

## 银黄二陈合剂黄芩苷提取转移率工艺研究

张传津<sup>1</sup>, 牛华星<sup>1</sup>, 张志民<sup>1</sup>, 魏茂莲<sup>1</sup>, 宫玲玲<sup>1</sup>, 王尚明<sup>2</sup>

(1. 山东省饲料兽药质量检验中心, 山东济南 250010; 2. 山东迅达康兽药有限公司, 山东济南 250306)

**摘要** 通过考察黄芩苷转移率, 改进和完善银黄二陈合剂提取工艺, 进一步提高银黄二陈合剂中黄芩苷的含量。结果显示, 在提取溶媒中加入不同量的 pH 调节剂枸橼酸钠, 可以有效增加黄芩苷在水中的溶解度, 其中添加 0.20% 枸橼酸钠效果较好, 可以提高黄芩苷的转移率 10% 以上, 为含黄芩制剂产品的质量控制在提供了可靠的研究基础。

**关键词** 银黄二陈合剂; 黄芩苷; 转移率; 提取工艺

中图分类号 R284.2 文献标识码 A

文章编号 0517-6611(2023)06-0170-02

doi:10.3969/j.issn.0517-6611.2023.06.041



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

### Study on the Extraction and Transfer Rate of Baicalin from Yinhuang Erchen Compound

ZHANG Chuan-jin, NIU Hua-xing, ZHANG Zhi-min et al (Institute of Feed Veterinary Drug Control of Shandong Province, Jinan, Shandong 250010)

**Abstract** By investigating the transfer rate of baicalin, the extraction process of Yinhuang erchen compound was improved and perfected, and the content of baicalin in Yinhuang erchen compound was further increased. The results showed that adding different amounts of pH regulator sodium citrate could effectively increase the solubility of baicalin in water, and adding 0.20% sodium citrate was the best, which could improve the transfer rate of baicalin by more than 10%, providing a reliable research basis for the quality control of baicalin preparation products.

**Key words** Yinhuang erchen compound; Baicalin; Transfer rate; Extraction process

银黄二陈合剂是由黄芩、金银花、姜半夏等药味组方而成的纯中药口服制剂, 具有清热解毒、燥湿化痰、理气和中的作用, 临床用于治疗温热咳嗽; 方中黄芩泻肺热而平喘, 金银花清解疫毒, 共为主药, 其中黄芩为唇形科植物黄芩 (*Scutellaria baicalensis* Georgi) 的干燥根, 现代医药学研究证明, 其有效成分主要有黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素等黄酮类化合物<sup>[1-2]</sup>, 其中黄芩苷是黄芩药材以及含黄芩制剂常用质控指标成分。

黄芩中的黄芩苷在植物中以镁盐形式存在, 可以被沸水溶出。综合考虑溶媒的毒性、成本、生产安全性, 在系列提取溶媒、提取工艺摸索的试验基础上, 银黄二陈合剂最终的工艺制法中, 黄芩是经水煮提取, 浓缩澄清后入药的<sup>[3]</sup>。但在制备及长期稳定性考察中发现, 黄芩苷含量较初提取液有所降低, 由于黄芩苷在冷水中难溶, 精制过程中黄芩苷可能存在析出而损失<sup>[4-5]</sup>。该试验主要考察提取液的 pH 对黄芩苷转移率的影响, 以期对银黄二陈合剂提取工艺提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验材料

**1.1.1 试材。**黄芩药材, 批号 202109011, 购自禹神中药材专业合作社; 金银花药材, 批号 202110305, 购自临沂尚润中药材有限公司; 黄芩提取物(黄芩苷含量 85%), 批号 2021090801, 山东迅达康兽药有限公司提供。

**1.1.2 试剂。**乙醇、PEG400、甘油、丙二醇、乙酸乙酯、聚山梨酯 80、无水亚硫酸钠、氢氧化钠, 均为国药集团化学试剂有限

公司生产; 黄芩苷对照品(批号 Z0271910, 纯度 96.1%), 中国兽医药品监察所; 甲醇(色谱纯, Merck 公司); 磷酸二氢钾(分析纯, 天津科密欧化学试剂有限公司)。

**1.1.3 仪器。**Agilent 1260 高效液相色谱仪, 配 DAD 检测器(安捷伦, 美国); BP211D 分析天平, 感量 0.000 01 g(赛多利斯, 德国); PB-10 酸度计(赛多利斯, 德国); Milli-Q Advantage A10 超纯水系统(密理博, 美国)。

### 1.2 试验方法

**1.2.1 pH 对黄芩苷溶解性的影响。**黄芩苷为淡黄色至棕黄色针晶, 几乎不溶于水, 易溶于氢氧化钠等碱性溶液中, 但当 pH 过高时, 黄芩苷含量随时间的延长显著降低<sup>[3]</sup>, 因此, 该研究采用黄芩提取物添加不同量的氢氧化钠考察 pH 对黄芩苷溶解及含量的影响<sup>[6-7]</sup>。

**1.2.2 pH 调节剂对黄芩苷提取转移率的影响。**黄芩苷易溶于碱性溶液中, 但当 pH 过高时, 黄芩苷含量随时间的延长显著降低, 故需要筛选出最适宜的 pH 调节剂来保证黄芩苷的含量及稳定性。经过小试筛选了系列 pH 调节剂(硼酸盐、磷酸盐、枸橼酸钠和氢氧化钠), 发现枸橼酸钠碱性温和, 具有一定的缓冲和稳定溶液 pH 作用, 并且不会导致黄芩苷水解, 由于方中还含有共为主药的金银花, 所以同时要兼顾 pH 对绿原酸的影响<sup>[6-7]</sup>。

**1.2.3 黄芩苷转移率的计算。**其计算公式: 转移率 = 制剂中黄芩苷含量/黄芩药材含量 × 100%。

### 1.2.4 黄芩苷含量测定。

**1.2.4.1 黄芩药材的黄芩苷含量测定。**按照《中华人民共和国兽药典》2020 年版二部“黄芩”项下含量测定方法检测。

**1.2.4.2 制剂中黄芩苷的含量测定。**

(1) 色谱条件与系统适用性试验。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 甲醇-水-冰醋酸(50:50:1)为流动相; 检测波

**基金项目** 国家重点研发计划重点专项“防治畜禽免疫系統疫病的现代中兽药产品创制”(2017YFD0501505)。

**作者简介** 张传津(1967—), 男, 山东莒南人, 研究员, 从事中兽药质量控制及新制剂的研发工作。

**收稿日期** 2022-03-31

长为 274 nm。理论板数按黄芩苷峰计算应不低于 1 500。

(2) 对照品溶液的制备。取黄芩苷对照品适量,精密称定,加 50% 甲醇制成 0.16 mg/mL 的溶液,即得。

(3) 供试品溶液的制备。精密量取本品 1 mL,置于 50 mL 容量瓶中,加 50% 甲醇适量,超声 20 min,放置至室温,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,用 0.22 μm 的微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

(4) 含量测定。分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL,注入液相色谱仪,测定,即得。

## 2 结果与分析

**2.1 pH 对黄芩苷溶解性的影响** 为了细化不同 pH 对黄芩苷溶解性的影响,该研究分别用 0.45%、0.46%、0.47%、0.48%、0.49%、0.50%、0.51% 和 0.52% 的氢氧化钠在 80 °C 温度下溶解黄芩提取物,并测定不同氢氧化钠加入量对药液 pH 和性状的影响。试验结果表明(表 1),按 0.45% 和 0.46% 的量加入氢氧化钠,黄芩提取物不溶解;氢氧化钠加入量为 0.47%~0.52%,黄芩提取物溶解完全,而且随着氢氧化钠加入量的增加药液的颜色逐渐加深。当 pH 为 5.56~5.83 时药液的颜色为浅棕黄色,当 pH 为 6.47~7.04 时药液的颜色为棕黄色,当 pH 达到 7.60 时,药液变成棕红色。且通过检测不同 pH 条件下的黄芩苷含量发现,当 pH 在 5.56~5.83 时黄芩苷含量较高,pH 为 6.47~7.04 时黄芩苷含量变化不明显,但当 pH 为 7.60 时黄芩苷含量降低显著,说明黄芩苷已发生水解氧化。由此可以确定黄芩苷在碱性溶液中不稳定,但是 pH 太低时黄芩提取物又不能全部溶解,因此根据此试验结果确定溶解黄芩苷适宜的药液 pH 为 5.56~7.04。

表 2 不同枸橼酸钠添加量对黄芩苷转移率的影响

Table 2 Effect of different sodium citrate additions on baicalin transfer rate

枸橼酸钠添加量 Addition amount of sodium citrate//%	药液 pH Drug liquid pH	黄芩药材干品含量 Dry content of <i>Scutellaria baicalensis</i> %	金银花药材干品含量 Dry content of honeysuckle //%	黄芩苷含量 Baicalin content mg/mL	绿原酸含量 Chlorogenic acid content mg/mL	制剂中绿原酸转移率 Chlorogenic acid transfer rate in the preparation //%	制剂中黄芩苷转移率 Baicalin transfer rate in the preparation //%
0	4.65	13.30	2.5	10.85	2.05	45.56	45.32
0.20	5.05	13.30	2.5	13.50	2.39	53.11	56.39
0.30	5.61	13.30	2.5	14.17	1.40	31.11	59.19
0.50	6.73	13.30	2.5	11.93	0.88	19.56	49.83

## 3 讨论与结论

按《中华人民共和国兽药典》2020 年版规定,黄芩药材中黄芩苷( $C_{21}H_{18}O_{11}$ )含量不得低于 9.0%,金银花中绿原酸( $C_{16}H_{18}O_9$ )含量不得低于 1.5%<sup>[9]</sup>。以最低规定计算,以黄芩苷转移率 50%、绿原酸转移率 49% 计算,银黄二陈合剂中黄芩苷含量理论值应不低于 10.77 mg/mL,绿原酸含量理论值应不低于 2.43 mg/mL。以上是实验室小试的结果,最终的含量限度应以中试试验结果为依据。

银黄二陈合剂是山东迅达康兽药有限公司等单位研发的纯中药复方新制剂,其中黄芩苷、绿原酸分别是黄芩、金银花的主要质控指标成分<sup>[10-11]</sup>,研究表明,枸橼酸钠对黄芩苷的溶解有极大的促溶作用,可有效防止黄芩苷的析出,

表 1 不同 pH 对黄芩苷溶解性的影响

Table 1 Effect of different pH on baicalin solubility

氢氧化钠加入量 Addition amount of NaOH//%	药液 pH Drug liquid pH	黄芩苷含量 Baicalin content mg/mL	性状 Character	澄清度 Clarity
0.45	5.21	—	—	溶液不全溶解
0.46	5.33	—	—	有可见的不溶性粒子
0.47	5.56	56.1	浅棕黄色	澄清度量良好
0.48	5.83	55.1	浅棕黄色	澄清度量良好
0.49	6.47	54.1	棕黄色	澄清度量良好
0.50	6.79	54.2	棕黄色	澄清度量良好
0.51	7.04	54.9	棕黄色	澄清度量良好
0.52	7.60	52.9	棕红色	澄清度量良好

**2.2 pH 调节剂对黄芩苷提取转移率的影响** 分别在不同提取水中添加 0.20%、0.30%、0.50% 的枸橼酸钠,按银黄二陈合剂工艺流程提取、浓缩后检测,结果显示,在提取水中添加 0.20%~0.50% 的枸橼酸钠,对黄芩苷、绿原酸的转移率有不同的影响。添加 0.20%~0.50% 枸橼酸钠,黄芩苷转移率较空白提取水均有所提高;而不同添加水平的枸橼酸钠导致绿原酸的转移率也发生变化,0.20% 枸橼酸钠添加量较好,随着枸橼酸钠添加量增加至 0.30%、0.50% 时,转移率则下降,由于绿原酸分子结构中有酯键、不饱和双键和多元酚 3 个不稳定部分<sup>[6-8]</sup>,对 pH 也非常敏感,随着枸橼酸钠量的增加,pH 升高,导致绿原酸发生降解;添加 0.30% 的枸橼酸钠,药液 pH 为 5.61,黄芩苷转移率最高,可达 59.19%,但绿原酸转移率仅为 31.11%。综合考虑绿原酸的转移率,0.20% 枸橼酸钠添加量较好,黄芩苷、绿原酸的转移率分别为 56.39%、53.11%。

提高药液黄芩苷的含量;由于绿原酸转移率随着枸橼酸钠添加量增大而下降明显,综合考量,选择枸橼酸钠添加量 0.20% 效果最理想。

## 参考文献

- [1] 刘云波,郭丽华,邱世翠,等.黄芩体外抑菌作用研究[J].时珍国医国药,2002,13(10):596.
- [2] 龚发萍,郑鸣.黄芩的化学成分及药理作用[J].临床合理用药杂志,2021,14(34):176-178.
- [3] 李定刚,陈静,韩愈杰,等.银黄二陈合剂提取工艺优化的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2018(24):173-175,178.
- [4] 王弘,陈济民,张清民.黄芩苷的物化常数测定[J].沈阳药科大学学报,2000,17(2):105-106.
- [5] 欧水平,王森,张海燕,等.黄芩苷溶解性能的测定与表征[J].现代生物医学进展,2009,9(20):3954-3957.

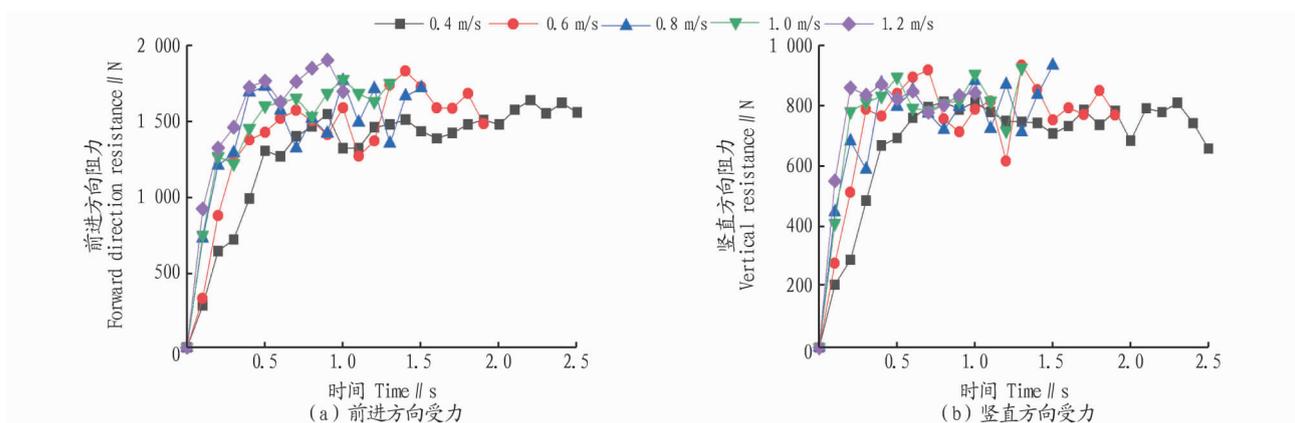


图7 速度对深松阻力的影响

Fig.7 Effect of speed on resistance

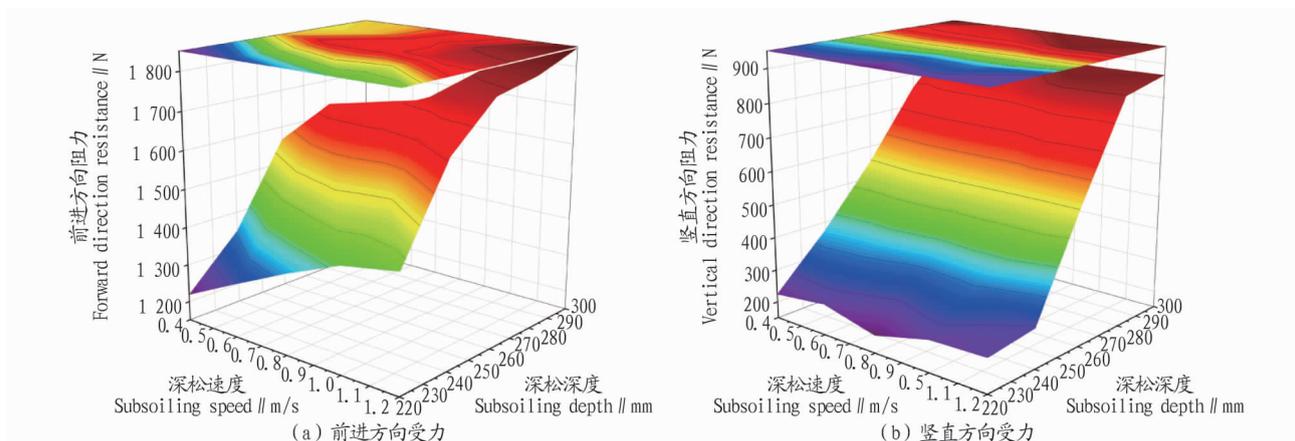


图8 深度和速度对深松阻力的影响

Fig.8 Effect of speed and depth on resistance

### 3 结论

(1) 双翼深松铲对土壤的作用主要表现在前进过程中对土壤的切削和抬升 2 个方面,土壤对双翼深松铲的作用力主要在前进方向和竖直方向上。

(2) 双翼深松铲主要阻力来源于土壤对其前进的阻碍作用,竖直方向上土壤对深松铲抬升作用的阻碍作用也是深松阻力的重要来源之一,双翼深松铲侧方向上的受力非常小。

(3) 在深松速度 0.4~1.2 m/s 与深松深度 220~300 mm,深松速度和深松深度对双翼深松铲前进方向的受力均有较大的影响,随着深松深度和速度的不断增加,前进方向的阻力不断增大;深松深度对双翼深松铲竖直方向的受力有较大影响,竖直方向的受力随着深松深度的增加而变大,而深松速度对双翼深松铲竖直方向的受力基本没有影响。

### 参考文献

- [1] 陈岗,董继翠,李文彬,等.翻耕和松耕深度对紫色土中田烟和地烟主要农艺性状和产质量的影响[J].安徽农业科学,2022,50(13):32-37.
- [2] 孔羿勋,杨丹彤,王曦成,等.基于 DEM-MBD 耦合预破土组合深松铲仿真研究[J].安徽农业科学,2021,49(9):192-195.
- [3] 李博.基于离散元法的深松铲减阻及耕作效果研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2016.
- [4] 顿国强,陈海涛,李兴东,等.基于 EDEM 的轻型齿式深松铲土壤耕作载荷仿真分析[J].农机化研究,2018,40(3):8-12.
- [5] 杭程光.基于离散元方法的深松土壤扰动行为研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2017.
- [6] 郑侃,何进,李洪文,等.基于离散元深松土壤模型的折线破土刀深松铲研究[J].农业机械学报,2016,47(9):62-72.
- [7] 袁军.基于 DEM-MBD 耦合的自激振动深松机作业过程仿真分析与试验研究[D].长春:吉林大学,2022.
- [8] 张喜瑞,曾望强,刘俊孝,等.基于离散元法的砖红壤斜柄折翼式深松铲设计与试验[J].农业机械学报,2022,53(3):40-49.
- [9] 张智泓,甘帅江,左国标,等.以砂鱼蛇头部为原型的仿生深松铲尖设计与离散元仿真[J].农业机械学报,2021,52(9):33-42.
- [10] 蒋啸虎.基于土壤动力学的减阻深松铲及耕深检测装置设计与研究[D].长春:吉林大学,2021.
- [11] 王学振.土壤-带翼深松铲互作关系及其效应研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2021.

(上接第 171 页)

- [6] 王玲娜,姚佳欢,马超美.绿原酸的研究进展[J].食品与生物技术学报,2017,36(11):1121-1130.
- [7] SHAMANTHAKA SASTRY M C, NARASINGA RAO M S. Binding of chlorogenic acid by the isolated polyphenol-free H1S protein of sunflower (*Helianthus annuus*) seed[J]. Journal of agricultural and food chemistry, 1990, 38(12):2103-2110.
- [8] 席利莎,木泰华,孙红男.绿原酸类物质的国内外研究进展[J].核农学

报,2014,28(2):292-301.

- [9] 中国药典委员会.中华人民共和国药典:2020 年版 二部[S].北京:中国农业出版社,2020:323-324,456.
- [10] 路俊仙,赵秋晨,林慧彬,等.金银花质量控制研究进展[J/OL].中华中医药学刊,2023-02-01[2023-02-05].https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230201.1332.002.html.
- [11] 段慧芳,吴敬南,朱亚莹,等.UPLC 同时测定不同产地金银花中 10 种成分[J].中草药,2019,50(23):5858-5864.