

利尿通淋胶囊制备工艺研究*

肖庆青^{1,2} 严兆华^{1#}

(1 南昌大学化学学院 江西南昌 330031; 2 江西省医药学校 南昌 330200)

摘要:目的:优化利尿通淋胶囊的制剂工艺。方法:采用双因素考察和正交试验相结合的方法,以绿原酸、大黄素的转移率为指标考察水煎煮工艺,同时以颗粒的流动性、吸湿性为指标,考察制剂处方的优劣。结果:采用第一次加 7 倍量水,第二次加 6 倍量水,分别煎煮 2 h 为优,成型处方以处方四为优。结论:本优化工艺可作为利尿通淋胶囊的制剂工艺。

关键词:利尿通淋胶囊;制剂工艺;绿原酸;大黄素

中图分类号:R944.5

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.05.050

利尿通淋胶囊的处方来源于民间验方,用于治疗中医证型中的湿热瘀滞、热毒内结型各种淋症,在民间运用已有二十余年,屡获良效。为避免原始汤药煎煮麻烦、携带不便、量大难喝、质量难控等不足,在保证与原汤剂基本工艺一致的前提下,采用水煎煮工艺将药材经提取后制成胶囊剂,显著减少了非药用成分的摄入,方便患者服用。现报道如下:

1 仪器与试药

1.1 主要仪器 Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),AG-135 电子天平(梅特勒-托利多公司),Simplicity TM 个人型超纯水系统(Millipore 公司)。

1.2 试药 绿原酸对照品(批号:110753-200413,含量测定用,购于中国药品生物制品检定所),大黄素对照品(批号:110756-200110,含量测定用,购于中国药品生物制品检定所),乙腈、甲醇均为色谱纯,其他试剂均为分析纯。金银花、车前草、萆薢、大黄、茯苓、白花蛇舌草、川牛膝药材均购于江西天齐堂中药饮片有限公司,经检验均符合药典标准要求。

2 实验方法及结果

2.1 水煎工艺正交试验 水煎工艺主要影响因素有加水量(药材倍数)、煎煮次数、煎煮时间,以正交表 L₉(3⁴)优化水提工艺。见表 1。

表 1 水煎煮工艺因素水平表				
因素 水平	A 水用量(倍)	B 煎煮时间(h)	C 煎煮次数(次)	D
1	4	1.0	1	-
2	6	2.0	2	-
3	8	3.0	3	-

2.2 各提取液中绿原酸的测定^[1]

2.2.1 色谱条件与系统适应性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈-0.4%磷酸溶液(12:88)为流动相;检测波长为 327 nm。

2.2.2 对照品溶液的制备 取绿原酸对照品适量,加 50%甲醇制成每 ml 含 39.88 μg 的对照品溶液。

2.2.3 金银花药材供试品溶液的制备 按中国药典 2010 年版一部“金银花”药材含量测定项下方法测定绿原酸含量。

2.2.4 供试品溶液制备 分别精密吸取各提取液约相当于 0.2 g 金银花药材的水煎液于 25 ml 量瓶中,缓缓加乙醇至刻度,摇匀,滤过,以 80%乙醇洗涤容器,合并入滤液,蒸干,残渣加 50%甲醇溶解并定容至 25 ml,摇匀,滤过,取续滤液通过微孔滤膜(0.45 μm),即得。

2.2.5 测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μl,注入液相色谱仪,测定,计算结果。见表 2。

表 2 水提取工艺正交试验结果						
因素 样号	A 水用量	B 煎煮时间	C 煎煮次数	D	试验结果	
					绿原酸转移率(%)	大黄素转移率(%)
1	1	1	1	1	19.54	17.53
2	1	2	2	2	30.29	29.82
3	1	3	3	3	29.67	24.02
4	2	1	2	3	31.28	28.59
5	2	2	3	1	39.26	32.09
6	2	3	1	2	35.96	35.89
7	3	1	3	2	30.94	27.90
8	3	2	1	3	31.52	38.36
9	3	3	2	1	34.58	33.98
绿原酸	K1	79.50	81.76	87.02	Σ yi=283.04 CT=8901.294	
	K2	106.50	101.07	96.15		
	K3	97.04	100.21	99.87		
	R	27.00	19.31	12.85		
大黄素	K1	71.37	74.02	91.78	Σ yi=268.18 CT=7991.168	
	K2	96.57	100.27	92.39		
	K3	100.24	93.89	84.01		
	R	28.87	26.25	8.38		

* 基金项目:江西省卫生厅中医药科研计划课题(编号:2013A118)

通讯作者:严兆华, E-mail: 4222765@qq.com

2.3 各提取液中大黄素的测定^[2-3]

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以甲醇-0.1%磷酸溶液(85:15)为流动相;检测波长为 254 nm。

2.3.2 对照品溶液的制备 取大黄素对照品适量,加甲醇制成每 ml 含 50.40 μg 的对照品溶液。

2.3.3 大黄药材供试品溶液的制备 按中国药典 2010 年版一部“大黄”药材含量测定项下方法测定大黄素含量。

2.3.4 供试品溶液制备 取备用的提取液,分别精密吸取 2 ml 于烧瓶中,再精密加入氯仿 25 ml,硫酸溶液(2.5 mol/L)2 ml,称定各组重量,加热回流 2 h,放冷至室温,再次称重,以氯仿补足减失重量,摇匀,静置,分取氯仿层并精密吸取 10 ml,蒸干,残渣加甲醇溶解并定容至 50 ml,摇匀,滤过,取续滤液通过微孔滤膜(0.45μm),即得。

2.3.5 测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μl,注入液相色谱仪,测定,计算结果。见表 2。

2.4 结果分析

2.4.1 绿原酸方差分析结果 因素 A、B 对绿原酸的提取有显著影响($P<0.05$),其他因素均无显著性差异($P>0.05$),最优方案为 A₃B₃C₀。另结合表 2 中 K 值,因素 C 提取二次、三次的绿原酸含量相近,因此,在保证提取率的条件下,考虑降低成本、缩短周期等因素,以 A₂B₂C₂ 为优。即加 6 倍量水煎煮 2 次,2 h/ 次。见表 3。

表 3 绿原酸含量方差分析表					
误差来源	SS	F	S	F 值	P
A	125.13	2	62.56	29.9	<0.05
B	79.34	2	39.67	19.0	<0.05
C	29.15	2	14.57	7.0	>0.05
D(误差)	4.18	2	2.09		

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

2.4.2 大黄素方差分析结果 因素 A 对大黄素的提取有显著影响 ($P<0.1$), B、C 因素均无显著性差异 ($P>0.1$), 最优方案为 A₃B₀C₀。另结合表 2 中 K 值, 因素 B 提取 2 h 与 3 h, 因素 C 提取二次与三次的大黄素含量相近, 因此, 在保证提取率的前提下, 考虑降低成本、缩短周期等因素, 以 A₂B₂C₂ 为优。即加 6 倍量水煎煮 2 次, 2 h/ 次。见表 4。

表 4 大黄素含量方差分析表					
误差来源	SS	F	S	F 值	P
A	164.67	2	82.33	9.2	<0.1
B	124.95	2	62.48	7.0	<0.1
C	14.55	2	7.28	0.8	>0.1
D(误差)	17.94	2	8.97		

注: F_{0.1}(2, 2)=9.0, F_{0.05}(2, 2)=19.0。

2.4.3 水煎煮工艺确立 综合绿原酸与大黄素正交试验结果, 均以加 6 倍量水煎煮 2 次, 2 h/ 次为优, 但考虑第一次煎煮时, 药材会吸收部分水分, 故拟定为药材加水煎煮二次, 第一次加 7 倍量水煎煮 2 h, 第二次加水 6 倍量煎煮 2 h。

3 成型处方的筛选

由于粉末的流动性和引湿性, 会直接影响产品装量的准确性和稳定性, 进而影响产品质量, 并且考虑到单用淀粉为辅料, 用量较大, 患者服用不便, 故实验中对微粉硅胶、羧甲基淀粉钠等辅料进行了比较; 采用休止角-漏斗法^[4]、吸湿率测定法^[5](使用相对湿度 57.70% 的 NaBr 饱和溶液) 为评价方法, 对不同制剂处方进行了流动性和吸湿性考察。结果显示, 以处方四、五效果较好, 但综合考虑微粉硅胶价格较贵, 制剂成本增加, 因此, 采用取干浸膏粉, 加入其重量 20% 的淀粉、10% 的微粉硅胶和 5% 的羧甲基淀粉钠, 混匀, 制粒, 干燥, 填充胶囊。见表 5。

表 5 制剂处方筛选结果					
处方	处方一	处方二	处方三	处方四	处方五
干膏量(g)	100	100	100	100	100
淀粉(g)	35	30	25	20	15
微粉硅胶(g)	-	5	5	10	15
羧甲基淀粉钠(g)	-	-	5	5	5
休止角(°)	46.6	43.1	40.5	34.1	35.2
吸湿率(%)	11.16	10.82	10.58	10.13	10.28

4 讨论

利尿通淋方中君药金银花化学成分主要为有机酸、挥发油、黄酮类和微量元素等, 有机酸类被认为是金银花清热解毒的药理基础物质^[6], 余良武等^[7-8]通过临床研究发现, 中药重用金银花治疗慢性前列腺炎效果理想。方中臣药大黄有清热泻火、逐瘀通经功效, 大黄的主要活性成分是蒽醌类成分, 其泻下、抗炎、抗菌等作用均与蒽醌类成分密不可分^[9]。因此, 采用绿原酸和大黄素含量作为双重指标评价提取工艺的优劣, 较用其中的一种更科学、合理。

目前, 微粉硅胶是一种较新型的药用辅料, 具有粒径小、比表面积大、流动性好、吸水性强等特点^[10], 其在制剂中, 常用作稀释剂、填充剂、助流剂、抗黏附剂和崩解剂。在常用助流剂中, 它的效果是最好的, 能很好地均匀分布, 改善颗粒的填充状态是它的优势; 并且其能阻止物料流动性下降, 并不受湿度的影响。王秀良等^[10-11]研究发现, 在中药提取物中加入少量的微粉硅胶, 可降低提取物间的内聚力, 克服黏性, 既可改善颗粒的吸湿性, 又能较好地克服制粒时易结块、粘附、搅拌不均和阻塞筛网等缺点。本制剂采用水煎煮工艺提取, 所得浸膏吸湿性较强, 且粘性

大,无法单独制粒,而单一使用淀粉为辅料则用量较大,而加入一定量微粉硅胶后,不仅在很大程度上降低了辅料的使用总量,并且使颗粒的制粒情况、流动性和吸湿性获得明显改善,因此,选用微粉硅胶作为辅料之一对本制剂的成型工艺很有必要。

参考文献

[1]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,2010.205
[2]刘云娣,李得堂,任结梅,等.紫外分光光度法测定大承气冲剂中大黄总蒽醌的含量[J].中医药导报,2010,16(7):108-110
[3]李敏,刘渝,李丽霞.大黄配方颗粒总蒽醌含量测定的方法学研究[J].成都中医药大学学报,2006,29(1):47-50

[4]平其能.现代药剂学[M].北京:中国医药科技出版社,1998.352
[5]邹家立.药剂学[M].北京:中国医药科技出版社,1996.393
[6]刘颖,彭小小,朱莎莎,等.HQT 基因在忍冬不同器官中的相对表达量研究[J].中药材,2012,35(7):1032-1036
[7]余良武,彭洁.重用金银花治疗慢性前列腺炎的临床研究[J].当代医学,2011,17(1):153-154
[8]韦克彪.重用金银花治疗慢性前列腺炎的临床效果分析[J].大家健康(学术版),2013,7(10):55-56
[9]杨柳,许舜军.大黄蒽醌类成分在提取过程中的量变规律[J].中国医院药学杂志,2007,27(7):908-910
[10]张定堃,韩丽,秦春风,等.微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及其促进元胡止痛分散片崩解的原理研究[J].中草药,2012,43(12):2372-2376
[11]王秀良,向大雄,赵绪元.不同赋形剂及配方对中药喷雾干燥浸膏粉制粒的影响[J].中成药,2002,24(2):90-92
(收稿日期:2015-02-16)

2012~2013 年南昌大学第一附属医院
中药注射剂使用情况分析

郑海南 罗青萍

(南昌大学第一附属医院药剂科 江西南昌 330006)

摘要:目的:了解南昌大学第一附属医院中药注射剂的使用情况,促进临床合理用药。方法:采用 Microsoft Excel 表,对我院 2012~2013 年各类中药注射剂的销售金额及用量进行统计;另对各类药品的用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)进行分析。结果:2 年中,我院中药注射剂的总销售金额逐年增加,品种数量稳定,心脑血管类、抗肿瘤类、补益类药品的使用频率及用药金额都占主体地位。结论:我院中药注射剂用药基本合理,但是还存在着超剂量用药、滥用药的现象,还需加强中药注射剂的管理。

关键词:中药注射剂;销售金额;用药频度;日均费用

中图分类号:R969.3 文献标识码:B doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.05.051

中药注射剂(TCMD)是在中医药理论指导下,在传统中药水煎剂的基础上采用现代科学技术与方法,从中药、天然药物的单方或复方中提取有效物质制成的无菌制剂。中药注射剂既有生物利用度高、起效快的特点,也有不良反应(ADR)发生率高的缺点,在所有中药剂型引起的 ADR 中占 60%~70%^[1]。为了使中药注射剂在我院临床的使用更具合理,本文对我院 2012~2013 年中药注射剂的应用情况进行分析。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 资料来源 所用资料均来自我院药库管理系统中记录中药注射剂的出库数,包括药品名称、规格、数量、零售价、销售金额等;中药注射剂以国药准字 Z 为界定中药注射剂的依据。

1.2 方法 采用世界卫生组织(WTO)推荐的限定日剂量(Defined daily does,DDD)和药品金额作为

计量单位进行分析。利用 Microsoft Excel 表,对 2012~2013 年各年度各类中药注射剂的销售金额进行统计,并对销售金额、用药频率(DDDs)及日均费用(DDC)进行排序。各药品 DDD 参照《中国药典》(2010 年版)、《新编药理学》(17 版)及药品说明书确定。DDDs 可反映不同年度的用药动态和用药结构。DDDs= 药品的年销售数量 / 该药品的 DDD 值,某药的 DDDs 大,说明用药频度高、用药强度大,对该药的选择倾向性大。DDC 代表药品的总价格水平,表示患者应用该药的平均日费用,DDC 越大,表示患者的经济负担越重。DDC= 该药品的年销售总金额(元) / 该药品的 DDDs 值。

2 结果

2.1 2012~2013 年 TCMI 的品种及销售金额比较见表 1。

表 1 2012~2013 年 TCMI 的品种及销售金额比较						
年度	药品销售总金额(元)	增长率(%)	TCMI 品种(个)	TCMI 销售总金额(元)	增长率(%)	比例(%)
2012 年	687 949 972.57	-	11	18 782 444.20	-	2.73
2013 年	840 903 372.67	22.23	12	25 857 601.66	37.67	3.07

2.2 2012~2013 年各类 TCMI 销售情况比较 见表 2。