

# 正交试验优选黄蜀葵花滴丸成型工艺

郑文丽<sup>1\*</sup>, 赵淑明<sup>2</sup>, 张华潭<sup>1</sup>, 魏艳婷<sup>1</sup>, 陈金<sup>1</sup>, 李春花<sup>1#</sup> (1.河北医科大学中医学院, 石家庄 050091; 2.河北医科大学中西医结合学院, 石家庄 050091)

中图分类号 R286;R283.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)47-4455-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.47.13

**摘要** 目的: 优选黄蜀葵花滴丸的成型工艺。方法: 以药物与基质的配比、基质种类、滴制温度和冷凝柱长度为考察因素, 以九重变异系数和外观质量综合评分为评价指标, 采用正交试验优选黄蜀葵花滴丸的最佳成型工艺。结果: 优选的工艺条件为药物与基质的配比1:3, 基质为聚乙二醇(PEG)4000与PEG6000(1:0), 滴制温度为70℃, 冷凝柱长度为120cm。结论: 优选的工艺合理、可行, 制得的滴丸成型率高, 形状圆滑, 大小均匀, 符合滴丸质量标准。

**关键词** 黄蜀葵花; 正交试验; 固体分散技术; 成型工艺; 滴丸

## Study on the Preparation Technology of *Abelmoschus manihot* Dropping Pills by Orthogonal Test

ZHENG Wen-li<sup>1</sup>, ZHAO Shu-ming<sup>2</sup>, ZHANG Hua-tan<sup>1</sup>, WEI Yan-ting<sup>1</sup>, CHEN Jin<sup>1</sup>, LI Chun-hua<sup>1</sup> (1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091, China; 2. College of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the preparation process for *Abelmoschus manihot* dropping pills. METHODS: The preparation process for *A. manihot* dropping pills was optimized by orthogonal test with the proportion of drug to matrix, types of matrix, dripping preparation temperature and the height of freeze-pillar as factors using variation coefficient of pill weight and appearance quality as index. RESULTS: Optimized preparation conditions were: ratio of drug to matrix was 1:3(m/m); matrix was PEG4000 and PEG6000 was 1:0(m/m); temperature of dripping preparation was 70℃; the height of freeze-pillar was 120 cm. CONCLUSIONS: The technology is rational and feasible. Prepared drop pills are high in plastic rate, uniform size and smooth round shape, which is up to the quality requirements of drop pills.

**KEY WORDS** *Abelmoschus manihot*; Orthogonal test; Solid dispersion; Preparation technology; Dropping pills

黄蜀葵花为锦葵科植物黄蜀葵 *Abelmoschus manihot* (L.) 的干燥花冠, 具有清利湿热、消肿解毒之功效<sup>[1]</sup>。现代研究表明, 黄蜀葵花中的黄酮类成分具有改善脑缺血、心肌缺血, 保护心肌细胞, 改善血液流变学, 抗脂质过氧化等作用<sup>[2]</sup>。黄酮类成分一般难溶或不溶于水, 其生物利用度普遍不高。故笔者采用固体分散技术, 以亲水性载体聚乙二醇(PEG)作基质对黄蜀葵花滴丸的成型工艺进行研究, 所制滴丸中药物呈分子、胶体或晶体状态分散于载体中, 不仅增大了总表面积, 而且其基质为水溶性, 有利于药物在人体内的溶解和吸收, 提高了黄酮类成分的生物利用度, 更适于临床应用。

## 1 材料

### 1.1 仪器

滴丸器及梯度冷却装置(笔者自行组装); FA2004电子天平(上海精密仪器有限公司); 旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂); CS501-3C超级恒温器(重庆市四达实验仪器有限公司); 电子恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司)。

### 1.2 药材

黄蜀葵花药材, 购于安国药材市场, 经河北医科大学中医学院侯芳洁讲师鉴定符合2010年版《中国药典》(一部)项

下规定。

### 1.3 试剂

PEG4000(批号: 110802)、PEG6000(批号: 200606), 均购于天津市科密欧化学试剂开发中心; 液体石蜡(天津市申泰化学试剂有限公司); 二甲基硅油(天津市博迪化工有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 黄蜀葵花提取物的制备

取适量黄蜀葵花药材, 以12倍量的85%乙醇回流提取2次, 每次2.5h, 合并提取液, 用旋转蒸发器回收乙醇, 并进一步浓缩成稠膏状, 备用。

### 2.2 单因素试验

**2.2.1 冷凝剂的选择** 分别采用二甲基硅油和液体石蜡以及两者的混合物作冷凝剂, 按工艺制备黄蜀葵花滴丸。结果, 发现采用二甲基硅油作冷凝剂时, 由于其密度太大, 药液滴至液面时, 碰撞力强, 易形成子母丸, 造成丸重差异较大, 且滴丸的下降速度过慢, 效率低。而采用液体石蜡作冷凝剂, 滴丸下降速度适中, 制得的滴丸均匀, 可满足试验要求, 故选择液体石蜡作冷凝剂。

**2.2.2 滴距的选择** 滴距主要影响滴丸的圆整度。液滴距液面愈高, 愈容易成扁形或因重力作用被跌散而产生子母丸, 或者被冷凝液面撞击成扁平状。反之, 则液滴收缩不完全即进入冷凝液, 导致滴丸成型性较差。笔者设定滴距分别为2、4、6cm进行考察, 结果滴距为4cm时滴丸成型性最好。

\* 硕士研究生。研究方向: 中药制剂新技术、新方法。电话: 0311-86265343。E-mail: zheng19890115@163.com

# 通信作者: 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 中药制剂新技术、新方法。电话: 0311-86265343。E-mail: chunhuali2008@yahoo.com.cn

2.2.3 滴速的确定<sup>[3]</sup> 滴制过程中滴速越快,滴丸易粘连,且液滴较小,滴丸较轻;滴速过慢,液滴较大,滴丸较重,且影响工作效率。按质量比4:1混合黄蜀葵花提取物与基质PEG6000,固定其他条件,仅改变滴速,制备滴丸。结果,滴速在20~40滴/min范围内滴丸的硬度和圆整度均较好,且基本不粘连,考虑到生产效率和滴丸质量,最终确定滴速为30~40滴/min。

2.2.4 冷凝剂温度的确定 在滴丸的制备过程中,一般要求采用梯度冷却,以使滴丸有较好的形状。冷凝剂上部温度高于下部温度,以使液滴有充分的时间收缩,滴丸更加圆滑。下部温度较低,目的是让滴丸完全凝固,防止粘连。笔者固定其他条件,调节冷凝剂上、下部温度,进行平行试验,最后确定冷凝剂上部温度为(10±2)℃,下部温度在5℃以下。

2.2.5 滴头内径的选择 滴头内径主要影响滴丸质量和圆整度,内径越小,滴丸质量越轻,丸形也较圆整,但这会给患者服用带来不便。笔者选择内径为2.0、2.5、3.0、3.5 mm的滴头进行平行试验,最终确定滴头的内径为3.0 mm。

### 2.3 正交试验优选成型工艺

2.3.1 试验设计 在预试验基础上并参考相关文献<sup>[4]</sup>,固定滴距为4 cm、滴头内径为3 mm、滴速为30~40滴/min、冷凝剂为液体石蜡,上部温度控制在(10±2)℃,下部温度保持在5℃以下。确定对滴丸质量有明显影响的药物与基质的配比(A)、滴制温度(B)、冷凝柱长度(C)和基质种类(D)为考察因素,每个因素设3个水平,按L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表安排试验。因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A, m/m	B, ℃	C, cm	D(PEG4000与PEG6000比例), m/m
1	1:2	50	100	0:1
2	1:3	90	80	1:1
3	1:1	70	120	1:0

2.3.2 评价指标 以丸重变异系数和外观质量的综合评分为评价指标。(1)丸重变异系数:依据2010年版《中国药典》<sup>[5]</sup>方法操作,称取20粒滴丸,称定质量,求出丸重变异系数,所得数值越小,滴丸质量越好。综合评分中,丸重变异系数评分取其1/2分值是为了平衡外观评分和丸重变异系数在综合评分中所占权重;(2)外观质量:采用盲法对外观质量进行考察,外观质量分为圆整度、硬度、粘连、拖尾等部分,通过目视及用手轻捏每批样品,以滴丸表面圆整光滑、大小均匀、不易破损者记1分,其余以此为参照,按滴丸的圆整度由圆到不圆、硬度由硬到软、拖尾由无拖尾到拖尾、粘连由不粘连到粘连分别记为1.0~10.0分;(3)综合评分:综合评分=圆整度评分+硬度评分+粘连评分+拖尾评分+丸重变异系数分值/2。正交试验结果见表2;方差分析结果见表3。

由表2、表3可知,各因素影响成型工艺的大小顺序为A>C>B>D,药物与基质配比对滴丸的成型有显著性影响(P<0.05),最佳成型工艺为A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>D<sub>3</sub>,即药物与基质配比为1:3(m/m),基质为PEG4000与PEG6000(1:0,m/m),滴制温度为

70℃,冷凝柱长度为120 cm。

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	外观质量评分				丸重变异系数, %	综合评分
					圆整度	硬度	粘连	拖尾		
1	1	1	1	1	9	7	4	8	11.633	33.816 5
2	1	2	2	2	7	7	8	2	9.320	28.660 0
3	1	3	3	3	4	2	3	2	6.242	14.121 0
4	2	1	2	3	10	1	2	5	7.834	21.917 0
5	2	2	3	1	3	1	1	2	5.216	9.608 0
6	2	3	1	2	2	1	2	2	5.815	9.907 5
7	3	1	3	2	7	10	7	7	12.485	37.242 5
8	3	2	1	3	7	10	8	6	6.896	39.448 0
9	3	3	2	1	10	10	9	9	20.879	48.439 5
$\bar{x}_1$	25.533	30.992	27.724	30.621						
$\bar{x}_2$	13.811	25.905	33.006	25.270						
$\bar{x}_3$	41.710	24.156	20.324	25.162						
R	27.899	6.836	12.682	5.459						

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	1 177.47	2.00	588.74	20.14	<0.05
B	75.67	2.00	37.83	1.29	
C	243.48	2.00	121.74	4.17	
D	58.45	2.00	29.23	1.00	

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

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

### 2.4 工艺验证试验

按处方称取原辅料适量,按上述最佳成型工艺制备3批滴丸,并测定丸重变异系数,评价其外观质量。结果,3批滴丸的丸重变异系数和外观质量的综合评分分别为9.606 0、9.508 0、9.512 0,与正交试验结果最低值相当,平均丸质量为50.0 mg(含生药量约2.0 g),且质量检查均符合2010年版《中国药典》(一部)相关规定,表明优选的成型工艺合理、稳定。

## 3 讨论

黄酮类成分一般难溶或不溶于水,属于生物药剂学分类系统中的第二类药物(低水溶解性、高渗透性)。而水难溶性药物的溶出速度又是其口服吸收的限速步骤<sup>[6]</sup>。根据Noges-Whitney方程式可知,提高药物的溶出速率,可通过增大药物表面积、改变颗粒大小等来解决。而固体分散体恰恰因载体抑制了已被固体分散技术高度分散的粒子聚集趋势(抑晶性),使得药物在固体分散体中以分子、胶体、无定形或微晶化状态存在,从而表面积增大<sup>[7]</sup>,且笔者在此基础上又采用水溶性载体制备滴丸,故显著提高了黄蜀葵花中总黄酮的生物利用度。

本试验采用客观指标与主观评价相结合的方法,通过查阅大量文献发现,客观指标主要为溶散时限和丸重变异系数。在对溶散时限考察时发现,由于采用的是水溶性基质,滴丸在4~7 min之内全部溶解,远远短于2010年版《中国药典》(一部)所规定的30 min内溶解的要求,因此再将溶散时限作为评价指标意义不大,故客观指标主要考察了丸重变异系数。主观评价主要针对滴丸的外观特征,如圆整度、硬度、粘连和拖

# 响应面法优选广玉兰种籽油的超声提取工艺

余子川\*, 李小龙, 余捷婧(湖北中医药大学药学院, 武汉 430061)

中图分类号 R284.2; R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)47-4457-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.47.14

**摘要** 目的: 优选广玉兰种籽油的超声提取工艺。方法: 以得油率为评价指标, 以液固比、超声温度、超声时间为考察因素, 采用响应面法优选超声提取工艺。结果: 优选的提取工艺为液固比 25:1(ml/g), 超声温度为 40 ℃, 超声时间为 30 min。结论: 所选工艺合理、可行, 可用于广玉兰种籽油的提取; 所建立的数学模型与试验观察数据相符。

**关键词** 广玉兰种籽; 超声提取; 响应面法; 得油率

## Optimization of Ultrasonic Extraction Process of *Magnolia grandiflora* Seed Oil by Response Surface Methodology

YU Zi-chuan, LI Xiao-long, YU Jie-jing(Pharmacy College, Hubei University of TCM, Wuhan 430061, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize ultrasonic extraction process of *Magnolia grandiflora* seed oil. METHODS: The ultrasonic extraction process was optimized by response surface methodology with the yield of oil as index using ratio of liquid to solid, ultrasonic temperature and ultrasonic time as factors. RESULTS: The optimal process were as follows: ratio of liquid to solid was 25:1(ml/g); ultrasonic temperature was 40 ℃; ultrasonic time was 30 min. CONCLUSIONS: The technology is reasonable, feasible and suitable for the extraction of *M. grandiflora* seed oil; observed responses are in close agreement with the predicted values of the mathematic models.

**KEY WORDS** *Magnolia grandiflora* seeds; Ultrasonic extraction; Response surfaces methodology; Yield of oil

广玉兰(*Magnolia grandiflora* Lima)又名荷花玉兰、洋玉兰, 系木兰科木兰属乔木树种。广玉兰叶可入药, 主治高血压, 花、叶可提取香料, 种籽可榨油<sup>[1]</sup>。广玉兰种籽油系从其种籽中提取的含有多种不饱和脂肪酸、黄酮类及酚类化合物。广玉兰种籽油中不饱和脂肪酸占总脂肪酸的 90% 以上<sup>[2]</sup>, 其不饱和脂肪酸具有预防心血管疾病和减少低密度脂蛋白胆固醇的作用<sup>[3]</sup>。笔者利用超声波的空化效应<sup>[4]</sup>, 有效破碎植物细胞壁或包埋结构的外层, 改变物质扩散, 有效释放内容物, 且体系的温度不会大幅度升高, 故不会破坏其有效成分, 从而提高提取率。

响应面(Response surface methodology, RSM)法是一种优

选工艺条件的有效方法<sup>[5-6]</sup>, 可用于确定各因素及其交互作用在工艺过程中对指标(响应值)的影响, 精确地表述因素和响应值之间的关系。因此, 笔者采用 RSM 法对超声提取工艺中影响广玉兰种籽油得率的关键因素进行优化, 同时验证了该试验设计法在超声提取工艺应用中的可行性。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

KQ-200KDE 可调数控超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司, 功率: 250 W, 频率: 59 kHz); RE-52AA 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); KDF-2311 多功能食品粉碎机(北京弘祥隆生物技术开发有限公司)。

尾等情况。由于主观评价易受个人因素影响, 所以采用盲法求平均分的方法, 即请多名非本课题组但具相关专业知识的

### 参考文献

- [1] 李时珍. 本草纲目: 校点本[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1977: 1 045.
- [2] 刘爽, 江蔚新, 吴斌. 黄蜀葵花化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2010, 12(8): 5.
- [3] 王柏强, 刘福, 江承平, 等. 正交试验优选杜仲叶滴丸的成

型工艺[J]. 中国药房, 2012, 23(7): 616.

- [4] 王捧英, 陈琳, 武朝阳, 等. 固体分散技术制备人参强心滴丸的最佳工艺研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(9): 105
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 10.
- [6] 钱一鑫, 康冀川, 何珺. HPLC 测定银杏黄酮苷元固体分散体胶囊剂的含量[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(8): 723.
- [7] 王聪, 高永良. 固体分散技术增溶的新工艺研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 16(10): 3 145.

(收稿日期: 2013-01-09 修回日期: 2013-04-02)

\* 副研究员。研究方向: 中药制剂与新剂型。电话: 027-68889065。

E-mail: zch\_yu@126.com