

健脑益智胶囊挥发油提取及包合工艺研究

赵晓平¹, 范小璇¹, 侯文¹, 吕杨², 郭东艳²

(1. 陕西中医学院附属医院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医学院药学院, 陕西 咸阳 712046)

[摘要] 目的 优选健脑益智胶囊中挥发油的提取及包合工艺。方法 以浸泡时间、提取时间、加水倍数为考察因素,挥发油收率为指标,正交试验优选挥发油提取工艺;以挥发油和β-CD比例、包合温度和包合时间为考察因素,以包合物收率和包合率的综合评分为指标,正交试验优选挥发油包合工艺。结果 挥发油的最佳提取工艺确定为:药材加10倍量水,浸泡2h,蒸馏6h。包合最佳工艺为挥发油与β-CD比例为1:8,β-CD与水的比例为1:20,包合温度为40℃,搅拌时间2h。结论 优选的提取及包合工艺可行、收率高、适合大生产。

[关键词] 健脑益智胶囊;挥发油;提取;包合

[中图分类号] R284.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1008-8849(2013)24-2710-03

健脑益智胶囊为陕西中医学院附属医院院内制剂,主要由水蛭、白茅根、郁金、石菖蒲等组成,具有化痰利水、豁痰开窍的功效,临床上主要用于颅脑损伤后脑组织水肿和微循环障碍引起的各种症状。处方中石菖蒲、郁金均含有挥发油,现代药理研究表明石菖蒲挥发油可有效抑制脑缺血再灌注后谷氨酸(GLU)、天门冬氨酸(ASP)、γ-氨基丁酸(GABA)含量的异常升高,从而减轻它们在脑缺血再灌注时对神经元的损害^[1];石菖蒲挥发油和水溶性成分能有效清除自由基、阻止过氧化物形成,减少NO的神经毒性,对脑细胞具有保护作用^[2]。郁金提取液具有抗辐射导致的脂类过氧化的作用^[3]。根据处方中药味所含化学的性质,结合现代药理研究,因此拟对健脑益智胶囊中的挥发油进行提取,并对其包合工艺进行考察。

1 研究资料

1.1 材料与仪器 ①材料:石菖蒲、郁金药材均购于西安盛兴中药饮片有限责任公司,经陕西中医学院王继涛老师鉴定,分别为天南星科植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎及姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥块根。β环糊精购于陕西省医药化玻采供站。②仪器:939全自动薄层制板器(重庆南岸贝尔德仪器技术厂);SB3200DT超声波清洗机(宁波);MP5002电子天平(1%);WJN-50型多功能真空(提取、分离蒸馏)浓缩机,磁力搅拌器;D101型电热鼓风干燥箱。

1.2 方法与结果

1.2.1 挥发油提取工艺研究

1.2.1.1 试验设计 本品处方中郁金、石菖蒲两味药物需采用水蒸气蒸馏法提取挥发油,影响挥发油提取的主要因素有蒸馏时间(C)、加水量(A)、浸泡时间(B)等,为了使本品工艺条件可控,拟采用正交表L₉(3⁴)进行安排实验,以挥发油提取率为考察指标,从而确定最优的挥发油提取条件,因素水平表见表1。

1.2.1.2 试验方法与结果 称取石菖蒲、郁金各100.00g,

表1 因素水平表

水平	因素		
	A/倍	B/h	C/h
1	8	0	2
2	10	2	4
3	12	4	6

共9份,分别参照挥发油测定法《中国药典》2010年版一部附录XD)试验,得挥发油量,计算收油率,结果见表2。挥发油提取率=(挥发油提取量(mL)/药材量(g))×100%。

表2 正交试验表及结果

试验号	A/倍	B/h	C/h	D	收油率/%
1	1	1	1	1	1.64
2	1	2	2	2	2.02
3	1	3	3	3	2.15
4	2	1	2	3	2.14
5	2	2	3	1	2.22
6	2	3	1	2	1.88
7	3	1	3	2	2.02
8	3	2	1	3	1.84
9	3	3	2	1	2.16
k ₁	5.81	5.80	5.36	6.02	
k ₂	6.24	6.08	6.32	5.92	G=18.07
k ₃	6.02	6.19	6.39	6.13	CT=36.2805
R	0.1433	0.1300	0.3433	0.0700	

1.2.1.3 方差分析 将正交实验结果进行方差分析,结果见表3。以挥发油含量为考察指标,由表2中极差R值大小显示,各因素作用主次为C>A>B。对各因素进行直观分析,A因素:K₂>K₃>K₁;B因素:K₃>K₂>K₁;C因素:K₃>K₂>K₁。而表3方差分析结果表明:C因素各水平之间有显著性差异(P<0.05),A、B因素各水平之间无显著性差异(P>

[通信作者] 郭东艳 E-mail: winter180@163.com

[基金项目] 陕西省科技厅资助项目(2011KTCL03-02)

0.05) ,可根据生产实际情况进行调整 故为了降低成本、节约能源 综上所述挥发油的最终提取工艺确定为: A2B2C3 ,即药材加 10 倍量水 ,浸泡 2 h 蒸馏 6 h。

表 3 挥发油提取正交试验方差分析表

误差来源	SSj	f	MS	F	P
A	0.030 9	2	0.015 45	4.18	>0.05
B	0.027 0	2	0.013 50	3.65	>0.05
C	0.220 9	2	0.110 45	29.85	<0.05
误差 D	0.007 4	2	0.003 70		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$, $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

1.2.1.4 验证实验 按最佳工艺取药材进行验证试验($n = 3$) 得收油率分别为 2.20% 2.00% 2.30% (mL/g) ,平均值为 2.20% (mL/g) ,说明工艺稳定、可行。

1.2.1.5 收油限量确定 根据挥发油提取工艺中试结果 ,考虑到药材的来源、制剂生产、贮藏 ,以及目前工厂油水分离不尽合理等因素 ,将收油量下调 30% ,暂定本品的收油量不少于 1.50% (mL/g) 生药。

1.2.2 挥发油包合工艺研究 由方中石菖蒲、郁金两味药物提取的挥发油 ,具有镇痛、镇静、保护脑细胞、增强记忆等多种药理作用。但挥发油对空气、日光及温度的影响较敏感 ,易于分解变质。因此 ,为了提高挥发油的稳定性 ,避免在制剂过程中挥发油的损失 ,且利于与其他组分混匀制备制剂 ,保证疗效 ,故对其包合工艺进行了考察。

1.2.2.1 试验设计 本工艺拟采用 $\beta - CD$ 为包合材料 ,以饱和水溶液法 ,选取对 $\beta - CD$ 包合的影响大如 $\beta - CD$ 与水之比、 $\beta - CD$ 与油之比、包合温度和搅拌时间为考察因素 ,分别作因素 A、D、C、D ,并结合预试验和生产实际 ,每个因素选择 3 个水平 ,用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验 ,并以挥发油转移率

与包合物收率的综合评分为考察指标。油转移率是衡量包合效果的重要指标 ,油转移率越高 ,包合效果越好 ,可作为主要筛选指标 ,故权重系数定为 0.7。但收得率在实际生产中也有意义 ,可作为次要筛选指标 ,权重系数定为 0.3。因素水平见表 4。

表 4 因素水平表

编号	$\beta - CD$: 油(A) / (g/mL)	$\beta - CD$: 水(B) / (g/g)	包合温度(C) / °C	搅拌时间(D) / h
1	4:1	1:10	60	1.0
2	6:1	1:20	50	1.5
3	8:1	1:30	40	2.0

注: 综合评分 = (0.7 × 油转移率 / 最大油转移率) + (0.3 × 包合物收率 / 最大包合物收率)

1.2.2.2 试验方法与结果 称取石菖蒲、郁金各 2.0 kg ,共 4.0 kg ,用上述优选的最佳工艺提取挥发油 ,备用。根据表 4 选择 $L_9(3^4)$ 正交设计、安排试验 ,采用饱和水溶液法 ,取一定量 $\beta - CD$ 共 9 份 ,分别加入相应量的水 ,加热溶解制成饱和溶液 ,自然冷却至一定温度 ,置平底烧瓶内 ,以恒定的转速 (1 000 r/min) 搅拌 ,缓缓滴入相应量的挥发油 ,搅拌一定时间 (从滴加完挥发油开始计时) ,然后置冰箱冷藏放置 24 h ,抽滤至干 ,用少量蒸馏水洗涤 ,40 °C 真空干燥 3 h ,即得白色疏松状包合物粉末 ,称重 ,用下式计算包合物收率;同时 ,取各包合物 10 g 精密称定 ,置 500 mL 烧瓶中 ,加水 300 mL 连接挥发油测定器 ,按《中国药典》2010 版(一部) 附录 XD 项下方法提取挥发油。放置 1 h 后 ,读取挥发油的体积 ,按包合物中实际包油含量 ,用下式计算即得油转移率。结果见表 5。油转移率(%) = 包合物中实际含油量 / mL / 投油量 / mL × 100% ,包合物收率(%) = 包合物质量(g) / ($\beta - CD$ + 挥发油) 质量(g) × 100% 。

1.2.2.3 方差分析 将正交试验结果进行方差分析 ,结果见

表 5 正交试验表及结果

试验号	$\beta - CD$ 油(A) / (g/mL)	$\beta - CD$ 水(B) / (g/g)	包合温度(C) / °C	搅拌时间(D) / h	油转移率 / %	包合物收率 / %	综合评分 / 分
1	1	1	1	1	64.5	71.6	0.773
2	1	2	2	2	66.2	75.8	0.802
3	1	3	3	3	74.3	72.3	0.855
4	2	1	2	3	81.7	74.0	0.920
5	2	2	3	1	83.6	76.9	0.946
6	2	3	1	2	78.0	78.9	0.908
7	3	1	3	2	81.9	85.3	0.962
8	3	2	1	3	86.6	83.3	0.993
9	3	3	2	1	79.9	77.5	0.918
k_1	2.430	2.655	2.674	2.637			
k_2	2.774	2.741	2.640	2.672	G = 8.077		
k_3	2.873	2.681	2.763	2.768	CT = 7.248 7		
R	0.147 7	0.028 7	0.041 0	0.043 7			

表 6。以挥发油转移率与包合物收率的综合评分为考察指

标 ,由表 5 中极差 R 值大小显示 ,各因素作用主次为 A > D >

C > B。对各因素进行直观分析 ,A 因素: $K_3 > K_2 > K_1$; B 因素: $K_2 > K_3 > K_1$; C 因素: $K_3 > K_1 > K_2$; D 因素: $K_3 > K_2 > K_1$ 。而表 6 方差分析结果表明: A 因素各水平之间差异具有显著性 ($P < 0.05$) ,B、C、D 因素各水平之间无显著性差异 ($P > 0.05$) ,故挥发油 β -CD 包含的最佳工艺为: A3B2C3D3 ,即挥发油与 β -CD 比例为 1:8 , β -CD 与水的比例为 1:20 ,包含温度为 40 ℃ 搅拌时间 2 h。

表 6 挥发油提取正交试验方差分析表

误差来源	SS _j	f	MS	F	P
A	0.036 00	2	0.018 00	28.125	<0.05
B	0.001 26	2	0.000 64	2.078	>0.05
C	0.002 65	2	0.001 33	2.375	>0.05
D	0.003 03	2	0.001 52		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$, $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$ 。

1.2.2.4 搅拌速度的考察 除上述正交试验考察的影响因素外 ,在挥发油包含过程中搅拌速度也是不可忽视的因素之一 ,为此笔者采取单因素试验 ,以挥发油转移率与包含物收率为指标 ,对其予以考察。结果见表 7。上述结果表明 ,搅拌速度对包含物收率影响不大 ,但对挥发油转移率的影响较为明显 ,其转速越大 ,挥发油转移率越高 ,而转速越大对设备的要求越高 ,故结合考虑 ,采用 1 000 r/min 的转速进行挥发油的包含较为合理。

1.2.2.5 包含工艺验证实验 精密量取挥发油 5 mL ,按优

表 7 搅拌速度考察结果

试验号	搅拌速度/(r/min)	挥发油转移率/%	包含物收率/%
1	700	78.8	79.2
2	1 000	84.6	80.1
3	1 300	85.2	79.5

选最佳包含工艺条件进行验证实验 ,结果测得包含物的收得率为 78.20% ,挥发油的转移率为 84.70%。结果表明 ,最佳工艺具有可行性。

2 讨 论

健脑益智胶囊处方中的石菖蒲、郁金均含有挥发油,《中国药典》(2010 年版一部)石菖蒲项下对挥发油的含量有明确要求 ,不得少于 1.0%;郁金药材中也主要含有挥发油 ,且挥发油均为两者的主要活性部位 ,因此 ,为了最大限度保留活性成分 ,对其挥发油的提取及包含工艺进行考察 ,确定其最佳工艺条件。

[参 考 文 献]

- [1] 柯雪梅,方永奇.石菖蒲挥发油对脑缺血-再灌注脑中氨基酸的影响[J].中国老年学杂志,2003,23(5):302
- [2] 唐洪梅,招荣,邓玉群,等.石菖蒲挥发油和水溶性成分对癫痫小鼠脑组织 SOD、LPO、NO 的影响[J].中国药师,2005,8(12):983
- [3] 李铮.郁金的现代研究及临床应用[J].甘肃科技纵横,2007,36(1):210

[收稿日期] 2013-02-05

鸡骨草胶囊的检测方法研究

赵海欣¹,袁步娟²,倪 萍²

(1. 江苏省建湖县人民医院,江苏 建湖 224700;2. 江苏省盐城药品检验所,江苏 盐城 224000)

[摘要] 目的 进一步完善鸡骨草胶囊质量标准控制方法。方法 采用 TLC 法对鸡骨草胶囊中人工牛黄、三七、枸杞子进行定性鉴别,应用 HPLC 法对方中白芍的成分芍药苷进行含量测定。结果 本品定性鉴别采用薄层色谱法,特征明显,专属性强;芍药苷在 0.110 4~0.551 8 μg ($R = 0.999\ 652\ 05$) 范围内呈良好的线性关系,平均回收率为 100.3% ,RSD 为 1.14% ($\leq 2\%$)。结论 该鉴别和含量测定方法准确可靠、专属性强、重复性好,作为药品标准的补充可有效控制鸡骨草胶囊的质量。

[关键词] 鸡骨草胶囊;TLC;HPLC;芍药苷;质量标准

[中图分类号] R284

[文献标识码] B

[文章编号] 1008-8849(2013)24-2712-05

鸡骨草胶囊具有清热解毒、利胆退黄、消炎止痛等功效 ,主治急慢性肝炎和胆囊炎湿热症。鸡骨草胶囊是文本玉林制药厂生产的纯中药制剂 ,原《卫生部药品标准》中药成方制剂第十八册仅列出了茵陈薄层色谱及胶囊剂的常规检查项。前人研究最多的是对栀子苷的定性定量测定^[1] ,而针对其君药之一鸡骨草定性鉴别及含量测定 ,李耿等^[2] 已经发表相关报道 ,徐成志等^[3] 对鸡骨草胶囊的多味臣药也做了质量标准研究 ,本研究旨在为鸡骨草胶囊的质量标准控制方法的进一步完善提供参考。

鸡骨草胶囊^[4] 是由鸡骨草、胆汁、牛黄、三七、茵陈、枸杞子、大枣等中药提取加工而成的中成药。人工牛黄是鸡骨草胶囊的臣药之一 ,为贝斯素、胆酸、猪去氧胆酸、胆红素、胆固醇、无机盐等配制而成 ,具有清热、解毒、祛痰、定惊之功效 ,用于热痰谵狂、神昏不语、小儿急热惊风、咽喉肿痛;外用治疗疔疽、口疮等。天然牛黄为牛胆汁或猪胆汁经人工提取制成的浅棕色或金黄色粉末 ,由于资源少 ,价格昂贵 ,国内大部分厂家在生产含有牛黄的中药制剂中 ,多采用人工牛黄代替天然牛黄入药。天然牛黄中不含猪去氧胆酸 ,并且天然牛黄胆酸