大科技 Technology

清热解毒颗粒黄芩苷含量问题研究

付世和，曾 颖，王美丽

（湖南正清制药集团股份有限公司，湖南 怀化 418000）

摘 要：清热解毒颗粒按国家食品药品监督管理局标准 WS3-157(Z-035)-2003(Z)-1 检测黄芩苷含量时，偶有黄芩苷含量不合格的现象。本实验通过研究生产工艺过程及增加对黄芩药材的处理，找到了能够使清解毒颗粒成品黄芩苷含量合格的方法，为制药生产同行提供参考。

关键词：清热解毒颗粒；黄芩苷；含量；研究

中图分类号：R286 **文献标识码：**A **文章编号：**1004-7344(2021)19-0359-02

清热解毒颗粒是在清热解毒口服液基础上开发的中药四类新药，由黄芩、龙胆、麦冬、知母、连翘、栀子、金银花、甜地丁、板蓝根、石膏、玄参、地黄 12 味药材经过加工制成的颗粒剂，具有清热解毒的作用，用于热毒壅盛所致的发热面赤、烦躁口渴、咽喉肿痛等症；流感、上呼吸道感染见上述证候者。清热解毒颗粒 5g/袋（无糖型）规格进入 2012 年版国家基本药物目录（内科清热剂，序号 20），湖南正清制药集团股份有限公司是国内唯一一家拥有 5g/袋（无糖型）规格批文的生产厂家，市场前景巨大。成品检验执行标准为国家食品药品监督管理局标准 WS3-157（Z-035）-2003（Z）-1，其中黄芩苷含量要求不得少于 30mg/袋（6mg/g），跟同类产品标准相比较，是同类产品的 3 倍以上。但在生产过程中偶尔存在含量不合格的现象，为解决这一问题我们开展了实验研究。仪器与用具：5000mL 圆底烧瓶、烧杯、电加热套、蛇形冷凝管、整粒机、筛网、天平、扁形称量瓶、pH 测定仪、电热鼓风干燥箱、具塞锥形瓶、水浴锅、高效液相色谱仪。

1 实验研究方法与结果

1.1 提取剂乙醇量对黄芩苷含量影响的研究

取清热解毒颗粒处方中药材饮片，按处方量备成三份，执行标准为国家食品药品监督管理局 WS3-157（Z-035）-2003（Z）-1 的制法进行提取制样，其中一按份药材量的 3 倍乙醇量进行提取制成样品 1；一按份药材量的 6 倍乙醇量进行提取制成样品2；一按份药材量的 9 倍乙醇量进行提取制成样品 3。将三个样品按上述标准分别测定黄芩苷含量，检测结果见表 1。

分析：通过以上数据可知，提取溶剂乙醇量越大，制得的清热解毒颗粒黄芩苷含量越高，综合考虑生产成本，选择用 6 倍量乙醇做为提取清热解毒颗粒的溶剂量。

1.2 不同药材规格对黄芩苷含量影响的研究

从仓库取黄芩原药材 405g，均分成三份，配合处方中其余药材，按国家食品药品监督管理局标准 WS3-157（Z-035）-2003（Z）-1 标准下的制法进行提取制样，用 6 倍量乙醇提取。其中一分直接用原药材投料制成样品 4；一份切制后按按相同工艺进行提取制成样品 5；还有一份粉碎成最粗粉按相同工艺进行提取制成样品 6。将三个样品按上述标准分别检测清热解毒颗粒黄芩苷含量，检测结果见表 2。

分析：通过实验得知，将黄芩粉碎后提取，黄芩苷含量显著增加。

1.3 提取液 pH 的研究

根据 1、2 项的研究结果确定好溶剂量及粉碎后的黄芩，在提

表 1 不同倍数提取溶剂制得的清热解毒颗粒黄芩苷含量检测结果

样品	提取溶剂乙醇量	检出黄芩苷含量/(mg/g)
样品 1	3 倍量乙醇	2.2
样品 2	6 倍量乙醇	3.0
样品 3	9 倍量乙醇	3.1

表 2 不同药材规格制得的清热解毒颗粒黄芩苷含量测定结果

样品	药材规格	编号	测得的黄芩苷含量/(mg/g)
样品 4	仓库取样，约 7~20cm 的段	Z-2010001	2.9
样品 5	仓库取样，切制成 2~3cm 片	Z-2010001	3.1
样品 6	仓库取样，粉碎成最粗粉（10 目）	Z-2010001	5.2

表 3 不同 pH 的提取液制得的清热解毒颗粒黄芩苷含量测定结果

样品	调节提取液 pH	测得的黄芩苷含量/(mg/g)
样品 7	9	4.9
样品 8	没调 pH	5.0
样品 9	5	5.0

表 4 干燥温度不同制得的清热解毒颗粒黄芩苷含量测定结果

样品	干燥温度/℃	测得的黄芩苷含量/(mg/g)
样品 10	60	4.8
样品 11	80	4.9
样品 12	100	3.8

表 5 药材是否浸泡制得的清热解毒颗粒黄芩苷含量测定结果

样品	黄芩药材的处理方法	测得的黄芩苷含量/(mg/g)
样品 13	乙醇浸泡 4h	7.9
样品 14	没有处理	5.1

取过程中将提取液 1 份用氢氧化钠调节 pH 为 9 制成样品 7;1 份不调 pH 制成样品 8;1 份用盐酸调节 pH 为 9，将三个样品按国家食品药品监督管理局标准 WS3-157(Z-035)-2003(Z)-1 标准分别测定黄芩苷含量,检测结果见表 3。

分析:通过实验得知,调节提取溶剂的 pH,制得的三批清热解毒颗粒成品黄芩苷含量相近,说明调节提取液 pH 对提高黄芩苷含量无作用。

1.4 产品干燥温度对黄芩苷含量影响的研究

取样品 8 制好的颗粒约 50g,均分成三份,取 1 份放入电热鼓风干燥箱中,设置干燥温度 60℃干燥 4h 后制成样品 10;再取一份设置干燥温度 80℃干燥 4h 后制成样品 11;最后一份设置干燥温度 100℃干燥 4h 后制成样品 12，按上述标准分别检测三个样品的黄芩苷含量,检测结果见表 4。

分析:通过实验得知,产品采用干燥温度 60~80℃时对黄芩苷无明显影响,干燥温度 100℃导致黄芩苷含量明显下降。从生产效率及成本角度考虑,选择产品干燥温度 80℃较合适。

1.5 浸泡药材对黄芩苷含量影响的研究

取粉碎后的黄芩粗颗粒 270g,均分成两份,配合处方中其余药材,按国家食品药品监督管理局标准 WS3-157(Z-035)-2003(Z)-1 标准下的制法进行提取制样，用 6 倍量乙醇提取,80℃干燥。其中一分用 70%乙醇浸泡 4h 后制成样品 10;一份不浸泡按相同工艺进行提取制成样品 11。按上述标准分别测定两个样品的黄芩苷含量,检测结果见表 5。

分析:通过实验得知,黄芩粗颗粒经乙醇浸泡 4h 后提取,黄芩苷含量显著提高。

2 实验研究结论及解决方法

(1)结论:实验结果说明,提取溶剂量对黄芩苷含量影响较大,溶剂量越大含量越高;将黄芩药材粉碎后提取,黄芩苷含量显著增加;调节提取溶剂 pH 对黄芩苷含量影响不明显;干燥温度 60~80℃时对黄芩苷无明显影响，干燥温度 100℃使黄芩苷含量明显下降;黄芩粗颗粒经乙醇浸泡 4h 后提取,黄芩苷含量显著提高。

(2)解决方法:①选择质量较好的黄芩药材,严格控制黄芩药材标准,要求按干燥品计算,含黄芩苷($C_{21}H_{18}O_{11}$)不得少于 12.0%;②严格控制生产过程,将黄芩粉碎成粗粉,使用 6 倍量 70%乙醇浸泡 4h 后提取,制粒,80℃以下干燥可解决黄芩苷含量不合格问题。

综上所述,本实验通过研究生产工艺过程及增加对黄芩药材的处理,找到能够使清解毒颗粒成品黄芩苷含量合格的方法,为制药生产同行提供参考。

参考文献

[1] 陈锋,孟庆海,赖新华,等.高效液相色谱法测定痔复康颗粒中黄芩苷含量[J].中国药业,2020,29(21):70-72.
[2] 戴碧鑫,董碧莲,蔡延渠,等.黄芩原药材、药渣的黄芩苷含量测定及体外抗菌活性研究[J].广州中医药大学学报,2020,37(4):722-725.
[3] 朱丹丹,高卫东.复方鱼腥草片中黄芩苷含量的测量不确定度评定[J].轻工科技,2020,36(8):54-55.
[4] 朱育红,朱弘.高效液相色谱法测定清肺止咳散中黄芩苷含量[J].中国兽药杂志,2019,53(6):27-33.
[5] 王雅琪,焦姣姣,熊优,等.黄芩制剂制备过程成分含量变化及其药效相关性研究[J].中草药,2018,49(1):115-119.
[6] 叶英剑,李启彬,刘园园.黄芩主要成分黄芩甙的测定及体外抑菌作用研究[J].中国烧伤创疡杂志,2020,32(3):225-228.
[7] 侯丽丽,刘春龙,王成,等.高效液相色谱法测定七清败毒颗粒中黄芩苷含量的方法研究[J].中国兽药杂志,2019(9):41-48.
[8] 徐静娟,栗金权.高效液相色谱法测定健儿消食口服液中黄芩苷含量[J].海峡药学,2019,31(10):89-90.
[9] 李娜,秦松,高海燕.HPLC 法测定双黄连合剂中黄芩苷含量[J].中国卫生工程学,2018,17(2):256-257.
[10] 李会婷,史天陆,吴妍,等.双波长反相高效液相色谱法同时测定蓝芩口服液中栀子苷、绿原酸和黄芩苷含量[J].儿科药学杂志,2019,25(7):48-51.
[11] 张巍.高效液相色谱法测定清热解毒口服液中黄芩苷的含量[J].科学技术创新,2020(24):19-20.

收稿日期:2021-04-11

作者简介:付世和(1979—),男,汉族,湖南益阳人,大专,主管药师,主要从事质量控制、质量检验、工艺研究等工作。