

• 药剂 •

华痛愈颗粒的制备工艺研究

马云淑, 侯安国, 卜文超
(云南中医学院, 云南 昆明 650200)

摘要:目的: 将原方在汤剂的基础上改制为颗粒剂。方法: 以乙醇提取方中君臣药(黄芪、人参), 正交试验法筛选其最佳提取工艺, 另以水蒸汽蒸馏提取挥发油并考察提取时间, 余药水提醇沉。结果: 醇提最佳工艺条件为 $A_3B_2C_1$, 即 80% 的乙醇 10 倍量(每次 5 倍量), 回流 2 次(2h, 1h)。挥发油提取时间 6h 为宜。结论: 按以上工艺可兼顾多种成分, 合理可行。

关键词: 华痛愈颗粒; 制备工艺; 正交试验; 黄芪甲苷

中图分类号: R283.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2005)02-0001-03

华痛愈处方由黄芪, 人参, 枸杞子, 延胡索(醋制), 酸枣仁, 肉桂等 10 余味中药组成, 原以汤剂服用, 具有补气、镇静、安神等作用, 作为戒毒辅助药, 临床效果明显, 为对其进行剂型改造并确保原有疗效, 兼顾各种剂型一次服用量的限度, 选择制成载药量较大且患者易于接受的颗粒剂。

1 仪器与材料

1.1 仪器 751 型紫外分光光度计(上海分析仪器厂), 恒温干燥箱, 恒温水浴(江苏医疗仪器厂)。

1.2 材料 实验用药材购自云南省中医院中药房, 黄芪甲苷, 由中国药品生物制品检定所提供。其他试剂均为市售分析纯。

2 实验方法与结果

2.1 正交试验法优选黄芪人参的提取工艺^[1] 方中黄芪、人参为君、臣药, 且较贵重, 宜单独处理, 且均主含皂苷类成分, 多数研究报道显示采用乙醇回流提取率高^[1-2]; 故采用醇提。

2.1.1 因素水平的确定 选择乙醇浓度, 回流次数与时间, 乙醇用量为重点考察对象, 每个因素选择 3 个水平, 因素水平表见表 1。

表 1 黄芪人参提取工艺因素水平表

水平	因 素		
	A 乙醇浓度 (%)	B 回流次数、时间 (次, h)	C 乙醇用量(倍, 2 或 3 次总量, 每次等分)
1	60	2, 1.5	10
2	70	2, 2	13
3	80	3, 1	16

2.1.2 实验方法 将黄芪, 人参分别碎成粗粉, 准确称取处方量共 9 份, 按正交试验表(表 2)所列因素水平进行回流提取, 合并提取液, 回收乙醇, 浸膏用同浓度乙醇定容于 50 mL 容量瓶中, 摇匀备用。

2.1.3 出膏率测定 精密量取上述乙醇提取液 30mL, 移至事先已洗净恒重的蒸发皿中, 水浴挥干溶剂, 于恒温烘箱中 80℃干燥至恒重, 减去蒸发皿重, 得干膏重, 求得出膏率 X , 见表 2。

2.1.4 总皂苷含量测定^[3,4] a. 标准曲线制备: 精密称取黄芪甲苷标准品 5mg, 以无水乙醇定容于 10mL 量瓶中。精密吸取上述溶液 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0mL 分别置于 10mL 具塞试管中, 并补加无水乙醇至 1.0mL, 各加入 8% (W/V) 香草醛无水乙醇试剂 0.5mL, 摇匀, 置冰水浴中缓缓加入 72% 硫酸 5mL, 摇匀, 62℃水浴中保温 20min, 取出立即冰水浴冷却至室温, 于紫外分光光度计上以试剂为空白, 波长 544nm 处测吸收度, 以黄芪甲苷的 mg 数 Y 对吸收度 A 进行回归处理, 得直线方程如下:

$$Y = 1.590A - 0.013 \quad r = 0.9998$$

b. 样品总皂苷含量测量: 精密量取上述正交试验所得已定容的乙醇回流提取液 5mL, 水浴挥去乙醇, 用正丁醇饱和的水 10mL 分 4 次洗脱合并于分液漏斗中, 以水饱和的正丁醇萃取 3 次, 每次 20mL, 合并萃取液, 用氨试液分 3 次洗涤, 每次 10mL, 将正丁醇液水浴浓缩至干, 以 40% 甲醇水溶液 10mL 分次溶解残渣, 转移至中性氧化铝柱(100~200 目, 柱长 10cm, 内径 1.2cm) 上, 以每分钟约 0.5mL 的速度通过, 并继续用 40% 甲醇水溶液 100mL 洗脱, 合并通过液与洗脱液, 减压浓缩至干, 以无水乙醇溶解并定容于 10mL 容量瓶中。精密量取 1mL 无水乙醇液,

接标准曲线制备中“各加入 8% (W/V) 香草醛无水乙醇试剂 0.5mL”, 于波长 544nm 测吸光度, 代入直线方程求得样品中以黄芪甲苷计的总苷含量, 见表 2。

表 2 黄芪人参提取工艺正交试验表

列号	因素				浸膏得率 (%)	总苷提取率 (%)
	A	B	C	D	X	Y
1	1	1	1	1	35.92	0.2105
2	1	2	2	2	37.15	0.2169
3	1	3	3	3	39.35	0.2288
4	2	1	2	3	36.47	0.2447
5	2	2	3	1	37.67	0.2654
6	2	3	1	2	36.73	0.2940
7	3	1	3	2	34.82	0.2942
8	3	2	1	3	32.80	0.2916
9	3	3	2	1	34.05	0.3140
k_1	112.42	107.21	105.45	107.64		
k_2	116.87	107.62	107.67	108.70		
k_3	101.67	110.13	111.84	108.62		
i_1	0.6562	0.7494	0.7961	0.7899		
j_2	0.8041	0.7733	0.7756	0.8051		
j_3	0.8998	0.8368	0.7884	0.7651		
R_1	10.75	2.92	6.39	1.06		
R_2	0.2436	0.0874	0.0205	0.0400		

2.1.5 结果分析 由正交试验表 2 直观分析与方差分析表 3, 4 得知, 对出膏率的影响, 因素 A (醇浓度) 与因素 C (醇用量) 较明显, 出膏率最高的组合为 $A_1B_3C_3$, 最低的组合为 $A_3B_1C_1$; 从总皂苷提取率来看, 影响最大的因素是 A, 其次是 B, C, 提取率最高的组合是 $A_3B_3C_1$, 对于中药制剂, 在保证有效成分充分提出的前提下, 出膏率越小越有利于成品成型与减少服用量, 故可确定 A_3 与 C_1 为最佳试验条件, 对于因素 B, 从方差分析表 3, 4 可知其对出膏率与总苷提取率均无显著性影响, 从提高效率的角度可选择 B_2 , 故确定最佳提取工艺条件为, $A_3B_2C_1$, 即 80% 的乙醇 10 倍量, 分 2 次 (每次 5 倍量) 回流提取, 第一次 2h, 第二次 1h。

表 3 浸膏得率方差分析表

方差来源	离差平方和 (s_1)	自由度	方差	F 值	显著性 P
A	23.990	2	11.995	103.41	< 0.01
B	1.666	2	0.833	7.18	
C	7.017	2	3.509	30.25	< 0.05
D(误差)	0.232	2	0.116		

表 4 黄芪甲苷提取率方差分析表

方差来源	离差平方和 (s_1)	自由度	方差	F 值	显著性 P
A	0.01004	2	0.00502	37.19	< 0.05
B	0.00140	2	0.00070	5.19	
C	0.00008	2	0.00004	0.30	
D(误差)	0.00027	2	0.000135		

注: $F_{(2,2)0.05} = 19$, $F_{(2,2)0.01} = 99$

2.1.6 验证性实验 按提取工艺条件 $A_3B_2C_1$ 进行实验, 三次实验的总苷平均提取率为 0.302%, 接近正交实验中的最高提取率。

2.2 挥发性成分的提取 方中肉桂等六味中药均含挥发油, 宜先水蒸汽蒸馏提取挥发油, 经对其挥发油提取时间的比较实验, 结果如表 5。

表 5 肉桂等挥发油提取时间比较

提取时间(h)	2	4	6	8
挥发油提取率(%)	1.2	1.9	2.2	2.3

兼顾挥发油提取量与节省工时, 选择水蒸汽蒸馏提取 6h。

2.3 其它药味的提取 其余药味则采用与原汤剂相同的水煎煮提取 (包括人参, 黄芪醇提后和肉桂等提取挥发油后的全部残渣以及其余全部药味), 共煎煮三次, 第一次 14 倍水, 煎煮 2h, 第二次 12 倍水, 煎煮 1h, 第三次 10 倍水, 煎煮 40min。水提液浓缩至相对密度为 1.1 (90℃), 放冷, 加入 95% 乙醇至含醇量为 60%, 静置 48h, 吸取上清液, 回收乙醇并继续浓缩至相对密度为 1.20~ 1.22 (50~ 60℃), 与黄芪、人参醇提物合并, 经喷雾干燥得浸膏粉。

2.4 制剂成型性研究 在尽可能减小服用剂量的前提下, 分别采用浸膏粉: 辅料 (蔗糖: 糊精 1.5: 1) 为 1: 1.5, 1: 2.0, 1: 2.5, 用 85% 乙醇制软材, 经试制, 前二者因含膏量相对较高, 软材易粘结, 制粒较困难, 采用后者可制得较理想的软材与颗粒, 故确定投料比为浸膏粉: 蔗糖: 糊精为 1: 1.5: 1, 85% 乙醇制软材, 过 14 目筛制粒, 80℃ 烘干, 整粒, 再喷入挥发油焖吸数小时, 分装, 10g/袋。

3 讨论

黄芪, 人参主含皂苷类成分及多糖, 氨基酸等多种成分, 对二者皂苷类成分的含量测定, 选择了较为简单易行的比色法作为提取工艺条件优选的含量测定方法, 该法因专属性 (两味药均主含一类成分) 不强, 不宜作为成品质量控制指标, 只能作为工艺条件优选提取率相对大小的指标。

为保证黄芪, 人参中水溶性成分如多糖类不损失, 将醇提后的药渣与余药合并水煎。为避免多糖等成分在醇沉时损失, 将醇沉浓度定为偏低的 45%。

经投药量与所得干浸膏粉折算, 为保证单服剂量不过大, 所加辅料量必须控制在浸膏粉的 2 倍左右; 按常规蔗糖: 糊精常以 3: 1 加入, 但因本方喷雾干燥所得浸膏粉粘性很大, 故将蔗糖: 糊精比例调为 1.5: 1, 相对增加糊精量。

参考文献:

- [1] 苏瑞强, 俞仁昌, 辛建玲, 等. 正交试验优选黄芪甲苷提取工艺的研究[J]. 中成药, 1998, 20(12): 40.
- [2] 周莉玲, 刘中秋, 廖惠芳, 等. 参芪补血胶囊的提取工艺研究[J]. 中成药, 1997, 19(7): 1.
- [3] 王强. 中药分析学[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1996. 216.
- [4] 曹园, 吴永平, 曹正中. 黄芪口服液中黄芪总苷含量测定[J]. 中成药, 1999, 21(1): 13.