

正交试验优化参芪妇康颗粒的提取工艺^Δ

孙臻^{1*}, 张影², 汪杰², 陈明聪², 黄祖光², 高华宏^{3#}(1. 三亚市妇幼保健院, 海南 三亚 572000; 2. 三亚市中医院, 海南 三亚 572000; 3. 广东省中药研究所, 广州 510095)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1332-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.09

摘要 目的: 优化参芪妇康颗粒的提取工艺。方法: 采用单因素法, 以药材吸水率为指标考察第1次加水倍数, 以干膏得率为指标考察药材浸泡时间; 在单因素试验的基础上, 采用加权综合评分法, 以干膏得率和75%乙醇浸出物含量为指标, 以提取时间、加水倍数、提取次数为因素, 采用L₉(3⁴)正交表试验优化参芪妇康颗粒的水提工艺, 并进行验证。结果: 参芪妇康颗粒最优水提工艺为8倍水量(L/kg), 提取3次, 每次1 h。结论: 优化的提取工艺操作稳定、质量可控, 可为参芪妇康颗粒的工业化生产提供一定参考。

关键词 参芪妇康颗粒; 提取工艺; 正交试验; 干膏得率; 乙醇浸出物含量

Optimization of Extraction Technology of Shenqi Fukang Granules by Orthogonal Test

SUN Zhen¹, ZHANG Ying², WANG Jie², CHEN Mingcong², HUANG Zuguang², GAO Huahong³ (1. Sanya Maternal and Child Care Service Centre, Hainan Sanya 572000, China; 2. Sanya Hospital of TCM, Hainan Sanya 572000, China; 3. Guangdong Institute of TCM, Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize extraction technology of Shenqi fukang granules. METHODS: Single factor method was used to investigate water multiple at first time using water absorption as index, soaking time using yield of dry extract as index. Based on single factor test, by weighted comprehensive scoring method, using the yield of dry extract and the content of 75% ethanol extraction as indexes, extraction time, water multiple and extraction times as factors, L₉(3⁴) orthogonal test was used to optimize water extraction technology of Shenqi fukang granules. Validation test was conducted. RESULTS: The optimal water extraction technology included 8-fold water (L/kg), extracting for 3 times, 1 h each time. CONCLUSIONS: The optimized extraction technology is stable and controllable in quality, and can provide reference for industrial production of Shenqi fukang granules.

KEYWORDS Shenqi fukang granules; Extraction technology; Orthogonal test; Yield of drug extract; Content of ethanol extract

和释药不完全的现象, 这与促渗剂NaCl的用量也有很大的关系。为更好解决这一问题, 后期研究采用双层片芯法, 并将单层片芯NaCl的用量定为双层片芯含药层NaCl的用量进行预试验, 结果Q可达到80%左右, 释药不完全的现象得到很大改善。因此, 单因素考察时固定了含药层NaCl的用量, 而选择了影响更大的助推层进行考察。预试验结果证明, 双层片芯不仅可以改善释药不完全的问题, 而且零级释药趋势更显著。

阻滞层的作用是控制水分进入片芯的速度, 以延缓药物的释放, 因此其厚度对于释药时滞的保障至关重要。在阻滞层包衣过程中, 较为困难的是控制阻滞层包衣的增质量, 包衣液质量浓度太低则增质量不明显, 质量浓度太高则包衣液太过黏稠会导致喷液变慢、变少, 加大包衣难度, 所以在包衣过程中控制好包衣液浓度、温度以及喷枪的流速是包衣是否成功的关键。

综上所述, 本试验优化的处方稳定可行、质量可控, 可为卡托普利择时渗透泵片的进一步开发提供参考。

参考文献

[1] 张晓辉. 高血压性急性脑血管病发病时间规律性研究

Δ 基金项目: 三亚市医疗卫生科技创新项目(No.2016YW03)

* 副主任中药师。研究方向: 医院药学。电话: 0898-88283055。

E-mail: sunzhensyzy123@163.com

通信作者: 高级工程师, 博士。研究方向: 中药新药新剂型、新工艺。电话: 0898-88706059。E-mail: gaohuahong@aliyun.com.cn

[1]. 社区医学杂志, 2013, 11(10): 38-39.

[2] 石舵, 许晓杰, 刘晶, 等. 血管紧张素转化酶抑制剂的临床应用与发展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2014, 4(36): 183-187.

[3] 杨宝锋. 药理学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 125-137.

[4] XU L, LI SM, SUNADA H. Preparation and evaluation in vitro and in vivo of captopril elementary osmotic pump tablets[J]. AJPS, 2006, 1(3/4): 236-245.

[5] 王夫堂, 王艳秋. 择时释药系统研究进展[J]. 山西医药杂志, 2014, 41(4): 360-361.

[6] 马磊. 渗透泵给药系统的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(6): 726-730.

[7] 赵红. 口服渗透泵制剂的研究进展[J]. 科技视界, 2014(13): 82, 141.

[8] LAMMARI, NARIMANE, 平其能. 口服渗透泵药物传递系统[J]. 北方药学, 2014, 11(1): 88-89.

[9] 朱兰琼, 刘辉, 廖诗琴, 等. 盐酸地芬尼多双层渗透泵片的制备及体外释放的研究[J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1823-1826.

[10] 谢晓梅, 张国栋, 刘学永. 卡托普利糖衣的1, 10-二氮杂菲-铁(III)分光光度测定[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(6): 268-269.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 57, 121.

(收稿日期: 2017-09-29 修回日期: 2017-12-05)

(编辑: 张静)

参芪妇康颗粒为纯中药复方制剂,原方为三亚市妇幼保健院周玉海主任中医师临床经验方,有多年临床应用史。该方由黄芪、党参、当归、赤芍、红藤、败酱草、川楝子、香附、益母草、丹参、三棱、甘草等12味中药材组合而成,具有益气化瘀、清热祛湿之功效。临床研究表明,该方能显著降低人体血液黏稠度,改善微循环,提高免疫功能,用于治疗慢性盆腔炎的总有效率达93.33%^[1]。

该方原为汤剂给药,易吸收、起效快,但口感差,不方便服用、携带和贮存。为提高患者用药依从性,本课题组以传统中医药理论为指导,结合现代制药技术,采用干法制粒技术将其改制为颗粒剂^[2],在保持汤剂优势的前提下,克服其不足,达到服用剂量小、疗效稳定、使用方便的目的。为确保制剂的提取效果,保证成品质量和疗效,本课题组根据处方药材的主要有效成分性质、药理作用、中药配伍原则和临床用药特点,确定采用全方水提取的方法,以干膏得率和75%乙醇浸出物含量作为评价指标,采用正交试验对该药的提取工艺进行优化,以期为其工业化生产提供一定参考。

1 材料

1.1 仪器

TC20KA型电子称、JJ300型电子分析天平(常熟市双杰测试仪器厂);DHG-9036A型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);DZF-6050型真空干燥箱(上海浦东荣丰科学仪器有限公司);HHS-2型电子恒温不锈钢水浴锅(上海虞龙仪器设备有限公司)。

1.2 试剂

试验所用试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

1.3 饮片

黄芪(批号:20160401)、党参(批号:20160401)、当归(批号:20160501)、赤芍(批号:20160401)、红藤(批号:20160501)、败酱草(批号:20151102)、川楝子(批号:20151101)、香附(批号:20160501)、益母草(批号:20151103)、丹参(批号:20160401)、三棱(批号:20151101)、甘草(批号:20160401)均购自海南健鹏药业有限公司,经三亚市中医院药检室张影副主任中药师鉴定为真品。

2 方法与结果

2.1 指标的测定

2.1.1 干膏得率 精密量取“2.2.2”项下样品溶液20 mL,分别置于干燥至恒定质量的蒸发皿中,水浴蒸干,浓缩、干燥,得干膏。按2015版《国家药典》(四部)通则0831“干燥失重测定法”^[3]测定质量,计算干膏得率。干膏得率(%)=浸膏质量×200/(药材质量×20)×100%。

2.1.2 75%乙醇浸出物含量 精密量取“2.1.1”项下干膏,粉碎,过2号筛,得干膏细粉,备用。称取上述干膏细粉2~4 g,精密称定,置于250 mL锥形瓶中,加75%乙醇溶液100 mL,密塞,称定质量,静置1 h;连接回流冷凝管,加热至沸腾,并保持微沸1 h;放冷,取下锥形瓶,密塞,称定质量,用75%乙醇溶液补足减失的质量,摇匀;

用干燥滤器滤过,精密量取续滤液25 mL,置于干燥至恒定质量的蒸发皿中,水浴蒸干,于105℃干燥3 h;移至干燥器中,冷却30 min,迅速精密称定质量。以干燥品计算供试品中75%乙醇浸出物含量(%)^[3]。浸出物含量(%)=(m/M)×(100/25)×100%,其中,m为蒸发皿中干膏质量,M为干燥样品质量。

2.2 单因素试验

2.2.1 药材吸水率考察 按处方的2倍量称取药材,共3批,分别加10倍水量(L/kg,下同)浸泡药材至透心,6 h后弃去多余水分,称定药材质量,计算药材吸水率^[4]。结果,药材吸水率为170% (RSD=1.59%,n=3)。因此,在第1次提取时应加1.7倍水量。

2.2.2 浸泡时间考察 称取1/2处方量药材,第1次以1.7倍水量浸泡,第2次以10倍水量浸泡,均浸泡0.5、1、1.5、2 h,提取2次,每次1 h;滤过,取续滤液,合并,浓缩,放冷,以水定容至200 mL,得样品溶液。精密量取上述样品溶液20 mL,分别置于干燥至恒定质量的蒸发皿中,水浴蒸干。按2015版《国家药典》(四部)通则0831“干燥失重测定法”^[3]测定质量,并计算干膏得率^[5]。结果表明,浸泡时间对干膏得率影响不大,考虑节约时间和成本的原则,选择浸泡0.5 h。

2.3 正交试验

采用水提取法制备本品。以单因素试验结果为基础,确定第1次提取时加1.7倍水量,浸泡0.5 h。以干膏得率和75%乙醇浸出物含量为指标,以提取时间(A)、加水倍数(B)和提取次数(C)^[6-8]为因素,采用L₉(3⁴)正交表进行试验设计优化提取工艺。采用加权综合评分法对正交试验所得的干膏得率和75%乙醇浸出物含量(%)进行综合评分^[9],权重系数各为0.5。加权综合评分=(干膏得率×50/最高干膏得率)+(75%乙醇浸出物含量×50/最高75%乙醇浸出物含量)。因素与水平见表1,正交试验设计与结果见表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, h	B, L/kg	C, 次
1	1	8	1
2	1.5	10	2
3	2	12	3

由表2、表3可知,各因素影响程度排序为C>A>B,直观分析得最优提取工艺为A₃B₂C₃;A因素和B因素的影响均无统计学意义(P>0.05),C因素的影响具有统计学意义(P<0.05)。故从省时、降低生产成本等角度综合考虑,最后确定提取方案为A₁B₁C₃,即加8倍水量,提取3次,每次1 h。

2.4 验证试验

称取1倍处方量药材,加8倍水量,提取3次,每次1 h,按“2.1”项下方法测定干膏得率和75%乙醇浸出物含量,按“2.3”项下方法计算加权综合评分。平行测定3

批,结果见表4。结果表明,本工艺稳定可行。

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal tests

试验号	因素				干膏得率, %	75%乙醇浸出物含量, %	加权综合评分
	A	B	C	D(空白)			
1	1	1	1	1	16.92	17.96	50.16
2	1	2	2	2	26.16	29.36	79.72
3	1	3	3	3	28.69	31.95	87.09
4	2	1	2	3	27.78	30.77	84.10
5	2	2	3	1	32.36	36.01	98.19
6	2	3	1	2	22.36	24.99	67.99
7	3	1	3	2	32.95	36.68	100
8	3	2	1	3	23.48	26.63	71.93
9	3	3	2	1	29.34	31.69	87.72
K_1	216.97	234.26	190.08	236.07			
K_2	250.28	249.84	251.54	247.71			
K_3	259.65	242.80	285.28	243.12			
R	42.68	15.58	95.20	11.64			

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis result of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	均差	F	P
A	335.437	2	167.719	14.637	>0.05
B	40.581	2	20.291	1.771	>0.05
C	1553.195	2	776.598	67.772	<0.05
D	22.918	2	11.459	1.000	

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

Note: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

表4 验证试验结果(n=3)

Tab 4 Results of validation tests(n=3)

试验号	干膏得率, %	75%乙醇浸出物含量, %	加权综合评分
1	32.58	36.69	100
2	32.02	35.63	97.69
3	31.86	36.28	98.33
均值	32.15	36.20	98.67
RSD, %	1.18	1.48	1.21

3 讨论

干浸膏是口服中药复方制剂发挥临床疗效的最基础的物质,干膏得率高低直接影响制剂工艺和临床疗效,是水提工艺最有效、最直接的控制标准^[10]。

本处方在临床以汤剂的形式使用多年,疗效显著。本课题组结合医院制剂室的生产条件,为尽量保持原方的疗效优势,故选择与汤剂相同形式的水提取法。

浸出物含量是复方中药制剂质量控制的另一个重要指标,通过测定浸出物含量可对中药复方制剂有效成分进行控制,充分体现中药复方多成分、多靶点治疗疾病的整体观,是保证中药制剂药效的重要手段^[11]。方中黄芪、党参为君药,二者配伍使用,出自《脾胃论》中的补中益气汤,黄芪主要有效成分为黄芪甲苷等黄酮苷类^[12],党参主要有效成分为党参炔苷、苍术内酯、党参苷类^[13];臣药红藤、败酱草、益母草、香附、川楝子有效成分为生物碱^[14-16],上述有效成分均易溶于75%乙醇溶液。因此,本课题组以75%乙醇溶液为溶剂,对正交提取工艺水提

液所得干膏进行浸出物含量测定。

中药复方制剂由于成分复杂、剂型多样化,用单一的考察指标筛选最佳提取工艺并不全面,亦不能代表中药制剂的整体质量和优劣。故采用加权综合评分方法,将干膏得率和75%乙醇浸出物含量作为提取工艺的考察指标,权重系数各设为0.5,按各指标对有效成分产生的影响进行权重分配,避免了考察指标的片面性,使优化的提取工艺更具科学性。

综上所述,优化的提取工艺操作稳定、质量可控,可为参芪妇康颗粒的工业化生产提供一定参考。

参考文献

- [1] 周玉海,章慧.益气化痰法治疗慢性盆腔炎30例临床观察[J].中国中医药科技,2003,10(5):303-304.
- [2] 林渊,周良良,吴水生.对中药汤剂剂型改革研究的思考[J].中国方剂学杂志,2011,17(5):265-266.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:103,203.
- [4] 张霞,王荣,杨健宏,等.复方芸归颗粒制备工艺研究[J].中国现代应用药学,2011,28(3):223-235.
- [5] 金玉琴,曾国武,王龙虎,等.不同浸泡时间对浙贝母有效成分提取的影响[J].中国药业,2012,21(20):24-25.
- [6] 涂瑶生,高华宏,张建军,等.丹芪调经颗粒的制备工艺研究[J].中药新药与临床药理,2011,22(2):212-213.
- [7] 牛阳,张霞,王荣,等.八珍益智颗粒制备工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(7):35-36.
- [8] 尤文质,陈雪梅,苏娟娟,等.通脉颗粒水提及制粒工艺优化[J].中国药房,2016,27(34):4836-4837.
- [9] 刘弘,王俊杰,张玲昂,等.加权综合评分法优化心得宁口服液提取工艺的研究[J].中医学报,2014,29(1):77-79.
- [10] 李煌,谢伟容,夏裕发,等.正交优选参斛颗粒水提组提取工艺研究[J].福建中医药大学学报,2012,22(6):34-35.
- [11] 谢秀琼,韩丽,罗海燕.中药新制剂开发与应用[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:232-233.
- [12] 陈建真,吕圭源,叶磊,等.黄芪黄酮的化学成分与药理作用研究进展[J].医药导报,2009,28(10):1314-1315.
- [13] 孙政华,邵晶,郭玫.党参化学成分及药理作用研究进展[J].安徽农业科学,2015,33(43):174-176.
- [14] 李敏,金则新,陈彤,等.红藤饮片提取物抑菌活性与次生代谢产物含量的相关性[J].浙江大学学报(医学版),2006,35(3):274-279.
- [15] 刘生胖,刘喜平,董钰,等.延胡索与川楝子配伍中总生物碱含量变化的研究[J].中医儿科,2006,2(5):42-44.
- [16] 周宝玉,虞文妹.败酱草与其混淆品苏败酱及北败酱的鉴别[J].实用中医药杂志,2014,30(8):778-779.

(收稿日期:2017-11-16 修回日期:2018-01-08)

(编辑:张 静)