

表 6 加样回收试验结果(n=6)

Tab. 6 Recovery test results (n=6)

| 样品量/ g | 绿原酸 含量/mg | 加入量/ mg | 测得量/ mg | 回收率/ % | 平均回 收率/% | RSD/ % |
|-----------|--------------|------------|------------|-----------|-------------|-----------|
| 0.500 1 | 0.057 5 | 0.054 4 | 0.111 6 | 99.45 | | |
| 0.500 4 | 0.057 5 | 0.054 4 | 0.110 7 | 97.79 | | |
| 0.501 8 | 0.057 7 | 0.054 4 | 0.113 3 | 102.21 | 99.30 | 2.53 |
| 0.503 2 | 0.057 9 | 0.054 4 | 0.110 4 | 96.51 | | |
| 0.500 5 | 0.057 6 | 0.054 4 | 0.113 3 | 102.39 | | |
| 0.502 2 | 0.057 7 | 0.054 4 | 0.110 7 | 97.43 | | |

4 讨论

中试规模应为制剂处方量的 10 倍以上, 即生产一批中试颗粒的成品量为 10 kg。根据小试颗粒得率结果, 制备处方量 1 kg 颗粒, 需要药材 4 kg 以上, 考虑中试工艺过程中的损失, 以小试工艺药材量的 1.5 倍来确定中试工艺的药材投料量, 即投料量为 60 kg, 其中生山楂 14.4 kg, 郁金 7.2 kg, 泽泻 7.2 kg, 海藻 9.6 kg, 浙贝 7.2 kg, 桃仁 4.8 kg, 水飞蓟 9.6 kg。

根据设备规模及成本核算作适当调整, 对药材提取加水量及提取时间作适当调整, 最终确定提取工艺中一煎(7.5 倍量水 450 L, 煎煮 40 min), 二煎(5 倍量水 300 L, 煎煮 40 min), 中试工艺生产的 3 批中试颗粒剂浸膏得率分别为 12.25%, 11.31%, 9.61%; 成型工艺中辅料比例不变, 乙醇浓度及用量有所调整, 最终确定以湿法制粒, 浸膏粉: 乳糖: 可溶性淀粉=56: 7: 17, 混匀, 以 85%乙醇为润湿剂制软材, 乙醇的用量为处方总量的 60%~75%, 成品率分别为 88.25%, 89.87%, 88.31%。

按照颗粒剂相关检查项目对中试颗粒粒度、水分、溶化性、装量差异进行检查, 3 批中试颗粒的粒度分别为 14.6%, 12.7%, 11.3%, 均<15%,

水分分别为 3.78%, 4.25%, 4.49%, 均<6%, 装量差异分别为 3.02%, 2.58%, 3.05%均<5%, 均符合要求。复方楂金颗粒君药为山楂, 其有效成分绿原酸具有抗自由基作用及抗脂质过氧化作用^[6], 与抗非酒精性脂肪肝主要作用机制一致, 故建立稳定的指标成分绿原酸含量测定方法, 3 批中试颗粒的绿原酸含量分别为 0.008 9%, 0.009 0%和 0.009 8%。

本实验在前期小试工艺研究基础上, 进一步开展了 CZJG 中试工艺研究, 修订、完善了适合生产的制备工艺。提供了 3 批 CZJG 中试生产数据, 对制剂通则要求的一般质量检查(粒度、水分、溶化性)、流动性、吸湿性、堆密度、含量测定等进行了考察, 测定结果均符合要求。表明该中试工艺连续生产的稳定性好, 工艺条件合理可行, 符合大生产要求。

REFERENCES

- [1] XU J, LI Z Y, SHI J P, et al. Study on the pharmacodynamics and mechanism of Compound Zhajin granules intervening the non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin Arch of Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2015, 33(12): 2939-2943.
- [2] JIANG Y M, LU L, QIAN J C, et al. Impact of complex prescription Zhajin Drug granules(CPZD) on oxidative stress in NASH rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2012, 30(9): 2066-2068.
- [3] LI Z Y, SHI J P, XU J, et al. Study on pilot process and acute toxicity of Compound Zhajin granules [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2015, 33(8): 1972-1974.
- [4] LI Z Y, SHI J P, XU J, et al. Study on chronic toxicity of Compound Zhajin granules in rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2015, 33(12): 2918-2921.
- [5] 中国药典. 四部 [S]. 2015.
- [6] WANG X H, LI X M, CAI C, et al. Process optimization of chlorogenic acid extraction from Crataegus Pinnatifida Bge using aqueous ionic liquid [J]. Transact Chin Soc Agr Eng(农业工程学报), 2014, 30(10): 270-276.

收稿日期: 2016-02-12

激光散射法测定红参微粉的粒度分布

汤建成, 王溶溶*, 杨苏蓓(浙江省中药研究所有限公司, 杭州 310023)

摘要: 目的 建立激光散射法测定红参微粉粒径分布的方法。方法 采用 Malvern Mastersizer 3000E 激光粒度分析仪, AERO M 型干法进样器进行测定。进样空隙高度: 1.5 mm, 分散气压: 3.5 bar, 进样速度: 60%, 折射率: 1.52, 样品和背景测量时间: 30 s, 吸收度: 0.1, 遮光度: 0.5%~5%。结果 5 批红参微粉重复性测定结果中, Dv(10)、Dv(50)、Dv(90) 的 RSD 均<4%, 符合中国药典 2015 年版相关要求。结论 激光散射测定法稳定可靠, 可用于红参微粉的粒度分布测定。

基金项目: 浙江省科技计划项目项目编号(2015F50048)

作者简介: 汤建成, 男, 高级工程师 Tel: (0571)85229644 E-mail: rfdn609@163.com *通信作者: 王溶溶, 女, 教授级高工 Tel: (0571)85241072 E-mail: wrr107@163.com

关键词: 激光散射法; 粒度分布; 红参微粉

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1157-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.015

Measurement of Particle Size Distribution of Ginseng Powder by Laser Light Scattering Method

TANG Jiancheng, WANG Rongrong*, YANG Subei(Zhejiang Research Institute of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Hangzhou 310023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a laser light scattering method for the determination of particle size distribution for ginseng powder. **METHODS** The Malvern Mastersizer 3000E and AERO M dry autosampler were used for determination. The conditions of determination were as follows: gap height was 1.5 mm, dispersing pressure was 3.5 bar, feed rate was 60%, the refraction rate was 1.52, the measurement time of background and sample was 30 s, the absorption of 0.01, and the obscuration was 0.5%–5%. **RESULTS** RSD of Dv(10), Dv(50) and Dv(90) were all <4% in the repeated measurement results of 5 batches of ginseng powder, which were all in line with the requirements of China Pharmacopeia 2015 Edition. **CONCLUSION** The determination method of laser light scattering method is stable and reliable, and it's suitable for the particle size control of ginseng powder.

KEY WORDS: laser light scattering method; particle size distribution; ginseng powder

中药微粉化是提高药物溶解度和生物利用度的有效手段之一, 是中药现代化新技术的研究热点。在项目“中药制粒过程分析监测控制技术”中, 对生脉胶囊的制粒成型工艺进行了研究, 研究过程中发现, 作为底料用的红参粉粒度是制剂成型的关键参数, 如何准确测定红参粉的粒度分布成为控制制粒工艺的难点。目前, 测定粒度分布的方法主要是筛分法和光散射法, 中国药典2015年版^[1]“粒度和粒度分布测定法”中规定采用光散射法测定原料药或药物制剂的粒度分布, 该方法不仅可以测得粒径大小, 还可以得到粒径分布, 快速准确, 自动化程度高, 可以测得任一范围内颗粒体积百分比, 以及 Dv(10)、Dv(50)、Dv(90)等重要参数指标, 特别是对粒径比较小(0.1~10 μm)的试样, 也可以准确测量^[2], 可以弥补筛分法等常规粒度分析方法的不足。本实验采用 Malvern Mastersizer 3000E 激光粒度分析仪对影响测定结果的物料分散体系进行方法学考察, 建立了采用激光散射法干法测定红参微粉粒径分布的方法。

1 仪器和材料

1.1 仪器

MS3000E 型激光粒度仪(英国马尔文仪器有限公司); AERO M 型干法进样器、干湿两用吸尘器(东莞威霸清洁器材有限公司); 空气压缩机(江苏岱洛医药科技有限公司)。

1.2 材料

红参微粉(浙江正大青春宝药业有限公司, 批号: 20151127, 20151129, 20151201, 20151203,

20151205, 20151207)。

2 方法与结果

2.1 物料分散体系方法学考察

采用干法测定粒度分布时, 物料的分散情况是测定结果准确与否的关键, 影响物料分散的因素主要是进样空隙高度和分散气压。通过方法学考察建立稳定的物料分散体系。

根据红参微粉的属性, 选择进样空隙高度 1, 1.5, 2 mm 3 个量度, 依次在不同缝隙的基础上施加分散气压, 气压选定 3.5, 3, 2.5, 2 bar, 其他参数设置: 样品折射率为 1.52 (未查到红参粉折射率, 以设备默认值代替), 颗粒吸收度为 0.1, 样品和背景测量时间为 30 s, 进样速度为 60%, 遮光度为 0.5%~5%, 测量时间为 30 s, 样品批号为 20151127。测定结果见表 1 和图 1。

表 1 不同分散体系的粒径分布测定结果

Tab. 1 The determination results of particle size distribution of different dispersion system

| 空隙高度/mm | 气流压力/bar | 遮光度/% | Dv(10)/μm | Dv(50)/μm | Dv(90)/μm |
|---------|----------|-------|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 3.5 | 0.89 | 7.74 | 22.7 | 52.4 |
| 1 | 3 | 1.17 | 7.95 | 22.9 | 54.9 |
| 1 | 2.5 | 1.00 | 8.33 | 24.7 | 66.6 |
| 1 | 2 | 0.99 | 8.47 | 25.0 | 68.6 |
| 1.5 | 3.5 | 1.18 | 7.39 | 22.3 | 51.7 |
| 1.5 | 3 | 1.48 | 7.54 | 22.7 | 52.5 |
| 1.5 | 2.5 | 1.28 | 7.68 | 22.9 | 53.0 |
| 1.5 | 2 | 1.04 | 8.36 | 24.4 | 61.2 |
| 2 | 3.5 | 2.51 | 7.64 | 22.6 | 52.5 |
| 2 | 3 | 3.67 | 7.67 | 22.7 | 52.7 |
| 2 | 2.5 | 3.48 | 7.82 | 23.0 | 53.3 |
| 2 | 2 | 3.13 | 8.19 | 24.2 | 59.4 |

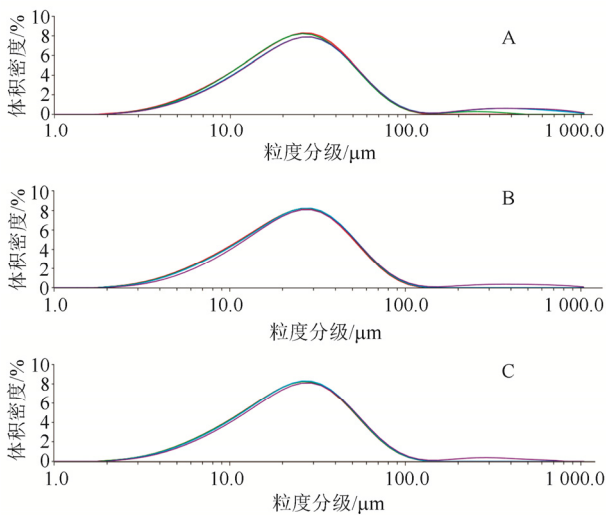


图 1 不同参数下测量结果叠加
A-进样空隙高度为 1 mm; B-进样空隙高度为 1.5 mm; C-进样空隙高度为 2 mm; 红色表示 3.5 bar, 绿色表示 3 bar, 蓝色表示 2.5 bar, 紫色表示 2 bar。

Fig. 1 Overlay of measurement results under different parameters

A-the gap height was 1 mm; B-the gap height was 1.5 mm; C-the gap height was 2 mm; red part in figure was 3.5 bar, green part was 3 bar, blue part was 2.5 bar, purple part was 2 bar.

从图 1 可知, 当进样空隙高度为 1 mm, 分散气压 < 3.5 bar 时, 主峰右侧出现拖尾现象, 在进样空隙高度为 1.5 mm 和 2.0 mm, 分散气压 2.0 bar 时也出现同样的现象, 这主要是物料没有分散均匀造成的, 而当分散气压为 3.5 bar 时, 进样空隙高度的不同并没有对测试结果产生影响。

从表 1 可知, 遮光度均处于合理范围(0.5%~5%)内, 其大小随着空隙高度的增大逐渐增大, 但当进样空隙高度 2.0 mm 时, 样品直接通过缝隙进入分散器, 遮光度明显增大, 若样品用量过大极易造成多重散射, 影响测定结果。因此, 选择进样口高度 1.5 mm, 分散气压 3.5 bar 的参数设置为优。

2.2 测定方法验证

选择参数设置为进样空隙高度 1.5 mm, 分散气压 3.5 bar, 样品折射率 1.52, 颗粒吸收度 0.1, 样品和背景测量时间 30 s, 进样速度 60%, 遮光度 0.5%~5%, 测量时间 30 s, 分别对 5 批样品连续测定 5 次, 作为重复性测定结果, 同法操作批号为 20151207 样品, 分别于不同日期测定 5 次, 作为重现性测定结果。结果见表 2 和图 2。

5 批原料连续测定 5 次重复性 Dv(10)、Dv(50)、Dv(90)RSD 均 < 4%, 5 份重现性试验的粒度分布曲线基本一致, 表明该测定方法重复性及重现性均

符合中国药典 2015 年版要求, 建立的方法适用于红参微粉的粒度分布检测。

表 2 重复性测定结果(n=5)

Tab. 2 Results of repeated test (n=5)

| 批号 | Dv(10) | | Dv(50) | | Dv(90) | |
|----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 平均值/ μm | RSD/ % | 平均值/ μm | RSD/ % | 平均值/ μm | RSD/ % |
| 20151129 | 11.5 | 1.46 | 41.7 | 3.07 | 120 | 2.98 |
| 20151201 | 8.20 | 2.73 | 38.1 | 3.44 | 90.8 | 1.20 |
| 20151203 | 1.05 | 3.17 | 5.09 | 3.89 | 14.8 | 1.73 |
| 20151205 | 4.00 | 3.82 | 10.5 | 1.34 | 20.3 | 1.19 |
| 20151207 | 3.89 | 1.37 | 9.45 | 0.938 | 18.6 | 1.28 |

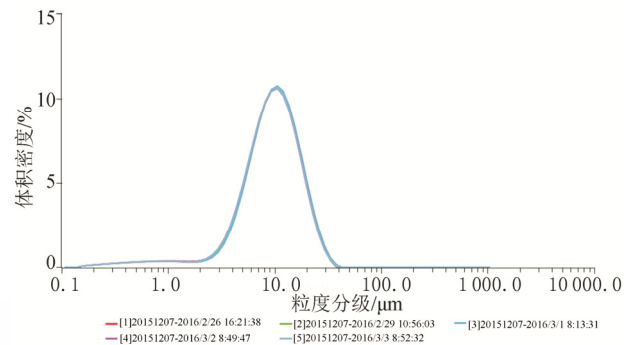


图 2 重现性测定中粒径分布曲线叠加

Fig. 2 The superposition of particle size distribution curve

3 讨论

试验中使用的红参微粉是经高频振动研磨机制备所得, 为淡黄白色粉末, 在水中有一定的溶解性, 有文献报道^[3]用空气和 50%乙醇做为分散介质, Dv(50)和Dv(90)值相近。由于本试验粒度仪设备只配置干法分散器, 因此本研究仅对干法测定红参粉的粒径分布的方法进行了研究。

粒度分布测定方法还可以使用传统的筛分法, 中国药典 2015 年版中筛分法包括手动筛分法、机械筛分法和空气喷射筛分法 3 种, 本研究中重复性试验使用的 5 批红参粉基本属于极细粉, 由于红参微粉自身的粘性, 在过筛时极易堵塞筛网孔隙, 不适宜采用筛分法对其粒度分布进行测定。

在试验中发现, 当进样空隙高度 > 2 mm 时, 物料池内的所有物料不受阻碍地迅速进入分散器, 测试过程很快结束, 此时若添加的物料过多将导致遮光度增大, 造成多重散射, 会对测量的结果产生影响。试验中当空隙高度为 1 mm 时, 由于红参粉自身的粘性, 在振动器的作用下物料在进料口产生了积聚, 难以通过进料空隙, 导致进入分散器的物料过少, 检测结果不能完全体现物料的粒径分布。因此, 根据物料性质的不同, 选

择合适的进样空隙高度对粒径分布测定至关重要。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 四部[S]. 2015: 通则 0982.
[2] LI J, LI T T. Measurement of particle size distribution of

sulfadiazine silver by laser light scattering method [J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2015, 29(1): 40-44.

- [3] LI S X, QIU X J, et al. Quality standard of red ginseng ultra-micro powder [J]. Chin Pharm (中国药房), 2014, 25(3): 256-259.

收稿日期: 2016-03-04

UPLC-Q-TOF-MS 快速检测降糖类中成药中非法添加的盐酸苯乙双胍、格列本脲和盐酸吡格列酮

申兰慧¹, 彭耀文^{1,2}, 陈国清¹(1.江苏省无锡药品检验所, 江苏 无锡 214028; 2.江南大学药学院, 江苏 无锡 214122)

摘要: 目的 建立 UPLC-Q-TOF-MS 快速检测降糖类中成药中非法添加的盐酸苯乙双胍、格列本脲、盐酸吡格列酮。方法 采用 Agilent ZORBAX SB C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.8 μm), 甲醇-10 mmol·L⁻¹ 醋酸铵溶液(含 0.1% 甲酸)为流动相, 梯度洗脱; 离子源为 ESI, 正离子检测方式; 利用保留时间、DAD 紫外光谱图、一级质谱和二级质谱碎片信息四方面信息并结合数据库, 对 10 种降糖类化学成分进行质谱定性, 同时对 5 批降糖类中成药中非法添加的盐酸苯乙双胍、格列本脲、盐酸吡格列酮进行定性、定量测定, 并对这 3 种化学物质的裂解规律进行初步解析。结果 5 批胶囊中均检测出盐酸苯乙双胍、格列本脲、盐酸吡格列酮 3 种成分。结论 本方法专属性强、灵敏度高、操作简便, 可用作降糖类中成药中非法添加盐酸苯乙双胍、格列本脲、盐酸吡格列酮的检测。

关键词: UPLC-Q-TOF-MS; 降糖类; 非法添加; 盐酸苯乙双胍; 格列本脲; 盐酸吡格列酮

中图分类号: R971.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1160-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.016

Rapid Detection of Phenformin Hydrochloride, Glibenclamide and Pioglitazone Hydrochloride Illegally Mixed in Traditional Chinese Medicinal Preparation for Antidiabetics by UPLC-Q-TOF-MS

SHEN Lanhui¹, PENG Yaowen^{1,2}, CHEN Guoqing¹(1.Jiangsu Province Wuxi Institute for Drug Control, Wuxi 214028, China; 2.School of Pharmaceutical Science, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for rapidly qualitative and quantitative detection of phenformin hydrochloride, glibenclamide and pioglitazone hydrochloride illegally added in traditional Chinese medicines for antidiabetics by UPLC-Q-TOF-MS. **METHODS** The Agilent ZORBAX SB C₁₈(2.1 mm×100 mm, 1.8 μm) column was used, with the mobile phase of methanol-10 mmol·L⁻¹ ammonium acetate(0.1% formic acid) by gradient elution. Electrospray ionization(ESI) source was applied and operated in the positive ion mode. Qualitative and quantitative detection were analyzed by retention time, DAD, mass spectra, and tandem mass spectra as four aspects information. **RESULTS** Phenformin hydrochloride, glibenclamide and pioglitazone hydrochloride were all detected illegally added in five batches capsules. **CONCLUSION** This method is specific, sensitive, easy to operate and can be used to detect the phenformin hydrochloride, glibenclamide and pioglitazone hydrochloride illegally added in traditional Chinese medicinal preparation for antidiabetics.

KEY WORDS: UPLC-Q-TOF-MS; antidiabetics; illegally added; phenformin hydrochloride; glibenclamide; pioglitazone hydrochloride

国家食品药品监督管理总局于 2003 年发布了《关于报请批准用补充检验方法和项目进行药品检验有关问题的通知》(国药监市[2003]91 号), 自此, 药品补充检验方法和检验项目工作正式启动,

十多年来开展多次药品及保健食品中非法添加化学物质专项抽验, 如“打击四非”、“两打两建”等, 检测结果表明目前降糖类及壮阳类非法添加化学物质现象比较普遍。针对此种情况, 国家食

作者简介: 申兰慧, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 13814236982

E-mail: 568795648@qq.com