

小柴胡颗粒连续逆流动态提取工艺研究

石朝阳¹ 姜许帆² 张文标³ 乔晓芳^{4*}1. 安徽松瑞制药有限公司; 2. 安徽省德元升中医药科技有限公司; 3. 河南天浩智能科技有限公司;
4. 河南省药品审评查验中心

摘要: 为提高生产效率、降低能源消耗,使药材受热均匀,有效成分更好地得到保留,本文对小柴胡颗粒连续逆流动态提取进行研究。以浸膏收率、黄芩苷鉴别、甘草鉴别、小柴胡鉴别、黄芩苷含量等为考察指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选小柴胡颗粒连续逆流动态提取工艺。结果显示优选的动态逆流提取连续生产工艺为:粗碎粒径 8 mm、浸润时间 30 min、加料转速 6 rpm、饮用水流量 100 L/h、提取转速 7 rpm、提取时间 180 min、提取温度 100℃,浸膏收率、黄芩苷鉴别、甘草鉴别、小柴胡鉴别、黄芩苷含量等均符合质量标准。因此,优选小柴胡颗粒连续逆流动态提取工艺重现性好,有效成分转移率高,为中药应用连续逆流动态提取提供了参考依据。

关键词: 小柴胡颗粒;连续逆流动态提取;连续生产工艺

小柴胡颗粒处方由:柴胡、黄芩、姜半夏、党参、生姜、甘草、大枣等七味药材组成,具有解表散热,疏肝和胃,用于外感病,邪犯少阳证,症见寒热往来、胸胁苦满、食欲不振、心烦喜呕,口苦咽干等功效。临床用药广泛^[1]。当前,小柴胡颗粒提取方法为中药提取罐间歇性提取生产,存在生产效率低、能源消耗大、生产成本高等弊端^[2-3]。结

合中药连续逆流动态提取具有的溶剂用量少,能源用量少,药材受热均匀,有效成分转移率高,热敏性有效成分可更好的保留等优点^[4-7],对小柴胡颗粒连续逆流动态提取工艺进行探索性研究。

1 实验材料

1.1 实验设备

WCSJ20 型万能粗碎机、ND-100 型连续逆流提取机组、300L 真空减压球形低温浓缩器、CH-200 槽型混合机、YK-90 摇摆制粒机、CT-C-11 热风循环烘箱。

1.2 检验仪器

U3000 型高效液相色谱仪、ZF-2 三用紫外线分析仪。

1.3 物料

中药材:柴胡、黄芩、姜半夏、党参、生姜、甘草、大枣、乙醇等。

2 正交试验方法与结果

2.1 正交试验安排

确定因素水平:固定提取温度 100℃,提取时间 180 min,粗碎粒径 8 mm、浸润时间 30 min,选择加料螺旋推进转速、加水流量、提取螺旋推进转速为考察因素,每因素取 3 个水平,

作者简介:第一作者石朝阳,执业中药师,研究方向为药物制剂研发;第二作者姜许帆,制药工程师,研究方向为药物制剂研发;第三作者:张文标,工程师,研究方向为自动化;乔晓芳,高级工程师,研究方向为药械审评查验。

课题名称:基于风险考量的化学药品上市后变更管理研究,编号:2023sj69。

课题名称:基于全生命周期的药品上市后变更研究技术要求,编号:242400411243。

表 1 小柴胡颗粒连续逆流动态提取正交试验因素水平

因素水平	A 加料转速 rpm	B 加水流量 L/h	C 提取转速 rpm
1	4	80	5
2	6	90	6
3	8	100	7

正交试验因素水平见表 1。

2.2 正交试验结果

采用 $L_9(3^4)$ 正交进行试验，以浸膏收率、黄芩苷含量为考察指标，试验安排及结果见表 2，浸膏收率方差分析结果见表 3，黄芩苷含量方差分析结果见表 4。

结果分析：从正交试验结果和方差分析得知：各因素、水平之间无显著差异，影响最大的因素为 B，影响因素的主次顺序为 $B > C > A$ 。最佳提取工艺为 $A_2B_3C_3$ ，即加料转速 6 rpm、饮用水流量 100 L/h、提取转速 7 rpm，浸膏收率高。

结果分析：从正交试验结果和方差分析得知：各因素、水平之间无显著差异，影响最大的因素为 B，影响因素的主次顺序为 $B > C > A$ 。最佳提取工艺为 $A_2B_3C_3$ ，即加料转速 6 rpm、饮用水流量 100 L/h、提取转速 7 rpm，其黄芩苷含量最高。

2.3 中试验证

按小柴胡颗粒 10 kg 量进行连续逆流动态提取，将处方量柴胡、黄芩、党参、甘草、大枣等中药饮片约 3.74 kg 粗碎后混合，根据最佳提取工艺加料转速 6 rpm、饮用水流量 100 L/h、提取转速 7 rpm 进行中试实验，连续 3 次进行中试验证检查。

2.3.1 合格标准

浸膏收率：不低于 30%

浸膏性状：应为棕褐色粘稠状稠膏，味苦、甘、微辛。

相对密度：比重控制在约 1.20 ~ 1.25 (55 ~ 60℃)。

溶化性：取供试品 5 g，加热水 200 mL，搅拌 5 min，立即观察，应全部溶化，无焦屑无异物。

黄芩苷含量：每 1 g 浸膏含黄芩苷 ($C_{21}H_{18}O_{11}$) 计，不得少于 19.8 mg。

2.3.2 验证结果

提取液经减压低温浓缩，对浸膏性状、密度、溶化性、黄芩苷含量等进

表 2 小柴胡颗粒连续逆流动态提取正交试验结果

试验 编号	A	B	C	D	试验结果	
	加料转速	加水流量	提取转速	空白	浸膏收率 /%	黄芩苷含量 /%
1	1	1	1	1	37.2	25.4
2	1	2	2	2	40.6	26.3
3	1	3	3	3	43.8	28.5
4	2	1	2	3	37.9	25.7
5	2	2	3	1	41.3	27.3
6	2	3	1	2	42.5	27.5
7	3	1	3	2	38.8	26.0
8	3	2	1	3	39.0	26.1
9	3	3	2	1	43.5	27.8
浸膏收率						
K1 ₁	40.533	37.967	39.567	40.667	—	
K1 ₂	40.567	40.300	40.667	40.633	—	
K1 ₃	40.433	43.267	41.300	40.233	—	
R1	0.134	5.300	1.733	0.434	—	
黄芩苷含量						
K2 ₁	26.733	25.700	26.333	26.833	—	
K2 ₂	26.833	26.567	26.600	26.600	—	
K2 ₃	26.633	27.933	27.267	26.767	—	
R2	0.200	2.233	0.934	0.233	—	

表 3 浸膏收率方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.029	2	0.014	0.083	0.924
B	42.336	2	21.168	121.344	0.008
C	4.616	2	2.308	13.229	0.070
误差	0.349	2	0.174	—	—
$F_{0.05}(1, 1) = 161$					

表 4 黄芩苷含量方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.060	2	0.030	0.692	0.591
B	7.607	2	3.803	87.769	0.011
C	1.387	2	0.693	16.000	0.059
误差	0.087	2	0.043	—	—
$F_{0.05}(1, 1) = 161$					

表 5 浸膏检查结果

验证次数	浸膏 收率 %	浸膏性状	浸膏密度	溶化性	黄芩苷 含量 mg/g
1	38.9	棕褐色粘稠状药膏 味苦、甘、微辛	1.22	全部溶化 无焦屑无异物	27.6
2	41.2	棕褐色粘稠状药膏 味苦、甘、微辛	1.23	全部溶化 无焦屑无异物	28.2
3	38.3	棕褐色粘稠状药膏 味苦、甘、微辛	1.23	全部溶化 无焦屑无异物	27.8

行检查，检查结果见表 5。

结果分析：经过连续 3 次进行中试试验，浸膏的收率、浸膏性状、相对密度、溶化性、黄芩苷含量等均达到或高

于标准要求,说明小柴胡颗粒连续逆流动态提取工艺可靠。

3 颗粒检查

取中试试验浸膏、蔗糖粉适量混合,乙醇制粒、低温干燥,整粒^[8]。按现行中国药典标准,对制备的颗粒进行质量检查。

3.1 合格标准

颗粒性状:应为黄色至棕褐色颗粒;味甜。

颗粒粒度:不能通过一号筛和能通过五号筛的颗粒和粉末总和,不得过15.0%。

颗粒水分:水分不得过3.0%。

溶化性:取供试品10g,加热水200 mL,搅拌5 min 观察,应全部溶化或轻微浑浊;无焦屑、无异物。

鉴别:鉴别1(黄芩苷对照):供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。

鉴别2(甘草对照):供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。

鉴别3(柴胡对照):供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点。

黄芩苷含量:每10g含黄芩以黄芩苷(C₂₁H₁₈O₁₁)计,不得少于20.0 mg。

黄芩提取物:照高效液相色谱法《中国药典》2020年版四部(通则0512)测定,供试品色谱中应呈现与对照药材参照物中5个主要特征峰保留时间相对应的色谱峰,其中峰1与峰4应与对照品参照物峰保留时间一致,且峰4与峰1的峰面积比值应不低于0.10。

3.2 检查结果

颗粒的性状、粒度、水分、溶化性、鉴别、黄芩苷含量、黄芩提取物等检查结果见表6。黄芩苷对照鉴别见图1,甘草对照鉴别见图2,柴胡对照鉴别见图3。黄芩苷色谱图见图4。黄芩提取物峰面积色谱图见图5。

表6 颗粒检查结果

检查次数	颗粒性状	颗粒粒度	颗粒水分	溶化性	鉴别			黄芩苷含量 mg/g	黄芩提取物
					黄芩苷对照	甘草对照	柴胡对照		
1	为棕褐色颗粒 味甜	0.9%	1.8%	全部溶化 无焦屑无异物	相应位置上显相同颜色斑点	相应位置上显相同颜色斑点	相应位置上显相同颜色荧光斑点	29.0	0.28
2	为棕褐色颗粒 味甜	1.2%	1.7%	全部溶化 无焦屑无异物	相应位置上显相同颜色斑点	相应位置上显相同颜色斑点	相应位置上显相同颜色荧光斑点	29.7	0.29
3	为棕褐色颗粒 味甜	1.3%	2.0%	全部溶化 无焦屑无异物	相应位置上显相同颜色斑点	相应位置上显相同颜色斑点	相应位置上显相同颜色荧光斑点	30.5	0.29



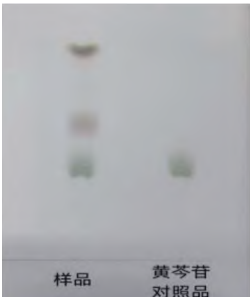
图1 中药材黄芩



图2 中药材生姜



图3 中药材大枣



黄芩苷鉴别检查:第1次

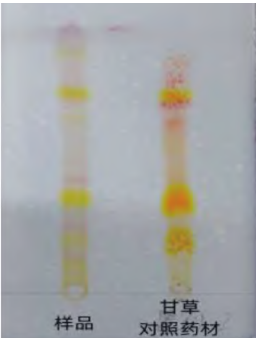


标注:黄芩苷鉴别检查第2次

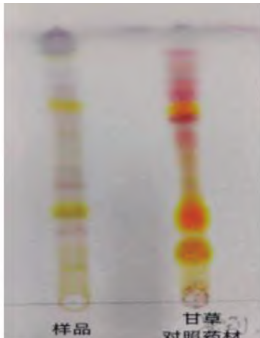


标注:黄芩苷鉴别检查第3次

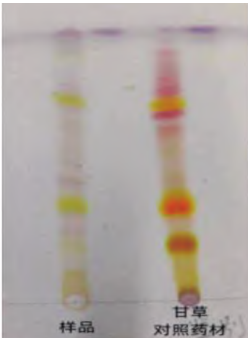
图4 黄芩苷鉴别



标注:甘草鉴别检查第1次



标注:甘草鉴别检查第2次



标注:甘草鉴别检查第3次

图5 甘草鉴别

3.3 结果评定

按优选的最佳连续逆流动态提取工艺进行提取、浓缩、制粒,所制小柴

胡颗粒的性状、粒度、水分、溶化性、黄芩苷对照鉴别、甘草对照鉴别、柴胡对照鉴别、黄芩苷含量、黄芩提取物峰

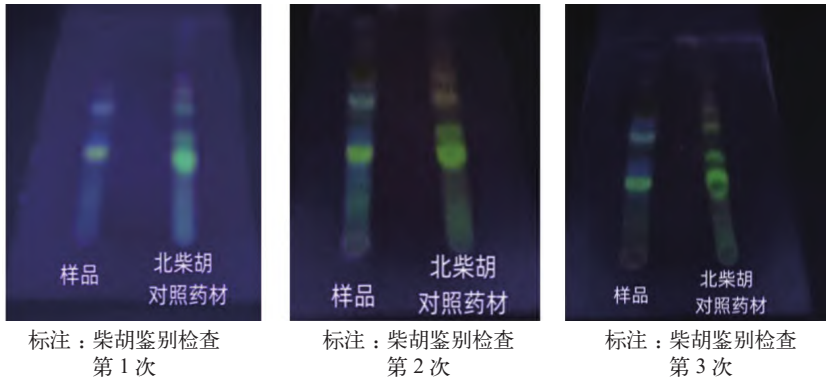


图6 柴胡鉴别

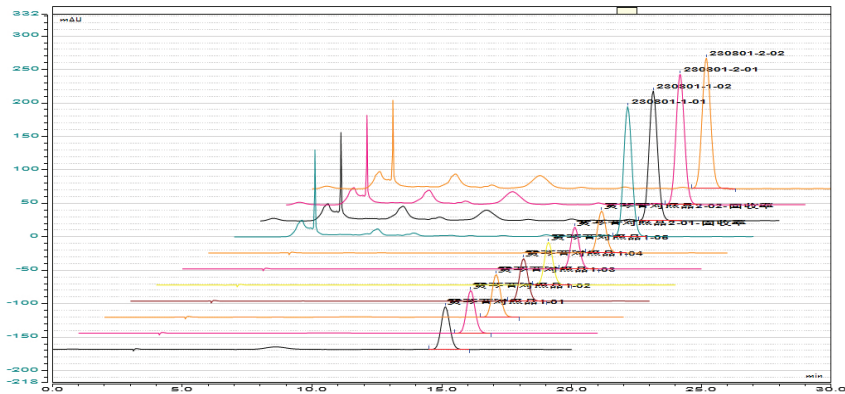


图7-1 黄芩苷含量测定1

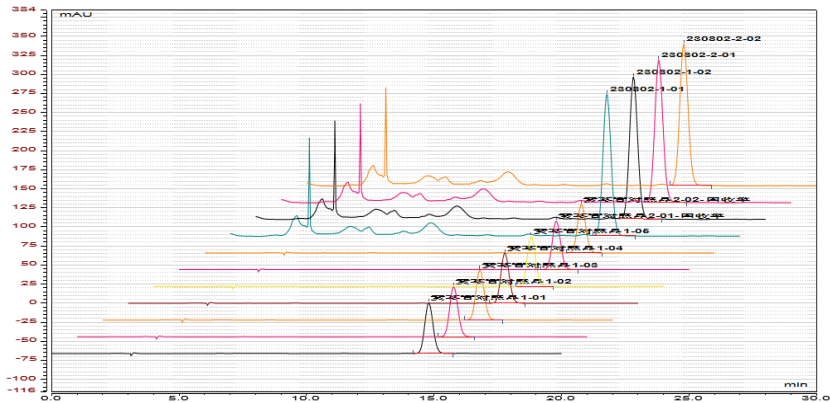


图7-2 黄芩苷含量测定2

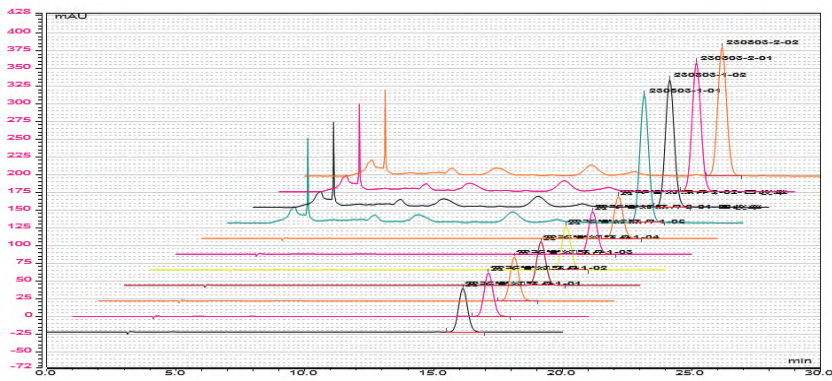


图7-3 黄芩苷含量测定3

图7 黄芩苷含量色谱图

面积图谱等检验数据重现性好。

4 结论

连续逆流动态提取工艺适合大批量连续生产，相对于罐式间歇性提取，具有提取溶媒用量少，能源用量少，药材受热均匀有效成分转移率高，热敏性有效成分可更好的得到保留等优点，按小柴胡颗粒连续逆流动态提取工艺进行中试验证，检验数据重现性好，提取方法可靠，为小柴胡颗粒的连续提取生产提供了新的提取方法。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典（一部）[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：605.

[2] 江志强，郑如文，戴艳萍等. 均匀设计法优化小柴胡颗粒水提工艺研究[J]. 江西中医药，2019，50(8):61-65.

[3] 张宪华，邓谊. 小柴胡颗粒的水提工艺探析[J]. 中文科技期刊数据库（全文版）医药卫生，2023(5):0141-0145.

[4] 李德灵，林锦铭，陈海平等. 连续动态逆流提取对香菇多糖抗氧化活性的影响[J]. 包装与食品机械，2021，39(3):35-40.

[5] 陈军，江思远，丁会等. 连续式逆流动态提取技术在山茱萸祛斑凝胶提取工艺中的应用[J]. 中药材，2022，45(12):2958-2960.

[6] 尚海宾，陈小平. 中药连续逆流动态提取智能化设计与性能确认[J]. 流程工业，2023(06):40-43.

[7] 尚海宾，陈小平，张文标，张永秉等. 基于正交试验优选炙淫羊藿动态逆流提取连续生产工艺[J]. 化工与医药工程，2024，45(01):53-57.

[8] 尚海宾. 板蓝根无糖颗粒湿法制粒工艺研究[J]. 机电信息，2015(2):32-34.