

# 四黄调胃颗粒制备工艺研究

何 薇, 曾祖平, 王晓中, 王永红  
(北京市中医研究所, 北京 100010)

**摘要:** 目的: 对四黄调胃颗粒进行工艺研究。方法: 通过对挥发油与  $\beta$ -环糊精包合条件的试验、出膏率测定、乙醇沉淀浓度的筛选, 制定出制备工艺。结果: 挥发油包合条件为: 油:  $\beta$ -CD: 水 = 1: 6: 100, 包合温度 40  $^{\circ}$ C; 乙醇沉淀浓度为 70%。

**关键词:** 四黄调胃颗粒; 工艺研究; 醇沉浓度; 盐酸小檗碱

中图分类号: R283.6 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)02-0010-02

健脾清幽方系由黄芪、黄芩、黄连、白术、枳壳、三七等多味中药组成, 具有补气健脾、清热解毒之功效, 临床上用于脾气虚证为主之消化性溃疡病。为使患者服用方便, 我们将汤剂改成颗粒剂, 对制备工艺进行了研究, 使其减少服用量, 并保持疗效。

## 1 仪器与试剂

LD5-2A 离心机(北京医用离心机厂), UV-1 型三用紫外分析仪(上海顾村光电仪器厂); ZK-72 型真空干燥箱(上海实验设备总厂); CS-9000 薄层扫描仪(日本岛津公司); AEL-200 精密分析天平(湘仪); 多功能电动搅拌器(天津市利华仪器厂, Z91-1 型)。四黄调胃方水煎液(自制, 双提法得到的水煎液浓缩至 1: 1);  $\beta$ -环糊精(陕西省佳县生物化学工业公司, 纯度: 99%); 盐酸小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所), 硅胶 G(青岛海洋化工厂); 所用试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 挥发油提取时间的确定** 按处方称取白术、枳壳药材, 加入 5 倍药材量的水, 浸泡 1h, 加热煎煮同时收取挥发油, 记录提取时间与挥发油的提取量, 结果见表 1。

表 1 挥发油提取结果

提取时间(h)	2	4	6	8	10
挥发油提出量(ml)	0.5	0.6	1.0	1.2	1.2

根据出油的结果, 提油时间确定为 6h。

**2.2  $\beta$ -环糊精包合挥发油条件的确定** 选择两个因素、两个水平, 对包合条件进行筛选。采用饱和水溶液法进行包合。

精密称取实验中规定量的  $\beta$ -CD, 加水 200ml, 加热并搅拌使溶解。待溶液降至实验规定的温度时, 搅拌下缓缓滴加挥发油, 恒温下搅拌 2h, 冰箱中冷藏过夜, 抽滤至干, 滤渣移至恒温干燥箱内 40~ 45  $^{\circ}$ C 干燥 4h, 得粉末状包合物。

将制得的包合物按照《中华人民共和国药典》<sup>[1]</sup> 中的挥发油测定法(甲法)测定挥发油含量。同时进行挥发油空白回收率测定, 为 80%。计算挥发油收得率。包合条件及包合结果见表 2、表 3。

表 2 包合条件

水平	因 素	
	A 挥发油: $\beta$ -环糊精(ml: g)	B 包合温度( $^{\circ}$ C)
1	1: 6	40
2	1: 7	50

挥发油收得率计算方法:

$$\text{挥发油收得率} = \frac{\text{测得包合物挥发油含量(ml)}}{\text{加入挥发油量(ml)} \times \text{空白回收率}} \times 100\%$$

表 3 包合实验结果

实验号	包合物重量 (g)	回收挥发油量 (ml)	挥发油收率 (%)
1	5.0338	0.6	75
2	3.0848	0.4	50
3	4.5185	0.45	56.25
4	3.8447	0.4	50
空白		0.8	80

挥发油包合条件确定为: 挥发油: 环糊精: 水 = 1: 6: 100, 包合温度为 40  $^{\circ}$ C。

**2.3 出膏率试验** 按处方五付量称取药材,取黄芪、黄芩药材加入药材量 10 倍水,加热煎煮 1.5h,过滤,药渣加入药材量 8 倍水,煎煮 1h,过滤,合并两次药液,冷藏过夜;取上清液浓缩至稠膏(相对密度为:1.38~ 1.40, 80℃测定)。真空干燥,备用。

另取其余药材,加入药材量 10 倍水,加热煎煮 1.5h,过滤,药渣加入药材量 8 倍水,煎煮 1h,过滤,合并两次药液,浓缩至相对密度为 1.12(80℃测定);放冷。

分别精密吸取浓缩液 10ml,加入 95% 乙醇分别使其含醇量达 50%、60%、70%,随行做空白对照。冷藏过夜;分别离心(4000 转/min, 20min),取上清液,水浴蒸干,真空干燥(70℃、0.01Pa) 6h。称量。结果见表 4。

表 4 出膏率试验结果

醇沉浓度	50%	60%	70%	0%
醇沉部分的干膏量(g)	11.016	12.437	12.061	17.963
黄芪、黄芩干膏量(g)	9.133	9.133	9.133	9.133
每付出干膏量(g)	20.149	21.570	21.194	27.096
出膏率(%)	31.00	33.18	32.61	41.69

**2.4 不同醇沉浓度中盐酸小檗碱的含量测定**

**2.4.1 标准曲线的制作** 取盐酸小檗碱对照品以甲醇制成每 ml 含 0.038mg 的对照品溶液,按《中国药典》<sup>[1]</sup> 的测定方法测定,盐酸小檗碱在 0.0195~ 0.195μg 范围内呈线性关系。回归方程:  $Y = 65098.547X + 2099.975$  ( $n = 6$ ),  $r = 0.9998$ 。

**2.4.2 薄层层析条件** 以 0.5% 羧甲基纤维素钠为粘合剂的硅胶 G 薄层板,自制,15 × 20cm,厚度:0.25mm,105℃烘烤 1h;展开剂:苯-醋酸乙酯-甲醇-异丙醇-浓氨水(6:3:1.5:1.5:0.5),饱和 15min。显色:紫外灯 365nm 下定位。

**2.4.3 薄层扫描条件** 荧光扫描,激发波长:366nm。

**2.4.4 样品的测定** 精密称取不同醇沉后的干膏样品 0.1g,置 50ml 量瓶中,加入 1% 的盐酸甲醇溶液 45ml,置 60℃水浴中放置 15min,超声处理 30min,以盐酸甲醇溶液定溶,摇匀,过滤,弃去初滤液,取续滤液作为供试液。精密吸取对照品溶液 1μl、3μl,供试

品溶液 1μl 交叉点于同一硅胶 G 薄层板上,按上述条件展开,取出,晾干。扫描测定,按外标两点法计算含量,结果见表 5。

表 5 样品中盐酸小檗碱含量

醇沉浓度	50%	60%	70%
盐酸小檗碱含量	10.00mg	10.57mg	12.18mg

根据出膏率和盐酸小檗碱的测定结果,确定乙醇沉淀浓度为含醇量 70%。

**2.5 干燥方式的确定** 选用喷雾干燥法和真空干燥法进行试验,结果:喷雾干燥时,药液很粘,喷出的药粉粘壁严重,喷雾时间长。真空干燥前可将三七粉与稠药膏混合,然后进行干燥,效果较好。

**2.6 制粒** 采用干压制粒法进行制粒,制成的颗粒均匀,溶化性好,药粉损失小。

**3 讨论**

**3.1 挥发油的提取** 由于白术、枳壳两药中均含有挥发油,中医理论认为其具有行气、化湿、健脾的功效,与本方功效相符。故工艺设计为提取挥发油,并采用 β-环糊精包合以增加其稳定性。

**3.2 提取方式的确定** 本处方中的药味,其所含成分多为水溶性或醇溶性;故采用水作为提取溶媒。根据文献报道,黄芩中的黄芩苷与黄连中的小檗碱在同时煎煮时,会出现沉淀,使有效成分损失,因此,工艺中将两者分别提取。

由于出膏率的原因,需要进行醇沉,这样黄芪中的多糖类成分会被沉淀除去;根据药理实验:黄芪多糖具有抑制幽门螺杆菌黏附胃粘膜的作用,可有效地防止幽门螺杆菌对胃粘膜的侵害,因此,黄芪多糖为有效成分,工艺中将黄芪、黄芩单独水提取,浓缩后进行干燥,不进行醇沉。

**3.3 三七的处理方式** 将三七粉碎成细粉,代替糊精使用,使糊精用量减少;而且三七为细料药材,如与群药合提,成分会有较大损失,如果单提,费时、费力、增大工作量和费用。

参考文献:

[1] 中华人民共和国药典.一部[S].北京:化学工业出版社,2000.64,273.