

# 芍石护睛胶囊的制备工艺

周滢<sup>1</sup>, 梁光义<sup>2</sup>, 曹佩雪<sup>2</sup>, 苏咏梅<sup>1</sup>

(1. 重庆医科大学, 重庆 400050; 2. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 对芍石护睛胶囊制备工艺进行研究。方法: 采用正交设计法对制备工艺进行优选, 并单因素考虑了吸水率、干燥温度、吸湿率、休止角对制备工艺的影响。结果: 确定了芍石护睛胶囊的制备工艺。结论: 该方法制备芍石护睛胶囊简便可靠、可行。

[关键词] 芍药苷; 胶囊; 制备

[中图分类号] R 283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0013-03

## Research in Preparation Technics of Shaoshi Securing-Eyes Capsules

ZHOU Ying<sup>1</sup>, LIANG Guang-yi<sup>2</sup>, CAO Pei-xue<sup>2</sup>, SUN Yong-mei<sup>1</sup>

(1. Chongqing University of Medical Science, Chongqing 400050, China; 2. The Key Lab of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To research the best preparational technics of Shaoshi Securing-Eyes Capsules.

**Method:** Using orthogonal design to optimize the process, determine the water-absorption rate, drying temperature, moist-absorption rate and fluent character. **Result:** Shaoshi Securing-Eyes Capsules was prepared with best technics.

**Conclusion:** The method of preparation of capsules is simple and feasible.

[Key words] paeoniflorin; Shaoshi Securing-Eyes Capsules; preparation

芍石护睛胶囊是由 4 味中药组成的中药复方制剂, 经多年临床验证, 具有养阴清热、润燥明目。在治疗眼病, 包括泪液缺乏性干眼病及泪液动力学(分布)异常所致的干眼症有显著疗效, 相同复方制剂作者未见文献报道, 因此开发芍石护睛胶囊制剂具有很大的临床应用价值。本方对其制备工艺进行了研究。

### 1 仪器与试药

HP-1100 高效液相色谱仪(美国惠普); 薄层色谱用硅胶 G 和硅胶 H(青岛海洋化工厂); 石斛明目胶囊及阴性对照(自制); 芍药苷对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 0736-200219), 大黄酚对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 0796-200005), 甲醇(色谱纯), 二次蒸馏水; 其他试剂均为分析纯。

### 2 制备工艺

**2.1 药材吸水率的测定<sup>[1]</sup>** 芍石护睛汤为临床验方, 故直接采用水煎提取工艺。取处方 30 g, 用 7 倍量水浸泡不同时间, 测定吸水率, 见表 1。

表 1 药材吸水率考察 (n=2)

浸泡时间/h	1	2	3	4	5
吸水率/%	76	60	85	89	90

由表 1 可知, 药材吸水率为 90%, 为方便操作, 以吸水率为 100% 计算, 即药材吸水量为药材重的 1 倍。

**2.2 水提取工艺的优选** 影响本胶囊水提取的主要因素有加水量、浸泡时间、煎煮次数、煎煮时间等, 为了确定最佳水提取工艺条件, 本文选用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交表<sup>[2]</sup>, 以芍药苷提到率和干膏率为考察指标, 进行了 9 次实验, 其因素水平见表 2。(具体过程另文发表) 最佳水提取工艺为: A<sub>1</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>, 即药材不浸泡, 第一次煎煮用 9 倍量水, 第二次煎煮用 8 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h。

**2.3 除杂工艺的优选** 除杂工艺选择比较成熟易操作的醇沉工艺, 因其受药液的相对密度和乙醇加入量等因素影响较大, 作者选择最佳醇沉工艺条件,

[收稿日期] 20100122(008)

[基金项目] 中药新药芍石护睛胶囊药效学研究黔科合农社字(2005)5005

[作者简介] 周滢, 讲师, E-mail: meiren129129@163.com

本文选用  $L_9(3^4)$  正交表, 以芍药苷的含量为考察指标, 其因素水平见表 3。(具体过程另文发表) 最佳除杂工艺为:  $E_2 F_1 G_1$ 。但是从节省工时、降低能耗的角度, 可选择次佳工艺  $E_2 F_2 G_1$  进行试验。

表 2 石斛明目胶囊水煎工艺因素水平

水平	A 加水量/倍	B 煮时间/h	C 煎煮次数/次	D 浸泡时间/h
1	8	1	1	1
2	10	1.5	2	0
3	12	2.0	3	0.5

表 3 石斛明目胶囊醇沉工艺因素水平

水平	E 药液相对密度(60 )	F 乙醇体积分数/%	G 醇沉后放置时间/h
1	1.05 ~1.10	80	12
2	1.11 ~1.15	70	18
3	1.16 ~1.20	60	24

## 2.4 单因素干燥温度的考查

**2.4.1 干燥温度考察** 复方水煎液醇沉后所得药液, 在不同温度下干燥至恒重, 考察芍药苷收率。结果见表 4。

表 4 不同温度下芍药苷收率考察 ( $n=2$ )

干燥温度/	芍药苷收率/%
70(减压)	56.59
80(减压)	54.57
90	53.28
105	50.65

由表 4 可知, 温度对芍药苷影响较大, 应以 70 减压干燥为好。但减压干燥温度控制在 80 的干燥速度较 70 快, 干燥品质疏松, 易于粉碎。考虑到工厂生产效率, 选择减压 80 作为干燥温度。

**2.4.2 干燥前后芍药苷损失率考察** 取复方水煎液醇沉后所得药液, 在 80 温度条件下减压干燥至恒重, 分别测定干燥前后芍药苷含量, 考察芍药苷收率。结果见表 5。

表 5 浓缩干燥工艺对芍药苷含量的影响 ( $n=2$ ) /%

测定对象	1	2	3	平均	RSD/%
浓缩干燥前收率	67.40	65.96	69.26	67.54	2.4
浓缩干燥后收率	54.82	53.59	55.68	54.70	1.9
损失率	12.58	12.37	13.58	12.84	5.0

由表 5 可见, 经减压浓缩、真空干燥工艺, 芍药苷平均损失率为 12.84%, 说明采用浓缩干燥工艺

基本可行, 能较好地保留有效成分, 除去杂质。

## 2.5 制剂成型工艺研究

**2.5.1 休止角的测定**<sup>[3]</sup> 将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm 的高度处 (H), 将样品粉末分别沿漏斗倒入最上的漏斗中直到形成的粉末圆锥体尖端接触到最下的漏斗口为止。由坐标纸测出圆锥底部的半径 (R), 计算出休止角 ( $\text{tg} = H/R$ )。见表 6。

表 6 中间体休止角的测定

No.	1	2	3	4	5	平均	RSD/%
休止角	38.3°	39.7°	39.1°	38.6°	37.6°	38.7°	2.04

由表 6 可知, 干膏粉末的休止角为 38.7°; 流动性基本过关, 但为了更好的流动性, 以后在生产中还需制颗粒后再填充胶囊。

**2.5.2 干浸膏吸湿性考察**<sup>[4]</sup> 分别称取本品若干份 (每份约 0.2 g), 平铺于称量瓶中, 置于不同的相对湿度的密闭干燥器中, 按表 7 所示时间间隔取样, 用末平衡法测定样品的质量变化, 并依据相对平衡湿度作图 (吸湿平衡曲线), 求出临界相对湿度。结果见图 1。

表 7 吸湿性考察试验结果

相对湿度/%	样品称量/g	吸湿率/%						粉末状态
		1 h	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	
50	0.2087	0.40	2.06	3.93	5.17	7.09	8.10	未吸湿
55	0.2226	0.89	2.30	4.18	5.21	7.37	13.43	未吸湿
60	0.2005	0.94	2.64	5.34	6.78	9.03	13.72	吸湿
65	0.2185	1.19	2.75	5.81	8.38	11.94	15.33	明显吸湿
70	0.2054	4.24	7.74	10.47	12.32	16.41	20.10	明显吸湿
75	0.2136	6.78	16.25	27.81	21.77	23.50	33.52	明显吸湿
80	0.2133	7.22	12.66	18.57	20.86	26.68	34.18	明显吸湿

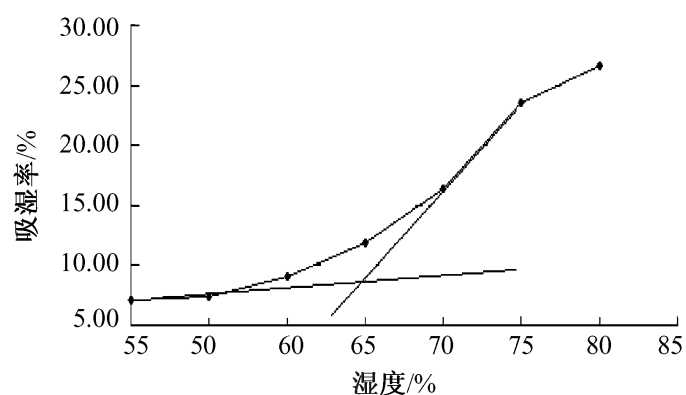


图 1 干浸膏吸湿平衡曲线

表 7 试验结果表明, 吸湿性与环境的相对湿度有关, 当相对湿度在 60% 以下时, 未见明显吸湿, 临界相对湿度为 65% (图 1 中曲线切线交点的横坐标)。因此, 在生产过程中应尽量将相对湿度控制在

45% 以下, 同时成品应尽快密闭包装。

**2.6 稳定性考查** 选择 3 批样品以临床试验用包装(包装材料铝箔和塑料质地与结构上相当于上市药品的包装), 温度(37 ) 放置, 相对湿度 75%, 连续考察 3 月, 质量稳定, 直接与药物接触的包装材料对药品稳定性无影响。

### 3 讨论

中药复方提取工艺是本课题的关键, 在预试实验中我们发现浸泡与否对芍药苷收率影响较大, 于是对复方煎煮前浸泡与不浸泡做了比较, 实验证明, 不浸泡的收率较浸泡后的收率高 8%, 原因可能是在浸泡过程中, 芍药苷部分水解, 导致收率降低, 所以选取浸泡时间作为提取工艺中的考察因素之一。

除杂的工艺有很多<sup>[5]</sup>, 预试验表明除杂工艺醇沉法既使芍药苷转移率较高, 又改善了干膏的吸湿性, 从而使全浸膏可进行打粉直接装入胶囊, 缩短了生产同期, 降低了生产成本, 因此醇沉法是本课题较适宜的除杂工艺。本课题对于制备工艺的研究, 应

用现代提取分离手段和方法, 通过正交试验优选出较好工艺, 经中试验证工艺稳定可行; 稳定性研究, 通过定期对药物的各项指标考察, 证明药品质量稳定可靠; 试验表明本制备工艺简便、可行、重现性好。

### [参考文献]

- [1] 申尊茂, 李子良, 谢立信, 等. 眼科新编[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 202.
- [2] 高山, 孟夏临. 妇炎康颗粒剂中芍药甙的含量测定[J]. 广西医学, 2002, 24(12): 1941.
- [3] 刘杨, 徐丽华, 徐向毅, 等. 益智灵胶囊制备工艺研究[J]. 苏州大学学报, 2003, 23(3): 315.
- [4] 秦雪梅, 漆小梅, 王知平. 宫瘀净胶囊成型工艺研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2001, 18(1): 22.
- [5] 谢秀琼. 中药新制剂开发与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 172.

[责任编辑 全燕]