

• 论 著 •

乳块消颗粒制备工艺研究

闫雪生(山东省中医药研究所 济南 250014)
邵幼梅(山东省卫生厅 济南 250012)

摘要 以丹参酮Ⅱ_A含量及干浸膏量为指标,通过正交试验方法,优选了乙醇和水提取工艺;确定了辅料配比,从而制定了本品的生产工艺。

关键词 乳块消颗粒 丹参酮Ⅱ_A 乙醇提取 水提取

Study on Preparing of Rukuaixiao Granules

Yan Xuesheng, Shao Youmei

(Shandong Institute of TCM and Materia Medica, Jinan, 250014)

Abstract: Using tanshinone Ⅱ_A and the dry extract as evaluation indexes, the extracting procedures with ethanol and water, and the proportion of the vehicle in the preparation of Rukuaixiao Granules were selected by an orthogonal design method. Therefore, a preparing procedure of the granules was established.

Key words: Rukuaixiao Granule, tanshinone Ⅱ_A, ethanol extract, water extract

乳块消颗粒由丹参、橘叶、皂角刺、川楝子、王不留行、地龙等六味药材制成,具有疏肝理气、活血化瘀、消散乳块之功效,用于治疗乳腺增生等。我们采用正交试验法,探讨了醇提及水提的最佳工艺条件,并对制剂工艺进行研究比较,确定了整个制备工艺。

1 材料和仪器

药材购自济南市药材站;丹参酮Ⅱ_A对照品由中国药品生物制品鉴定所提供;硅胶G(青岛海洋化工厂);薄层扫描仪(岛津CS-920);所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 各味药材提取方法的确定 根据各味药材含化学成分的性质,结合生产工艺的实际,确定各味药材的提取方法。丹参、地龙二药含有脂溶性成分和水溶性成分两部分,且丹参为方中君药,为充分提出有效成分,采用先醇提,再水提方法。余下四味中药的有效成分多为水溶性成分,以水提取。

2.2 提取工艺的研究

2.2.1 丹参等二味乙醇提取工艺研究 影响有效成分提取效果的主要因素有提取时间、乙醇浓度、乙醇用量及提取次数等。预试验结果表明丹参饮片中脂溶性成分极易被乙醇提取,并根据有关文献^[1,2]将提取次数确定为2次,选择提取时间、乙醇浓度、乙醇用量三个因素,每个因素选择三水平进行正交试验,以优选出最佳工艺条件。因素水平安排见表1。

表1 丹参等醇提因素水平表

	A(回流时间,min)	B(乙醇浓度,%)	C(乙醇用量,倍)
1	60	95	4
2	90	70	6
3	120	50	8

采用薄层扫描法测定提取液中丹参酮Ⅱ_A含量作为试验依据,方法如下:按处方比例称取丹参等二药共55g,按正交设计表(表2)进行提取,合并2次醇提取液,并准确稀释至1000ml,作为供试品溶液。另精密称取丹参酮Ⅱ_A对照品加氯仿制成0.41mg/ml的对照品溶液,照薄层色谱法(中国药典1995年版一部附录ⅥB)试验,准确吸取供试品溶

液 25 μ l,对照品溶液 2、4 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以苯-醋酸乙酯(19 : 1)为展开剂,展开,取出,晾干,于波长 $\lambda_s=485\text{nm}$ 处扫描测定,计算,并换算成每 1g 生药含丹参酮 I_Amg 数作提取效率的计算依据。试验结果见表 2,方差分析结果见表 3。

表 2 丹参等醇提正交试验设计表及结果

表头设计	A	B	C	空白	试验结果
列号	1	2	3	4	丹参酮 I _A 提取量 (mg/g)
1	1	1	1	1	1.93
2	1	2	2	2	2.05
3	1	3	3	3	1.89
4	2	1	2	3	2.09
5	2	2	3	1	2.28
6	2	3	1	2	1.18
7	3	1	3	2	1.97
8	3	2	1	3	1.77
9	3	3	2	1	1.38
I _j	5.87	5.99	4.88	5.59	$G=\sum_{i=1}^9 y_i=16.54$ $CT=G^2/n=30.40$
II _j	5.55	6.10	5.52	5.20	
III _j	5.12	4.45	6.14	5.75	
R _j	0.25	0.55	0.42	0.18	$Q=I_j^2+II_j^2+III_j^2$ $SS_j=Q/3-CT$
I _j ²	34.46	35.88	23.81	31.25	
II _j ²	30.80	37.21	30.47	27.04	
III _j ²	26.21	19.80	37.70	33.06	
SS _j	0.09	0.56	0.26	0.05	

表 3 丹参酮 I_A 含量方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值
A	SS _A =0.09	2	0.045	1.8
B	SS _B =0.56	2	0.28	11.2
C	SS _C =0.26	2	0.13	5.2
空白	SS _e =0.05	2	0.025	

$F_{0.10}(2,2)=9.0$ $F_{0.05}(2,2)=19.0$

由上述方差分析结果可知,三因素对提取工艺均无显著性差异,结合生产的实际情况及直观分析结果,确定最佳提取工艺为 A₁B₂C₃,即醇提 2 次,每次回流提取 60min,乙醇浓度为 70%,乙醇用量(ml)为药材总量(g)的 8 倍。

2.2.2 橘叶等味药水提工艺研究 影响水提取效果的主要因素有提取次数、提取时间和加水量,选择这三个因素,每个因素选择三个水平进行正交试验,以优选出最佳工艺条件,因素水平安排见表 4。

表 4 橘叶等水提因素水平表

	D(提取次数)	E(提取时间,min)	F(加水量,倍)
1	1	30	8
2	2	60	10
3	3	90	12

由于水提取药材中无可测成分,无法以单一成分含量为分析指标,故用提取干浸膏量作为试验依据,方法如下:按处方量称取丹参、橘叶等味药。丹参等二味先醇提,药渣与其余诸药按正交设计表(表 5)进行提取,提取液浓缩至稠膏并烘干,称重,作为提取效率的计算依据。试验结果见表 5,方差分析结果见表 6。

表 5 橘叶等水提正交试验设计表及结果

表头设计	D	E	F	空白	试验结果
列号	1	2	3	4	干膏收率(%) (g/g)
1	1	1	1	1	9.29
2	1	2	2	2	12.93
3	1	3	3	3	13.74
4	2	1	2	3	18.79
5	2	2	3	1	18.18
6	2	3	1	2	19.80
7	3	1	3	2	19.80
8	3	2	1	3	18.18
9	3	3	2	1	22.42
I _j	35.96	47.88	47.27	49.89	$G=\sum_{i=1}^9 y_i=153.13$ $CT=G^2/n=2605.42$
II _j	56.77	49.29	54.14	52.53	
III _j	60.40	55.96	51.72	50.71	
R _j	8.15	2.69	2.29	0.88	$Q=I_j^2+II_j^2+III_j^2$ $SS_j=Q/3-CT$
I _j ²	1293.12	2292.49	2234.45	2489.01	
II _j ²	3222.83	2429.50	2931.14	2759.41	
III _j ²	3648.16	3131.52	2674.96	2571.50	
SS _j	115.95	12.42	8.10	1.22	

表 6 干膏收得率方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	显著性
D	SS _D =115.95	2	57.98	95.04	$P<0.05$
E	SS _E =12.42	2	6.21	10.18	
F	SS _F =8.10	2	4.05	6.64	
空白	SS _e =1.22	2	0.61		

$F_{0.10}(2,2)=9.0$, $F_{0.05}(2,2)=19.0$, $F_{0.01}(2,2)=99.0$

上述方差分析结果表明:因素 D(提取次数)有显著性差异($P<0.05$),因素 E(提取时间)、F(加水量)无显著性差异($P>0.05$),据此分析结果,确定最佳水提工艺为

$D_3E_3F_2$, 即提取 3 次, 每次 1.5h, 加水量为药材总量的 10 倍(V/W)。

3 制剂工艺研究

中药颗粒剂的制备一般是将药材提取后浓缩至一定密度的清膏, 加入辅料, 拌匀, 湿法制粒。由于清膏的密度很难控制一致, 影响辅料用量及制粒条件, 也使成品中每 1g 颗粒含生药量差异较大。因此, 我们将提取液浓缩并减压干燥成干膏, 粉碎后与辅料混合, 加入适量润湿剂, 制成颗粒。

实验以 80% 乙醇作润湿剂, 从软材的性状、制粒难易程度、干燥时间、颗粒颜色、辅料用量几方面考察, 以确定工艺条件, 结果见表 7。

表 7 制剂工艺条件比较

实验号	1	2	3	4
干膏粉与辅料比	1:0.5	1:1	1:1.5	1:2
软材性状	较粘, 难制粒	松散, 易制粒	松散, 易制粒	松散, 不易成粒
干燥时间(70℃)	5h	3h	2.5h	2.3h
颗粒颜色	黑褐色	红棕色	淡棕色	黄棕色

根据上述实验考察结果认为: 选择 2 号条件较合适, 干膏量与辅料配比为 1:1, 易制粒, 干燥时间适中, 颗粒外观适宜, 每 1g 成

品所含生药量适中。

4 小结

根据实验结果, 最后确定本品的制备工艺为: (1) 取丹参等二味, 加 8 倍量 70% 乙醇提取 2 次, 每次 1h, 合并醇滤液, 药渣另存, 滤液回收乙醇, 浓缩成稠膏。(2) 取橘叶等诸味药与 (1) 药渣合并加 10 倍量水煎煮 3 次, 每次 1.5h, 滤过, 合并水提取液, 浓缩成稠膏。(3) 合并 (1)、(2) 之稠膏, 70℃ 减压干燥, 粉碎成细粉, 按 1:1 比例加入辅料, 混匀, 制粒, 70℃ 以下干燥, 整粒, 分装即得。(4) 采用该制备工艺制的颗粒含辅料少, 克服了目前中药服用量大的困难, 也为制备无糖颗粒提供了实验基础。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典·一部·广州: 广东科技出版社, 1995. 545
- 2 罗国器, 颜胜利, 陈洁标, 等. 克瘤丹胶囊制备工艺研究. 中药新药与临床药理, 1996, 7(1): 40

(收稿: 1997-04-22)