

参梅健胃胶囊制备工艺研究

陈衍斌^{1,2} 张晓红² 刘 峰^{1,2}

(1 陕西国际商贸学院, 咸阳, 712000; 2 陕西步长制药有限公司, 西安, 710075)

摘要 目的: 对参梅健胃胶囊制备工艺进行研究。方法: 采用水蒸汽蒸馏法提取挥发油, 以挥发油收率为指标, 考察浸泡时间、加水量、蒸馏时间对提取工艺的影响。采用 $L_9(3^4)$ 正交试验, 以出膏率、柚皮苷含量为考察指标, 对水煎提取工艺的主要因素—加水量、煎煮次数、提取时间进行考察。结果: 药材加水 5 倍, 浸泡 4 h, 蒸馏 7 h 提取挥发油; 水煎工艺为煎煮 2 次, 加水量分别为 6 倍、4 倍, 时间为 2 h。结论: 研究结果能够作为参梅健胃胶囊的制备工艺, 并可以应用于产业化中。

关键词 参梅健胃胶囊; 制备工艺; 正交试验

Preparation Research on Shenmei Jianwei Capsule

Chen Yanbin^{1,2}, Zhang Xiaohong², Liu feng^{1,2}

(1 Shaanxi Institute of International Trade, Xianyang 712000, China; 2 Shaanxi Buchang

Pharmaceutical co., LTD., Xi'an 710075, China)

Abstract Objective: To study Shenmei Jianwei capsule preparation technology. **Methods:** The volatile oils were extracted by steam distillation. The volatile oil yield was taken as examining index to investigate the influence of soak time, additive quantity of water and distillation time on extraction process. In order to extract rate and the content of naringin as examining index, main factors of water decoction extraction process, water content, decoction time and extraction time were examined By $L_9(3^4)$ orthogonal test. **Results:** Add 5 times of water than herbs, then soak the herbs for 4 hours and distillate them 7 hours to extract the volatile oil. Water extraction 2 times, add water 6 times and 4 times higher than the amount of herbs respectively. Extraction lasts 2 hours. **Conclusion:** The results can be used in preparing Shenmei Jianwei capsule, and can be applied to production.

Key Words Shenmei Jianwei capsule; Preparation process; Orthogonal experiment

中图分类号: R284.2 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.042

慢性胃炎是临床最常见的疾病之一,也是中医治疗的优势病种^[1-3]。中医辨证多为胃脘痛,可见于任何年龄段,该病不但危害人类身体健康,更严重影响了患者的生活质量。胃脘痛属于慢性疾病,反复发作,以肝胃不和以及脾胃气虚、胃阴不足最具代表性^[4-7]。参梅健胃胶囊由党参、白芍、肉桂、枳壳等 14 味中药组成,功能主治为健脾益气,温中和胃,行气止痛,临床上主要用于慢性浅表性胃炎(胃脘痛脾胃虚寒证)。该方为中国中医研究院名老中医经验方,临床应用治疗胃脘痛数十年,疗效显著。为更广泛地在临床应用,经过系统研究,将其开发为便于服用的胶囊制剂,为广大胃脘痛患者提供安全有效治疗药物。

本方由 14 味中药组成,根据各药材中所含的成分与功能选择不同的工艺,并选定不同的考核指

标^[8]。其中白芍等 3 味药材以细粉入药,肉桂等 8 味药材均含有挥发油,需要提取挥发油后与党参等 3 味药材进行合并煎煮提取。

1 材料与方法

1.1 实验处方 由党参、白芍、肉桂、枳壳等 14 味中药,均购自安徽海鑫药业有限公司,经检验,所有药材均符合《中华人民共和国药典》2010 年版的各项规定。

1.2 实验仪器 粉碎机(FW135,天津市泰斯特仪器有限公司);电子分析天平(AR1140、DV215CD,梅特勒-奥豪斯);电子调温电热套(MH-1000,北京科伟永兴仪器有限公司);高效液相色谱仪(2010AHT,日本岛津);超声波清洗机(KQ-250V,江苏昆山市超声仪器有限公司);电热恒温水浴锅(HH-6,上海浦东物理光学仪器厂);电热恒温鼓风干燥箱(101-

基金项目:陕西省科技计划社发攻关项目(编号:2014K14-03-05);陕西省创新人才推进计划(编号:2015KCT-19);陕西省创新药物研究中心(编号:2015SF2-09)

作者简介:陈衍斌(1980.12—),男,硕士,主管药师,研究方向:从事中药大品种技术升级及二次开发研究,E-mail:50713751@qq.com

通信作者:刘峰(1968.09—),男,博士,主任药师、教授,硕士研究生导师,中药制剂专业,研究方向:从事中药新药研究、大品种技术升级及二次开发研究,E-mail:cybbjm@163.com

1BS,上海博泰)。

1.3 受试药物 柚皮苷对照品(中国药品生物制品检定研究院,110722-200610,含量测定用,纯度100%);乙腈(色谱纯);水(自制,高纯水);甲醇(分析纯);磷酸(分析纯);聚酰胺(分析纯)。

1.4 试验方法

1.4.1 挥发油提取工艺考察 参梅健胃方中肉桂等八味药材均含有挥发油类成分,采用水蒸汽蒸馏法进行提取,考察浸泡时间、加水量、蒸馏时间3个影响挥发油提取率的主要因素,确定最佳提取工艺。

1.4.2 浸泡时间考察 按照处方比例称取肉桂等八味药材15份,每份780 g。根据经验加入7倍量水,浸泡时间分别为0 h、2 h、4 h、6 h、8 h,分别蒸馏提取挥发油,测定挥发油量。

1.4.3 加水量考察 按照处方比例称取肉桂等八味药材12份,每份780 g。加水浸泡4 h后,按3倍、5倍、7倍和10倍加水量操作并蒸馏10 h,测定挥发油量。

1.4.4 蒸馏时间考察 按照处方比例称取肉桂等八味药材30份,每份780 g。每份加水5倍量,浸泡4 h后,提取挥发油,考察加热至沸腾后2~12 h所得挥发油量。

1.5 柚皮苷测定方法

1.5.1 色谱条件及适应性 参照《中国药典》2010年版一部枳壳项下测定方法^[9]。色谱柱 C₁₈ (5 μm, 4.0 mm×250 mm),流动相:乙腈:水(21:79),并以磷酸调 pH 至3。检测波长:283 nm;柱温 25℃;流速:1.0 mL/min,理论塔板数不低于3 500。在此条件下,柚皮苷对照品与样品均可得到良好分离,枳壳空白样品在柚皮苷峰处无吸收。

1.5.2 对照品溶液制备 精密称取柚皮苷对照品15.5 mg,加甲醇溶解并定容至100 mL容量瓶中,得柚皮苷对照品溶液(浓度为0.155 mg/mL)。

1.5.3 供试品溶液制备^[10-12] 精密吸取提取液3 mL,加于已处理好的聚酰胺柱(4 g,内径1.9 cm,湿法装柱),先以80 mL水洗脱,弃去水液后,再用100 mL甲醇洗脱,收集甲醇洗脱液,浓缩并定容于25 mL量瓶中,离心,滤过,作为供试品溶液。

1.5.4 标准曲线 分别精密吸取对照品溶液3、5、10、15和20 μL,注入高效液相色谱仪,记录峰面积,结果见表1,以峰面积值为纵坐标(Y),柚皮苷量为横坐标(X),计算回归方程为:Y=1 584 222X+68 102(r=0.999 7),标准曲线见图1,柚皮苷在0.465 μg~3.10 μg范围内呈良好的线性关系。

表 1 线性关系考察结果

编号	柚皮苷量(μg)	峰面积
1	0.465	783 377
2	0.775	1 287 353
3	1.55	2 543 994
4	2.325	3 809 001
5	3.10	4 931 165

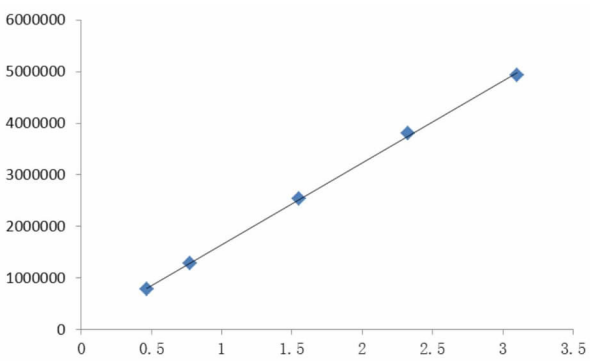


图 1 标准曲线

1.5.5 精密度试验 精密吸取对照品溶液10 μL,注入液相色谱仪,记录峰面积,结果平均峰面积2 547 657,RSD为1.6%(n=5),表明方法的精密度良好。

1.5.6 重复性试验 精密吸取正交试验中试验号为5的提取液5份,按供试品溶液制备方法制备,进样10 μL,测定,计算含量,结果柚皮苷平均含量为1.12 mg/mL,RSD为0.69%(n=5),表明重复性良好。

1.5.7 回收率试验 取5号试验的提取液1.5 mL,加入适量的对照品,按供试品溶液制备方法制备,测定含量,计算回收率,结果见表2,平均回收率为97.36%,RSD为0.98%,表明回收率良好。

表 2 回收率试验结果(n=5,%)

序号	供试品中 含量(mg)	对照品加 入量(mg)	测得总量 (mg)	回收率 (%)	平均回收 率(%)	RSD (%)
1	1.68	1.1	2.75	97.27	98.54	0.86
2	1.68	1.1	2.76	98.18		
3	1.68	1.65	3.32	99.39		
4	1.68	1.65	3.30	98.18		
5	1.68	2.2	3.85	98.64		
6	1.68	2.2	3.87	99.55		

回收率(%)=(测的总量-样品含量)/对照品加入量×100%

1.6 水煎煮提取工艺考察 党参等3味药材与肉桂等八味药材合并煎煮,以出膏率、枳壳中柚皮苷含量为考察指标,采用L₉(3⁴)正交试验,对影响水煎提取工艺的主要因素——加水量、煎煮次数、提取时

间进行考察。

1.6.1 浸泡时间考察 按照处方比例称取药材并加入多量水,每隔 30 min 观察一次,至全部药材浸透后。结果浸泡 4 h 后全部药材浸透,因此浸泡时间确定为 4 h。

1.6.2 吸水量考察 按照处方比例称取药材并加入多量水,至全部药材浸泡透心后,过滤,至不再沥水为止,然后称重,以增加的重量为吸水量。结果药材吸水率为 192%,故水煎工艺中首次提取时需多加 2 倍量水。

1.6.3 最佳提取工艺考察^[13-14] 重点考察影响水煎提取工艺的主要因素——加水量(A)、煎煮次数(B)、提取时间(C),采用 L₉(3⁴)正交试验对这 3 个因素进行考察,因素水平表见表 3,以出膏率(干膏)、柚皮苷含量为考察指标。

表 3 L ₉ (3 ⁴)煎煮正交试验因素水平表			
水平	因素		
	A 加水(倍)	B 煎煮次数(次)	C 提取时间(h)
1	4	1	1
2	6	2	1.5
3	8	3	2

注:首次多加水 2 倍;肉桂等八味药材在挥发油提取后加入。

按比例称取 1/10 处方量药材,共 9 份,按表 6 正交试验方案进行煎煮,最后将 1-9 号试验所得的提取液浓缩并定容至 250 mL 量瓶中,摇匀,备用。测定 9 份样品的出膏率及柚皮苷含量并进行分析。

2 结果

2.1 挥发油提取工艺考察

2.2 浸泡时间考察 结果见表 4。结果表明,浸泡时间对挥发油的收率有一定影响,随浸泡时间的延长,挥发油收率在增加,但浸泡 4 h 同 6 h、8 h 相比

较,挥发油的收率差别不大,因此确定挥发油提取前以浸泡 4 h 为宜。

表 4 浸泡时间对挥发油提取的影响(n=3)					
试验号	不同浸泡时间所得挥发油量(mL)				
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h
1	3.45	3.90	4.20	4.35	4.40
2	3.50	3.95	4.30	4.25	4.35
3	3.35	4.05	4.35	4.30	4.30
平均收油量	3.43	3.97	4.25	4.30	4.35
平均收油率(%)	0.44	0.51	0.54	0.55	0.56

2.3 加水量考察 结果见表 5。结果表明,加水量对挥发油的收率有一定影响,随着加水量的增加,挥发油的收率也在增加,但 5 倍加水量同 7 倍、10 倍相比较,挥发油的收率差别不大,因此确定挥发油提取时以加水 5 倍量为宜。

表 5 加水量对挥发油提取的影响(n=3)					
试验号	不同加水量所得挥发油量(mL)				
	3 倍	5 倍	7 倍	10 倍	
1	3.95	4.25	4.30	4.35	
2	4.05	4.20	4.35	4.30	
3	4.10	4.10	4.20	4.40	
平均收油量	4.03	4.18	4.28	4.35	
平均收油率(%)	0.52	0.54	0.55	0.56	

2.4 蒸馏时间考察 结果见表 6。结果表明,蒸馏时间对挥发油的收率有明显的影响,随着蒸馏时间的延长,挥发油的收率也在增加,但蒸馏 7 h 同 8 ~ 12 h 相比较,所得的挥发油量差别不大;12 h 所提取的挥发油按 100% 计,7 h 所提取的挥发油量已达到 95%,药材中的挥发油已基本提取完全;同时,考虑到大生产及产品成本等因素,确定挥发油提取蒸馏时间以 7 h 为最佳。

表 6 蒸馏时间对挥发油提取的影响(n=3)											
试验号	不同蒸馏时间所得挥发油量(mL)										
	2 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	9 h	10 h	11 h	12 h	
1	1.20	1.95	2.65	3.55	4.16	4.20	4.25	4.15	4.30	4.41	
2	1.25	1.80	2.45	3.45	4.16	4.15	4.15	4.25	4.15	4.50	
3	1.20	2.05	2.40	3.60	4.15	4.20	4.20	4.25	4.20	4.39	
平均收油量	1.22	1.93	2.50	3.53	4.16	4.18	4.20	4.22	4.22	4.38	
平均收油率(%)	0.16	0.25	0.32	0.45	0.53	0.54	0.54	0.54	0.54	0.56	
挥发油百分比(%)	27.8	44.1	57.1	80.6	95.0	95.4	95.9	96.3	96.3	100	

2.5 水煎煮提取工艺考察 最佳提取工艺考察水煎提取工艺的正交试验结果见表 7,表 8。从表 7 直观分析,各因素对出膏率的影响以 C > B > A,其中:因素 A 以 K₃ > K₁ > K₂,因素 B 以 K₂ > K₃ > K₁,因素 C 以 K₃ > K₂ > K₁,直观分析水煎提取工艺的最佳条件为 A₃B₂C₃ 组合;各因素对柚皮苷的影响以 C > A

> B,其中:因素 A 以 K₃ > K₂ > K₁,因素 B 以 K₃ > K₂ > K₁,因素 C 以 K₃ > K₂ > K₁,直观分析可知水煎提取工艺的最佳条件为 A₃B₃C₃ 组合。

从表 8 方差分析,因素 C 对出膏率、柚皮苷含量均有显著性影响,选择该因素最好水平 C₃;因素 A 对出膏率、柚皮苷含量均无显著影响,本着节约水

源、降低成本的原则选择 A₁;因素 B 对出膏率、柚皮苷含量均无显著影响,但综合直观分析结果,出膏率结果 B₂ 为最佳水平,柚皮苷含量各水平无差异,在提取效率最佳的同时兼顾节约成本,选择 B₂ 为最佳工艺。综合考虑各种影响因素,我们选择水煎提取工艺的最佳条件应为 A₁B₂C₃ 组合;同时为了考察上述最佳工艺 A₃B₃C₃ 和 A₁B₂C₃ 的差异,我们对其进行了对比试验,结果见表 9。

表 7 L₉(3⁴) 正交试验方案及结果

试验号	因素				考察指标	
	A	B	C	空白	出膏率 (%)	柚皮苷 (mg/mL)
1	1	1	1	1	4.59	0.48
2	1	2	2	2	8.255	0.67
3	1	3	3	3	10.255	1.16
4	2	1	2	3	6.625	0.71
5	2	2	3	1	10.925	1.12
6	2	3	1	2	5.305	0.84
7	3	1	3	2	8.945	1.23
8	3	2	1	3	5.595	0.77
9	3	3	2	1	8.97	0.97
出膏率 K ₁	23.10	20.16	15.49	24.49	G = 69.47	
K ₂	22.86	24.78	23.85	22.51	CT = 536.15	
K ₃	23.51	24.53	30.13	22.48		
R	0.22	1.54	4.88	0.67		
柚皮苷 K ₁	2.31	2.42	2.09	2.57	G = 7.95	
K ₂	2.67	2.56	2.35	2.74	CT = 7.02	
K ₃	2.97	2.97	3.51	2.64		
R	0.22	0.18	0.47	0.06		

表 8 方差分析结果

考察指标	方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
出膏率	A	0.0730	2	0.08	P > 0.05
	B	4.4950	2	5.08	P > 0.05
	C	35.9387	2	40.63	P < 0.05
	误差	0.8846	2		
柚皮苷含量	A	0.073	2	14.96	P > 0.05
	B	0.055	2	11.19	P > 0.05
	C	0.381	2	78.30	P < 0.05
	误差	0.005	2		

注: F_{0.05}(2,2) = 19.00; F_{0.01}(2,2) = 19.00。

表 9 2 种最佳水煎工艺的对比试验结果

水煎工艺	出膏率 (%)	柚皮苷 (mg/mL)	柚皮苷转移率 (%)
A ₃ B ₃ C ₃	9.58 ± 0.006	1.18 ± 0.013	87.4
A ₁ B ₂ C ₃	9.55 ± 0.020	1.15 ± 0.015	85.2

注:同 A₃B₃C₃ 比较, P > 0.05。

对比试验结果表明,2 种水煎工艺在出膏率、柚皮苷含量、柚皮苷转移率方面差异没有统计学意义,表明选择最佳水煎工艺为 A₁B₂C₃ 是合理的。确定水煎工艺为水煎 2 次,加水量分别为 6、4 倍(首次已

多加 2 倍量水、浸泡 4 h),煎煮时间为 2 h。

3 讨论

通过本实验研究确定挥发油和煎煮的最佳提取工艺,又对煎煮液的分离、浓缩、干燥工艺以及制剂的成型工艺进行了研究,最终建立了参梅健胃胶囊制备工艺。参梅健胃胶囊的制备工艺为:14 味中药净选、炮制;白芍等 3 味粉碎成细粉,过筛,混匀,备用;肉桂等 8 味加水 5 倍,浸泡 4 h 后,蒸馏提取挥发油 7 h,滤过,分取挥发油,加入等量乙醇制成挥发油溶液,滤液和药渣分别另器收集,备用;药渣与其余党参等 3 味加水煎煮 3 次,第 1 次加水 6 倍,浸泡 4 h,煎煮 2 h,第 2 次加水 4 倍,煎煮 2 h,滤过,滤液与上述滤液合并,滤液减压浓缩至相对密度为 1.10~1.15(70℃)的清膏,喷雾干燥,细粉加入白芍等 3 味药材细粉,混匀,制粒,过筛,低温干燥,整粒,喷入挥发油溶液,密封放置 2 h,装入 0 号空心胶囊,制成 1 000 粒,既得。

参考文献

[1]张声生,牧童,汪红兵,等.慢性浅表性胃炎证候分布的研究[J].中华中医药杂志,2007,22(1):18-21.

[2]丁成华,李晶晶,方芳,等.慢性萎缩性胃炎中医病机与证候分布规律研究[J].中华中医药杂志,2011,26(3):582-586.

[3]李振荣.中医治疗慢性萎缩性胃炎临床观察[J].当代医学,2011,17(32):4-6.

[4]田宝元,于明丽,张原本.中医综合治疗胃脘疼的临床分析[J].中国医药指南,2012,10(20):291-292.

[5]丁庆刚,高金良.脾胃虚寒型胃脘痛的中医辨治[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(20):158-159.

[6]郭锦禧.浅谈胃脘痛的中医临床辨证治疗[J].中医临床研究,2011,3(12):92-93.

[7]杨娟英,林玉红,谢伟.参梅健胃胶囊质量标准研究[J].陕西中医,2010,31(12):1666-1667.

[8]国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[S].北京:中国医药科技出版社,2010:229-230.

[9]陈锦杭,区硕俊,杨展鹏.柑橘皮柚皮苷提取工艺研究[J].应用化工,2016,45(3):508-510.

[10]于宏伟,谷维娜,李娜,等.柚皮苷的提取方法及其应用研究进展[J].湖北农业科学,2011,50(8):1516-1518.

[11]高军,刘富春.正交试验优选枳实中柚皮苷的提取工艺[J].中国药房,2014,25(35):3291-3293.

[12]滕建业,孟宪生,韩凌,等.枳壳中柚皮苷提取工艺的研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):34-35.

[13]陈衍斌,刘峰,马存德,等.黄芪蜜炙生产工艺研究及设备参数优选[J].西北药学杂志,2010,25(5):344-346.

[14]方欢乐,陈衍斌.荔枝核皂苷含量测定及提取工艺优选研究[J].亚太传统医药,2010,6(3):17-19.