

正交试验优选复方芩苍鼻喷雾剂中黄芩和苍耳子的提取工艺

韩宪忠*,金蜀蓉#,柯昌毅,车珂科,谢剑锋(重庆市第三人民医院药剂科,重庆 400014)

中图分类号 R283.61;R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)19-1768-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.19.14

摘要 目的:优选复方芩苍鼻喷雾剂中黄芩和苍耳子的提取工艺。方法:以黄芩苷质量分数和浸膏收率的综合评分为评价指标,以乙醇浓度、乙醇用量、回流次数、回流时间为考察因素,采用正交试验优选工艺。结果:优选的工艺为药材加12倍量70%的乙醇,提取2次,每次1 h。结论:该工艺稳定、可行,可用于复方芩苍鼻喷雾剂中黄芩和苍耳子的提取。

关键词 黄芩苷;提取工艺;正交试验;复方芩苍鼻喷雾剂

Optimization of Extraction Technology of *Scutellaria baicalensis* and *Xanthium sibiricum* from Compound Qincang Nasal Spray by Orthogonal Test

HAN Xian-zhong, JIN Shu-rong, KE Chang-yi, CHE Ke-ke, XIE Jian-feng (Chongqing Third People's Hospital, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the extraction technology of *Scutellaria baicalensis* and *Xanthium sibiricum* from Compound qincang nasal spray. METHODS: The extraction technology was optimized by orthogonal design with concentration and amount of alcohol, refluxing time and refluxing times as factors using the mass fraction of baicalin and the yield of solid extracts as index. RESULTS: The best extraction technology was 12-fold 70% alcohol, extracting for 2 times and lasting for 1 h each time. CONCLUSIONS: The optimum process is stable and feasible for the extraction of *Scutellaria baicalensis* and *Xanthium sibiricum* from Compound qincang nasal spray.

KEY WORDS Baicalin; Extraction technology; Orthogonal test; Compound qincang nasal spray

复方芩苍鼻喷雾剂是在医院制剂“鼻炎康滴鼻液”的基础上经精减药味组合而成。其由黄芩、苍耳子、辛夷等药材组成,具有清热利湿、宣通鼻窍之功效,用于急、慢性鼻炎,单纯性鼻炎的治疗。方中黄芩清热燥湿、泻火解毒,主要含有黄芩苷元、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷等成分,其中主要有效成分为黄芩苷^[1]。为保证该制剂的质量,笔者以黄芩苷质量分数和浸膏收率为评价指标,采用正交试验优选复方芩苍鼻喷雾剂中黄芩和苍耳子的提取工艺。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱仪,包括1525二元泵、2487双波长紫外检测器、717自动进样器、Breeze色谱工作站(美国Waters公司);AR1140电子天平(瑞士梅特勒-托利多有限公司)。

1.2 药材

黄芩(产地:内蒙,批号:100101)、苍耳子(产地:河北,批号:100601)均购自重庆迪康药业有限公司。

1.3 试剂

黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110715-200815);其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄芩苷含量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Waters Symmetry C₁₈(150 mm×4.6

mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-磷酸(47:53:0.2, V/V/V); 流速: 1 ml/min; 柱温: 20 °C; 检测波长: 280 nm; 进样量: 10 μl。理论板数按黄芩苷峰算应不低于3 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取于60 °C减压干燥4 h的黄芩苷对照品15.50 mg, 置50 ml量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成310.00 μg/ml的溶液, 作为对照品贮备液。精密量取2.0 ml此贮备液于10.0 ml量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成1 ml含62.00 μg的黄芩苷对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密量取提取液1.0 ml, 置100 ml量瓶中, 加70%乙醇稀释至刻度, 摇匀, 用0.45 μm微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

2.1.4 线性关系考察 分别精密吸取黄芩苷对照品贮备液0.2、1.0、2.0、4.0、6.0、10.0 ml, 置10.0 ml量瓶中, 加流动相至刻度, 摇匀, 即得质量浓度分别为6.20、31.00、62.00、124.00、310.00 μg/ml的供试品溶液, 按上述色谱条件分别进样10 μl, 测定峰面积。以峰面积积分值(A)为纵坐标, 质量浓度(c)为横坐标, 绘制标准曲线, 得回归方程为 $A=40\ 248c-72\ 915$ ($r=0.999\ 3$)。结果表明, 黄芩苷质量浓度在6.2~310.00 μg/ml范围内与峰面积积分值呈良好线性关系。

2.1.5 精密度试验 精密吸取黄芩苷对照品溶液10 μl, 按上述色谱条件重复进样6次测定。结果, 黄芩苷平均峰面积积分值为2 216 340, RSD=1.04% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.1.6 稳定性试验 量取供试品溶液适量, 分别于0、6、12、18、24 h按上述色谱条件进样测定。结果, 黄芩苷平均峰面积积分值为1 312 164, RSD=0.78% ($n=5$), 表明供试品溶液在24 h内稳定。

* 药师, 硕士。研究方向: 中药制剂、临床药学。电话: 023-63501082。E-mail: hxz5981@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、临床药学。E-mail: jsr6578@163.com

2.1.7 加样回收率试验 准确量取已知黄芩苷含量的提取液适量,共6份,按提取液中黄芩苷含量的80%、80%、100%、100%、120%、120%分别精密加入黄芩苷对照品,并按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,照上述色谱条件测定黄芩苷含量,并计算加样回收率。结果,平均加样回收率为101.40%,RSD=1.86%(n=6)。

2.2 正交试验优选提取工艺

根据预试验结果,选取乙醇为提取溶剂,采用热回流法进行提取,粗粉为黄芩-苍耳子(1:1, m/m)。以乙醇浓度(A)、乙醇用量(B)、回流次数(C)、回流时间(D)为考察因素,以黄芩苷质量分数和浸膏收率(浸膏收率=干浸膏质量/药材质量×100%)的综合评分(黄芩苷质量分数计分=黄芩苷质量分数/黄芩苷质量分数最大值×0.6×100,浸膏收率计分=浸膏收率/浸膏收率最大值×0.4×100,综合评分=黄芩苷质量分数计分+浸膏收率计分)为评价指标,采用L₉(3⁴)正交表进行试验,优选提取工艺。因素与水平见表1;正交试验结果见表2;方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A, %	B, 倍	C, 次	D, h
1	60	8	1	0.5
2	70	12	2	1.0
3	80	16	3	1.5

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

试验号	因素				黄芩苷质量分数, %	浸膏收率, %	综合评分
	A	B	C	D			
1	1	1	1	1	5.08	18.46	60.54
2	1	2	2	2	7.51	24.71	85.86
3	1	3	3	3	8.15	28.33	95.32
4	2	1	2	3	8.22	24.56	90.47
5	2	2	3	1	8.84	25.45	95.93
6	2	3	1	2	7.78	23.74	86.32
7	3	1	3	2	8.53	26.40	95.17
8	3	2	1	3	7.60	20.40	80.39
9	3	3	2	1	6.76	26.45	83.23
I	241.72	246.18	227.25	239.70			
II	272.72	262.18	259.56	267.35	G=773.23		
III	258.79	264.87	286.42	266.18	Y=85.91		
IV	80.57	82.06	75.75	79.90	CT=C ² /N=66 431.63		
V	90.91	87.39	86.52	89.12	Q=67 408.58		
VI	86.26	88.29	95.47	88.73	SS _B =976.95		
R	10.33	5.33	19.72	8.83	f _B =8		

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	160.71	2	80.36	2.41	>0.05
B(误差)	68.06	2	4.03	0.91	
C	585.16	2	292.58	7.79	>0.05
D	163.01	2	81.51	10.76	>0.05

注: F_{0.05}(2, 2)=19.00

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

由表2、表3可知,各因素影响提取工艺的大小顺序为C>A>D>B,因素B的离差平方和最小,将其作为误差项^[2-3],各

因素均无显著性差异,可能是由于黄芩、苍耳子经粉碎为粗粉后,质地比较疏松,有效成分较易提取的原因。根据极差分析结果,提取工艺为A₂B₃C₃D₃(工艺1),即选用70%的乙醇,16倍量乙醇热回流3次,每次1.5 h;根据试验结果并考虑实际生产情况,拟定比较合理的提取工艺为A₂B₂C₂D₂(工艺2),即选用70%的乙醇,12倍量乙醇热回流2次,每次1 h。对上述不同工艺进行比较试验,以确定最佳提取工艺。

2.3 最佳提取工艺的确定

取黄芩、苍耳子粗粉适量,共6份,分别按“2.2”项下工艺1和工艺2的方法各提取粗粉3份,并测定黄芩苷质量分数和浸膏收率。结果,两种工艺下各指标差异不大,均未超过1%。故最终提取工艺确定为选用12倍量70%的乙醇,加热回流2次,每次1 h。工艺比较试验结果见表4。

表4 工艺比较试验结果

Tab 4 Comparison of the processes

选取工艺	批号	黄芩苷质量分数, %	浸膏收率, %	选取工艺	批号	黄芩苷质量分数, %	浸膏收率, %
工艺1	1	11.10	28.83	工艺2	1	11.29	27.75
	2	11.35	27.93		2	11.19	28.07
	3	11.23	27.93		3	10.96	28.07
\bar{x}		11.22	28.23	\bar{x}		11.15	27.96

2.4 工艺验证试验

为进一步考察上述最佳工艺的可行性,按处方比例称取药材粗粉适量,用12倍量70%的乙醇,加热回流2次,每次1 h,重复提取3次,并测定黄芩苷质量分数和浸膏收率。结果,各项指标差异不大,且与正交试验结果相当,表明所选工艺合理、可行。工艺验证试验结果见表5。

表5 工艺验证试验结果

Tab 5 Results of verification test

批次	黄芩苷质量分数, %	浸膏收率, %
1	11.15	27.95
2	11.12	27.80
3	11.23	28.04
\bar{x}	11.17	27.93

3 讨论

黄芩苷亲脂性较强,能溶于乙醇,难溶于水。黄芩苷的提取文献报道多采用以水为提取溶剂的煎煮法^[4-6],但黄芩苷提取效果在同等条件下水提取远远不及醇提取^[7]。这可能是水提取加热时间长,温度高,对黄芩苷具有不同程度的破坏作用造成的。本试验对复方苍耳鼻喷雾剂中黄芩和苍耳子的提取工艺进行了优选。结果表明,影响提取效果最主要的因素是提取次数,其次是乙醇浓度和提取时间,溶剂用量影响较小,并通过最佳工艺与拟定工艺比较,最终确定提取工艺为70%的乙醇,用量为药材的12倍,加热回流2次,每次1 h。根据拟定工艺试验结果,黄芩苷质量分数和浸膏收率均较高,表明工艺稳定性较好,适合于复方苍耳鼻喷雾剂中黄芩和苍耳子的提取。

参考文献

- [1] 郑虎占,董译宏,余靖,等.中药现代研究与应用[M].北京:学苑出版社,2001:3 497.
- [2] 姚干,何宗玉,方积年.黄芩总黄酮提取及纯化工艺的研究[J].中成药,2006,28(11):1 568.
- [3] 董海荣,许松林,王春民.紫草素提取、转化、精制工艺研

水飞蓟素缓释片的制备及体外释药机制研究

李庆国*, 关世侠, 郭慧珍(广州中医药大学, 广州 510006)

中图分类号 R284.2;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)19-1770-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.19.15

摘要 目的:制备水飞蓟素缓释片,并研究其体外释药机制。方法:选取不同载体、不同载药比、不同制备方法分别制备不同固体分散体,比较其体外溶出度,并以优化的固体分散体制备水飞蓟素缓释片。根据水飞蓟素缓释片体外溶出曲线和释药过程的数学模型拟合结果,考察其体外释药机制。结果:采用热熔挤出法,以聚乙烯吡咯烷酮VA64为载体,载药比为1:4(*m/m*)制备水飞蓟素缓释片,其可体外持续释药12 h以上,12 h累积溶出度可达96.87%,体外释药行为符合零级动力学方程。结论:所选方法合理、可行,制备的水飞蓟素缓释片可提高水飞蓟素的体外溶出度,达到长效的目的。

关键词 水飞蓟素;热熔挤出法;固体分散体;缓释片

Study on Preparation and Release Mechanism of Silymarin Sustained-release Tablets

LI Qing-guo, GUAN Shi-xia, GUO Hui-zhen (Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Silymarin sustained-release tablets, and to study the *in vitro* release mechanism. METHODS: Different solid dispersions were prepared with different preparation methods using different carrier and drug-loading amount. The *in vitro* dissolution rates of them were compared, and the optimized solid dispersion was used to prepare Silymarin sustained-release tablets. The release mechanism of the tablets was studied according to *in vitro* dissolution curves and fitted mathematical model of drug release process. RESULTS: Silymarin sustained-release tablets were prepared with hot melt extrusion method using PVP-VA64 as carrier (1:4). The drug can be sustainably released over 12 h *in vitro*. The accumulative dissolution rate reached 96.87% within 12 h, and its release behavior imitated as the zero-grade kinetics equation. CONCLUSIONS: The method is reasonable and feasible. Prepared Silymarin sustained-release tablets can improve dissolution rate of silymarin *in vitro* to achieve long-term effect.

KEY WORDS Silymarin; Hot melt extrusion method; Solid dispersible tablets; Sustained-release tablets

水飞蓟素(Silymarin)是从菊科植物水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 的果实中提取精制而得的黄酮木脂素类成分,具有保肝^[1]、抗氧化、延缓衰老^[2]、防止糖尿病^[3]、保护心肌^[4]、抗肿瘤等作用。但水飞蓟素溶解度低,口服吸收差,生物利用度低,故提高其在水中的溶解度,是水飞蓟素类制剂研究的一个重要方向。热熔挤出技术(Hot-melt extrusion technique)又称为熔融挤出技术(Melt extrusion technique),是一种制备固体分散体的新技术,主要用于提高难溶性药物的溶出度,制备缓控释制剂及局部给药制剂。

目前,只见杨睿^[5]采用热熔挤出技术,以泊洛沙姆188为载体制备水飞蓟素固体分散体的文献报道。笔者将考察多种载体制备水飞蓟素固体分散体的优劣,从中选择合适的载体,达到提高水飞蓟素溶解度,提高其生物利用度,改善其临床应

用局限的目的。

1 材料

1.1 仪器

CTE20 双螺杆挤出机(科倍隆科亚(南京)机械有限公司); ZS-8G 智能溶出度试验仪(天津市盛鑫通达科技有限公司); WFZ UV-2100 型紫外分光光度计(尤尼可(上海)仪器有限公司); ZPS8 旋转式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司)。

1.2 药品与试剂

水飞蓟素(珠海远城药业有限公司,批号:20110603TH); 水飞蓟宾对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110856-200604); 聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVPK30, 美国 Amersco 公司,批号:20100520); PVPVA64、泊洛沙姆188均购

究[D].天津:天津大学,2004:33.

[4] 聂继红,王萍,孙蕾,等.黄芩中黄芩苷提取工艺的研究[J].中国药房,2005,16(14):1 051.

[5] 李成文,闰东海,陈建玉.黄芩苷提取工艺研究[J].中成

药,2003,25(8):666.

[6] 王百军,颜小庆.水提酸沉法提取黄芩苷的工艺优化研究[J].辽宁化工,2011,40(10):1 024,1 096.

[7] 程齐来,黄志勤,杨韶平.黄芩苷提取工艺中提取溶剂的研究[J].时珍国医国药,2007,18(10):2 481.

(收稿日期:2012-05-28 修回日期:2012-10-30)

* 副教授,博士。研究方向:药物制剂。E-mail: lqg8512@gzhtcm.edu.cn