

无糖型半夏泻心颗粒制备工艺的研究

李丹丹¹, 杨玲玲², 奉建芳^{2,3*}, 唐志书¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 南京朗尼医药科技有限公司, 江苏 南京 210169;

3. 桂林医学院, 广西 桂林 541004)

〔摘要〕 目的 优选无糖型半夏泻心颗粒最佳制备工艺。方法 以黄芩苷、小檗碱含量和出膏率为指标, 应用 $L_9(3^4)$ 正交设计和多指标综合评价法优选无糖型半夏泻心颗粒最佳水提取工艺; 以成型性、制粒情况为指标, 考察辅料、矫味剂的种类和配比。结果 最佳提取工艺为黄连用 70% 乙醇提取后, 药渣与处方中其他 6 味药混合, 提取 3 次, 第一次加 9 倍量水, 煎煮 1 h, 第二次加 8 倍量水, 煎煮 1 h, 第三次加 6 倍量水, 煎煮 0.5 h; 最佳的辅料种类和比例为浸膏粉: 糊精: 可溶性淀粉: 甜味素=1:0.6:0.2:0.015, 85% 乙醇为润湿剂。结论 该工艺合理可行, 适宜做无糖型半夏泻心颗粒的制备工艺。

〔关键词〕 无糖型半夏泻心颗粒; 正交实验; 制备工艺

〔中图分类号〕 R283.6; R284

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.06.014

Study on Preparation Technology of Sugar-Free Banxia Xiexin Granules

LI Dandan¹, YANG Lingling², FENG Jianfang^{2,3*}, TANG Zhishu¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shanxi 712046, China; 2. Nanjing Lang-ni Pharmaceutical Co Ltd, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 3. Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541004, China)

〔Abstract〕 **Objective** To optimize preparation technology of sugar-free banxia Xiexin granules. **Methods** Using the content of Baicalin, berberine, and the extract yield as indexes, $L_9(3^4)$ orthogonal design and multi-index grading method was used to optimize the extraction process with water of sugar-free Banxia Xiexin granules. granules formability and pelletization as indexes, the types and combination ratio of accessories and corrigent were investigated. **Results** The best optimum extraction technology was as follows: Coptis Chinensis was extracted with 70% ethanol, residue and the other six kinds of herbs in the prescription was extracted for three times: 9 times water for 2.5 h at the first time, 8 times water for 1 h at the second time, 6 times water for 0.5 h at the third time. The optimal ratio of extraction-dextrine-soluble starch-sweeteners was 1:0.6:0.2:0.015, the wetting agent was 85% ethanol. **Conclusion** The process is reasonable and feasible, and it is suitable for the preparation process of sugar-free Banxia Xiexin granules.

〔Keywords〕 sugar-free Banxia Xiexin granules; orthogonal experiment; preparation technology

半夏泻心汤是《伤寒论》中治疗脾胃病的经典名方, 由半夏、黄芩、黄连、干姜等 7 味药组成, 其功效为寒热平调, 消痞散结, 临床上用于治疗急慢性胃炎、消化道溃疡、急性胃肠炎^[1-2], 现代研究表明其对糖尿病性胃轻瘫、胃癌等有明显的疗效^[3-4]。但汤剂煎煮耗时, 服用麻烦, 不易携带。为方便患者服用, 本实验探索将其制成无糖型颗粒剂, 考察提取

工艺、成型工艺进行, 以确定最佳制备工艺, 为其进一步研究、生产和临床应用提供依据。

1 材料与仪器

1.1 材料

法半夏、党参、黄芩、黄连、干姜、大枣、甘草(购自四川新荷花饮片有限公司, 经南京中医药大学狄

〔收稿日期〕2016-02-24

〔作者简介〕李丹丹, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药药剂。

〔通讯作者〕* 奉建芳, 男, 博士, 研究员, 博士研究生导师, E-mail: jf-feng66@yahoo.com。

留庆教授检验均符合《中华人民共和国药典》2015版一部各药材项下有关规定;黄芩苷对照品(批号110715-201318,质量分数93.3%),盐酸小檗碱对照品(批号110713-201212,质量分数86.7%),均购自中国食品药品检定研究院;娃哈哈纯净水(杭州娃哈哈非常可乐饮料有限公司),色谱用试剂为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器

岛津 LC-2100 液相色谱仪(日本岛津);BUCHI B-290 小型喷雾干燥机(瑞士布奇公司);电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司,型号:BSA124S];电热真空干燥箱(上海实验仪器厂有限公司,型号:ZK82J);旋转蒸发器(上海实验仪器厂有限公司,型号:XMTE-6508)。

2 方法与结果

2.1 盐酸小檗碱含量的测定^{[5]875}

2.1.1 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm),流动相为乙腈:0.05%的磷酸二氢钾溶液=50:50,每100 mL中加0.4 g 十二烷基硫酸钠,以磷酸调节 pH 至 4,检测波长 345 nm,柱温为 25 ℃,流速为 1 mL/min。

2.1.2 盐酸小檗碱对照品溶液的制备 精密称取盐酸小檗碱对照品 9.8 mg,加甲醇溶解定容至 25 mL,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密称取样品约 2 g,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇-盐酸(100:1)的混合溶液 50 mL,密塞,称定重量,超声 30 min,放冷,再称定重量,加甲醇补足减失的重量,摇匀,过滤,取滤液 2 mL 置 10 mL 容量瓶中,加甲醇至刻度,即得。

2.1.4 样品含量测定 精密吸取对照品溶液和供试品溶液分别 5 μL 和 20 μL,注入液相色谱仪,测定,计算小檗碱的含量。色谱图见图 1。

2.2 黄芩苷含量的测定^{[5]301}

2.2.1 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm),流动相为甲醇:水:磷酸=47:53:0.2,检测波长为 280 nm,柱温为 25 ℃,流速为 1 mL/min。

2.2.2 黄芩苷对照品溶液的制备 精密称取黄芩苷对照品 9.1 mg,加甲醇溶解并定容至 25 mL,摇匀,作为对照品溶液。

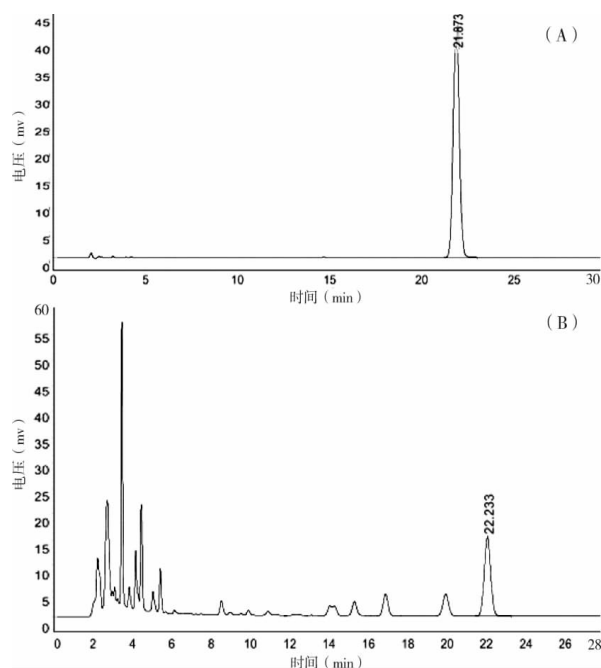


图 1 小檗碱对照品(A)和供试品(B)的 HPLC 色谱图

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称取样品约 2 g,加入 70%乙醇 40 mL,加热回流 3 h,过滤至 100 mL 棕色容量瓶中,用 70%乙醇洗涤容器,洗涤液过滤至容量瓶中,并定容至 100 mL。取 1 mL 于 10 mL 棕色容量瓶中,加流动相定容至 10 mL,即得。

2.2.4 样品含量测定 精密吸取对照品溶液和供试品溶液分别 5 μL 和 20 μL,注入液相色谱仪,测定,计算黄芩苷的含量。色谱图如图 2 所示。

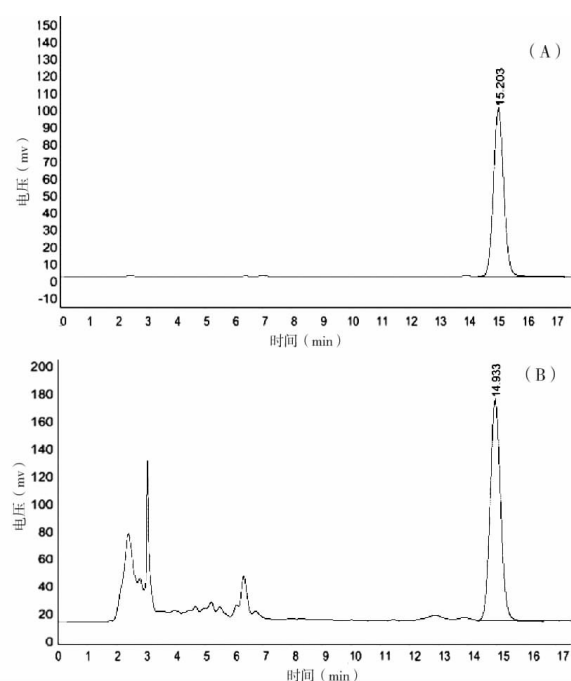


图 2 黄芩苷对照品(A)和供试品(B)的 HPLC 色谱图

2.3 提取工艺的优化

在预实验中发现,黄连用水提取,小檗碱含量较低,用70%乙醇提取黄连,能得到较高含量的小檗碱。根据文献^[6-8],小檗碱是抗炎活性的主要成分,所以设计按处方比例称取各药味,用10倍量70%乙醇提取黄连,药渣与剩余6味药混合,以粉碎度、加水量、煎煮时间和提取次数为变量,设计四因素三水平实验。见表1。

表1 正交实验因素水平表

水平	因素			
	粉碎度	加水量(倍)	提取次数(次)	煎煮时间(h)
	A	B	C	D
1	细粉(过5号筛)	15	1	2
2	粗粉(过1号筛)	19	2	2.5
3	饮片	23	3	3

测定多指标成分,运用综合加权评分法进行数据处理,设定总分100分,浸膏率(浸膏重/相应比例原药材重)40分,小檗碱、黄芩苷各为30分,利用综合评分值(P_j)对实验结果进行方差分析:以 M_{ij} 表示第 i 次实验中第 j 个指标成分的测定值,以各指标的最大值作为参照对同一指标各数据进行标准化处理, D_{ij} 表示第 j 个指标成分下的第 i 个测定值的标准化数据。即 $P_i=40 \times D_{i1}+30 \times D_{i2}+30 \times D_{i3}$ ($i=1,2,3 \dots 9$),结果见表2-3。

由表2极差值可知,影响因素 $C>B>A>D$,即提取次数 $>$ 加水量 $>$ 粉碎度 $>$ 煎煮时间。方差分析表明因素B和C具有显著性影响,因此最佳提取工艺为 $A_3B_3C_3D_2$,即直接用饮片提取3次,加23倍水,煎煮2.5h,第一次加9倍量水,煎煮1h,第二次加8倍

表2 正交实验结果

试验号	A	B	C	D	浸膏率	小檗碱(%)	综合评分	黄芩苷(%)
1	1	1	1	1	0.258	0.269	79.945	1.647
2	1	2	2	2	0.260	0.269	82.764	1.848
3	1	3	3	3	0.286	0.306	92.186	2.055
4	2	1	2	3	0.216	0.284	80.548	2.058
5	2	2	3	1	0.279	0.306	92.748	2.177
6	2	3	1	2	0.239	0.291	87.952	2.342
7	3	1	3	2	0.259	0.350	91.234	1.980
8	3	2	1	3	0.233	0.277	86.330	2.375
9	3	3	2	1	0.239	0.347	89.127	2.055
K1	84.965	83.909	84.742	87.273				
K2	87.083	87.281	84.146	87.317				
K3	88.897	89.755	92.056	86.355				
R	3.932	5.846	7.910	0.962				

表3 方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	F	P
A	23.237	2	13.121	
B	51.666	2	29.173	<0.05
C	116.408	2	65.730	<0.05
D	1.771	2	1.000	
	1.77	2		

注: $F_{0.01}(2,2)=9.00$ 。

量水,煎煮1h,第三次加6倍量水,煎煮0.5h。

2.4 提取工艺验证

按正交实验得到的最佳提取工艺重复试验3次,滤液浓缩至相对密度1.05时,取样进行浸膏率及指标成分的含量测定。由表4结果分析,正交实验得到的工艺稳定,合理可行。

2.5 成型工艺研究

表4 工艺验证实验 (n=3)

	浸膏率	小檗碱(%)	黄芩苷(%)
均值	0.264±0.005	0.372±0.005	2.447±0.008
RSD	1.91%	1.26%	0.33%

2.5.1 成型辅料考察 称取浸膏粉、可溶性淀粉、糊精、甘露醇,按表5混合均匀,以85%乙醇为润湿剂制成软材,60℃真空干燥至颗粒含水分 $\leq 6\%$,将能过10目筛且不能过80目筛的颗粒称定质量,计算成品率,成品率=颗粒质量/总干粉质量。

溶化性按照2015版《中华人民共和国药典》附录颗粒剂项下有关要求测定,最适宜的辅料种类和用量为浸膏粉:糊精:可溶性淀粉=1:0.6:0.2,结果如表5。

2.5.2 矫味剂的考察 将浸膏、糊精、淀粉以1:0.6:

表5 不同配比辅料的考察结果

浸膏粉与辅料	外观	软材性状	溶化性	成品率(%)
浸膏粉:可溶性淀粉=1:0.8	颗粒粘结成团	较黏	溶液浑浊	69
浸膏粉:糊精=1:0.8	颗粒较干	较硬	少量浑浊	73
浸膏粉:甘露醇=1:0.8	颗粒粘结成团	易发黏	全部溶解	65
浸膏粉:糊精:可溶性淀粉=1:0.6:0.2	颗粒均匀	适宜	全部溶解	92
浸膏粉:甘露醇:可溶性淀粉=1:0.4:0.4	颗粒较细	较软散	全部溶解	59
浸膏粉:糊精:甘露醇=1:0.4:0.4	易结块	较硬	全部溶解	54

0.2的比例混合后,加入不同比例的罗汉果甜苷、木糖醇和甜味素,以85%乙醇为润湿剂制粒,过40目筛,得湿颗粒,60℃真空干燥,用60目筛和80目筛整粒,溶化,品尝味道,结果以1.5%的甜味素为矫味剂时矫味效果最好,故选择1.5%的甜味素为矫味剂。

2.5.3 休止角的测定 采用固定漏斗法^[9],计算休止角 α ($\text{tg}\alpha=H/R$,H为药粉圆锥体高度,R为药粉圆锥体高度直径),制三组装置,每组装置测定三次,结果休止角 α 均 $<30^\circ$,表明流动性良好,结果见表6。

表6 休止角的测定结果 (n=3)

	1	2	3
α 平均值($^\circ$)	29.2 \pm 0.17	28.8 \pm 0.56	29.1 \pm 0.35

2.5.4 测定吸湿率^[10] 精密称取6份干燥至恒重的颗粒2g,平铺于干燥至恒重的称量瓶中,精密称定,打开瓶盖,分别置于底部盛有54%硫酸、48%硫酸、44%硫酸、饱和溴化钠溶液、饱和氯化钠溶液、饱和氯化钾溶液的干燥器中,25℃恒温培养箱内恒温7d后,称量,计算吸湿百分率(%)。以相对湿度为横坐标、吸湿百分率为纵坐标绘制曲线,做曲线两端切线,两切线交点对应横坐标的值即为该颗粒的临界相对湿度,结果见图3,在25℃时,颗粒的相对湿度为54%,所以,本制剂生产、包装、贮藏时,环境温度应控制在54%以下,以减少水分对药物性质及稳定性的影响。

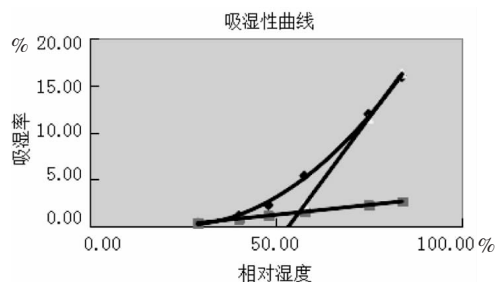


图3 半夏泻心颗粒的临界相对湿度

3 讨论

本实验在探究提取工艺时,根据中药多成分、多靶点发挥药效的特点,选取多个成分含量作为指

标,且把影响制剂的浸膏率也作为评价指标。且在分析正交实验结果时,根据中药复方君臣佐使来设定加权评分的比重,从而使得到的提取工艺更合理可行。

实验选择几种辅料以不同的配比来考察制粒情况,浸膏粉:糊精:可溶性淀粉=1:0.6:0.2时,制得的颗粒符合2015版《中华人民共和国药典》附录中颗粒剂的有关要求。且按照原处方量称取药材,经提取、浓缩、干燥,浸膏率为24.3%,浸膏粉:糊精:淀粉:甜菊素=1:0.6:0.2:0.015的比例制成颗粒,每次服用颗粒量10g,服用量适中,可以满足患者的顺应性。

本方中含黄连,苦味较重,本实验考察了不同比例的罗汉果甜苷、木糖醇、甜菊素,当加入0.02倍的罗汉果甜苷时,虽然可以掩盖其苦味,但是后味比较重,故选择0.015倍的甜味素为矫味剂。

参考文献:

- [1] 陈有明.半夏泻心汤加减治疗慢性胃炎和消化性溃疡与预防癌变的临床研究[J].中医药学报,2011,39(5):109-111.
- [2] 傅自萍,何邦睿.中西医结合治疗急性胃肠炎120例临床观察[J].中国中医急症,2014,23(9):1760-1761.
- [3] 徐萌,王吉娥,陈继兰,等.半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠胰岛素抵抗的影响[J].中医杂志,2015,56(17):1502-1505.
- [4] 刘余,谭大全,罗桂香,等.半夏泻心汤预防应激性胃黏膜损伤及对Bcl-2和Caspase-3的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(5):17-20.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].北京:中国医药科学出版社,2015.
- [6] 胡元利,谭晓梅,张文新.黄连总生物碱与盐酸小檗碱对小鼠溃疡性结肠炎治疗作用的比较[J].中药药理与临床,2011,27(5):45-48.
- [7] 李彩虹,周克元.黄连活性成分的作用及机制研究进展[J].时珍国医国药,2010,21(2):466-468.
- [8] 杨庆珍,郑司浩,黄林芳.小檗碱提取方法和药理活性研究进展[J].中国新药杂志,2015,24(5):519-524.
- [9] 田守生,孙四海,张淹,等.阿胶颗粒干法制粒工艺研究[J].中草药,2014,45(12):1714-1717.
- [10] 曹兰,王英利,詹先成,等.饱和溶液法和粉末吸湿法测定临界相对湿度的研究[J].华西药学杂志,2010,25(1):103-105.