康心胶囊制备工艺研究

段石硕 梁 乐

(西安市第一医院药剂科, 西安市南大街粉巷 30 号, 710002)

关键词 康心胶囊; 正交实验; 提取工艺; 丹酚酸 B

康心胶囊由水蛭、制首乌、三七等 9 味中药组成, 具有益气活血宽胸止痛等作用, 用于预防和治疗冠心病及脑缺血性血管病。为了最佳制备工艺条件, 我们采取正交实验法, 以丹酚酸 B 为考察指标, 对水提工艺条件进行优选, 以休止角和堆密度为指标对成型工艺进行了考察, 为进一步的新药研究奠定基础。

1 材料与仪器

1.1 材料 三七、水蛭、制首乌等 9 味中药均购自陕西省药材公司, 经鉴定, 均符合 2010 版药典规定。

1.2 仪器与试剂 高效液相色谱仪 (Lab Alliance 型恒流泵; Waters966 二极管阵列检测器)、 C_{18} 色谱柱 (Diamosil 4.6mm × 250mm, 5 μ m)。所用化学试剂为分析纯 (天津富宇化学试剂厂)、液相用试剂为色谱纯 (美国 Fisher scientific)、水为娃哈哈纯净水 (杭州娃哈哈食品有限公司)、丹酚酸 B (中国药品生物制品检定所, 批号: 111562 - 200908), 其余化学试剂均为分析纯。

2 提取工艺研究

2.1 水蛭出粉率考察 称取处方比例量水蛭、三七, 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 96.4%, 符合要求。

表 1 粉碎工艺考察结果

试验次数	1	2	3
药材重 (g)	225	225	225
细粉重 (g)	217	219	215
出粉率 (%)	96.4	97.3	95.6
平均出粉率 (%)	96.4		

2.2 工艺设计 采取加热回流的提取方法, 提取时选择了加水量、提取时间及提取次数 3 个因素, 每个因素选取 3 个水平设计了正交实验方案, 按 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验, 平行操作, 以丹酚酸 B 的含量为考察指标对工艺进行优选。实验因素水平见表 2。

2.2.1 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, 合并提取液, 计算滤液体积。

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	1
2	1.5	10	2
3	2.0	12	3

2.2.2 丹酚酸 B 的含量测定^[1] 参照《中国药典》2010 年版一部丹参项下丹酚酸 B 含量测定方法。1) 色谱条件: 色谱柱: C_{18} 色谱柱 (Diamosil 4.6mm × 250mm, 5 μ m); 流动相: 甲醇 - 乙腈 - 1.6% 甲酸 (30: 10: 60); 流速 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长 286nm; 柱温 25 $^{\circ}$ C; 进样量 10 μ L。2) 对照品溶液的制备: 取丹酚酸 B 对照品适量, 用甲醇溶解并制成 0.44197mg/mL 的溶液, 即得。3) 供试品溶液的制备: 精密吸取滤液 7mL 于 10mL 容量瓶中, 用甲醇定容, 摇匀, 用微孔滤膜 (0.45 μ m) 滤过, 即得^[2]。4) 测定法: 分别吸取对照品溶液及上述供试品溶液各 10 μ L, 注入色谱仪, 测定并计算。

表 3 提取工艺 $L_9(3^4)$ 正交表及结果

实验号	A	B	C	D	丹酚酸 B 含量 (mg)
1	1	1	1	1	317.87
2	1	2	2	2	406.68
3	1	3	3	3	411.72
4	2	1	2	3	380.15
5	2	2	3	1	429.53
6	2	3	1	2	285.57
7	3	1	3	2	390.99
8	3	2	1	3	321.93
9	3	3	2	1	392.00
I 丹酚酸 B	378.757	363.003	308.457		
II 丹酚酸 B	365.083	386.047	392.943		
III 丹酚酸 B	368.307	363.097	410.747		
极差	13.674	23.044	102.290		

2.3 结果及分析 正交实验结果见表 2, 方差分析结果见表 3、表 4。由表 3 可见, $R_C > R_B > R_A$, 表明对丹酚酸 B 的提取率的影响程度依次为 $C > B > A$, 即提取次数是主要因素, 其次为加水量, 提取时间的影响最小。A 因素中 $A_3 > A_2 > A_1$, B 因素 $B_3 > B_1 > B_2$, C 因素 $C_3 > C_2 > C_1$ 。从表 4 方差分析表可见, 提取次数对

丹酚酸 B 的提取均有显著性影响。综合考虑到实际生产条件及经济成本等因素,确定康心胶囊最佳提取工艺为 A1B2C3,即用 10 倍量水回流提取 3 次,每次 1h。

表 4 丹酚酸 B 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	306.552	2	0.582	19.000	
溶剂量	1057.706	2	2.007	19.000	
提取次数	17918.200	2	33.999	19.000	*
误差	527.02	2			

2.4 验证试验 另取 3 份水提药材,进行验证试验。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:A1B2C3,提取 3 次,每次加水 10 倍量,每次提取 1h。

表 5 水提工艺验证试验结果

实验号	丹酚酸 B 提取量(mg)
1	408.71
2	407.98
3	408.25
平均值	408.31

3 成型工艺研究^[3]

3.1 辅料的选择 选择处方内药材为赋形剂,不再添加辅料。处方中水蛭^[4]和三七打粉入药,既保存成分,又兼做赋形剂。

3.2 干燥温度的选择 水蛭和三七适度粉碎,与浸膏混合后干燥。考察温度 40℃~70℃(水分控制在 4%以内),结果见表 6。结果表明,综合干燥时间及干燥程度(水分)等相关因素,选择 50℃为最佳干燥温度。

表 6 不同温度所需的干燥时间

温度/℃	时间/h	水分/%
40	30	3.8
50	22	3.3
60	16	3.5
70	12	3.9

表 7 休止角测定结果

批次	1	2	3	平均
休止角(α)	34.23°	33.44°	33.04°	33.57°

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	

3.3 休止角和堆密度考察 本品剂型为胶囊剂,原生

药粉比例较大,抗湿性较强,对堆密度和流动性进行考察。提取物与药粉混匀,50℃干燥,粉碎。为保证成品质量的一致性、稳定性及控制装量,进行了休止角(方法:使颗粒经漏斗流下并呈圆锥体状)和堆密度测定(方法:取一定量的颗粒,装入 25mL 量筒中,以一定高度落下,使松紧适宜,以重量及容积计算其堆密度),结果见表 7、表 8。结果表明,颗粒流动性较好,适合大生产^[5]。根据堆密度,结合胶囊型号选择 1# 胶囊装填。

4 制备工艺

取水蛭、三七粉碎备用,其余药加 10 倍量水提取,每次 1h,提取 3 次。滤过,提取液浓缩成浸膏,加入水蛭、三七粉混合均匀,于 50℃干燥,粉碎,装胶囊,即得。

5 中试工艺验证

10 倍量处方药材,按上述工艺制得样品 3 批(20110761,20110762,20110763),按《中国药典》2010 年版附录胶囊剂项下要求对其水分、装量差异、崩解时限进行检查,结果见表 9。结果表明,3 批中试产品均符合《中国药典》2010 年版附录胶囊剂项下要求,达到了工艺可行,质量可控。

表 9 工艺验证结果

批号	水分/%	装量差异	崩解时限/min
20110761	4.7	符合规定	9
20110762	4.5	符合规定	10
20110763	5.0	符合规定	10

6 讨论

煎煮法适用于有效成分能溶于水且对湿热均较稳定的药材,此法简单易行,能煎出大部分有效成分,但煎出液中杂质较多,容易变霉、腐败,但一些不耐挥发成分不适合。本实验以丹酚酸 B 为指标考察水提工艺是由于丹酚酸 B 的水溶性较其他可检测成分高,因而以丹酚酸 B 进行考察。其他可供检测的成分用来作为水提工艺的指标还有待进一步实验验证。

参考文献

- [1] 中华人民共和国药典委员会.《中华人民共和国药典》一部[S].北京:化学工业出版社,2010.
- [2] 孙文基,谢世昌.天然药物定量分析[M].北京:中国医药科技出版社.
- [3] 王宝荣.中成药质量标准与标准物质研究.北京:中国医药科技出版社,1994.
- [4] 宋宝鹏,赵慧敏,王志光.论中药水蛭生用.中草药,1996,(4):249.
- [5] 范壁亭.中药药剂学[M].上海:上海科学技术出版社,2001:74.

(2011-12-28 收稿)