

## 健脑祛痰胶囊的制备工艺研究

段石顽 李勇卫

(西安市第一医院药剂科,陕西省西安市碑林区南大街粉巷30号,710002)

**关键词** 健脑祛痰胶囊;制备工艺;正交实验;橙皮苷

健脑祛痰胶囊由石决明、半夏等10味中药组成,用于预防和治疗冠心病及脑缺血性血管病,在心血管疾病的治疗中有广泛的应用。为了研究最佳制备工艺,我们以橙皮苷和干膏得率为指标对处方的提取工艺进行考察,并以休止角和堆密度对成型工艺进行了研究,为进一步研制新药奠定了基础。

**1 实验材料与设备**

高效液相色谱仪(Lab Alliance型恒流泵;Waters 966 二极管阵列检测器,活德国际贸易有限公司;Millennium 32 色谱工作站)、C<sub>18</sub> 色谱柱(Diamosil 4.6mm × 250mm, 5μm)、超声波清洗机(H66025T)、HCTP11B10 托盘药物天平(北京市宣武区天平厂)。所用化学试剂为分析纯,液相用试剂为色谱纯,橙皮苷(中国药品生物制品检定所,批号:0721-200010),其余化学试剂均为分析纯。

**2 实验方法与结果**

根据处方内各药味所含有的不同化学成分及其理化性质,并考虑中医的用药习惯,在制备工艺上采取不同方法进行加工处理;通过对各药味成分的分析,采用部分水提,部分粉碎后直接入药的制备工艺。

**2.1 粉碎工艺考察** 称取处方比例量药材石菖蒲、水蛭等药材,共3份,分别进行粉碎,过80目筛,得细粉,称重,计算出粉率,结果见表1,平均出粉率在94.1%,符合要求。

**表1 粉碎出粉率考察结果**

试验次数	1	2	3
药材重(g)	140	140	140
细粉重(g)	132	133	130
出粉率(%)	94.3	95.0	92.9
平均出粉率(%)	94.1		

**2.2 水提工艺研究**

**2.2.1 试验因素水平表** 采取水提取的方法,提取时选择了提取时间、加水量及提取次数3个对提取结果影响较大的因素,每个因素选取3个水平设计了正交

实验方案,按L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表安排试验,平行操作,以橙皮苷的含量为考察指标对工艺进行优选。实验因素水平见表2。

**表2 提取实验水平因素**

水平	因素		
	A	B	C
	提取时间/h	加水量/倍	提取次数
1	1.0	8(6,6)	1
2	1.5	10(8,8)	2
3	2.0	12(10,10)	3

**2.2.2 样品溶液的制备** 按处方比例量称取水提工艺部分的药材,按正交实验表下设计的实验条件以加热回流方式进行提取,分别合并滤液,即得样品溶液。从9组样品溶液中分别精密量取50mL至已编号的干燥蒸发皿中,干燥至恒重,测定出膏量,计算出膏率。

**2.2.3 橙皮苷的含量测定** 参照《中国药典》2010年版一部陈皮项下含量测定方法。1)色谱条件:色谱柱:C<sub>18</sub> 色谱柱(Diamosil 4.6mm × 250mm, 5μm);流动相:甲醇-醋酸-水(35:4:61);流速1.0mL·min<sup>-1</sup>;检测波长283nm;柱温25℃;进样量10μL。2)对照品溶液的制备:取橙皮苷对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并制成0.4mg/mL的溶液,即得。3)供试品溶液的制备:精密吸取每个正交试验所得的水提液6mL,移至容量瓶中,用甲醇定容至10mL混匀,用离心机离心,即得。4)测定法:分别吸取对照品溶液及上述供试品溶液各10μL,注入色谱仪,测定并计算。

**2.2.4 结果及分析** 正交实验结果见表3,方差分析结果见表4、表5。

由表3可见,橙皮苷含量:R<sub>C</sub> > R<sub>A</sub> > R<sub>B</sub>,表明对橙皮苷的提取量的影响程度依次为C > A > B,即提取次数是主要因素,其次为提取时间,加水量的影响最小。A因素中A<sub>3</sub> > A<sub>2</sub> > A<sub>1</sub>,B因素B<sub>3</sub> > B<sub>1</sub> > B<sub>2</sub>,C因素C<sub>3</sub> > C<sub>2</sub> > C<sub>1</sub>。出膏率:R<sub>C</sub> > R<sub>A</sub> > R<sub>B</sub>,表明对出膏率的影响程度依次为C > A > B,即提取次数是主要因素,其次为提取时间,加水量的影响最小。A因素中A<sub>3</sub> > A<sub>2</sub> > A<sub>1</sub>,B因素B<sub>3</sub> > B<sub>2</sub> > B<sub>1</sub>,C因素C<sub>3</sub> > C<sub>2</sub> > C<sub>1</sub>。从

表4、表5可见,提取次数对橙皮苷和出膏率有显著性影响,提取时间对干膏率有显著性影响。综合考虑到实际生产条件及经济成本等因素,提取时间确定为 $A_3$ ,即提取2h;提取次数虽然有显著性差异,但因素2和因素3橙皮苷的提取量和出膏率相差不大,从节约成本考虑,提取次数确定为 $C_2$ ,即提取2次,加水量对两者均无显著性影响,确定加水量为 $B_2$ ,即第一次加水10倍量,第二次加水8倍量。综上所述,健脑祛痰胶囊最佳提取工艺为 $A_3B_1C_2$ ,即提取两次,第一次加水10倍量,第二次加水8倍量,每次提取2h。

表3  $L_9(3^4)$ 正交试验设计表及试验结果

实验号	A	B	C	D	橙皮苷含量 (mg)	出膏率 (%)
1	1	1	1	1	72.87	8.77
2	1	2	2	2	123.59	10.48
3	1	3	3	3	152.87	11.34
4	2	1	2	3	132.64	10.54
5	2	2	3	1	162.77	11.48
6	2	3	1	2	102.82	9.13
7	3	1	3	2	188.55	11.86
8	3	2	1	3	98.61	9.48
9	3	3	2	1	168.49	11.40
橙皮苷	$K_1$	116.443	131.353	91.433	134.710	
	$K_2$	132.743	128.323	141.573	138.320	
	$K_3$	151.883	141.393	168.063	128.040	
	R	35.440	13.070	76.630	10.280	
出膏率	$K_1$	10.20	10.39	9.13	10.55	
	$K_2$	10.38	10.48	10.81	10.49	
	$K_3$	10.91	10.62	11.56	10.45	
	R	0.72	0.23	2.43	0.10	

表4 橙皮苷方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性
提取时间	1888.023	2	11.569	19.000	
加水量	280.807	2	1.721	19.000	
提取次数	9087.897	2	55.686	19.000	*
误差	163.20	2			

表5 出膏率方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性
提取时间	0.829	2	59.214	19.000	
加水量	0.083	2	5.929	19.000	
提取次数	9.311	2	665.071	19.000	*
误差	0.01	2			

2.3 验证试验 另取3份水提取药材各95g,进行验证试验,结果见表6。试验结果表明,验证试验结果与正交试验结果一致,由此确定水提最佳工艺条件为: $A_2B_3C_3$ ,即提取次数为2次,第一次加水10倍量,第二次加水8倍量,提取时间为2h。

### 3 成型工艺研究

本品剂型为胶囊剂,原生药粉比例较大,抗湿性较强,因此,仅对堆密度和流动性进行考察。

3.1 颗粒休止角的测定<sup>[1]</sup> 采用固定漏斗法,将3只漏斗串联,最低漏斗的下口距水平放置坐标纸2.5cm处,小心的将颗粒分别沿漏斗壁倒入最上的漏斗中直到最下面的漏斗形成的圆锥体尖端接触到漏斗下口为止,由坐标纸测出圆锥体底部的直径( $n=3$ ),计算出休止角( $\text{tg}\alpha=H/R$ ),见表7。

表6 水提工艺验证试验结果

实验号	橙皮苷提取量(mg)	干浸膏得率(%)
1	164.70	11.94
2	167.35	11.58
3	165.16	11.29
平均值	165.74	11.60

表7 休止角测定结果

批次	1	2	3	平均
休止角( $\alpha$ )	34.23°	33.44°	33.04°	33.57°

3.2 颗粒的堆密度的测定<sup>[2]</sup> 取适量颗粒缓缓注入10mL量筒中至刻度,精密称定重量,计算堆密度,结果见表8。

表8 堆密度测定结果

批次	药品粉粒重(g)	体积(mL)	堆密度(g/mL)	平均
1	13.90	24.25	0.5732	
2	13.90	24.35	0.5708	0.5693
3	13.90	24.65	0.5639	

表7、表8结果表明,颗粒流动性较好,适合大生产。根据堆密度,结合胶囊型号选择1#胶囊装填。

### 4 讨论

由于本实验采用水提法对健脑祛痰的提取工艺进行考察,因而选择了具有水溶性特征的橙皮苷为含量测定的指标,但由于橙皮苷不是该方剂中的唯一成分,因而仅选择橙皮苷难以非常有效的说明最佳提取工艺,还需要进一步研究其他有效成分在提取过程中的含量变化,或者选择其他成分和橙皮苷联合作为水提工艺的含量测定指标。

#### 参考文献

- [1]段秀君,李凯歌.中药颗粒饮片临床初探.中国中医药现代远程教育,2010,8(1):81-82.
- [2]林於.中药制剂分新实验课程的教学改革.中国中医药现代远程教育,2009,7(8):5.