

痔炎消口服液的制备工艺

文洪宇 吕德屏 李 洪(重庆市中医研究所 重庆 400013)

摘要 痔炎消口服液临床用于风热瘀阻,湿热壅滞型痔疮,我们以黄芩甙及总黄酮含量作双指标,用 $L_8(2^7)$ 、 $L_9(3^4)$ 正交实验筛选出黄芩、槐花等药材水提醇沉路线的工艺条件,并据文献和丹皮酚含量测定得到丹皮等药材乙醇渗漉路线的工艺条件,确定了口服液的工艺流程。

关键词 痔炎消口服液 工艺条件 工艺流程

Production Techniques of Zhiyanxiao Oral Liquid

Wen Hongyu, Lu Deping, Li Hong

(Chongqing Institute of TCM, Chongqing, 400013)

Abstract: Zhiyanxiao oral liquid is clinically used to treat haemorrhoids. The production conditions were determined by orthogonal test with the content of baicalin and total flavone in astragalus root.

Key words: Zhiyanxiao oral liquid, technological condition, production process

痔炎消口服液是我所依中医理论中湿热阻滞乃痔疮发病的重要病因,立清热除湿,凉血止血之治疗法则,选黄芩、槐米、丹皮等多味中药组方,临床用于风热瘀阻、湿热壅滞型痔疮,显效率为 70.37%,有效率为 94.81%,药效实验表明该口服液具抗炎镇痛、止血杀菌作用。该药工艺研究如下。

1 仪器与试药

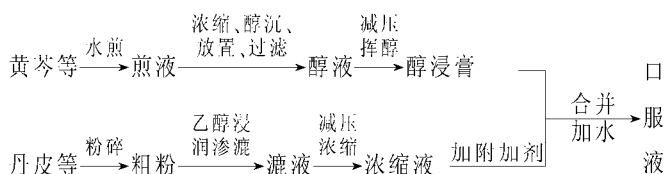
UV-260 分光光度计, LC-10A 高效液相色谱仪。黄芩甙对照品由中国药品生物制品检定所提供,所有试剂均为分析纯,药材由重庆市药检所鉴定。

2 剂型的选择

本方以合剂形式临床应用 30 余年,疗效确切,故选用单剂量口服液剂型。

3 工艺路线选择

据文献资料及方中药多量大,其性宜复方提取,选择工艺路线如下:



4 工艺条件选择

4.1 水提醇沉工艺筛选指标 本工艺以双指标作水提,醇沉工艺的筛选,结果以综合评分法进行计算。

4.1.1 黄芩甙含量测定 精吸样品 0.5ml,加 5ml 甲醇振摇 5min,用重蒸馏水稀释至 100ml,离心,分取此上清液及对照品溶液(含黄芩甙 50 μ g/ml)各 10 μ l,注入高效液相色谱仪测定。检测波长为 316nm,流动相为甲醇:0.2mol/L 磷酸二氢钠缓冲液(42:58),磷酸调 pH2.7。用随行标准法计算供试品中黄芩甙含量。

4.1.2 总黄酮含量测定 精吸样品 0.5ml 加甲醇至 250ml,摇匀,滤过,再精吸 1ml 滤液加甲醇至 10ml,30min 内在分光光度计上测定 316nm 波长处吸收度。黄芩甙回归方程 $A = -0.016 + 61.61c$ ($r = 0.9999$) 以黄芩甙计算供试品中总黄酮量。

4.2 煎煮条件的筛选 选用 $L_8(2^7)$ 正交表考察煎煮条件中加水倍数,煎煮时间,煎煮次数及其交互作用的影响。见表 1,2,3。

表 2 煎煮正交实验表

因素 试验号	1	2	3	4	5	6	7	黄芩甙 (mg/ml)	总黄酮 (mg/ml)	综合评分
	A	B	A×B	C	A×C	B×C		$y_{\text{芩}}$	$y_{\text{酮}}$	$y_i =$ $y_{\text{芩}} + y_{\text{酮}}$
1	I	I	I	I	I	I	I	20.18	33.68	53.86
2	I	I	I	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	13.88	25.32	39.20
3	I	Ⅱ	Ⅱ	I	I	Ⅱ	Ⅱ	7.22	18.75	25.97
4	I	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	I	I	6.05	13.47	19.52
5	Ⅱ	I	Ⅱ	I	Ⅱ	I	Ⅱ	19.47	27.02	46.49
6	Ⅱ	I	Ⅱ	Ⅱ	I	Ⅱ	I	12.31	23.62	35.93
7	Ⅱ	Ⅱ	I	I	Ⅱ	Ⅱ	I	10.81	28.73	39.54
8	Ⅱ	Ⅱ	I	Ⅱ	I	I	Ⅱ	10.02	30.27	40.29
I_j	138.55	175.48	172.89	165.86	156.05	160.16	148.85			
$Ⅱ_j$	162.25	125.32	127.91	134.94	144.75	140.64	151.95			
R_j	23.7	50.16	44.98	30.92	11.3	19.52	3.1			
S_j	70.21	314.50	252.90	119.51	15.96	47.63	1.2			

表 1 煎煮试验因素水平表

因素	加水量(倍)	煎煮时间(min)	煎煮次数(次)
水平	A	B	C
I	10	60	2
Ⅱ	8	30	3

表 3 煎煮实验方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P
A	70.21	1	70.21	58.51	
B	314.50	1	314.50	262.08	<0.05
A×B	252.90	1	252.90	210.75	<0.05
C	119.51	1	119.51	99.59	
A×C	15.96	1	15.96	13.3	
B×C	47.63	1	47.63	39.69	
误差 e	1.2	1			

表中 B 及 A×B 有显著性,故考察了 A 与 B 的交互搭配。见表 4。

表 4 煎煮实验交互作用分析表

	A _I	A _Ⅱ
B _I	46.53	41.21
B _Ⅱ	22.75	39.91

上述实验表明,较好煎煮条件为 A_IB_IC_I,即:每次加药材 10 倍量水,煎煮 2 次,每次 60min。

4.3 醇沉条件的筛选 选用 L₉(3⁴)正交表考查醇沉过程中乙醇浓度、浓缩液密度、pH 值。见表 5,6,7。

方差分析表明,醇沉较好方案 A_ⅡB_ID_I即将煎液浓缩至密度为 1.2,不调 pH 加乙醇至含醇量为 70%。

表 5 醇沉实验因素水平表

因素	乙醇浓度(%)	浓缩液密度	pH
水平	A	B	D
I	60	1.1	4.5
Ⅱ	65	1.2	6.5
Ⅲ	70	1.3	8.5

表 7 醇沉实验方差分析表

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F 值	P
A	648.95	2	324.48	4.99	<0.05
B	716.33	2	358.17	5.51	<0.05
D	504.78	2	252.39	3.88	
误差 Se	715.65	11	65.06		

表 6 醇沉正交实验表

因素 试验号	A	B	C	D	一次试验结果 $y_{i1} = y_{*1} + y_{\text{醇1}}$	二次试验结果 $y_{i2} = y_{*2} + y_{\text{醇2}}$	综合评分 $y_i = y_{i1} + y_{i2}$
1	I	I	I	I	49.23	45.96	95.19
2	I	II	II	II	38.77	39.92	78.69
3	I	III	III	III	31.09	29.78	60.87
4	II	I	II	III	23.07	25.53	48.60
5	II	II	III	I	54.79	47.11	101.90
6	II	III	I	II	40.57	34.03	74.60
7	III	I	III	II	38.44	37.47	75.91
8	III	II	I	III	53.49	73.60	127.09
9	III	III	II	I	53.98	48.91	102.89
I_j	234.75	219.70	296.88	299.98			
II_j	225.1	307.68	230.18	229.2		$CT = 32575.43$	
III_j	305.89	238.36	238.68	236.56		$S_{\text{总}} = 2585.71$	
R_j	199346.26	199750.56	198088.7	198481.27		$S_{e2} = 276.30$	
S_j	648.95	716.33	439.35	504.75			

4.4 渗漉条件的选择 据文献报道,丹皮用醇提丹皮酚含量高于水蒸汽蒸馏法^[1]。故方中丹皮、麻仁等药材用乙醇渗漉。用丹皮酚含量考察乙醇用量。见表 8。方法为:精吸漉液 1ml 加水稀释至 250ml,滤过,照分光光度法在 274nm 波长处测吸收度。按丹皮酚吸收系数($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)为 862 计算含量。表明选择 5 倍量乙醇加入,收率达 80%以上。

表 8 渗漉醇用量考察表

乙醇渗漉量(倍)	3	5	8	10	12	14
丹皮酚总量(g)	1.49	2.87	3.39	3.48	3.48	3.48

5 工艺成型性考察

将上述醇沉液回收乙醇至浸膏,漉液回收乙醇至适当体积,溶解附加剂,合并,加水至规定量,以 NaOH、HCl 调不同 pH,在不同温度下放置。表明不调 pH 较好。见表 9。

表 9 口服液成型性考察表

温度(℃) pH	<10	10~30	30~50
2.5	胶状沉淀	胶状沉淀	胶状沉淀
4.5(不调)	澄清	澄清	澄清
6.5	红色脂状物上浮	澄清	疏松沉淀
8.5	颗粒状沉淀	颗粒状沉淀	颗粒状沉淀

6 工艺验证

按工艺程序生产三批产品,黄芩甙含量分别为 21.98mg/ml, 20.80mg/ml, 21.20mg/ml,总黄酮含量分别为 29.78mg/ml, 30.03mg/ml, 31.57mg/ml。

7 讨论

7.1 黄芩甙甲醇液紫外最大吸收峰在 244, 278, 315nm 处,但本品在 204, 272, 273, 276, 316nm 处均有吸收峰,故选择 316nm 作测定波长。

7.2 考虑到方中药味多量大,在普通生产条件下,只能加水至药材体积的 10 倍量,故煎煮条件中加水倍数设计为 10 倍以下。

7.3 生药黄芩照 1995 年版药典规定黄芩甙含量不得低于 9.7%,由投料量计算本品黄芩甙收率在 70%以上,说明工艺较合理。

参考文献

- 1 明东升,漆小梅,谢茵,等.提高丹皮提取中丹皮酚含量的方法研究.山西医学院学报,1994,25(3):291

(收稿:1998-12-14)