1.3	
$H/\%$	19.7	23.6	24.6	23.1	
CRH/%	62.9	63.2	63.5	62.3	
I_e	1.1	0.7	1.4	0.8	

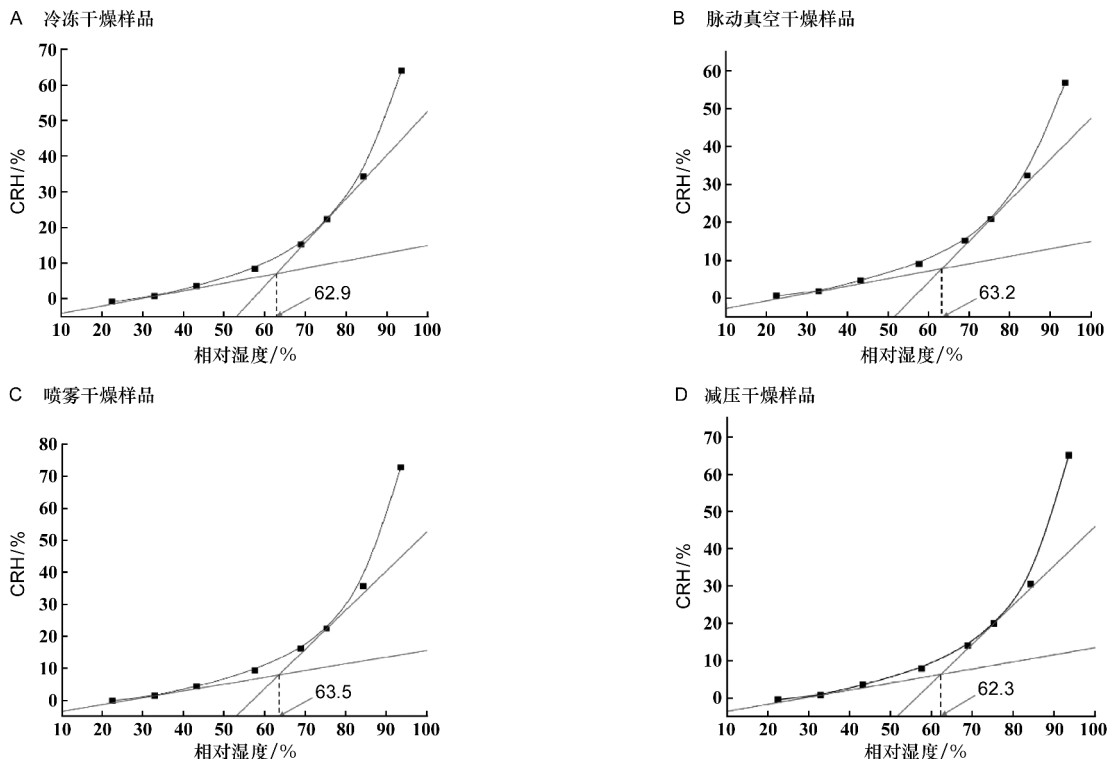


图 4 不同相对湿度下各样品 CRH 曲线图

5.2 物理指纹图谱的建立及相似度分析

选用 12 个二级物理指标建立小承气汤干膏粉物理指纹图谱,并分析其相似度。由于二级物理指标的量纲与数值不同,参考相关文献资料^[13-15],将所测的物理指标转化为同一量级,进而构建雷达图以方便比较,转化方法与结果见表 4 和表 5。

表 4 物理质量指标可接受数值范围及尺度化转换方法

一级指标	二级指标	单位	数值范围(x)	转化公式
堆积性	Da	$g \cdot mL^{-1}$	0 ~ 1	$10x$
	Dc	$g \cdot mL^{-1}$	0 ~ 1.1	$9x$
流动性	IH	—	3 ~ 1	$(30 - 10x)/2$
	IC	%	0 ~ 60	$x/6$
	α	°	60 ~ 0	$10 - x/6$
均一性	Span	—	10 ~ 0	$10 - x$
	D_{50}	μm	50 ~ 0	$10 - x/5$
	Width	μm	200 ~ 0	$10 - x/20$
稳定性	MC	%	10 ~ 0	$10 - x$
	H	%	30 ~ 0	$10 - (x/3)$
	CRH	%	100 ~ 0	$x/10$
	可压性	Ie	—	0 ~ 1.5

表 5 转化结果

指标	冷冻干燥	脉动真空干燥	喷雾干燥	减压干燥
Da	3.80	6.02	2.69	5.23
Dc	5.77	9.04	3.88	8.19
IH	6.58	6.67	6.98	6.31
IC	6.77	6.66	6.26	7.08
α	1.78	2.40	1.52	1.83
Span	6.31	5.49	7.88	3.37
D_{50}	8.06	3.23	9.29	6.95
Width	8.21	2.37	9.62	4.97
MC	5.50	8.59	5.97	8.68
H	2.29	2.12	3.43	1.79
CRH	6.29	6.32	6.35	6.23
Ie	7.13	4.43	9.35	5.41

根据表 5 中转化后的结果,采用雷达图建立不同干燥方法下样品物理指纹图谱,见图 5。由于所建立的小承气汤干膏粉物理指纹图谱形状各不相同,通过 SPSS 24.0 软件对其进行 Pearson 相关性分析,结果见表 6。结果显示,与喷雾干燥比较,冷冻干燥、脉动真空干燥和减压干燥的相似度分别为 0.911,0.100,0.313,表明不同干燥方法对小承气汤干膏粉物理指纹图谱存在一定的影响。

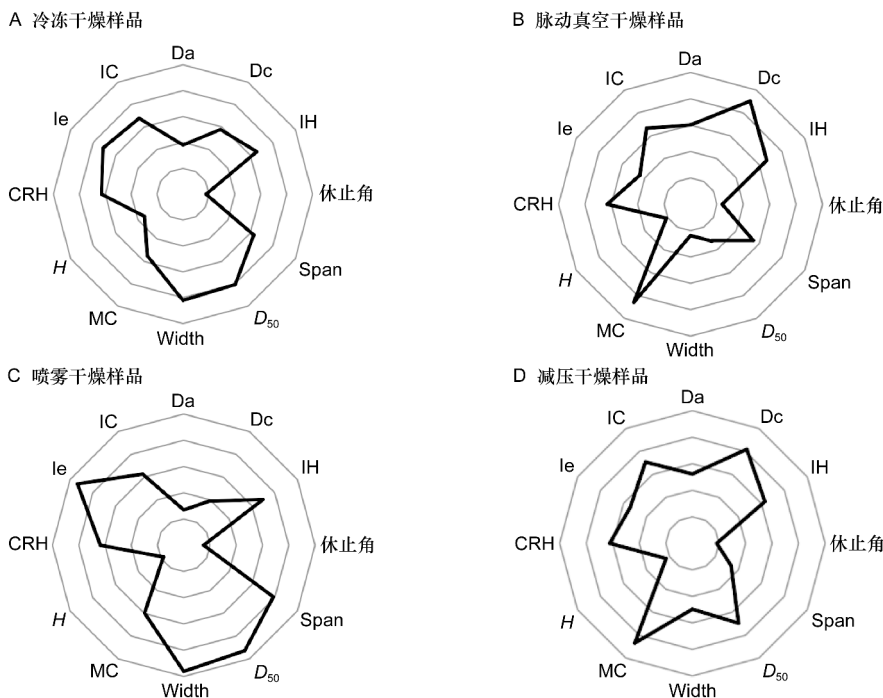


图 5 不同干燥方法下小承气汤干膏粉物理指纹图谱

表 6 物理指纹图谱相似度结果

相似度	冷冻干燥	脉动真空干燥	喷雾干燥	减压干燥
冷冻干燥	1	0.191	0.911 ^b	0.599 ^a
脉动真空干燥	0.191	1	0.100	0.767 ^a
喷雾干燥	0.911 ^b	0.100	1	0.313
减压干燥	0.599 ^a	0.767 ^a	0.313	1

a:显著;b:极显著

讨 论

1 含量测定分析

小承气汤由大黄、姜厚朴、麸炒枳壳组成,方中大黄取其泻下攻积之效,为君药。大黄泻下成分主要为蒽醌类及其衍生物,以结合蒽醌作用最强,游离蒽醌也具有一定的泻下作用^[16],随着煎煮时间的延长,结合蒽醌在水中易受热不断分解为游离蒽醌,使结合蒽醌的含量降低^[17]。实验中以大黄酸、大黄素和大黄酚为指标,建立了干膏粉中游离蒽醌和总蒽醌的 HPLC 含量测定方法,并进行了方法学考察。结果表明喷雾干燥和脉动真空干燥对小承气汤干膏粉成分含量无显著性影响。

2 HPLC 指纹图谱分析

HPLC 指纹图谱是评价中药制剂质量的一个重

要方式,是基于化学成分的基础上表征中药制剂生产过程中整体的质量变化。本实验采用 HPLC 指纹图谱法,从化学成分的角度对 4 种干燥方法下所得的小承气汤干膏粉进行研究,根据相似度分析,并结合含量测定结果发现,干燥方法对小承气汤干膏粉的化学成分组成无影响,而对其指标成分有一定影响。

3 物理指纹图谱分析

物理指纹图谱是对粉末的稳定性、均一性、流动性、堆积性、可压性的综合表征,包含的测定指标越多,表征的物理性质越丰富,则可靠性越高^[14]。由于制剂成型工艺与干膏粉的物理性质密切相关,因此采用物理指纹图谱方法,对粉体的物理性质进行综合评价,为中药提取物干燥方法的选择及制剂成型工艺研究提供理论指导。

本实验选择 MC、H、CRH、粒径、 α 、Da、Dc 等 12 个物理指标,建立物理指纹图谱,考察了不同干燥方法对小承气汤干膏粉体学性质的影响,优选出最佳干燥方法,同时指导后续颗粒制备。实验结果表明,由于干燥方法的原理不同,对粉体的均一性、稳定性、可压性、流动性等方面均有一定影响。粒径是决定其他性质的基本性质,粒径的不同,其流动性、可压性以及药物的溶出性等也随之不同。粉末粒径

小、比表面积大、颗粒间空隙大,在压缩过程中粒子之间有更多的接触点,变形潜力增大,使可压性增强^[18]。由表3结果可知,与其他3种干燥方法相比,喷雾干燥具有较好的可压性和均一性,这是由于喷雾干燥是将水煎液经雾化后,与热空气接触使水分迅速气化而得到干燥粉末,所得的粉末松散均一,粒径小;而其他3种干燥方法在干燥过程中处于相对静止的状态,需经粉碎过筛得到粉末,其粒径在一定程度上取决于粉碎过程,且中药水提物富含多糖等成分,在粉碎过程中容易吸湿,导致粉碎难度增大,使粒度不均。物理指纹图谱的阴影面积越大,表明粉末的压缩性能越好,图5结果显示,喷雾干燥物理指纹图谱所构成的多边形面积最大,表明该粉末的压缩性能最好,使其在制剂成型过程中无需加入大量辅料即可进行压缩,提示在后期颗粒制备工艺中可采用干法制粒,同时也减少了中药制剂的服用量。喷雾干燥所具有的物理性质更有利于后期颗粒制备。

本研究将指标成分含量测定、HPLC指纹图谱相似度分析及物理性质测定方法相结合,筛选出小承气汤干膏粉最佳干燥工艺,使分析结果更科学、全面,避免单独考虑化学成分的影响,而忽视物理性质的影响。综上所述,冷冻干燥和减压干燥耗时较长,容易造成有效成分流失,脉动真空干燥所表现的物理性质不适合于干法制粒,而喷雾干燥具有干燥时间短,有效成分损失少,粉末松散均一,可压性强等特点。故综合考虑,4种干燥方法中选择喷雾干燥作为小承气汤干膏粉的最佳干燥方式。

[参 考 文 献]

[1] [汉]张仲景. 伤寒论[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2015: 66.

- [2] 寇俊萍, 禹志领, 龚树强, 等. 小承气汤、厚朴大黄汤及厚朴三物汤药理作用[J]. 中成药, 2004, 26(1): 57-59.
- [3] LIU XY, LI L, LI XQ, *et al.* Identification of active compound combination contributing to anti-inflammatory activity of Xiao-Cheng-Qi Decoction via human intestinal bacterial metabolism[J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(7): 513-524.
- [4] 刘震坤, 张兆鹏, 葛斌, 等. 小承气汤促进脾虚小鼠胃肠动力[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 1922-1924.
- [5] 王璐颖, 张萌, 焦圣军, 等. 小承气汤、厚朴三物汤、厚朴大黄汤对阳明腑实证模型大鼠胃肠动力的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(1): 94-98.
- [6] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. (2018-04-13)[2020-08-10]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《中药新药质量研究技术指导原则(试行)》. (2021-01-15)[2022-06-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/eda07852d89f6fa7a6da7db6577d5695>.
- [8] 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.
- [9] 姜楠楠, 刘晓闯, 高家荣, 等. 不同干燥工艺对黄地安消胶囊流浸膏干燥后质量的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1093-1096.
- [10] 刘伟民, 江滨, 曾元儿, 等. 不同干燥方法对决明子配方颗粒蒽醌含量的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 106-107.
- [11] 孟岩, 李焜仪, 单家明, 等. 经典名方小承气汤物质基准的HPLC指纹图谱分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 130-136.
- [12] 单家明, 孟岩, 杨元丰, 等. 不同干燥方法下小承气汤物质基准化学成分的比较[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(5): 483-490.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 一测多评法同时测定小承气汤颗粒中9种成分的含量[J]. 中国现代应用药学, 2023, 29(1): 23-26.
- [16] 聂克. 大黄药理作用研究及思考[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(3): 239-240, 262.
- [17] 陈莉, 赵红洋, 麻秀成, 等. 对中药大黄中蒽醌类物质煎煮条件的优化[J]. 中国农学通报, 2009, 25(5): 76-79.
- [18] BINDRA DS, DESIKAN S. Impact of micromeritic properties of an active pharmaceutical ingredient on its compaction behavior[J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, 20(2): 129-138.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-10-17