

八珍益智颗粒制备工艺优选

牛阳¹, 张霞^{2*}, 王荣¹, 侯延辉², 杨建宏²

(1. 宁夏医科大学中医学院, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学药学院, 银川 750004)

[摘要] 目的: 优选八珍益智颗粒制备工艺。方法: 以总多糖提取率和浸膏得率为评价指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交设计试验法, 对八珍益智颗粒制备过程中的水提取工艺条件进行优化, 并进行制粒工艺研究。结果: 该颗粒剂水提取最佳工艺条件为分别加 12, 10 倍水提取 2 次, 每次 2 h, 每次提取前先浸泡 0.5 h; 制粒工艺为提取液减压浓缩后喷雾干燥得药粉, 以 90% 乙醇作润湿剂, 药粉-辅料 1: 0.3, 矫味剂用量为 2.0%。结论: 该工艺合理可行, 适用于八珍益智颗粒的制备。

[关键词] 八珍益智颗粒; 制备工艺; 多糖; 正交试验; 喷雾干燥

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0034-04

Optimization of Preparation Process of Bazhen Yizhi Granule

NIU Yang¹, ZHANG Xia^{2*}, WANG Rong¹, HOU Yan-hui², YANG Jian-hong²

(1. College of Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;
2. College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology of Bazhen Yizhi granule. **Method:** Using extraction rate of total polysaccharide and yield of extracts as the index, orthogoral design method was used to optimize water extraction technology conditions in preparation process of Bazhen Yizhi granule, and to study on granulating technology. **Result:** Optimal water extraction technology conditions were as follow: 12 and 10 times the

[收稿日期] 20110928(013)

[基金项目] 科技人员服务企业行动项目(SQ2009GJG3004800)

[第一作者] 牛阳, 硕士, 教授, 从事中医内科学研究, Tel: 0951-6880527, E-mail: niuyang@163.com

[通讯作者] * 张霞, 硕士, 高级工程师, 从事药物分析及药效物质基础研究, Tel: 0951-6880586, E-mail: ydzhx@126.com

值较小, 因此综合考虑, 确定水提部分药材提取工艺为加 8 倍量水, 浸泡 1 h, 提取 3 次, 每次 1 h。

2.4 水提取工艺验证 按处方称取药材 3 份, 按上述提取工艺条件提取, 滤过, 合并滤液, 浓缩至 100 mL。测定药液中阿魏酸、正丁醇浸出物含量。结果阿魏酸转移率分别为 80.21%, 79.36%, 80.40%; 正丁醇浸出物得率分别为 6.325%, 6.476%, 6.484%。表明该提取工艺稳定可行, 可作为产妇产康颗粒剂的水提取的工艺条件。

3 讨论

根据文献, 方中当归、炮姜等药味的有效成分均溶于水, 故将该部分药物加水煎煮, 提取有效物质。方中当归、炮姜等药味中仅当归成分明确, 且为有效成分, 故以提取液中阿魏酸含量为考察指标, 同时考虑中药多成分多靶点的特性, 增加正丁醇浸出物含

量, 进行加权评分, 以保证结果的可靠性。

[参考文献]

- [1] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 219.
- [2] 王健, 范文成, 叶晓红, 等. HPLC 测定妇康片中阿魏酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(8): 15.
- [3] 李静, 杨博华, 杨丽娟, 等. 多指标正交试验优选复方溃疡膏最佳超临界二氧化碳萃取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 33.
- [4] 张春华, 严云良. 医药数理统计[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 215.
- [5] 武红莉, 荆志伟, 王忠中药复方优化设计方法研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 224.

[责任编辑 仝燕]

amount of water soaked 0.5 h, extracted 2 times with 2 h each time; Granulating technology was: extraction liquid was spray dried after vacuum concentrated, wetting agent was 90% ethanol, extraction powder-accessories was 1: 0.3, 2.0% flavoring agent was added. **Conclusion:** This technology was stable and feasible, it could be suitable for preparation of Bazhen Yizhi granule.

[**Key words**] Bazhen Yizhi granules; preparation process; polysaccharides; orthogoral test; spray drying

随着老年人口的不断增多,记忆力减退成为影响老年人生活质量的重要因素,增强老年人的记忆力、延缓智能减退已成为当前医学界研究的热点问题之一。八珍益智颗粒的处方来源于《成方便读》,由龙眼肉、茯苓、山药、莲子肉、白术等 8 味药组成,具有增强智力、延缓衰老的功效。将其制成无糖型颗粒剂既可保留汤剂吸收快、显效迅速等特点,又可有效减小制剂体积,方便患者服用。为保证制剂的质量及疗效,本研究对八珍益智颗粒的制备工艺进行了优选。

1 材料

UV-2550 型紫外分光光度计(日本岛津), AL104 型分析天平(梅特勒-托利多), DL-5-B 型台式离心机(上海安亭科学仪器厂), B-290 型喷雾干燥干燥机(瑞士步琦)。

D(+)-无水葡萄糖对照品(上海信然对照品公司,批号 200904), 龙眼肉、茯苓、山药、莲子肉、白术等 8 味中药(均购自宁夏明德中药饮片有限公司,经本校药学院中药教研室王建寰副教授鉴定,符合《中国药典》2010 年版一部要求), 浓硫酸、苯酚等试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 剂型的选择 由于本方单方剂量较大,通过预试验得知药材出膏率较高,所以不宜选用胶囊剂和片剂、口服液等剂型。无糖型颗粒剂具有服用量少、携带方便、吸收快、起效迅速、稳定性高等优点,故本方选用无糖型颗粒剂。

2.2 提取工艺优化

2.2.1 吸水率的考察 按处方比例称取药材 110 g,加 10 倍水浸泡至透心(8 h),滤过,称重,计算药材吸水率为 208% (RSD 1.9%, $n = 3$),因此在第 1 次提取时应多加 2 倍量水以补足吸水量。

2.2.2 正交设计优化工艺 经预试验确定浸泡时间为 0.5 h,在此基础上采用正交试验优化提取工艺条件。选择加水量、提取次数、提取时间为考察因素,每因素设 3 个水平,因素水平见表 1。因处方中主药活性成分均为多糖,选择多糖提取率作为评价指标之一,权重系数定为 0.6,浸膏得率权重系数定

为 0.4。

表 1 八珍益智颗粒处方药材提取工艺正交试验因素水平

| 水平 | A 加水量/倍 | B 提取次数/次 | C 提取时间/h |
|----|---------|----------|----------|
| 1 | 8 | 1 | 1 |
| 2 | 10 | 2 | 1.5 |
| 3 | 12 | 3 | 2 |

依处方比例称取药材 110 g,共 9 份,按正交试验设计表安排试验(表 2),分别加水浸泡,第 1 次提取时多加 2 倍量水。水煎,滤过,收集滤液,减压浓缩至约 400 mL,转移至 500 mL 量瓶中,加水定容,备用。

2.2.3 苯酚-硫酸法测定总多糖的含量

2.2.3.1 苯酚溶液的配制 取苯酚 100 g,加入 0.1 g 铝片和 0.05 g 碳酸氢钠,加热蒸馏,收集 182 °C 馏份,称取 4.0 g 重蒸馏苯酚,加水溶解,稀释至 100 mL,即得 4% 苯酚溶液,棕色瓶避光保存。

2.2.3.2 对照品贮备溶液的制备 精确称取 105 °C 干燥至恒重的无水葡萄糖对照品 22.0 mg,置 10 mL 量瓶中,蒸馏水溶解并稀释至刻度。分别精密吸取上述溶液 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 mL 置 25 mL 量瓶中,加蒸馏水稀释至刻度,摇匀,即得系列对照品贮备液。

2.2.3.3 标准曲线的绘制 分别吸取上述 5 个浓度的对照品贮备液 1 mL,置 10 mL 具塞试管中,依次加入蒸馏水使终体积为 2.0 mL,另取 2.0 mL 蒸馏水作空白对照,各管加入 4% 苯酚溶液 1 mL,摇匀,迅速滴加浓硫酸各 5 mL,摇匀后放置 5 min,置沸水中加热 20 min,冰水浴冷却,于 484 nm 处测定吸光度。以葡萄糖质量浓度(X)为横坐标,吸光度(Y)为纵坐标绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 5.305X - 0.023$ ($r = 0.9990$),表明葡萄糖在 0.022 ~ 0.176 g·L⁻¹ 线性关系良好。

2.2.3.4 供试品溶液的制备 精密吸取 2.2.2 项下提取液 10 mL,置离心管中,加 95% 乙醇 85 mL,放置 1 h,离心(3 000 r·min⁻¹, 20 min),弃去上清液,吹干沉淀中残余乙醇,加水 10 mL 溶解,同法再醇沉 1 次,将沉淀物加适量水溶解,定量转移至 100

mL 量瓶中, 稀释至刻度, 摇匀。精密量取上述溶液 6 mL, 加水稀释至 100 mL, 混匀, 作为供试品溶液。

2.2.3.5 总多糖含量测定 精密吸取供试品溶液 1 mL, 置 10 mL 具塞试管中, 按 2.2.3.3 方法测定并计算总多糖的含量。

$$\text{总多糖的提取率} = \frac{(Y + 0.023) \times 100 \times 100 \times 500}{5.305 \times 6 \times 10 \times 1000 \times m} \times 100\%$$

式中 Y 为吸光度; m 为称取的药材质量。

2.2.3.6 精密度试验 取同一对照品溶液连续测定 6 次, 测得吸光度的 RSD 0.53%。

2.2.3.7 重复性试验 精密吸取 2.2.2 项下提取液 10 mL 6 份, 依法制备供试品溶液并显色后测定吸光度, 计算提取率。结果提取率的平均值 4.54%, RSD 2.0%。

2.2.3.8 稳定性试验 取供试品溶液 1 份, 室温下放置, 分别在 0, 0.5, 1, 1.5, 2 h 测定吸光度。结果吸光度的 RSD 1.5%。表明供试溶液在 2 h 内稳定。

2.2.3.9 加样回收率试验 精密吸取 2.2.2 项下提取液 10 mL 6 份, 加入无水葡萄糖 100.0 mg, 依法制备供试品溶液并显色后测定吸光度, 结果加样回收率为 90.3%, RSD 2.0%。

2.2.4 浸膏得率测定 精密量取 2.2.2 项下所得提取液 50 mL, 置已干燥至恒重的蒸发皿中, 在水浴上蒸干后, 于 105 °C 干燥 3 h, 置干燥器中冷却 30 min, 称重, 计算浸膏得率。正交试验设计及结果见表 2。

表 2 八珍益智颗粒水提工艺正交试验安排

| NO. | A | B | C | D | 多糖提 取率/% | 浸膏得率 /% | 综合 评分 |
|-------|--------|--------|--------|--------|-------------|------------|----------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4.35 | 16.38 | 57 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 7.50 | 20.52 | 85 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 8.38 | 24.01 | 97 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 7.43 | 19.31 | 83 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 8.51 | 23.11 | 97 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 4.95 | 18.43 | 65 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 7.55 | 22.28 | 88 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 4.55 | 17.66 | 60 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 8.82 | 21.58 | 96 |
| K_1 | 79.667 | 76.000 | 60.667 | 83.333 | | | |
| K_2 | 81.667 | 80.667 | 88.000 | 79.333 | | | |
| K_3 | 81.333 | 86.000 | 94.000 | 80.000 | | | |
| R | 2.000 | 10.000 | 33.333 | 4.000 | | | |

$$\text{综合评分} = \frac{\text{多糖提取率} \times 60}{\text{最高多糖提取率}} + \frac{\text{浸膏得率} \times 40}{\text{最高浸膏得率}}$$

由表 2 可知, 各因素的主次顺序为 $C > B > A$, 其中 C 因素对提取效果有显著影响, A, B 因素对提取效果没有显著影响(表 3)。综合省时、节约、降低成本等角度考虑, A 因素取 A_2, B 因素取 B_2, C 因素取 C_3 , 因此, 确定方案 $A_2B_2C_3$ 为最佳提取工艺条件, 即加 10 倍量水(第 1 次提取加 12 倍量水, 浸泡 0.5 h), 提取 2 次, 每次 2 h。

表 3 水提取工艺综合评分方差分析

| 方差来源 | SS | f | F | P |
|------|-----------|---|--------|-------|
| A | 6.889 | 2 | 0.250 | >0.05 |
| B | 150.222 | 2 | 5.452 | >0.05 |
| C | 1 894.222 | 2 | 68.741 | <0.05 |
| 误差 | 27.56 | 2 | | |

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

2.2.5 验证试验 按处方比例称取药材 110 g, 平行 3 份, 根据优化得到的工艺条件进行提取, 结果总多糖提取率为 8.53%, RSD 1.8%, 浸膏得率为 23.25%, RSD 1.5%。验证试验表明, 优化得到的提取工艺稳定可行。故确定八珍益智颗粒的提取工艺为加水量分别为 12, 10 倍, 浸泡 0.5 h, 煎煮 2 次, 每次 2 h。

2.3 制粒工艺条件的筛选

2.3.1 浸膏粉的制备 喷雾干燥技术是流化技术用于液体物料干燥的良好方法, 由于其干燥效率高, 对有效成分破坏少, 辅料用量少, 浸膏损失少, 有利于规模化、规范化生产等特点, 近年来已经广泛的应用于中药的生产中。本实验在固定出风温度为 85 °C 的前提下, 对影响喷雾干燥的主要因素进行了考察。结果优化得到的喷雾干燥工艺条件为滤液减压浓缩至相对密度 1.05 ~ 1.10 (60 °C), 进液物料温度 50 ~ 60 °C, 进风口温度 170 °C, 出风口温度 85 °C, 在此条件下可得到干燥的药粉且尽可能地保留药物的有效成分。

2.3.2 辅料的选择 颗粒剂(无糖型)常用辅料有乳糖、糊精和可溶性淀粉。称取喷雾干燥粉与辅料比例为 1:0.5, 分别混合均匀。由于本方的药粉黏性较强, 因此选用 90% 乙醇为润湿剂制粒。60 °C 干燥 10 h, 以吸湿性、成型性及休止角为考察指标选定成型辅料。

制粒成型性评价 14 目筛湿法制粒, 得到粒度在一号筛 ~ 四号筛之间颗粒的收率 $\geq 90\%$ 者为成型性好; 收率在 70% ~ 90% 者为成型性一般; 收率 \leq

$$\text{浸膏得率} = \frac{\text{得到的浸膏量} \times 10}{\text{药材量}} \times 100\%$$

70%者为成型性差。结果见表4。

表4 八珍益智颗粒辅料种类的考察

| 辅料 | 制粒情况 | 成型性 | 吸湿率/% | 休止角/° |
|-------|---------|-----|-------|-------|
| 可溶性淀粉 | 成粒,较易粘连 | 一般 | 31.60 | 38.53 |
| 糊精 | 易成粒,不粘连 | 好 | 30.05 | 36.24 |
| 蛋白糖 | 易成粒,不粘连 | 好 | 29.82 | 35.81 |

以乳糖和糊精为辅料时,易成粒,不粘连,所得颗粒均匀,成型性好,吸湿性及休止角无明显差异。而以可溶性淀粉为辅料制粒时,可成粒,但易粘连。由于乳糖价格较高,考虑生产成本,选用药用糊精为本颗粒剂的赋形剂。

2.3.3 辅料用量的选择 称取喷雾干燥粉与辅料适量,分别混合均匀,制粒,通过考察颗粒的成型性、吸湿率及休止角确定所用辅料,结果见表4。随着辅料用量的增加,颗粒的成型性变好,吸湿性降低,流动性增强,考虑服用量应以少为佳,确定药粉与辅料的比例为1:0.3。

表5 八珍益智颗粒辅料用量的考察

| 药粉:辅料 | 制粒情况 | 吸湿率 /% | 休止角 /° |
|-------|--------------|-----------|-----------|
| 1:0.1 | 较易粘连 | 32.17 | 37.42 |
| 1:0.3 | 易成粒,不粘连,颗粒均匀 | 30.65 | 36.58 |
| 1:0.5 | 易成粒,不粘连,颗粒均匀 | 29.71 | 35.66 |

2.3.4 矫味剂用量的选择 虽然本处方龙眼肉、茯苓等均含有多糖等甜味成分,但仍然有一定的苦涩味,为增加患者依从性,实验加入一定量的矫味剂掩盖不良口味。加入蛋白糖的量分别为药粉量的0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%,试验结果表明当加入蛋白糖2.0%时已能起到较好的矫味作用,故确定加入蛋白糖2.0%进行矫味。

2.3.5 颗粒临界相对湿度(CRH)的测定 配制不同浓度硫酸溶液和饱和盐溶液^[1],分别置于干燥器中,20℃恒温放置48h,使其内部湿度平衡,构成相对湿度(RH)分别为28.58%、40.54%、48.54%、58.00%、66.10%、79.50%、84.00%的环境;将上述颗粒干燥至恒重后,在已恒重的称量瓶底部放入约

2mm的颗粒,准确称量后置于上述不同湿度的干燥器中,打开称量瓶盖,于20℃恒温保持96h达到吸湿平衡后,精密称重,计算吸湿率。结果7种不同环境下平均吸湿率分别为0.65%、0.94%、1.47%、3.32%、7.38%、16.1%、21.30%。以相对湿度为横坐标、平均吸湿率为纵坐标绘制曲线,作曲线两端切线,两切线相交处向横轴作垂线,所对应横坐标的值即为该颗粒的临界相对湿度。试验结果在20℃时,颗粒的临界相对湿度为60%。故在本制剂生产、包装、储藏时,环境湿度应控制在60%以下,以减少水分对药物性质及稳定性的影响。

3 讨论

八珍益智颗粒由龙眼肉、茯苓、山药、莲子肉等八味药材组成,本方重用龙眼肉为君药,有“开胃健脾,补虚益智”等功效^[2];臣以茯苓健脾安神,“能利窍去湿,利窍则开心益智,导浊生津”;莲子肉既能补脾养心,又可益肾固精,均为臣药。佐以山药既补脾气,又益脾阴,且能补肾填精,可增强龙眼肉补益心脾之力。

方中主药的有效成分均为多糖^[3-5],根据其溶解性能及中草药的用药习惯,确定采用水煎煮工艺提取,以总多糖提取率及浸膏得率为考察指标。颗粒的成型工艺选择糊精和蛋白糖为辅料,制备无糖型颗粒,对于糖尿病患者无副作用,扩大了适用范围。

[参考文献]

- [1] 王洛临,张建军,李智勇. 痒宁颗粒成型工艺研究[J]. 光明中医, 2009, 24(10): 1881.
- [2] 韩冬梅,苏美霞,吴振先,等. 龙眼贮藏保鲜及加工新技术[M]. 北京:中国农业出版社,2000:2.
- [3] 盛康美,王宏洁. 龙眼肉的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 236.
- [4] 陈佳希,李多伟. 山药的功能及有效成分研究进展[J]. 西北药学杂志, 2010, 25(5): 398.
- [5] 胡斌,杨益平,叶阳. 茯苓化学成分研究[J]. 中草药, 2006, 37(5): 655.

[责任编辑 全燕]