

感冒灵颗粒水提和醇沉工艺研究

为研究感冒灵颗粒理想的水提、醇沉工艺——本文采用单因素实验，以蒙花苷提取率为评价指标，水提条件设置为煎煮2次、每次2h；以蒙花苷转移率和干浸膏得率为评价指标，醇沉条件设置为初始乙醇浓度95%、终点乙醇含量63%、醇沉时间48h。由此筛选出理想的加水量和初膏密度，以及工艺条件。最终确定感冒灵颗粒水提工艺一煎、二煎的理想加水量分别为8倍、7倍；醇沉工艺优选初膏密度为1.10。

文 / 景廷杰 李磊 张强 于淼

1 绪论

1.1 感冒灵颗粒及其处方

感冒灵颗粒具有解热镇痛的作用，临床用于治疗感冒引起的头痛、发热、鼻塞、流涕、咽痛等。其处方主要包括三叉苦491g、金盏银盘327g、野菊花246g、岗梅736g、咖啡因0.4g、对乙酰氨基酚20g、马来酸氯苯那敏0.4g、薄荷素油0.2ml^[1]。

1.2 研究目的及方法

目前关于感冒灵颗粒水提和醇沉过程的研究已经很全面，但大多仅限于理论研究。在实际生产中，药厂需要严格遵守药典和药品标准，有些参数都有明确的标准规定，本文基于此基础，采用单因素实验对感冒灵颗粒生产的水提和醇沉工艺进行了优选。

实验通过固定煎煮次数和煎煮时间，从三种加水量组合中选

出了理想的组合；通过固定初始乙醇浓度、终点乙醇含量和醇沉时间，从三种初膏密度中选出理想初膏密度，从而优化了水提和醇沉工艺，为生产提供了实验依据。

2 感冒灵水提工艺研究

2.1 实验设备及材料

仪器：Waters e2695-2489UV 高效液相色谱仪、色谱柱 ZORBAX SB-C18 (4.6 mm × 250 mm 5 μm)、TDZ5-WS 低速自动平衡离心机、FK224 分析天平 (d=0.0001 g)、0.45 μm 水系微孔滤膜等。

试剂：蒙花苷对照品溶液（由仲景宛西制药有限公司质控部提供）、乙腈、超纯水。

药材：三叉苦（产自安徽亳州）、金盏银盘（产自安徽亳州）、野菊花（产自湖北孝感）、岗梅（产自广东肇庆）。实验所需药材均由仲景宛西制药有限公司提供，经公司质控部鉴别，了解所用三叉

苦为芸香科植物三叉苦的根及茎，金盏银盘为菊科植物金盏银盘的干燥全草，野菊花为菊科植物野菊的干燥头状花序，岗梅为冬青科植物梅叶冬青的根及茎，药材中的蒙花苷含量为13.79 mg/g。

2.2 蒙花苷含量测定方法及方法学考察^[2]

2.2.1 感冒灵水提液的制备

按处方量的1/10（即180g）分别称取4种药材，加水煎煮2次，分别加8倍、7倍量水，每次煎煮2h，过滤，合并滤液，即得感冒灵水提液。

2.2.2 对照品及供试品溶液的制备

对照品溶液的制备：精密称取蒙花苷对照品3.5mg置于25ml容量瓶中，加入甲醇溶解并定容，摇匀，即得对照品溶液。

供试品溶液的制备：取上述感冒灵水提液80ml置于离心管内，在5000r下离心10min后即得供试品溶液（本实验供试品溶液由

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220557

本文作者均就职于仲景宛西制药股份有限公司。

仲景宛西制药有限公司质控部提供, 已知浓度为 0.1419 mg/ml)。

测定方法: 将蒙花苷对照品和供试品溶液按照顺序置于高效液相色谱仪, 记录编号, 设置进样量为 10 μl, 照高效液相色谱法进行测定, 按外标法进行计算, 即得蒙花苷含量。

2.2.3 色谱条件

流动相为乙腈 - 水 (21 : 79), 检测波长为 334 nm, 柱温为 30℃, 流速为 1.0 ml · min⁻¹, 进样量为 10 μl^[3]。蒙花苷对照品和供试品溶液的 HPLC 图谱, 如图 1 和图 2 所示。

2.2.4 线性关系考察

精密吸取对照品溶液 1 μl、5 μl、8 μl、10 μl、15 μl、20 μl, 然后进样, 测定峰面积。横坐标、纵坐标分别为对照品进样量 (X, μg) 和峰面积 (Y), 可得回归方程 Y=899164X - 9973.8, R²=0.9993, 结果表明, 线性关系

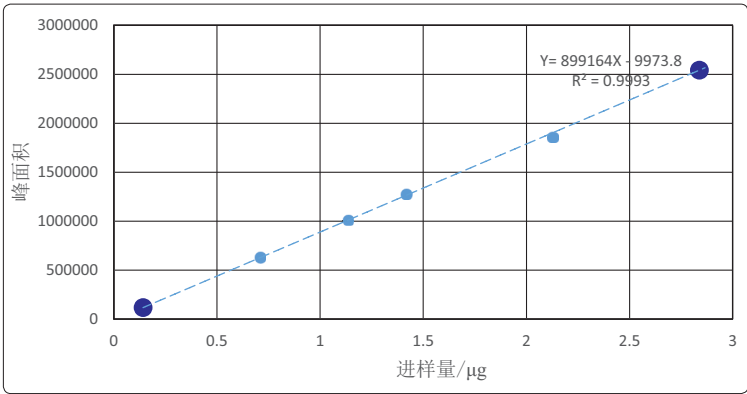


图 3 线性关系图

良好。

2.2.5 精密度试验

设置连续进样 6 次, 进样量为 5 μl, 记录峰面积, 如表 1 所示。可计算出蒙花苷峰面积 RSD (相对标准偏差) 值为 0.73%。表明在该色谱条件下, 该测定方法精密度良好。

2.2.6 稳定性试验

取供试品溶液, 分别在制备后的 0、2 h、4 h、6 h、8 h 进样, 进样量为 10 μl, 得蒙花苷峰面

积, 如表 2 所示, 计算 RSD 值为 1.51%。表明供试品溶液在室温下放置 8 h 仍能保持稳定。

2.2.7 重复性试验

取感冒灵水提液, 平行制备 6 份供试品溶液, 进样量为 10 μl, 记录峰面积, 如表 3 所示, 计算 RSD 值为 0.61%。表明在该色谱条件下, 该定量方法的重复性良好。

2.3 水提工艺研究理论基础

2.3.1 计算公式

供试品溶液的浓度 = $\frac{\text{供试品的峰面积} \times \text{对照品溶液的浓度}}{\text{对照品的峰面积}}$ 2-1

蒙花苷提取率 = $\frac{\text{水提液中蒙花苷总量}}{\text{药材中蒙花苷总量}} \times 100\%$ 2-2

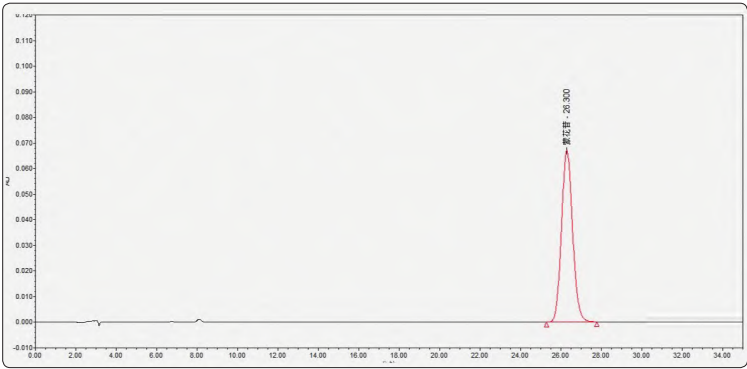


图 1 蒙花苷对照品 HPLC 图谱

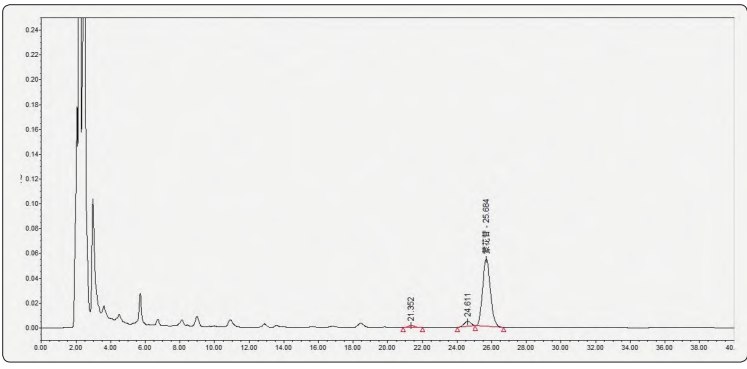


图 2 供试品 HPLC 图谱

表 1 精密度试验数据

次数	峰面积
1	633 139
2	638 560
3	626 761
4	636 053
5	639 208
6	637 157

表 2 稳定性试验数据

时间/h	峰面积
0	1 779 539
2	1 749 676
4	1 723 656
6	1 720 667
8	1 718 565

表 3 重复性试验数据

次数	峰面积
1	1 776 691
2	1 759 581
3	1 790 198
4	1 784 795
5	1 781 193
6	1 771 288

2.3.2 单因素实验

本实验单因素的变量为加水量, 每次实验保持煎煮 2 次和煎煮 2 h 的条件固定不变, 以蒙花苷提取率为指标研究水提工艺。根据大生产数据, 目前加水量共有 3 种组合: 10 倍水 + 8 倍水、8 倍水 + 7 倍水、5 倍水 + 3 倍水。本实验会通过测定 3 种加水量的水提液样品峰面积, 计算出蒙花苷含量和提取率, 从而优选出理想加水量组合。

2.4 实验方法

2.4.1 感冒灵水提液供试品的制备

按处方量的 1/10 (共 180 g) 称取 3 份感冒灵颗粒药材, 均加水煎煮 2 次, 每次煎煮 2 h。一份加 10 倍水 + 8 倍水、一份加 8 倍水 + 7 倍水、一份加 5 倍水 + 3 倍水。需要注意的是, 由于药材具有吸水性, 因此每煎 1 h 后需要补充水量至初始水平。煎煮 2 次后, 合并煎液, 过滤, 得水提液, 测量滤液体积并记录。取 80 ml 水提液置于离心管内 (平衡放置, 装量差异小于 0.5 g), 将离心机程序设置为 “5000 r, 10 min”, 进行离心, 取上清液, 编号, 即得供试品溶液。

2.4.2 蒙花苷含量的测定

分别吸取 3 种供试品溶液, 经 0.45 μm 水系微孔滤膜滤过, 注入样品瓶中, 每瓶收集约 1.5 ml 滤液, 加盖, 贴好标签, 进行测定。

2.5 实验结果

测定结果如表 4 所示。已知蒙花苷对照品溶液浓度为

0.1419 mg/ml, 由 2.2.4 中所得回归方程, 可知在进样量为 10 μl 时对照品的峰面积约为 1 265 940, 根据公式 2-1, 可求得各供试品溶液 (亦即水提液) 的浓度, 由此可得到水提液中蒙花苷的含量; 再根据公式 2-2, 计算可求得蒙花苷提取率, 计算结果如图 4 所示。

由图 4 可知, 在一定条件下以蒙花苷提取率为指标, 提取效果按加水量可排序为: 8 倍水 + 7 倍水 > 10 倍水 + 8 倍水 > 5 倍水 + 3 倍水。

3 感冒灵醇沉工艺研究

3.2 醇沉工艺理论基础

3.2.1 单因素试验

本实验单因素变量为初膏密度, 评价指标为蒙花苷保留率和干浸膏得率, 每次实验保持初始乙醇浓度为 95%, 终点乙醇含量为 63%, 醇沉时间为 48 h 的条件固定不变。根据大生产数据, 目前常用的初膏相对密度有 1.05、1.10、1.15 这 3 种, 测定各初膏密度下的峰面积, 计算蒙花苷含量; 再根据初膏质量和醇沉上清液体积计算出干浸膏得率, 综合两方面因素优选出理想初膏密度, 计算相关公式如 3-1、3-2、3-3、3-4 所示。

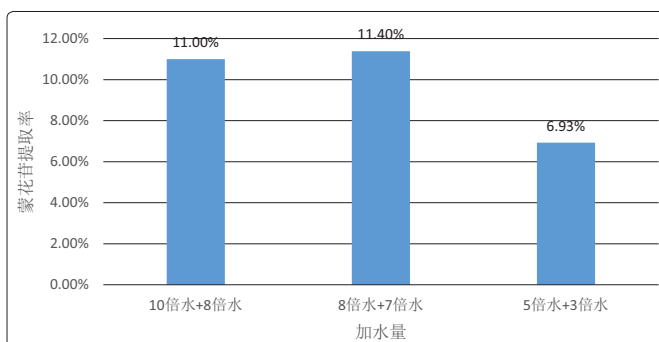


图 4 蒙花苷提取率

3.3 实验方法

3.3.1 感冒灵水提液的制备

按处方量称取药材 1800 g, 加水煎煮 2 次, 分别加 8 倍、7 倍量水, 每次煎煮 2 h, 之后合并煎液, 用 200 目滤网过滤, 即得实验用感冒灵水提液。

3.3.2 浓缩液的制备和处理

将上述水提液分成 3 份, 每份体积为 7000 ml, 在电磁炉上以相同功率 600 W 进行浓缩, 期间不断取浓缩液置于 100 ml 量筒中, 当用温度计测量浓缩液温度为 75℃ 时, 用比重计测比重 (即相对密度), 至比重分别为 1.05, 1.10, 1.15 时, 停止浓缩, 将得到的 3 种初膏置于烧杯中贴上标签, 并记录下体积。每份初膏精密称取 1 g, 置具塞锥形瓶中, 再精密加入甲醇 25 ml, 密塞, 称定重量; 用恒温水浴锅对其进行加热, 设置温度为 65℃; 加热回流 2 h 后, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足缺失的重量, 摇匀,

$$\text{醇沉上清液蒙花苷总量} = \frac{\text{上清液峰面积} \times \text{对照品浓度}}{\text{对照品面积}} \times \text{上清液体积} \quad 3-1$$

$$\text{醇沉前清膏中蒙花苷总量} = \frac{\text{初膏峰面积} \times \text{对照品浓度} \times 25}{\text{对照品面积} \times \text{称样量}} \times \text{初膏体积} \times \text{初膏密度} \quad 3-2$$

$$\text{蒙花苷保留率} = \frac{\text{醇沉上清液中蒙花苷总量}}{\text{醇沉前清膏中蒙花苷总量}} \times 100\% \quad 3-3$$

$$\text{干浸膏得率} = \frac{\frac{\text{干浸膏质量}}{25} \times \text{上清液总体积}}{\text{初膏相对密度} \times \text{初膏体积}} \times 100\% \quad 3-4$$

表 4 水提液体积和峰面积

加水量	水提液体积/ml	峰面积
10 倍水 + 8 倍水	1683	1 448 007
8 倍水 + 7 倍水	1420	1 777 943
5 倍水 + 3 倍水	740	2 073 773

滤过，取续滤液，即得初膏的供试液^[3]。

3.3.3 醇沉上清液的制备

在上述得到的3种不同的初膏中分别均匀缓缓加入95%乙醇，使药液终点乙醇含量为63%，边加边搅拌，至终点时继续搅拌5 min，用保鲜膜盖住烧杯口并密封，然后在2℃的冰箱里冷藏放置48 h后，倒出上清液，测量其体积，并记录^[3]。

3.3.4 蒙花苷含量的测定

用注射器分别吸取上述6种样品溶液，按照2.4.2中的步骤进行测量。

3.3.5 干浸膏的处理

精密量取上述得到的3种醇沉上清液各25 ml，倒入蒸发皿中，在水浴锅上蒸干后，再于干燥箱中干燥，设置温度为105℃；烘至恒重后，取出冷却，称重，得到的干浸膏质量如表5所示。

3.4 实验结果

测定结果如表6所示。已知蒙花苷对照品溶液浓度为0.1419 mg/ml，对照品的峰面积为1 265 940，根据公式3-1与3-2，由此可得6种样品溶液相应的蒙花苷含量，再根据公式3-3可得蒙花苷保留率，计算结果如图5所示。

由图5可知，在一定条件范围内以蒙花苷保留率为指标，提取效果按初膏密度可排序为：1.10处>1.15处>1.05处。

由表5、表6的数据，根据公式3-4可得干浸膏得率，计算结果如图6所示。

由图6可知，在一定条件范围内的感冒灵醇沉过程中，以干浸膏得率为指标时，提取效果按初膏密度可排序为：1.15处>1.10处>1.05处。

4 讨论

4.1 水提工艺

溶剂对物料提取效果的影响是通过浓度差来实现的。一般来说，随着溶剂用量的增加，溶剂中有效成分的浓度会变低，溶剂边界层与物料中有效成分的浓度差会增大，扩散驱动力会增强，最终导致提取率的增高；反之，则提取率下降。但是，因为还存在有效成分的溶解平衡问题，提取率不会随着料液比的增加无限提高；另一方面，由于溶剂量增加，回收成本也会增加^[4]。

由图4可知，在煎煮次数和时间不变的前提下，蒙花苷的提取效果按加水量可排序为：8倍水+7倍水>10倍水+8倍水>5倍水+3倍水。由此推断出，当加

表5 干浸膏质量

初膏密度	干浸膏质量/g
1.05	0.4164
1.10	1.3000
1.15	1.5637

水量组合为10倍水+8倍水时，蒙花苷在水中的溶解已达饱和。同时由于在醇沉过程中需要回收乙醇，水提过程中得到的溶液量多会造成回收困难，增加回收成本，因此也需要考虑溶液量对成本回收造成的影响。综合表4和图4，最终可优选出在一定确定条件范围内，理想加水量组合为8倍水+7倍水。

4.2 醇沉工艺

由图5可知，在一定条件范围内，以蒙花苷保留率为指标，蒙花苷的提取效果按初膏密度可排序为：1.10处>1.15处>1.05处。

表6 初膏及上清液体积和峰面积

初膏密度	称样量/g	初膏峰面积	初膏体积/ml	上清液峰面积	上清液体积/ml
1.05	1.0187	1 927 872	370	8 995 089	818
1.10	1.0224	1 488 967	260	16 174 594	593
1.15	1.0116	2 155 406	140	22 937 354	335

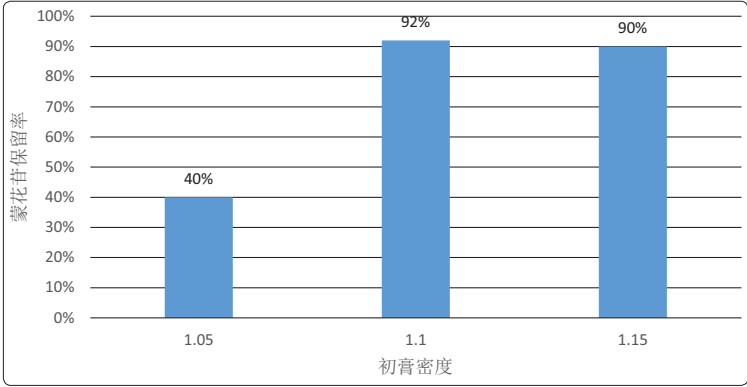


图5 蒙花苷保留率

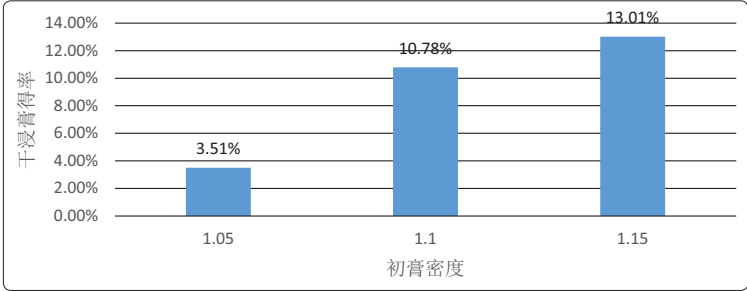


图6 干浸膏得率

由图6可知,以干浸膏得率为指标时,提取效果按初膏密度可排序为:1.15处>1.10处>1.05处,即干浸膏得率是随着初膏密度的增大而不断提升的。这是因为初膏相对密度越小,膏体含水量就越多,达到同样的终点乙醇含量时所消耗的乙醇体积也越多;而随着乙醇含量的增多,杂质去除的就越多,所以干浸膏的得率就越低。但是醇沉效果并不是越高越好,除杂应适宜,适当地保留一些成分有利于中药疗效的发挥,因此需要控制适量的干浸膏得率。另外也需要从醇沉上清液的体积方面进行考虑,由表6可看出,随着初膏密度的增大,醇沉上清液的体积逐渐减小。

结合蒙花苷保留率、醇沉上清液体积及干浸膏得率进行综合考虑,可得出在一定条件范围内,醇沉工艺理想的初膏相对密度为1.10。

5 结论

根据本实验数据和分析,可得出结论:感冒灵颗粒水提工艺在煎煮2次、每次煎煮2h的条件下,理想加水量是一煎加8倍水,二煎加7倍水;醇沉工艺在初始乙醇浓度为95%、终点乙醇含量为63%、醇沉48小时的条件下,理想的初膏密度为1.10。本实验为感冒灵颗粒的水提和醇沉工艺提供了实验研究基础,对工业生产具有指导意义。

【参考文献】

- [1] 国家药品监督管理局. 国家中成药标准汇编内科肺系(一)分册: WS-11205(ZD-1205)-2002 [M]. 北京: 国家药品监督管理局, 2002, 234.
- [2] 邓海欣. 感冒灵颗粒工艺优化关键技术研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015年版一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020, 328.
- [4] 邓海欣, 闫海杰, 陈周全, 张跃飞, 王龙虎. 感冒灵水提工艺的正交试验法优选 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(02): 353-355.



Schlick
Atomizing technologies

PAPENMEIER
Lumiglas

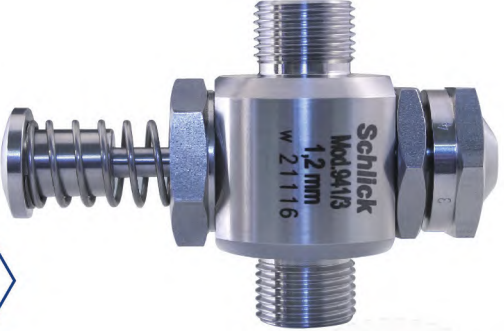


气动转阀 (FDA认证)
适用于粉体或颗粒连续给料




冷光源射灯 (防爆)
适用于洁净环境

*Best Solutions for the
Greatest Pharmaceutical Users*



喷雾干燥喷枪
适用于制药行业



上海威勒机电设备有限公司
Shanghai Weser Industry Technology Co., Ltd

地址: 上海市松江区九新公路877号1号楼515室
电话: +86-021-3355 6855 +86-133 8181 3522
邮箱: zhangjing@shweser.com

广告