坤怡宁颗粒的制备工艺研究

王溶溶，陈丹菲，汤建成，潘建明(浙江省中药研究所，杭州 310023)

摘要：目的 研究坤怡宁颗粒的制备工艺。**方法** 以出膏率和芍药苷总量为指标，正交试验法优选水提条件；以颗粒吸湿性、流动性和成型性为指标，筛选颗粒最佳辅料与配比。**结果** 最佳提取工艺为药材加 10 倍量水，煎煮 2 次，每次 1.5 h；制备坤怡宁颗粒的最优处方组成为：1 份浸膏与 1 份辅料(乳糖：蔗糖粉：糊精=3：1：1)混合制粒。**结论** 该制备工艺合理、简便、实用，质量稳定。

关键词：坤怡宁颗粒；正交试验；工艺研究

中图分类号：R943.4；R944.27 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2011)09-0850-04

Study on the Preparation Technology of Kunyining Granule

WANG Rongrong, CHEN Danfei, TANG Jiancheng, PAN Jianming(*Zhejiang Institute of Chinese Materia Medica, Hangzhou 310023, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the preparation process of Kunyining granule. **METHODS** With the paste-forming rate and total content of paeoniflorin as the indexes, the optimal water-extraction condition was screened by orthogonal design. With hydroscopicity, fluidity and formability as the indexes, the appropriate ratio of the excipient and the formula were selected. **RESULTS** The optimum water-extraction condition was as follows: 10-fold water, decoction for 2 times and 1.5 hour for each time. The optimal ratio of the excipient and the formula for preparation of Kunyining granules were one proportions of the extract and one proportion of the excipient which consisted of lactose, sucrose powder and dextrin(3：1：1). **CONCLUSION** The technology is effective, scientific, reasonable, and practical.

KEY WORDS: Kunyining granule; orthogonal design; process research

围绝经期综合症是女性常见病，其发病机制复杂，中医认为本病是年龄增长肾气渐衰、精血不足、冲任亏虚、阴阳失衡所致，将其归属于“经断前后诸证”、“脏躁”、“郁证”等病的范畴。临床主要表现为潮热、盗汗、失眠、精神压抑、神经质、烦躁不安、感觉异常、肌肉痛、头痛、关节痛、皮肤干燥等症状。

坤怡宁颗粒系中药 6 类新药，已获国家食品药品监督管理局颁发的药物临床研究批件(批件号：2007L05109)，目前正在临床研究中。原方来自临床经验方，由地黄 10 g、石决明 8 g、合欢皮 8 g、赤芍 8 g、黄芪 10 g、淫羊藿 6 g、仙茅 10 g 7 味中药组成，日服用生药量为 60 g，具有滋肾养阴、平肝宁心之功效。根据本方中药材的化学成分和文献资料报道，确定其工艺路线为：药材加水提取后，采用高速离心法进行纯化，并通过沸腾制粒制成颗粒剂。本实验采用正交试验法对提取条件进行优化，以颗粒吸湿性、成型性、流动性为指标考察不同辅料配比对制剂成型工艺的影响。

1 仪器及试药

101-A 型数显式电热恒温烘箱(上海阳光仪器有限公司)；FL-5 沸腾制粒器(上海华韦制药器械有限公司)；高速管式离心机(上海市离心机械研究所)；JA2OO3X 型电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司)；PE Series 200 高效液相色谱仪(美国 Perkin Elmer 公司)；芍药苷对照品(中国药品生物制品检定所，批号：0736-200116，供含量测定用)；所用药材均购自安徽亳州新兴中药饮片有限公司。

2 方法与结果

2.1 药材提取条件的选择

2.1.1 实验设计 为了确定本方最佳煎煮条件，以出膏率(%)和芍药苷总量(mg)为指标，选用 3 因素 3 水平表即 $L_9(3^4)$表对煎煮次数(A)、煎煮时间(B)、加水量(C)3 个因素进行正交试验，各因素均确定为 3 个水平，见表 1。

2.1.2 正交试验样品制备及出膏率的测定 按处方量的比例称取 9 个试验号所用的药材 150 g，按表 2 的实验安排分别进行煎煮，所得药液合并，

作者简介：王溶溶，女，教授级高工 Tel: (0571)85241072 E-mail: wrr_107@hzcnc.com

表 1 因素水平表

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A 煎煮次数/次	B 煎煮时间/h	C 加水量/倍
1	1	1.0	8
2	2	1.5	10
3	3	2.0	12

滤过，浓缩至一定体积 V，分别精密吸取 10 mL 于恒重后的蒸发皿中，然后按中国药典 2010 年版一部附录[1]中的浸出物测定法进行测定，将其水浴蒸干后，置于同一恒温箱中，以 105 ℃干燥 3 h，取出后置干燥器内冷却 30 min，分别精密称重，按下述公式计算出膏率，试验结果见表 2。出膏率/%= $W\times V/(10\times150)\times100\%$，$W$ 为所称浸膏净重(g)，V 为药液总体积(mL)，10 为所吸取药液总体积(mL)，150 为煎煮所用药材总量(g)。

2.1.3 正交试验样品中芍药苷含量的测定

2.1.3.1 对照品溶液的制备 精密称取真空干燥至恒重的芍药苷对照品适量，加甲醇溶解，制成含芍药苷 50 μg·mL^{-1} 的溶液，作为对照品溶液。

2.1.3.2 供试品溶液的制备 取正交试验样品各约 1.0 mL，分别精密称定，置 25 mL 量瓶中，加甲醇至刻度，超声提取 20 min，取出，放冷，摇匀，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，即得供试品溶液。

2.1.3.3 测定波长的确定 取芍药苷对照品适量，加甲醇溶解，置紫外可见分光光度仪中，在波长 200~400 nm 之间扫描，结果表明芍药苷在 230 nm 处有最大吸收。因此，将测定波长定为 230 nm。

2.1.3.4 色谱条件 色谱柱：Dikma Diamonsil C_{18} 柱(250 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相：乙腈-0.01%磷酸溶液(15∶85)；流速：1 mL·min^{-1}；检测波长：230 nm；进样量：20 μL。理论板数按芍药苷计不低于 3 000。

2.1.3.5 线性范围的考察 精密称取芍药苷对照品适量，加甲醇溶解分别制成 0.015 4，0.030 8，0.061 6，0.092 4，0.123 2，0.154 0，0.184 8 mg·mL^{-1} 的对照品溶液，分别进样 20 μL，测定峰面积，以进样量为横坐标(X)，以峰面积为纵坐标(Y)，求得回归方程为 Y=939 747X+43424，r=0.999 9，结果表明芍药苷在 0.308~3.696 μg 内呈良好的线性关系。

2.1.3.6 仪器精密度试验 取同一对照品溶液重复进样测定 5 次，按“2.1.3.4”项下色谱条件测定色谱峰面积，RSD=0.74%，结果表明仪器精密度良好。

2.1.3.7 稳定性试验 取“2.1.3.2”项下的供试品溶液，分别于放置 0，2，4，8，12，24 h 后，注入液相色谱仪，测定色谱峰面积，RSD=0.97%，结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.1.3.8 重复性试验 取正交试验样品，按“2.1.3.2”项下方法制备 6 份供试品溶液，分别测定色谱峰面积，峰面积 RSD=1.26%，结果表明本法重复性良好。

2.1.3.9 回收率试验 精密称取一已知含量的正交试验样品，取 6 份，置 25 mL 量瓶中，分别添加浓度为 0.81 mg·mL^{-1} 的对照品溶液 1 mL，按“2.1.3.2”项下方法处理，进样测定，计算得平均回收率为 99.4%，RSD=2.07%。

2.1.3.10 样品含量测定 取 1~9 号正交试验样品，按“2.1.3.2”项下方法制备样品溶液，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，按“2.1.3.4”项下色谱条件测定色谱峰面积，计算样品中芍药苷总量，结果见表 2。

2.1.4 方差分析 将表 2 的正交试验结果进行方差分析，结果见表 3。

2.1.5 结果分析 对表 2 中的两个考察指标出膏率(%)和芍药苷总量(mg)采用相同的权重(1∶1)进行综合评分，再对 Ⅰj、Ⅱj、Ⅲj 值进行直观分析，因素 $A_{Ⅲj}>A_{Ⅱj}>A_{Ⅰj}$，$B_{Ⅲj}>B_{Ⅱj}>B_{Ⅰj}$，$C_{Ⅲj}>C_{Ⅱj}>C_{Ⅰj}$，最佳的煎煮条件应该是 $A_3B_3C_3$，比较 R 值可知，影响程度 A>C>B。表 3 的方差分析结果表明：$F_A>F_{1-0.01}(2，2)$，因素 A 的水平变化对实验结果有极显著性影响；$F_{1-0.01}(2，2)>F_C>F_{1-0.05}(2，2)$，因素 C 的水平变化结实验结果有显著性影响；$F_B<F_{1-0.10}(2，2)$，因素 B 的水平变化对实验结果无影响。$A_1$、$A_2$、$A_3$ 值比较，A_1 与 A_2、A_3 之间存在显著差异，而 A_3 值仅略高于 A_2 值；C_1、C_2、C_3 值比较，C_1 与 C_2、C_3 之间存在显著差异，而 C_3 值略高于 C_2 值，不存在显著差异；从省时节能、降低成本的角度考虑选择，则提取工艺的最佳方案为 $A_2B_2C_2$，即：药材加水煎煮 2 次，每次 1.5 h，加水 10 倍量，可获得较好的煎煮效果。

2.1.6 正交验证试验 按处方比例称取实验药材 3 份，根据优选出的煎煮条件进行提取，分别测定

表 2 正交试验统计结果及极差分析结果

Tab 2 Results of orthogonal experiment and its range analysis

试验号	A	空白	B	C	试验结果		综合评分
					出膏率/%	芍药苷总量/mg	
1	1	1	1	1	11.8	334.33	289.04
2	1	2	2	2	14.6	397.69	349.43
3	1	3	3	3	16.2	402.91	368.04
4	2	1	2	3	24.1	487.38	490.04
5	2	2	3	1	20.6	428.21	424.85
6	2	3	1	2	22.1	452.69	452.35
7	3	1	3	2	25.1	486.45	499.55
8	3	2	1	3	23.8	465.47	475.83
9	3	3	2	1	22.6	427.30	444.30
Ⅰj	1 006.51	1 278.63	1 217.22	1 158.19			
Ⅱj	1 367.24	1 250.11	1 283.77	1 301.33			
Ⅲj	1 419.68	1 264.69	1 292.44	1 333.91			
Rj	1 632 632.97	1 599 036.83	1 600 030.36	1 604 726.58			

表 3 正交试验的方差分析

Tab 3 Variance analysis of orthogonal experiment

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	显著性
A	33 731.73	2	16 865.86	248.8	**
B	1 129.12	2	564.56	8.3	
C	5 825.34	2	2 912.67	43.0	*
误差	135.59	2	67.80		

注：$F_{1-0.01}(2, 2)=99.0$；$F_{1-0.05}(2, 2)=19.0$；$F_{1-0.10}(2, 2)=9.0$

Note: $F_{1-0.01}(2, 2)=99.0$; $F_{1-0.05}(2, 2)=19.0$; $F_{1-0.10}(2, 2)=9.0$

样品中的出膏率(%)和芍药苷总量(mg)，3 份样品的平均出膏率为 23.85%(RSD=0.37%)，平均芍药苷总量为 475.1 mg(RSD=0.61%)。结果表明，按正交试验优选出的煎煮条件切实可行。

2.2 高速离心工艺研究

按处方比例称取药材按优选出的最佳水提条件提取，合并滤液，滤过，将药液平均分成 4 份，分别为样品 1，2，3，4，样品 1 直接测定其固形物含量和芍药苷总量，样品 2，3，4 分别浓缩至相对密度 1.01~1.02、1.02~1.03、1.03~1.04(均为 65 ℃时测定)，高速离心(转速 10 000 $r\cdot min^{-1}$；离心直径 10 cm)，测定其固形物含量和芍药苷总量，结果见表 4。由表 4 可见，样品 2，3，4 经过高速离心后，相对于样品 1 来说固形物含量均有一定幅度的降低；芍药苷总量分别下降 6.9%，10.0%，12.6%；故在本产品的工艺中，选择将水煎液浓缩至相对密度 1.01~1.02(65 ℃测定)后，再进行高速离心的处理方式。

表 4 高速离心试验结果

Tab 4 Results of high-speed centrifuge test

样品	固形物含量/%	芍药苷总量/mg
1	24.34	1 141.6
2	16.53	1 062.2
3	16.21	1 027.0
4	15.66	997.2

2.3 制剂成型工艺研究

根据本方日服用量的要求及固形物含量情况，经预试验，辅料用量以颗粒量的 50%(浸膏：辅料=1：1)为宜。按表 5 中的不同辅料配比，将辅料置沸腾制器内制粒，总气源进口压力 760 MPa，喷雾压力 0.3 MPa，风门压力 0.03 MPa，进风温度 70 ℃，出口温度 40 ℃，沸腾负压–2.4 kPa，振摇间隙时间 25 s，振摇次数 4 次，物料温度 45 ℃，物料密度 1.20。药液全部喷入后，继续沸腾干燥一定时间，得复方中药颗粒剂。选用乳糖、糊精、可溶性淀粉、蔗糖粉、葡萄糖作为辅料，研究不同辅料配比制成颗粒的成型性、流动性和吸湿性，并考察其颗粒溶化性和口味，结果见表 5。由表 5 可知，葡萄糖不适合用于沸腾干燥制粒；随着乳糖和糊精在辅料配比中的比例增加，颗粒的成型性、流动性、吸湿性也随着得到

中国现代应用药学 http://www.chinjmap.com

改善。根据实验结果选用乳糖：蔗糖粉：糊精 =3：1：1 的配比。

表 5 不同处方的辅料品种、配比及所制颗粒的性质

Tab 5 Variety of different materials and proportion of prescription and the nature of particles

处方	辅料	成型性/%	流动性/°	吸湿性/%	溶化性	口味
1	乳糖-可溶性淀粉(1：1)	82.1	36.5	7.92	有未溶解物	较差
2	乳糖-蔗糖粉(2：1)	90.5	35.8	7.26	好	好
3	乳糖-蔗糖粉-糊精(2：1：2)	95.3	33.2	6.98	较好	较好
4	乳糖-蔗糖粉-糊精(3：1：1)	97.2	32.1	6.23	好	好
5	乳糖-葡萄糖(2：1)	不能制粒	–	–	–	–

3 讨论

在进行水提方法的考察时，优选出的最佳提取工艺为 10 倍量，水煎煮 2 次，每次 1.5 h，由于加水煎煮在提取出方中药物有效成分的同时，也提取出不少淀粉、粘液质等无效成分，为更好地保留水提部分的有效成分，故在工艺中采用高速离心法来除去药液中的杂质。

沸腾制粒时药液的进料速度和喷雾压力是决定颗粒成型的重要因素。在实际生产操作过程中，应根据制粒情况、温度和沸腾状态的变化进行调节。进料速度随着喷入药液总量和生成颗粒量的增加而逐渐降低；喷雾压力越大，喷出的液滴越小，反之则越大。液滴过小，不易形成颗粒；液滴太大，不易喷洒均匀，易结块。经试验，选择喷雾压力为 0.3 MPa 时，易于颗粒的成型。

REFERENCES

[1] Ch.P(2010)Vol Ⅰ(中国药典 2010 年版. 一部) [S]. 2005: Appendix ⅩA.

收稿日期：2010-08-19

http://www.cnjmap.com