

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.23.015

胃力通胶囊提取及制备工艺优选*

赵 丽¹, 陈子龙¹, 闵 朕¹, 吕 倩¹, 胡本祥^{2△}

(1. 陕西省渭南市食品药品检验所, 陕西 渭南 714000; 2. 陕西中医药大学, 陕西 西安 712046)

摘要:目的 优选胃力通胶囊的提取和制备工艺。方法 以加水量、煎煮次数、煎煮时间为考察因素,以方中有效成分大黄素的含量和出膏率为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选胃力通胶囊的最佳提取工艺;以浸膏粉的吸湿性和休止角为评价指标,筛选不同辅料(糊精、淀粉、乳糖)的比例及润湿剂体积分数,确定最佳制备工艺;采用量筒法测定堆密度,确定囊壳。结果 最佳提取工艺为加15倍量水,煎煮3次,每次1h;最佳制备工艺为浸膏粉-糊精(2:1, m/m)混合,90%乙醇润湿,制粒,80℃干燥,过筛,装入0号囊壳。结论 该提取和制备工艺稳定、可行,评价指标合理、可靠。

关键词:胃力通胶囊;提取工艺;制备工艺;正交试验

中图分类号:R932;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)23-0051-04

Optimization of Extraction and Preparation Process of Weilitong Capsules

ZHAO Li¹, CHEN Zilong¹, MIN Zhen¹, LYU Qian¹, HU Benxiang²

(1. Shaanxi Weinan Food and Drug Inspection Institute, Weinan, Shaanxi, China 714000; 2. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, China 712046)

Abstract: **Objective** To optimize the extraction and preparation process of Weilitong Capsules. **Methods** The extraction process of Weilitong Capsules was optimized by the $L_9(3^4)$ orthogonal test with the content and extraction rate of emodin as the evaluation index, and with the decoction times and decoction time as the investigation factors. The preparation process was optimized by screening the ratio of different excipients (dextrin, starch, and lactose) and the volume fraction of the wetting agent with the hygroscopicity and angle of repose of the extract powder as evaluation indexes. The bulk density was measured by the measuring cylinder method to determine the capsule shell. **Results** The optimal extraction process was as follows: adding 15 times of water, boiling for 3 times, 1 h each time. The optimal preparation process was as follows: the extract powder-dextrin (2:1, m/m) was mixed, wetted with 90% ethanol, granulated, dried at 80℃, sifted and packed into the No.0 capsule shell. **Conclusion** The extraction and preparation process of Weilitong Capsules is stable and feasible, and the evaluation indexes are reasonable and reliable.

Key words: Weilitong Capsules; extraction process; preparation process; orthogonal test

胃力通胶囊是由陕西中医药大学药教研室胡本祥教授开发研制的治疗胃病的中药制剂,由太白米、朱砂七、黄芪、延胡索制成^[1]。方中,君药太白米性温,味辛、微甘苦,具有宽胸理气、健胃、镇痛等功效^[2-4];臣药朱砂七性凉,味苦、微涩,具有清热解毒、凉血、活血等功效^[5-6];佐药黄芪

性微温,味甘,补气升阳,生津养血,固表止汗^[7-8],既与太白米共增理气之功效,又能佐助朱砂七清热活血之功效;延胡索性温,味辛、苦,具有活血、行气、止痛功效^[9-10],既助君臣药之功,又可调和诸药。全粉末胶囊用量大,使用不便。本研究中优化了胃力通胶囊的提取及制备工艺,为药

*基金项目:国家自然科学基金[30472157]。

第一作者:赵丽,女,硕士,主管中药师,研究方向为中药检验检测,(电子信箱)zhaoli8687@126.com。

△通信作者:胡本祥,男,硕士,教授,研究方向为中药质量控制标准,(电子信箱)526342196@qq.com。

[8] 王振月,王宗权,周亚滨,等. 苏木化学成分的研究(I)[J]. 天然产物研究与开发,2010,22(4):590-593.
[9] 阎山林,陈丽佳,李正翔,等. 威灵仙的化学成分及生物活性的研究进展[J]. 天津药学,2016,28(2):48-52.
[10] 谭珍媛,朱秋莲,邱 莉,等. 威灵仙化学成分、药理作用及机制研究进展[J]. 海峡药学,2018,30(6):1-10.
[11] 谢丽莎,龚志强,李 婷. 千年健研究进展[J]. 上海中医药杂志,2011,45(11):90-92.
[12] 林向成,汤 泉,罗杨合. 千年健中总黄酮的提取及其抗氧化活性研究[J]. 广东农业科学,2012,39(5):96-98.

[13] 崔 莹. 钩藤化学成分和药理活性研究进展[J]. 西安文理学院学报(自然科学版),2015,18(4):16-18.
[14] 胡 峻,石任兵,张援虎,等. 荆芥穗化学成分研究[J]. 北京中医药大学学报,2006,29(1):38-40.
[15] 王爱丽,唐启令,杜 兴,等. 清热消炎合剂提取工艺的改进[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(15):1317-1318.
[16] 钟世顺,刘若轩,郭洁文,等. 脉复生的半仿生提取工艺评价[J]. 广东化工,2016,43(16):101-103.

(收稿日期:2021-01-19;修回日期:2021-05-21)

学研究和临床开发利用提供数据支持。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters 2596 型高效液相色谱仪(美国沃特世公司),配有 2996 型紫外检测器;SL 型科伟水浴锅(余姚长丰仪表厂);DHG-924A 型电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);GB204 型梅特勒电子天平(梅特勒-托利多公司,精度为万分之一);赛多利斯 MSA125P-CE 型电子天平(北京赛多利斯仪器有限公司,精度为十万分之一);SX2 型实验电阻炉(常州市吴江电热器材厂);KQ-200KDE 型高功率数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率为 200 W,频率为 40 kHz);RE-52cs 型旋转蒸发器、SHZ-D(Ⅲ)型循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司)。

1.2 试剂

大黄素对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 110756-200110,含量以 100% 计);甲醇(色谱纯,美国 Fishers 公司);水为娃哈哈纯净水,其余试剂均为分析纯。太白米(购自陕西省太白县);朱砂七,黄芪(批号为 171101),延胡索(批号为 170701),均购自陕西省西安市药材市场。上述药材均经陕西中医药大学药教研室胡本祥教授鉴定为正品^[11]。

2 方法与结果

2.1 太白米出粉率考察

取太白米适量,粉碎,过 80 目筛,备用。取粉末 3 份,每份 100 g,80 ℃ 烘 2 h,粉碎,过 80 目筛,计算出粉率。结果出粉率分别为 97.74%、97.15%、97.21%,平均出粉率为 97.37%。

2.2 大黄素含量测定^[12]

2.2.1 大黄素提取物制备

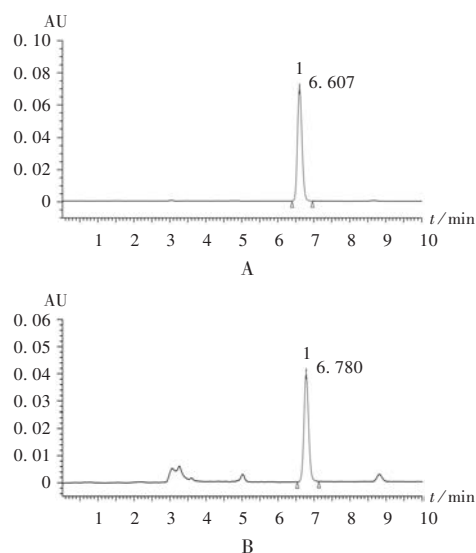
按处方量的 1/7 称取朱砂七、黄芪和延胡索药材,置烧杯中,加水煎煮 1 h,滤过,滤液蒸干,粉碎,过 80 目筛,备用。

2.2.2 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Hypersil Gold C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(85:15, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:254 nm;柱温:30 ℃;进样量:10 μL。理论板数以大黄素峰计不低于 3 000。色谱图见图 1。

2.2.3 溶液制备

取大黄素对照品 10.0 mg,精密称定,置 100 mL 容量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀,精密量取 2 mL,置 10 mL 容量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,作为对照品溶液。取样品粉末 0.05 g,精密称定,置 25 mL 容量瓶中,加甲醇 15 mL,超声使其溶解完全,放冷,加甲醇稀释至刻度,滤过,取续滤液 5 mL,加盐酸 1 mL,加热水解 30 min,将水



1. 大黄素

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液

图 1 高效液相色谱图

1. emodin

A. Reference solution B. Test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

解液转移至分液漏斗中,加水 20 mL,用氯仿萃取 3 次(20,10,10 mL),合并氯仿液,挥干,残渣加甲醇溶解,并分次转移至 25 mL 容量瓶中,加甲醇定容,作为供试品溶液。

2.2.4 方法学考察

线性关系考察:分别精密吸取 2.2.3 项下对照品溶液 1,2,4,6,8,10 μL,按 2.2.2 项下色谱条件进样测定。以峰面积(Y)为纵坐标、进样量(X, μg)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 3\,865\,851.697\,4X - 8\,962.331\,5$ ($R^2 = 0.999\,8$, $n = 6$)。结果表明,大黄素进样量在 0.02~0.20 μg 范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限考察:吸取 2.2.3 项下对照品溶液适量,用甲醇逐级稀释,按 2.2.2 项下色谱条件进样测定,分别以信噪比(S/N)为 3:1 和 10:1 时计算检测限和定量限。结果大黄素的检测限为 0.02 μg,定量限为 0.04 μg。

精密度试验:精密吸取 2.2.3 项下对照品溶液 10 μL,按 2.2.2 项下色谱条件于 1 d 内重复进样测定 6 次,连续 3 d,记录峰面积。结果大黄素日内精密度的 RSD 为 0.31% ($n = 6$),日间精密度的 RSD 为 1.03% ($n = 3$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:精密吸取供试品溶液 10 μL,分别于配制后 0,2,4,6,8,12,24 h 时按 2.2.2 项下色谱条件测定,记录峰面积。结果的 RSD 为 0.50% ($n = 7$),表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

重复性试验:取样品 6 份,精密称定,依法制备供试品溶液,按 2.2.2 项下色谱条件进样测定,并计算含量。

结果的 RSD 为 0.67% ($n=6$), 表明方法重复性良好。

加样回收试验: 取样品粉末 6 份, 精密称定, 每份 0.025 g, 分别加入大黄素对照品 0.810 0 mg, 依法制备供试品溶液, 按 2.2.2 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算回收率。详见表 1。

表 1 加样回收试验结果 ($n=6$)
Tab. 1 Results of the recovery test ($n=6$)

取样量(g)	样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD (%)
0.025 3	0.787 6	0.810 0	1.621 8	102.99	100.00	1.97
0.025 2	0.784 5	0.810 0	1.574 8	97.57		
0.025 0	0.778 3	0.810 0	1.574 7	98.32		
0.025 9	0.790 8	0.810 0	1.609 9	101.12		
0.025 8	0.790 8	0.810 0	1.604 6	100.47		
0.025 1	0.781 4	0.810 0	1.587 4	99.51		

2.3 提取工艺优选

2.3.1 工艺优选

取处方量 1/7 的朱砂七、黄芪和延胡索药材, 精密称定, 根据预试验水提单因素结果及文献[12]以加水量(因素 A)、煎煮次数(因素 B)、煎煮时间(因素 C)为水提取工艺的考察因素进行 $L_9(3^4)$ 正交试验。设计因素水平见表 2。

表 2 提取工艺 $L_9(3^4)$ 正交试验因素水平表
Tab. 2 Factors and levels of the $L_9(3^4)$ orthogonal test for the extraction process

水平	因素 A(倍)	因素 B(次)	因素 C(h)
1	9	1	1.0
2	12	2	1.5
3	15	3	2.0

表 3 和表 4 中均以出膏率(a)和大黄素含量(b)为评价指标。由表 3 可知, 以出膏率为评价指标 3 个因素的极差值大小排列顺序为 $B>A>C$, 以大黄素含量为评价指标 3 个因素的极差值大小排列顺序为 $A>B>C$ 。根据出膏率和大黄素含量各因素对应的 K_1, K_2, K_3 综合分析得理论最佳提取工艺为 $A_3B_3C_1$ 。由表 4 方差分析结果可知, 以出膏率为评价指标, 加水量、煎煮次数有显著差异, 煎煮时间无显著差异; 以大黄素含量为评价指标, 加水量、煎煮次数和煎煮时间均有显著差异。综合考虑, 确定理论最佳工艺为 $A_3B_3C_1$, 即加 15 倍量水, 煎煮 3 次, 每次 1 h。

2.3.2 验证试验

按处方量的 1/7 称取药材, 按优化工艺制备 3 批样品, 滤过, 滤液蒸干, 粉碎, 过 80 目筛, 依法制备供试品溶液测定大黄素的含量; 将试验滤液浓缩, 置恒重蒸发皿中水浴蒸干, 残渣 105 °C 干燥 3 h, 转移至干燥器中冷却 30 min, 迅速称定质量, 测定出膏率。结果大黄素含量分别为 11.193 7, 11.390 0, 11.678 4 mg/g, 平

表 3 提取工艺 $L_9(3^4)$ 正交试验结果

Tab. 3 Results of the $L_9(3^4)$ orthogonal test for the extraction process

序号	A	B	C	D	a(%)	b(mg/g)
1	1	1	1	1	20.80	4.38
2	1	2	2	2	29.49	5.65
3	1	3	3	3	32.53	7.54
4	2	1	2	3	27.55	6.59
5	2	2	3	1	32.14	6.90
6	2	3	1	2	40.94	11.78
7	3	1	3	2	28.97	6.71
8	3	2	1	3	39.67	11.11
9	3	3	2	1	43.51	13.33
K_1	27.61	25.77	33.80			
K_2	33.54	33.77	33.52			
K_3	37.38	38.99	31.21			
R	5.94	7.99	0.29			
K_1'	5.86	5.89	9.09			
K_2'	8.42	7.89	8.52			
K_3'	10.38	10.88	7.05			
R'	2.57	1.99	0.57			

表 4 提取工艺 $L_9(3^4)$ 正交试验方差分析结果

Tab. 4 Results of ANOVA of the $L_9(3^4)$ orthogonal test for the extraction process

方差来源	离差平方和		自由度		均方		F 值		P	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
A	145.573	30.920	2	2	72.786	15.460	66.455	152.249	<0.05	<0.05
B	265.980	37.853	2	2	132.990	18.927	121.421	186.389	<0.05	<0.05
C	12.096	6.653	2	2	6.048	3.327	5.522	32.761	>0.05	<0.05
D(误差)	2.191	0.203	2	2	1.095	0.102				
总变异	425.839	75.630	8	8						

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.0$; $F_{0.01}(2,2) = 99.0$ 。

Note: $F_{0.05}(2,2) = 19.0$; $F_{0.01}(2,2) = 99.0$ 。

均含量为 11.420 7 mg/g, RSD 为 2.13% ($n=3$); 出膏率分别为 40.10%, 41.07%, 41.03%, 平均出膏率为 40.73%, RSD 为 1.35% ($n=3$), 表明优选的提取工艺稳定、可靠。

2.4 制备工艺优选

2.4.1 辅料选择

辅料种类: 考察不同辅料(乳糖、淀粉、糊精)对浸膏粉吸湿性和休止角的影响, 结果糊精对粉末流动性和吸湿性改善程度最优, 为最佳辅料。详见表 5。

糊精用量: 取浸膏粉与糊精, 分别按不加糊精, 以及 4:1, 3:1, 2:1 (m/m) 的比例混匀, 制成颗粒, 依据《表面活性剂粉体和颗粒休止角的测定》GB11986-89 固定漏斗法测定休止角, 考察不同辅料比例处方粉末的流动性, 休止角分别为 45.25°, 34.52°, 31.16°, 29.21°。最终选择浸膏粉与糊精比例为 2:1 (m/m)。

表5 不同辅料对休止角和吸湿性的影响

Tab. 5 Effects of different excipients on the angle of repose and hygroscopicity

浸膏粉及辅料	休止角	吸湿率(%)				
		6 h	12 h	24 h	48 h	60 h
浸膏粉	48.25°	8.32	13.59	16.48	20.86	21.02
浸膏粉+乳糖	38.36°	8.02	12.65	14.29	16.94	17.29
浸膏粉+淀粉	36.63°	7.80	11.29	12.49	15.62	16.39
浸膏粉+糊精	35.52°	7.56	9.52	11.36	14.92	15.26

表6 不同润湿剂对软材过筛情况和颗粒合格率的影响

Tab. 6 Effects of different wetting agents on the screening of soft material and the qualification rate of granules

润湿剂	制软材情况	软材过筛情况	颗粒合格率(%)
水	严重起团	难	54
70%乙醇	起团	较难	71
80%乙醇	不起团	较易	80
90%乙醇	不起团	容易	91

2.4.2 润湿剂

取浸膏粉适量,共4份,分别加入糊精混匀,并喷入水和不同体积分数乙醇,混匀,用40目筛网制成湿颗粒,考察软材过筛情况和颗粒合格率,最终选择90%乙醇为最佳润湿剂。详见表6。

2.4.3 成型颗粒休止角和吸湿性考察

颗粒休止角测定:按2.3.1项下优选工艺制备5批试验品,依据《表面活性剂粉体和颗粒休止角的测量》GB11986-89固定漏斗法测定其休止角,结果5批试验品的休止角分别为28.32°,27.26°,27.53°,26.69°,28.16°,休止角平均值为27.59°。填充物粉末的休止角均小于40°,流动性较好,适合直接填充胶囊。

颗粒吸湿率测定:将制备好的颗粒干燥至恒重,采用过饱和溶液法测定颗粒吸湿率,结果6,12,24,48,60 h时的颗粒吸湿率分别为2.36%,3.15%,4.78%,6.74%,9.26%。吸湿性较好,适合直接填充胶囊。

2.4.4 堆密度测定及空胶囊壳选择

采用量筒法测定3批试验品的堆密度,结果平均堆密度为0.566 1 g/mL。结合实际日服用剂量及次数,每粒装0.35 g内容物,得药粉体积为0.62 mL,而0号胶囊容积为0.67 mL,满足装量要求,故选择0号胶囊。

3 讨论

胃力通胶囊是由太白米、朱砂七、黄芪、延胡索制成的复方制剂。君药太白米选择打粉入药,臣药朱砂七活

性成分主要为二苯乙烯类和蒽醌类^[5],故选择蒽醌类成分大黄素作为指标性成分进行含量测定。采用HPLC法测定大黄素含量时,曾考察柱温、流速、流动相的种类及配比。最终确定2.2.2项下色谱条件,各目标峰峰形和分离度均好。

由正交试验的直观分析和方差分析结果初步确定了工艺条件,并兼顾生产成本、实际生产操作、能源节约等综合因素,最终确定最佳提取工艺。并参考文献[13-14]进行验证试验,以确保工艺稳定、合理、可行。制备工艺优选中,曾考察休止角和吸湿性,不断优化辅料种类及配比,最终确定制备工艺为辅料与糊精按2:1(m/m)比例混合,加90%乙醇润湿。

不同提取方法可能造成提取物成分差异,最终影响药物疗效。为保证药效,并全面反映提取工艺优劣,下一步将对其药效学进行综合评价及研究。

参考文献

- [1] 张磊,田曼,布威坚尔古丽·萨比尔,等.胃力通胶囊抗炎镇痛作用与急性毒性研究[J].陕西中医学院学报,2015,38(6):106-109.
- [2] 胡本祥,彭亮,谢丽,等.太白米化学成分的研究[J].现代中医药,2012,32(1):64-67.
- [3] 陕西省食品药品监督管理局.陕西省药材标准[M].西安:陕西科学技术出版社,2016:135-136.
- [4] 杨冰月,胡本祥,张琳,等.野生与栽培太白米HPLC指纹图谱及化学模式识别[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(5):187-191.
- [5] 戚欢阳.中药朱砂七中活性成分分析[J].海峡药学,2019,31(8):50-52.
- [6] 张琳,张磊,尹梅,等.秦岭七药植物资源的调查研究[J].西北药学杂志,2014,29(4):335-343.
- [7] 钟贇生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2012:5.
- [8] 曹玉冰.黄芪甲苷的药理作用及其机制的研究进展[J].现代药物与临床,2017,32(5):954-960.
- [9] 刘婉滢,王雨婷,沈舶宁,等.延胡索的本草考证[J].亚太传统医药,2019,15(6):99-101.
- [10] 吕子明,孙武兴,段绪红,等.延胡索化学成分研究[J].中国中药杂志,2012,37(2):235-237.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:139-140,302-303.
- [12] 张成,李运,杨海燕.朱砂七质量标准研究[J].陕西中医,2008,29(10):1394-1395.
- [13] 易爱玲,邹福生,易博,等.正交试验优选复方金沙利胆颗粒的提取工艺[J].中国药师,2016,19(10):1963-1965.
- [14] 鄢星,魏惠珍,林苗苗,等.基于正交试验优选益母草配方颗粒提取工艺[J].中国医院药学杂志,2018,38(2):126-130.

(收稿日期:2020-12-25;修回日期:2021-06-25)