

盆炎康栓的制备工艺优选

王聪颖¹, 宋英^{2*}, 曹蕾¹, 贺宝莹¹, 唐安玲¹

(1. 成都中医药大学, 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 目的: 优选盆炎康栓的制备工艺, 为该制剂的临床应用提供参考。方法: 以绿原酸、丹酚酸 B 提取量及干膏收率为综合评价指标, 通过正交试验考察提取次数、加水量和煎煮时间对盆炎康栓水提工艺的影响; 以延胡索乙素提取量及干膏收率的综合评分为指标, 通过正交试验考察加醇量、提取时间和乙醇体积分数对醇提工艺影响。以栓剂成型后的外观、硬度、熔点及溶出度为指标, 通过单因素试验优选盆炎康栓的成型工艺。结果: 最佳水提工艺为加 8 倍量水提取 2 次, 每次 1 h; 绿原酸、丹酚酸 B 平均提取量分别为 2.778, 30.314 mg·g⁻¹。最佳醇提工艺为加 4 倍量 60% 乙醇提取 2 次, 每次 1.5 h; 延胡索乙素提取量 0.758 mg·g⁻¹。优选的成型工艺为以 36 型混合脂肪酸甘油酯为基质, 聚山梨酯-80 加入量 1.5%, 水浴 50 °C 制栓。结论: 优选的提取工艺和成型工艺稳定可行, 适合盆炎康栓的工业化生产。

[关键词] 盆炎康栓; 提取工艺; 成型工艺; 绿原酸; 丹酚酸 B; 延胡索乙素

[中图分类号] R283.6; R944.2; R284.2; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)07-0031-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015070031

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150211.1501.004.html>

[网络出版时间] 2015-02-11 15:01

Optimization of Preparation Technology for Penyankang Suppositories WANG Cong-ying¹, SONG Ying^{2*}, CAO Lei¹, HE Bao-ying¹, TANG An-ling¹ (1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China; 2. Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation process of Penyankang suppositories and provide a reference for its clinical application. **Method:** With extracting amounts of chlorogenic acid and salvianolic acid B, dry extract rate as comprehensive evaluation index, orthogonal test was adopted to optimize water extraction technology of Penyankang suppositories by taking extraction times, the amount of water and extraction time as factors; with comprehensive score of the content of tetrahydropalmatine and dry extract rate as index, effects of the amount of ethanol, extraction time and ethanol concentration on ethanol extraction technology were investigated by orthogonal test. Taking appearance, hardness, melting point and dissolution as indexes, forming process of Penyankang suppositories was optimized by single factor tests. **Result:** Optimum water extraction technology was as follows: extracted two times with eight times the amount of water for one hour each time; extracting amounts of chlorogenic acid and salvianolic acid B were 2.778, 30.314 mg·g⁻¹. Optimum ethanol extraction technology was as follows: extracted two times with four times the amount of 60% ethanol for one hour and a half each time; extracting amount of tetrahydropalmatine was 0.758 mg·g⁻¹. Optimized forming process was 36 type of adeps solidus as matrix, the content of polysorbate-80 1.5%, bath temperature at 50 °C. **Conclusion:** These optimized processes are suitable, feasible and suitable for industrial production of Penyankang suppositories.

[Key words] Penyankang suppositories; extraction process; forming process; chlorogenic acid; salvianolic acid B; tetrahydropalmatine

盆炎康栓为成都中医院大学附属医院的经验方, 由大血藤、败酱草、蒲公英、丹参、醋延胡索、三

棱、莪术共 7 味中药组成, 具有清热解毒除湿、行气活血止痛、消癥散结等功效, 临床用于治疗慢性盆腔

[收稿日期] 20140716(016)

[第一作者] 王聪颖, 硕士, 从事中药新制剂研究, Tel: 13438021064, E-mail: congying761@126.com

[通讯作者] * 宋英, 主任药师, 硕士生导师, 从事中药炮制与制剂研究, Tel: 028-87783735, E-mail: songying624@163.com

炎、子宫内膜异位症所致的下腹及腰骶部疼痛、痛经、不孕等证。该方以灌肠剂形式使用多年,疗效显著。为使患者用药方便、保证疗效,且考虑到栓剂干扰因素少、吸收度高等特点^[1],拟将该方开发成栓剂。根据方中各药味的药理作用及理化性质,本实验采用正交设计优选提取工艺,通过单因素试验考察成型工艺,为盆炎康栓的工业化生产提供参考。

1 材料

1100系列高效液相色谱仪(美国惠普公司),BP211D型电子分析天平(德国赛多利斯公司),RC806型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)。大血藤等7味药材均购自四川新荷花中药饮片有限公司,经成都中医药大学附属医院药剂科副主任药师盛蓉鉴定,均符合2010年版《中国药典》一部及地方标准的规定;绿原酸、延胡索乙素、丹酚酸B对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为110753-200413,110726-201112,111562-201212),甲醇、乙腈为色谱纯,水为重蒸馏水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 丹酚酸B的含量测定^[2]

2.1.1 色谱条件 Comatex ODS C₁₈色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相1%甲酸-乙腈-甲醇(66:14:20),流速1 mL·min⁻¹,柱温25℃,检测波长286 nm。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取丹酚酸B对照品3.36 mg置于10 mL量瓶中,加75%甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密量取水提液5 mL,置25 mL量瓶中,加75%甲醇稀释,待冷却后定容至刻度,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜滤过,即得。

2.1.4 线性关系考察 分别精密吸取丹酚酸B对

照品溶液1,3,5,10,15,20 μL,按2.1.1项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 676.84X - 13.212 (r = 1.000)$,线性范围0.336 ~ 6.72 μg。

2.2 绿原酸的含量测定^[3]

2.2.1 色谱条件 Comatex ODS C₁₈色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相0.1%磷酸溶液-甲醇(82:18),流速1 mL·min⁻¹,检测波长327 nm,柱温25℃。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸对照品1.56 mg,置10 mL棕色量瓶中,加50%甲醇溶解并定容至刻度,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密吸取水提液10 mL,置25 mL棕色量瓶中,用甲醇稀释,待冷却后定容至刻度,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜滤过,即得。

2.2.4 线性关系考察 分别精密吸取绿原酸对照品溶液1,3,5,10,15,20 μL注入液相色谱仪,按2.2.1项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 1806.3X - 7.566 (r = 1.000)$,线性范围0.156 ~ 3.12 μg。

2.3 水提工艺优选^[4-5] 在预试验基础上,选择提取次数、加水量和煎煮时间为考察因素,以绿原酸、丹酚酸B提取量和干膏收率的综合评分为评价指标,权重系数分别为0.4,0.4,0.2。按处方比例称取除延胡索外的其他6味药材,共9份,每份130 g,通过正交试验优选盆炎康栓的水提工艺,提取液过滤,合并滤液,滤液减压浓缩至400 mL,备用。试验安排及结果见表1,方差分析见表2。由直观分析可知,各因素对水提效果的影响顺序为A > B > C。方差分析表明A因素对提取效果具有显著性影响,因素B, C则无显著性影响,确定最佳水提工艺为A₂B₁C₂,即加8倍量水煎煮2次,每次1 h。

表1 盆炎康栓水提工艺正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis of water extraction process of Penyankang suppositories

No.	A 提取数 /次	B 加水量 /倍	C 煎煮时间 /h	D(空白)	绿原酸 /mg·g ⁻¹	丹酚酸B /mg·g ⁻¹	干膏收率 /%	综合评分
1	1	8	0.5	1	2.517	22.109	17.233	77.29
2	1	10	1.0	2	2.231	22.417	19.169	75.06
3	1	12	1.5	3	1.943	23.666	20.186	73.46
4	2	8	1.0	3	2.868	29.220	24.649	97.05
5	2	10	1.5	1	2.418	25.005	25.705	85.74
6	2	12	0.5	2	2.489	26.772	25.537	89.03
7	3	8	1.5	2	2.545	26.630	25.564	89.63
8	3	10	0.5	3	2.396	25.585	26.895	87.05
9	3	12	1.0	1	2.310	25.631	28.912	87.30

表 2 水提工艺综合评分方差分析

Table 2 Variance analysis of comprehensive score of water extraction process

方差来源	SS	MS	F	P
A	403.93	201.96	46.32	<0.05
B	51.63	25.82	5.92	>0.05
C	18.78	9.39	2.15	>0.05
D(误差)	8.72	4.36	1.00	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。表 4 同。

2.4 水提工艺验证试验 按处方比例称取除延胡索外其他 6 味药材,共 3 份,每份 520 g,按优选的水提工艺进行验证试验,结果绿原酸、丹酚酸 B 的平均提取量分别为 2.778,30.314 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,RSD 均 < 3.0%,表明该工艺稳定可行。

2.5 延胡索乙素的含量测定

2.5.1 色谱条件 Hypersil BDS C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 150 mm,5 μm),流动相 0.1% 磷酸-乙腈(用三乙胺调 pH 至 6.0)(60:40),流速 1 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,检测波长 280 nm。

2.5.2 对照品溶液的制备 精密称取延胡索乙素对照品 0.74 mg,置 10 mL 棕色量瓶中,加甲醇溶解

并定容至刻度,即得。

2.5.3 供试品溶液的制备 精密吸取醇提液 5 mL,置 10 mL 棕色量瓶中,用甲醇稀释并定容至刻度,摇匀,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.5.4 线性关系考察 分别精密吸取延胡索乙素对照品溶液 1,3,5,10,15,20 μL ,按 2.5.1 项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 792.36X - 2.004$ ($r = 1.000$),线性范围 0.074 ~ 1.48 μg 。

2.6 醇提工艺优选^[6-8] 在预试验基础上,选择加醇量、提取时间和乙醇体积分数为考察因素,固定提取数 2 次,以延胡索乙素提取量和干膏收率的综合评分为指标,权重系数分别为 0.7 和 0.3。称取延胡索饮片 9 份,每份 50 g,采用正交试验优选醇提工艺,醇提液过滤,合并滤液,滤液减压浓缩至 300 mL,备用。试验安排及结果见表 3,方差分析见表 4。由直观分析可知,各因素影响醇提效果的顺序为 $C > B > A$ 。方差分析表明各因素对提取效果均无显著性影响。根据实际生产等综合考虑,确定最佳醇提工艺为 $A_1B_2C_1$,即加 4 倍量 60% 乙醇提取 2 次,每次 1.5 h。

表 3 盆炎康栓醇提工艺正交试验分析

Table 3 Orthogonal test analysis of ethanol extraction process of Penyankang suppositories

No.	A 加醇量 /倍	B 提取时间 /h	C 乙醇体积 分数/%	D(空白)	延胡索乙素 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	干膏收率 /%	综合评分
1	4	1.0	60	1	0.659	13.67	83.04
2	4	1.5	70	2	0.705	10.43	81.48
3	4	2.0	80	3	0.616	7.08	67.59
4	6	1.0	70	3	0.647	7.96	73.72
5	6	1.5	80	1	0.451	5.88	50.76
6	6	2.0	60	2	0.682	12.75	83.51
7	8	1.0	80	2	0.435	5.61	48.84
8	8	1.5	60	3	0.781	17.12	100.00
9	8	2.0	70	1	0.714	12.81	86.45

表 4 醇提工艺综合评分方差分析

Table 4 Variance analysis of comprehensive score of ethanol extraction process

方差来源	SS	MS	F	P
A	169.37	84.69	1.42	>0.05
B	219.01	109.51	1.83	>0.05
C	1 763.16	881.58	14.76	>0.05
D(误差)	1 319.47	59.74	1.00	

2.7 醇提工艺验证试验 取延胡索 3 份,每份 200 g,按优选的工艺条件进行提取,计算延胡索乙素提取量分别 0.750,0.770,0.753 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,RSD < 3.0%,表明该工艺稳定可行。

2.8 成型工艺研究

2.8.1 基质考察^[9] 本品为直肠栓,通过直肠吸收发挥全身作用。水溶性基质体温下一般不会熔融,只有在体液中才会渐渐溶解而释放药物。因直肠内水分较少,所以不宜用水溶性基质,而宜选用脂

肪性基质。本品选择混合脂肪酸甘油酯为基质,该基质无毒、无刺激性、熔点适宜,在体温下可迅速融变,在直肠内不易产生异物感。混合脂肪酸甘油酯包括34型,36型,38型,40型。为较好地发挥药效,脂肪性基质应有合适的熔点,才可在体温下熔化,释放药物。选择36,38型混合脂肪酸甘油酯,测得二者载药前的熔点分别为35.70,37.52℃,载药后熔点分别为36.27,38.03℃。结果表明基质载药后,熔点约上升0.5℃,故选择36型混合脂肪酸甘油酯为盆炎康栓的基质。

2.8.2 制备温度考察 预试验发现制备温度对成品质量影响较大。熔化温度过低则流动性差,注模困难,易产生孔隙,成品率低;温度过高则药粉易沉降,分布不均。温度升高至>60℃,延长了冷却时间,在冷却过程中药粉下沉,导致栓剂不均匀,且成分容易损失。冷却时间太短,成品未完全固化,不易脱模,所得栓剂有残缺,影响美观;冷却时间过长,栓剂变脆,易断裂。故药物和基质熔化时温度应控制约50℃。冷却时,放冷柜的时间10~20 min。

2.8.3 聚山梨酯-80对药物溶出的影响 为加快药物的溶出速度,选择刺激性较小的聚山梨酯-80为增溶剂。参照2010年版《中国药典》二部附录XC溶出度测定法第二法进行测定。取经脱气的pH 7.2磷酸盐缓冲液400 mL为溶出介质,在温度(37±0.5)℃,转速100 r·min⁻¹的条件下测定。考察在60 min内聚山梨酯-80不同加入量(0.5%,1.0%,1.5%,2.0%)对丹酚酸B溶出度的影响,结果溶出度分别为13.48%,37.09%,76.68%,85.78%,参照2010年版《中国药典》对片剂溶出度的要求并保证制剂的稳定疗效,选择聚山梨酯-80用量1.5%。

2.8.4 栓剂制备工艺 按处方比例称取药材2.1 kg,按优选的工艺条件进行提取,浓缩液浓缩至相对密度1.10~1.15,喷雾干燥,得喷雾干燥细粉(过6号筛),加入适宜基质与药粉在50℃左右进行熔合,加入1.5%聚山梨酯-80,混匀,灌模。置冰柜中冷却10~20 min,脱模,制成栓剂1 000粒。

3 讨论

预试验对全方水提和醋延胡索单独醇提进行了比较,结果发现全方水提时,延胡索乙素提取量极

低,提取率约5%,而醋延胡索单独用60%乙醇醇提2次时,延胡索乙素提取率可达65%。文献报道延胡索乙素具有较好的镇痛效果^[10]。为保证药物疗效,确定提取工艺为醋延胡索醇提,其他药材水提。绿原酸具有较广泛的抗菌作用^[11],方中君药大血藤和臣药败酱草、蒲公英均含有绿原酸。前期试验对方中大血藤、败酱草、蒲公英中绿原酸含量进行了测定,结果分别为6.47,3.07,0.16 mg·g⁻¹,故选择绿原酸作为评价指标之一。在对制剂进行干燥工艺考察时发现,丹酚酸B和绿原酸对温度较敏感。在80℃减压干燥12 h后,二者含量约降低50%,为较好地保留有效成分,最终选择了喷雾干燥法。

[参考文献]

- [1] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2007:288.
- [2] 薛静,叶正良,李德坤,等. HPLC同时测定丹参多酚酸中丹酚酸D、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(3):70-73.
- [3] 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,2010:306.
- [4] 陈威,侯伟源,刘坚初,等. 正交试验法优选莫丹胶囊的水提工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(20):28-30.
- [5] 袁强华,宋英,朱璐璐,等. 感甾合剂的提取工艺研究[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(10):43-45.
- [6] 苏健,王宝琴,林瑞超. 含延胡索乙素成分的药材和制剂含量测定方法研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(12):110-112.
- [7] 邹薇,张鹤,包永睿,等. 延胡索提取工艺的优化及化学成分与药效指标相关性分析[J]. 中草药,2012,43(4):694-698.
- [8] 吕子明,刘丹,刘文娟,等. 正交试验优选延胡索碱总生物碱的提取工艺[J]. 中国保健营养,2012,23(2):103-105.
- [9] 陈惠红. 栓剂基质研究进展[J]. 中国药业,2009,18(4):59-60.
- [10] 贺凯,高建莉,赵光树. 延胡索化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中草药,2007,38(12):1909-1912.
- [11] 吴卫华,康楨,欧阳冬生,等. 绿原酸的药理学研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2006,18(4):691-694.

[责任编辑 刘德文]