

· 论著 ·

加味响声破笛袋泡剂的药剂学研究

刘汉清 金志刚

(南京中医药大学 210029)

摘要 加味响声破笛袋泡剂,其优选工艺为膏粉配比1:3,粉料颗粒20目,100℃干燥2h。最佳浸泡条件为85℃、160ml水、15min。一次水溶性浸出物5min内溶出80%以上。定性显示含处方药物相应成分。挥发油、绿原酸含量分别大于0.3%,0.5%。

关键词 加味响声破笛袋泡剂 正交试验 绿原酸

Pharmaceutics Study of Modified Xiangsheng Podi Powder in Filter - bag

Liu Hanqing, Jin Zhigang

(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 210029)

Abstract: Xiangsheng Podi pill was modified by adding Flos Lonicerae and other medicinal herbs into the pill to formulate a new prescription, which is made into powder in a filter - bag. It is optimal technology to mix the extract of the prescription with its powder in a ratio of 1 : 3, and to dry the mixture at 100℃ for 2 hours. The best condition for maceration is 85℃ and 160ml water for 15 minutes. Over 80% of the water extract was soluted for the first 5 minutes. The drug compositions of the infusion of the extract in water were qualitatively determined and corresponded to those contained in the modified Xiangsheng Podi prescription. The contents of volatile oil and chlorogenic acid in the infusion were more than 0.3% and 0.5% respectively.

Key words: Modified Xiangsheng Podi Filter - bag Herbal Powder, Orthogonal Design, Chlorogenic Acid

古方响声破笛丸具有止咳化痰、利咽开音、生津润喉、消肿散结等功效^[1],为增强其清肺利咽、润喉止痛等作用,原方加用金银花、玄参、胖大海后,采用正交实验法优选工艺制成袋泡剂,并就其浸泡条件、定性鉴别、定量分析等进行系统研究,为本品的进一步开发提供了科学依据。

1 制备工艺研究

1.1 处方及药物处理 处方:桔梗 10g 金银花 10g 玄参 10g 连翘 10g 薄荷 5g

川芎 5g 砂仁 3g 诃子肉 3g 大黄 3g 甘草 10g 胖大海 2枚 购自南京市药材公司,经本校中药鉴定室鉴定为正品。药物处理:称取处方药材6份,分3组,每组2份,分别作为测定组和对照组。取桔梗、金银花、胖大海粉碎成10目、20目、30目粗粉备用。薄荷、砂仁提取挥发油后,药渣与余药合并煎提2次,煎液平均分成3份,分别浓缩至膏粉量为1:2.2,1:3.0和1:3.8备用。将上述粗粉与浸膏混匀,在设计温度下干燥一定时

间,冷后喷入挥发油,分剂量装入滤袋,缝合即得。

1.2 正交设计 以水溶性浸出率为指标,按4因素3水平设计,详见表1。

表1 工艺优选因素与水平设计表

因素	水		平
A(粉料目数)	10	20	30
B(膏粉量比)	1:2.2	1:3.0	1:3.8
C(干燥温度℃)	60	80	100
D(干燥时间min)	120	90	60

1.3 水溶性浸出率测定 精密称定测定组袋泡剂重量(W₁),加水200ml,80℃水浴保温30min,然后取出袋子晾干,干燥恒重后精密称定其重量(W₂)。将对照组袋泡剂浸入水中即提起,可测得前后重量差(M)。按公式计算^[2]:浸出率(%) = $\frac{W_1 - W_2 - M}{W_1 - 0.31 - M} \times 100\%$ (其中0.31为空袋重量)。结果见表2。

表2 工艺优选正交实验安排表L₉(3⁴)及其结果

试验号	A	B	C	D	浸出率(%)
1	10	1:2.2	60	120	18.38
2	10	1:3.0	80	90	20.72
3	10	1:3.8	100	60	18.33
4	20	1:2.2	80	60	25.24
5	20	1:3.0	100	120	33.91
6	20	1:3.8	60	90	24.34
7	30	1:2.2	100	90	27.47
8	30	1:3.0	60	60	28.13
9	30	1:3.8	80	120	27.95
K ₁	57.43	71.09	70.85	80.24	
K ₂	83.49	82.76	73.91	72.53	
K ₃	83.55	70.62	79.71	71.70	
k ₁	19.14	23.69	23.61	26.75	
k ₂	27.83	27.59	24.64	24.18	
k ₃	27.85	23.54	26.57	23.94	
R	8.71	4.05	2.96	2.85	

比较表2中极差R,得影响因素主次顺序为A→B→C→D,拟选工艺应为A₃B₂C₃D₁。因药粉过细易从滤袋缝合处泄漏,而A₂与A₃经t检验无显著性差异(P>0.05),故初选工艺为A₂B₂C₃D₁,即粉料颗粒20目,膏粉量比1:3,干燥温度100℃、时间120min。

1.4 煎提药液的纯化处理 为减少产品中吸湿性无效成分,设计对方中煎提部分药材的浓缩液(1:1)进行醇处理,使含醇量分别为0,40%,60%,冷藏24h,滤取药液浓缩后再按上述初选工艺制备袋泡剂,并按1.3项下方法测定其浸出率,结果见表3。经t检验,3组数据间均有显著差异(P<0.05),而以40%含醇量处理组的浸出率为最高。

表3 醇处理前后袋泡剂浸出率测定结果

试验号	含醇量(%)	浸出率(%)	RSD(%)
1	0	34.25±1.62	4.73
2	40	39.50±1.51	3.82
3	60	29.79±0.70	2.35

注:表中数据为3次测定平均值±标准差

1.5 制备工艺确定 据以上实验结果,确定袋泡剂的制备工艺为:桔梗、金银花、胖大海粉碎成20目粗粉;砂仁、薄荷提取挥发油后其残渣与处方中余药共煎2次,合并煎液,浓缩至1:1,加95%乙醇使含醇量达40%,冷藏24h,滤取醇液并回收乙醇,再浓缩成清膏,使膏粉量比为1:3.0。膏、粉料混匀后,100℃干燥2h,冷后喷入挥发油,焖匀后称重,分剂量(8g/袋),缝合滤袋,并装封于印有“标签”的塑料袋中。

2 最佳浸泡条件选择

2.1 正交实验 以水溶性浸出率为指标,按3因素3水平设计,详见表4。按表5组合实验,结果见表5。

表4 浸泡条件优选因素与水平设计表

因素	水平		
A(加水量, ml)	80	120	160
B(水浴温度, °C)	100	85	70
C(保温时间, min)	5	10	15

表5 浸泡条件优选正交实验安排表 L₉(3⁴)及结果

试验号	A(ml)	B(°C)	C(min)	D(空列)	浸出率(%)
1	80	100	5	1	30.1
2	80	85	10	2	35.6
3	80	70	15	3	35.8
4	120	100	10	3	37.9
5	120	85	15	1	40.7
6	120	70	5	2	32.4
7	160	100	15	2	43.2
8	160	85	5	3	43.2
9	160	70	10	1	44.4
K ₁	101.5	111.2	105.7	115.2	
K ₂	111	119.5	117.9	112.1	
K ₃	130.8	112.6	119.7	116.9	
k ₁	33.8	37.1	35.2	38.4	
k ₂	37.0	39.8	39.3	37.4	
k ₃	43.6	37.5	39.9	39.0	
R	9.8	2.3	4.7	1.6	

2.2 最佳浸泡条件确定 比较表5中极差R,得影响因素的主次顺序为A→C→B。据直观分析,最佳浸泡条件为A₃B₂C₃,即加开水160ml,85°C保温15min。

3 质量标准研究

3.1 总体检测

3.1.1 感官检查 装袋良好,无泄漏,洁净,无杂质,混合均匀,具清香味,浸液味甜、清凉。

3.1.2 粉碎度 经三个批号941228、950105、950114的样品试验,结果本品全部通过14目筛,通过60目筛粉不大于5%。

3.1.3 水分测定 取三个批号袋泡剂颗粒,

以快速水分测定仪测定其含水量。结果见表6。据测定结果,拟定本品含水率<5%。

3.1.4 装量差异 取袋泡剂6袋,分别精密称重,除尽内容物后精密称定袋重,计算重量差异,结果见表7。据测定结果,本品装量差异限度拟定为±3%。

表6 含水量测定结果

批号	样品重(g)	含水率(%)	$\bar{X} \pm SD(\%)$
941228	7.9513	2.02	
950105	8.0532	2.33	2.28 ± 0.24
950114	7.9847	2.50	

表7 装量差异测定结果

批号	重量(g)	RSD(%)
941228	8.0200 ± 0.0414	0.52
950105	8.0184 ± 0.0674	0.84
950114	7.9905 ± 0.0780	0.98

3.1.5 浸出液澄明度 按最佳浸泡条件得浸液,样品液基本澄明,无沉淀。

3.1.6 pH检查 按最佳浸泡条件得浸液,经测定,三个批号样品液pH值分别为5.09,4.93和5.11,拟定本品浸液pH为4.5~5.5。

3.2 浸出物测定

3.2.1 水溶性浸出物测定 取本品21袋,分成7组,每组3袋,精密称定各袋重量,其中一组湿润后即提出晾干,做为空白对照组。另一组于电炉上煮沸30min,并不断补充损失的水分。然后取出晾干,做为100%浸出组。其余各组分别置于250ml烧杯中,加开水160ml冲泡,加盖,85°C水浴保温,并分别在5,8,10,12,15min取出晾干作为不同时间浸出组。将各晾干样品干燥至恒重,精密称定。以空白对照组浸出率为0,煎煮组浸出率为100%,计算样品浸出率^[3]。结果见图1。

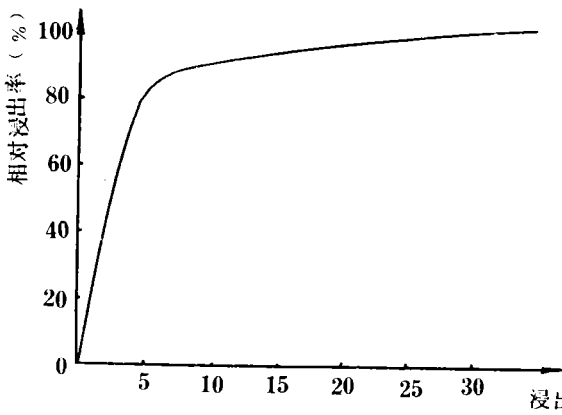


图1 浸出率—时间图

3.2.2 醇溶性浸出物及沉淀物测定 取浸液 40ml(总 160ml)2 份,分别加 95%乙醇 110ml 和 45ml,使含醇量达 70%和 50%。冷藏 24h,抽滤,取醇液 10ml,干燥除去溶剂,恒重后测定残留物重量(W_1),计算醇溶性浸

$$\text{出率}^{(4)}。 \text{浸出率}\% = \frac{W_1}{M} \times \frac{160}{40} \times A \times 100\%$$

(M 为袋泡剂重量, A 为稀释度,当含醇 70%时取 15,当含醇 50%时取 8.5)。同时取上述沉淀干燥至恒重(W_2),计算沉淀率,沉淀

$$\text{率}\% = \frac{W_2}{M} \times \frac{160}{40} \times 100\%。 \text{结果见表 8。}$$

表 8 醇溶性浸出物及沉淀物测定结果

试验号	含醇量(%)	醇溶性浸出率(%)	$\bar{X} \pm SD$ (%)	沉淀率(%)	$\bar{X} \pm SD$ (%)
1	50	43.3	42.0 ± 1.84	2.68	2.81 ± 0.18
2	50	40.7		2.93	
3	70	38.3	38.5 ± 0.20	4.08	4.22 ± 0.19
4	70	38.7		4.35	

3.3 定性鉴别

3.3.1 样品供试液制备 取袋泡剂 4g,加 20ml 95%乙醇回流提取 1h,放冷,过滤,挥干滤液,以 2ml 乙醇溶解,过滤得样品乙醇供试液;同法制得样品甲醇供试液;袋泡剂按常规提取挥发油,以无水乙醇溶解,制得挥发油供试液。

3.3.2 对照生药供试液制备 同样品供试液法制得银花、甘草乙醇对照液和桔梗、大黄甲醇对照液;同法制得砂仁的挥发油对照液;取连翘 1g 加水 20ml,100℃温浸 1h,放冷过滤,滤液蒸干,残渣以 20ml 乙醇溶解,过滤浓缩至 2ml 得连翘对照液。

3.3.3 薄层对照试验 金银花:取袋泡剂供试液及银花对照液,分别点样于硅胶 G 板上,以乙酸乙酯-甲酸-水(10:2:3)展开,喷以 $Pb(AC)_2$,105℃烘 10min,365nm UV 灯检视(以下各药烘烤温度、时间与此相同)。见图 2。

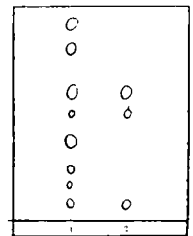
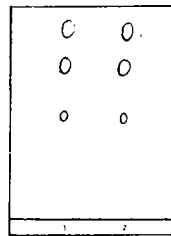


图 2 袋泡剂与银花 图 3 袋泡剂与连翘
薄层图谱 薄层图谱

1. 袋泡剂 2. 金银花 1. 袋泡剂 2. 连翘

连翘:取袋泡剂乙醇液与连翘对照液分别点样于硅胶 G 板上,以氯仿-甲醇(20:1)展开,喷以醋酐-浓硫酸(20:1)。见图 3。

甘草:取袋泡剂及甘草乙醇液分别点样于硅胶 G 板上,以氯仿-甲醇-水(40:10:1)展开,喷以稀 H_2SO_4 。见图 4。

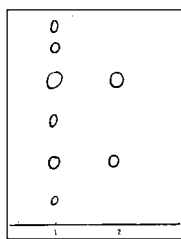
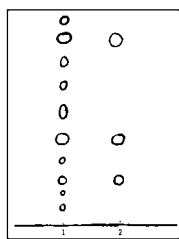


图4 袋泡茶剂与甘草薄层图谱 图5 袋泡茶剂与桔梗薄层图谱

1. 袋泡茶剂 2. 甘草 1. 袋泡茶剂 2. 桔梗

桔梗:取袋泡茶剂及桔梗甲醇液,分别点样于硅胶G板上,以正丁醇-乙酸-水(4:1:5)上层液展开,喷以醋酐-浓硫酸(20:1)。见图5。

砂仁:取袋泡茶剂及砂仁挥发油供试液分别点样于硅胶G板上,以正己烷-乙酸乙酯(85:15)展开,喷以1%香草醛浓硫酸。见图6。

大黄:取袋泡茶剂及大黄甲醇液,点样于硅胶G板上,以甲苯-乙酸乙酯-甲酸(2:3:1)展开烘干,喷以Mg(Ac)₂甲醇液。见图7。

综上所述,袋泡茶剂中含相应生药活性成分。

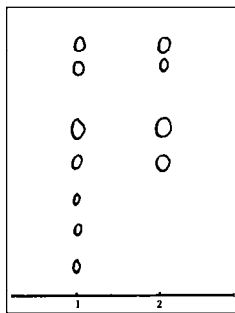
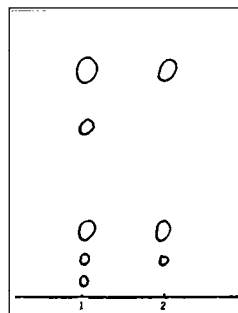


图6 袋泡茶剂与砂仁薄层图谱

图7 袋泡茶剂与大黄薄层图谱

1. 袋泡茶剂 2. 砂仁

1. 袋泡茶剂 2. 大黄

3.4.1 挥发油含量测定 按中国药典(1990年版一部)附录有关项下方法测定,结果见表9。

表9 袋泡茶剂挥发油含量测定结果

批号	含量			$\bar{X} \pm SD(\%)$
941228	0.33	0.34	0.37	0.346 ± 0.021
950105	0.36	0.40	0.41	0.390 ± 0.026
950114	0.35	0.39	0.34	0.360 ± 0.026

3.4.2 绿原酸含量测定 ①标准曲线制备:

取干燥至恒重的绿原酸标准品10mg,精密称定,以95%乙醇定容于100ml容量瓶中,配成0.1mg/ml标准液,分别吸取2,3,4,5,6ml定容于100ml容量瓶中,于300nm处测定吸收度A(以95%乙醇为空白对照)。结果见表10。

②样品液制备:取本品8g,加95%乙醇100ml置索氏提取器中提取6h,放冷后过滤,滤液挥干,以蒸馏水溶解残渣,过滤,滤液定容于100ml容量瓶中。精密量取10ml置分液漏斗中,用乙酸乙酯萃取6次,每次10ml,合并萃取液,挥干溶剂,以95%乙醇溶解,定容于10ml容量瓶中,吸取100ul,以绿原酸作对照,条形点样于硅胶G板上,以乙酸乙酯-甲酸-水(10:2:3)上行展开至12cm,挥干展开剂,于365nmUV灯下检视,迅速取出,刮下与标准品相对应的斑点处的硅胶,以95%乙醇各3ml洗脱3次,合并洗脱液,定容于10ml容量瓶中,备用⁽⁵⁾。

③样品中绿原酸含量测定:取上述样品液,以95%乙醇为空白对照,于300nm处测定吸收度。按公式:绿原酸(%) = $\frac{C}{W \times 100} \times 100\%$ 计算⁽⁶⁾(W为样品重,C为浓度),结果见表11。

④加样回收率测定:精密称定样品4g,按样品液制备项下方法得洗脱液约9ml,加入标准品10.28ug,定容至10ml。按③法测定,计算回收率,结果见表12。

3.4 定量分析

表 10 绿原酸标准液与吸收度关系表

C($\mu\text{g/ml}$)	2.056	3.084	4.128	5.140	6.168
A	0.113	0.159	0.210	0.251	0.292

表 11 样品中绿原酸含量测定结果

批号	W(g)	A	C($\mu\text{g/ml}$)	测得量(μg)	$\bar{X} \pm \text{SD}(\mu\text{g})$	含量(%)
941228	8.0324	0.199	3.96	39.6	41.6 ± 2.4	0.52
	7.9925	0.207	4.13	41.3		
	8.0332	0.220	4.44	44.4		
950105	8.0452	0.206	4.12	41.2	43.1 ± 1.8	0.54
	8.1003	0.219	4.40	44.0		
	7.9845	0.220	4.44	44.4		
950114	8.0232	0.209	4.19	41.9	41.5 ± 2.1	0.52
	7.9543	0.216	4.33	43.3		
	8.0245	0.197	3.92	39.2		

表 12 绿原酸回收率测定结果

试验号	样品重	样品含量	加入量	测得量	回收率(%)	$\bar{X} \pm \text{SD}(\%)$	RSD(%)
1	4.0032	20.82	10.28	30.91	98.1	97.27 ± 1.04	0.11
2	3.9944	21.57	10.28	31.45	96.1		
3	4.0154	20.88	10.28	30.91	97.6		

4 小结与讨论

古方响声破笛丸具有止咳化痰,生津润喉,利咽开音等作用,加味后其清肺利咽,润喉止痛等功效得以增强,有利提高对因上呼吸道急慢性炎症引起的声音嘶哑咽喉肿痛等的疗效。改制成袋泡剂,更具有溶出量较大,体积小,服用方便等特点,不失为该方较理想的改进剂型。

优选工艺(详见文中)制成之袋泡剂不仅溶出率较高,而且具有不粘结、不回潮,节省药材,适于工业生产等优点,为本品的新药研究提供了实验依据。

该袋泡剂加开水 160ml, 85℃保温, 5min 内水溶性物质的相对浸出率达 80%以上,说明本品溶出情况良好,若进行多次浸泡服用,则溶出更完全,有利增强疗效。

生药薄层对照试验表明,本品含有相应生药的活性成分。定量分析显示,袋泡剂中挥发油和绿原酸的含量分别为 0.3%和 0.5%左右。粉碎度、装量差异、pH、水分等测定符合该剂型有关规定^[7],为其内在质量控制提供了科学依据。

参 考 文 献

- [1]清·陈梦雷等.古今图书集成医部全录.第七册.北京:人民卫生出版社,1962:2249
- [2]徐坚等.中成药研究 1985;(6):2
- [3]刘书堂等.中草药 1994;(1):20
- [4]吕武青等.中成药 1988;(10):2
- [5]吕方军.中成药研究 1987;(11):12
- [6]任仁安.中药鉴定学.上海:上海科学技术出版社,1992:353
- [7]范碧亭等.中成药学.南京:南京大学出版社,1991:59