

肠炎颗粒的制备工艺优选

梁海宁*, 刘效栓, 沈涛, 毕映燕
(甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] 目的: 优选肠炎颗粒的制备工艺, 并考察其醇沉工艺和成型工艺。方法: 以干膏质量和盐酸小檗碱质量分数的综合评分为指标, 选取提取时间、提取次数及加水量为考察因素, 采用正交试验优选肠炎颗粒的提取工艺; 单因素试验考察其醇沉工艺; 以颗粒成型性、流动性、吸湿性和制粒情况为指标, 筛选辅料的种类及配比, 确定成型工艺。结果: 最佳提取工艺为加10倍量水煎煮提取2次, 每次1.5 h; 醇沉浓度60%; 最佳制粒工艺为浸膏-糖粉-糊精1:2:1, 临界相对湿度61%。结论: 优选的肠炎颗粒工艺稳定可行, 可应用于其工业化生产。

[关键词] 肠炎颗粒; 正交试验; 盐酸小檗碱; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0053-03

Optimization of Preparation Technology of Changyan Granule

LIANG Hai-ning*, LIU Xiao-shuan, SHEN Tao, BI Ying-yan

(Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology of Changyan granule, and investigate its precipitation and molding technology. **Method:** Taking composite score of dry extract rate and berberine hydrochloride content as an indicator, orthogonal test was used to optimize extraction technology of Changyan

[收稿日期] 20120821(006)

[通讯作者] * 梁海宁, 本科, 主管中药师, 从事中药制剂研究, Tel: 15293188553, E-mail: 1076676233@qq.com

高, 含水量过低, 则易出现收膏时结块, 沉底, 焦糊现象, 严重影响膏滋的药效及口感。

3 讨论

动力黏度的测定结果显示清膏和成品之间的平均黏度相差约200 mpa·s, 未发现与含胶量的显著相关关系, 在后续试验中, 将进一步对动力黏度与浸膏量、含水量、含糖量以及药味的关系进行考察。同时发现浓缩收膏工艺中静置、过筛过程对动力黏度有一定的影响, 煎煮液不经过静置、滤过过程直接浓缩成清膏制的成品, 其动力黏度测定值不稳定、波动很大; 而经过静置、过筛后的成品, 其动力黏度测定值较稳定, 可推断未经过静置过程制得的成品稠度及质地并不均匀, 其疗效或者保存时限可能会受到影响, 但有待进一步试验考证。

本研究在保证了处方、药材、调配质量的基础上, 对膏滋制作加工的核心环节进行质量控制研究。传统膏滋剂具有药味多、药量大、一人一方、一方一制的特点, 所以质量控制具有很大的困难, 本试验在

结合传统膏滋制备技术基础上, 以总药量分段, 测定不同药量下的相对密度、动力黏度和含水量, 为膏滋剂质量标准的制订提供了实验依据, 改进了以往只能依赖经验判断膏滋质量的状况, 使得衡量、控制膏滋质量有较好的理论依据。

[参考文献]

- [1] 陈燕芬, 陈丽娟, 谢文健. 出膏率在控制膏方煎煮方面的正交研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11): 11.
- [2] 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; 附录 I F.
- [3] 曹建华. 中药煎膏剂质量标准探讨[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(6): 1002.
- [4] 陈燕芬, 陈丽娟, 谢文健, 等. 控制膏滋浓缩收膏工艺的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2): 415.
- [5] 华学珍. 煎膏剂的制备技术[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(9): 850.

[责任编辑 仝燕]

granule with extraction time, extraction times and the amount of water as factors; Its precipitation technology was investigated by single factor test; With granule formability, mobility, hygroscopicity and pelletization as indexes, kinds of accessories were selected, and to determine the best moulding technology. **Result:** Optimum extraction technology was as following: decoction extracted 2 times with 10 times the amount of water, 1.5 h per time; The concentration of alcohol precipitation of 60%; Optimal granulation technology was as following: the ratio of extract-icing sugar-dextrin 1:2:1, the critical relative humidity of 61%. **Conclusion:** Optimized technologies of Changyan granule was stable and feasible, it could be applied to industrial production.

[**Key words**] Changyan granule; orthogonal test; berberine hydrochloride; preparation technology

肠炎由细菌、病毒等引起,发病极为普遍,症状以腹痛、腹泻、黏液、脓血便和里急后重为主,且病程缠绵、反复发作,主要采用激素和水杨酸制剂治疗,症状严重时合用抗生素,但由于严重不良反应的存在,无法长期用药^[1]。肠炎颗粒处方来源于临床经验方,以汤剂入药,主要由黄柏、椿根皮、马齿苋、白头翁等药组成,具清热利湿、理气止泻的功能,主治腹痛泄泻、食欲不振、腹胀、恶心、呕吐等症,治疗效果明显。但汤剂存在煎煮、服用、携带、贮存等不便,拟将其改为颗粒剂。本试验对肠炎颗粒的提取工艺、成型工艺进行考察,以确定肠炎颗粒的制备工艺,为其临床应用提供实验依据。

1 材料

2487 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), D6B/20-002A 型电热干燥箱(重庆银河实验仪器有限公司)。

黄柏等药材均购于我院中药库房;盐酸小檗碱(批号 110713-200911,中国药品生物制品检定所),乙腈为色谱纯,糊精、糖粉均符合药用标准,其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 干膏质量的测定 精密吸取各样品浓缩液 50 mL,置干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,60 ℃干燥,置干燥器中冷却,迅速称定质量,计算干膏质量。

2.2 盐酸小檗碱含量测定^[2]

2.2.1 色谱条件 WatersC₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-水(0.2% 磷酸-0.02 三乙胺)(25:75),流速 1 mL·min⁻¹,检测波长 265 nm,柱温室温,进样量 10 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备 取盐酸小檗碱对照品适量,精密称定 2.35 mg,加甲醇溶解并定容于 10 mL 量瓶中,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称定处方量浸膏粉 0.1 g,置 10 mL 量瓶中,加甲醇 10 mL,超声处理 30 min,放冷,滤过,取续滤液,用甲醇稀释至刻度,

即得。

2.2.4 样品测定 精密吸取供试品溶液 10 μL,注入高效液相色谱仪,测定,计算盐酸小檗碱含量。

2.3 提取工艺优选 在预试验基础上,选取加水量、提取时间和提取次数为考察因素,按处方量比例称取药材共 9 份,按 L₉(3⁴) 正交表进行水煎煮提取,提取液滤过、浓缩、放冷,定容至 100 mL 量瓶中。因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。干膏质量评分 = 干膏量/最大干膏量 × 0.4 × 100,盐酸小檗碱质量分数评分 = 盐酸小檗碱含量/最大盐酸小檗碱含量 × 0.6 × 100,综合评分 = 干膏量评分 + 盐酸小檗碱含量评分。

表 1 肠炎颗粒提取工艺正交试验因素水平

水平	A 加水量/倍	B 提取时间/h	C 提取数/次
1	6	1	1
2	8	1.5	2
3	10	2	3

由表 2 可知,各因素对综合评分的影响大小顺序为 A > C > B;方差分析表明,A 因素对综合评分具有显著性差异,其他 2 个因素无显著性差异。综合生产成本考虑,确定最佳提取工艺为 A₃B₂C₂,即加 10 倍量水提取 2 次,每次 1.5 h。

2.4 验证试验 称取处方量药材 3 份,每份 80 g,按优选的提取工艺进行 3 次验证试验,合并滤液,浓缩,定容至 100 mL 量瓶中,取样,计算干膏质量分别为 18.20,18.30,18.24 g;盐酸小檗碱质量分数依次为 0.98%,0.95%,0.97%。表明优选的提取工艺稳定可行。

2.5 醇沉工艺考察 称取处方量药材,按优选的工艺进行提取,浓缩至一定体积,冷却后分成 5 份,其中 4 份加 95% 乙醇,使其乙醇体积分数分别为 50%,55%,60%,65%,静置 24 h,分别取上清液,回收乙醇至一定量,测得干膏质量依次为 18.5,12.5,11.4,10.8,10.5 g;盐酸小檗碱质量分数依次为

表2 肠炎颗粒提取工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	干膏 质量 /g	盐酸小檗 碱质量 分数/%	综合 评分/%
1	1	1	1	1	12.50	0.56	62.46
2	1	2	2	2	14.92	0.76	80.31
3	1	3	3	3	12.06	0.79	75.68
4	2	1	2	3	16.46	0.84	88.66
5	2	2	3	1	15.00	0.93	91.28
6	2	3	1	2	17.08	0.71	81.93
7	3	1	3	2	18.20	0.87	94.58
8	3	2	1	3	13.08	0.85	82.31
9	3	3	2	1	14.66	0.96	92.21

表3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	500.40	2	20.28	<0.05
B	11.21	2	0.45	>0.05
C	267.05	2	10.82	>0.05
D(误差)	24.68	2	1.00	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

0.94%, 0.99%, 1.05%, 1.080%, 1.081%。综合考虑,选择醇沉至乙醇体积分数为60%。

2.6 成型工艺考察

2.6.1 辅料选择^[3] 由于该处方药材多味苦,提取的浸膏口感苦涩,故本试验选用糊精和糖粉为辅料,加95%乙醇适量,采用湿法制粒,以制粒的困难程度和制得的合格颗粒得率为指标,对辅料配比进行优选,合格颗粒以2010年版《中国药典》颗粒剂项下要求为标准^[4]。结果见表4。

表4 不同辅料对肠炎颗粒成型性的影响

No.	流浸膏 /g	糖粉 /g	糊精 /g	制粒困难 程度	合格颗粒 /%
1	500	500	-	难制粒	57
2	500	1 000	-	较难制粒	60
3	500	-	500	难制粒	40
4	500	-	1 000	难制粒	43
5	500	500	500	较难制粒	65
6	500	1 000	500	易制粒	90

由表4可知,浸膏与糖粉、糊精的比例为1:2:1时,所得软材容易制粒,且合格颗粒符合要求。

2.6.2 肠炎颗粒的制备 称取处方量药材,按优选的工艺进行提取,合并滤液,浓缩至药液-药材(1:1),加95%乙醇使乙醇体积分数至60%,静置24 h,抽取上清液,浓缩至相对密度约1.35(20℃),按浸膏-糖粉-糊精(1:2:1)混匀,加95%乙醇适量,制软

材,用旋转挤压式颗粒机制粒,60℃烘干,整粒。结果显示制粒效果良好,能满足颗粒剂生产要求。

2.6.3 休止角的测定^[5] 取适量制备的肠炎颗粒,用固定漏斗法测定休止角,结果平均休止角38.2°,均<40°,说明流动性较好,不需要加助流剂,可满足分装要求。

2.6.4 临界相对湿度的测定^[6] 将肠炎颗粒置于已恒重的称量瓶底部,厚度不超过2 mm,称定质量,分别置于盛有7种不同湿度的干燥器内,打开称量瓶盖,于25℃恒温箱中保持96 h达到吸湿平衡后,精密称定质量,计算颗粒吸湿率,通过作图求得临界相对湿度。结果制成的颗粒吸湿性较强,其临界相对湿度61%,故在生产本制剂时,车间的相对湿度应控制在60%以下。

3 讨论

本处方中黄柏清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮,用于湿热泻痢等症^[4]。所含主要成分盐酸小檗碱质量稳定,测定方法成熟,所以选择出膏质量和盐酸小檗碱含量为指标,确定最佳提取工艺。

糖粉和糊精为颗粒剂的优良赋形剂,且价廉易得、质量稳定。因浸膏黏性较大,单用糊精无法制粒,单用糖粉成型性不好,所以采用糖粉和糊精配合使用。确定浸膏-糖粉-糊精为1:2:1,所制颗粒粒度好,流动性好,符合质量要求。在制备软材时,加适量95%乙醇,可使软材易于通过筛网,颗粒成型性好。

[参考文献]

- [1] 刘莉,梅其炳,周四元,等. 大黄多糖对TNBS诱导大鼠结肠炎的治疗作用[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(3):246.
- [2] 叶秀金,宋粉云. HPLC测定清肺抑火丸中盐酸小檗碱的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3):90.
- [3] 张茂慧,赵军,李献林,等. 乳痛宁颗粒成型工艺研究[J]. 中国药房, 2010, 21(31):2914.
- [4] 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:附录 IC, 287.
- [5] 涂瑶生,高华宏,张建军,等. 丹芪调经颗粒的制备工艺研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2):211.
- [6] 陈虎虎,杨金颖,龚苏晓,等. 归芪多糖颗粒制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4):32.

[责任编辑 仝燕]