

正交试验优选白芷中总香豆素的超声提取工艺^Δ

邱婧然^{1*}, 王志祥^{2#}, 周黎明³(1.湖北医药学院,湖北十堰 442000;2.中国药科大学药学院,南京 210009;3.阿斯利康制药有限公司,江苏无锡 214028)

中图分类号 R284.2;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)07-0618-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.07.14

摘要 目的:优选白芷中总香豆素的超声提取工艺。方法:以香豆素得率和香豆素纯度为指标,以超声功率、提取时间、提取温度、占空比和液固比为考察因素,采用正交试验优选白芷中总香豆素的超声提取工艺。结果:优选工艺为超声功率800 W,提取时间20 min,提取温度50 ℃,占空比5:1,液固比40:1(ml/g);在该工艺条件下,香豆素得率为0.236%,纯度为11.69%。结论:所选工艺稳定、可行,可用于白芷中总香豆素的超声提取。

关键词 白芷;香豆素;超声提取;正交试验

Optimization of Ultrasonic Extraction Technology of Total Coumarins from *Angelica dahurica* by Orthogonal Test

QIU Jing-ran¹, WANG Zhi-xiang², ZHOU Li-ming³(1.Hubei Medical University, Hubei Shiyan 442000, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3.Astra Zeneca Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangsu Wuxi 214028, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the ultrasonic extraction process of total coumarins from *Angelica dahurica*. METHODS: The ultrasonic extraction technology was optimized by orthogonal test with ultrasound power, extraction temperature, extraction time, on/off ratio and liquid/solid ratio as factors using the yield and purity of coumarins as index. RESULTS: The optimal extraction conditions was as follows: ultrasound power 800 W, extraction time 20 min, extraction temperature 50 ℃, on/off ratio 5:1, liquid/solid ratio 40:1 ml/g. Under the above conditions, coumarins yield was 0.236% while purity 11.69%. CONCLUSIONS: The optimized process conditions are stable and practicable, and can be used for ultrasonic extraction of total coumarins from *A. dahurica*.

KEYWORDS *Angelica dahurica*; Coumarins; Ultrasonic extraction; Orthogonal test

白芷为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f 或杭白芷 *A. dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. Et Hook. F. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根。其性温,气芳香,味辛、微苦,具有散风除湿、通窍止痛、消肿排脓的作用,广泛用于治疗感冒头痛、眉棱骨痛、鼻塞、牙痛、白带异常和疮疡肿痛等症,并有较好的疗效^[1]。研究表明,欧前胡素、异欧前胡素等香豆素类化合物是其主要有效成分^[2],白芷提取物中总香豆素的含量越高,其疗效也越好^[3]。因此,白芷提取物中总香豆素的含量可作为白芷提取工艺的评判指标。

超声波具有强大的传质作用和空化作用,使溶剂分子迅速渗透到组织细胞中与溶质充分接触,可以显著提高有效成分的提取率,这已被广泛用于生物活性物质的提取^[4-6]。笔者以白芷提取物中的欧前胡素、异欧前胡素含量之和作为总香豆素的含量,采用正交试验考察超声功率、提取时间、提取温度、占空比和液固比等参数对总香豆素得率和纯度的影响,从而优选白芷中总香豆素的超声提取工艺。

^Δ 基金项目:湖北医药学院研究生启动基金(自然科学研究)资助计划项目[湖医药科字(2012)5号]

* 助教,硕士。研究方向:制药工程。E-mail: qjr2010@yeah.net

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:制药工程。电话:025-83271258。E-mail: chinawzx@sohu.com

1 材料

1.1 仪器

DCTZ-2000 三频多用途恒温超声波提取机(北京弘祥隆生物技术开发有限公司);FW100 高速万能粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司);BT25S 分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);LC-10ATvp 高效液相色谱(HPLC)仪(日本岛津公司)。

1.2 药材与试剂

白芷(安徽丰原铜陵中药饮片有限公司,批号:101206);欧前胡素对照品(上海融禾医药科技发展有限公司,批号:101027);异欧前胡素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110827-201008);甲醇、乙醇(色谱纯,江苏汉邦科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 总香豆素的含量测定方法

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Shim-Pack VP-ODS(150 mm×4.6 mm,5 μm);柱温:25 ℃;流动相:甲醇-水(60:40, V/V);检测波长:248 nm;流速:1.0 ml/min;进样量:20 μl。

2.1.2 标准曲线的制备 分别精密称取欧前胡素、异欧前胡素对照品 5.0、2.3 mg,置于 10 ml 量瓶中,用甲醇溶解并定容,作为对照品溶液。精密吸取此对照品溶液 50、100、200、400、600、800、1 000 μl,分别置于 7 个 5 ml 量瓶中,甲醇定容,摇匀,

经0.22 μm微孔滤膜滤过后注入液相色谱仪,按上述色谱条件测定峰面积。以峰面积积分值(y)为纵坐标,样品质量浓度(x)为横坐标,进行线性回归,得回归方程为 $y_{\text{欧前胡素}}=114\ 619x-48\ 534(r=0.999\ 9)$ 、 $y_{\text{异欧前胡素}}=91\ 054x+2\ 859.9(r=0.999\ 7)$ 。结果表明,欧前胡素、异欧前胡素对照品质量浓度分别在5~100.23~46.0 μg/ml范围内与各自峰面积积分值呈良好线性关系。

2.1.3 样品含量测定 精密吸取白芷超声提取液200 μl,加甲醇定容至5 ml量瓶中,用0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液适量,按上述色谱条件进样分析。用外标法计算欧前胡素、异欧前胡素的含量,将两者之和分别代入以下公式计算总香豆素得率和总香豆素纯度:总香豆素得率=提取物中总香豆素含量/药材质量×100%、总香豆素纯度=提取物中总香豆素含量/提取物质量×100%。

2.2 超声提取工艺优选

2.2.1 正交试验^[7-9] 在单因素试验基础上,以超声功率(A)、提取时间(B)、提取温度(C)、占空比(D)和液固比(E)为考察因素,以总香豆素得率和总香豆素纯度为评价指标,选择L₁₆(4⁵)正交表进行试验,每个试验重复3次。因素与水平见表1;正交试验结果见表2;总香豆素得率的极差分析见图1;总香豆素纯度的极差分析见图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,W	B,min	C,℃	D	E,ml/g
1	400	5	30	1:5	10:1
2	600	10	40	1:1	20:1
3	800	15	50	5:1	30:1
4	1000	20	60	10:1	40:1

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	E	总香豆素得率,%	总香豆素纯度,%
1	1	1	1	1	1	0.104	7.22
2	1	2	2	2	2	0.139	8.69
3	1	3	3	3	3	0.209	12.43
4	1	4	4	4	4	0.208	10.84
5	2	1	2	3	4	0.219	9.80
6	2	2	1	4	3	0.198	9.15
7	2	3	4	1	2	0.172	9.77
8	2	4	3	2	1	0.151	8.20
9	3	1	3	4	2	0.162	10.12
10	3	2	4	3	1	0.153	7.96
11	3	3	1	2	4	0.233	10.40
12	3	4	2	1	3	0.232	12.09
13	4	1	4	2	3	0.213	12.66
14	4	2	3	1	4	0.220	11.48
15	4	3	2	4	1	0.144	8.58
16	4	4	1	3	2	0.179	11.16

由图1、图2、表3可知,各因素对总香豆素得率的影响顺序为液固比>超声功率>提取时间>占空比>提取温度,且液固比、超声功率对总香豆素得率的影响有统计学意义($P<0.05$),在试验范围内最优组合为A₃B₁C₄D₃E₄,即超声功率800 W,提取时间20 min,提取温度60℃,占空比5:1,液固比40:1(ml/g)。各因素对总香豆素纯度的影响顺序为液固比>超声功率>提取时间>提取温度>占空比,且超声功率对总香豆

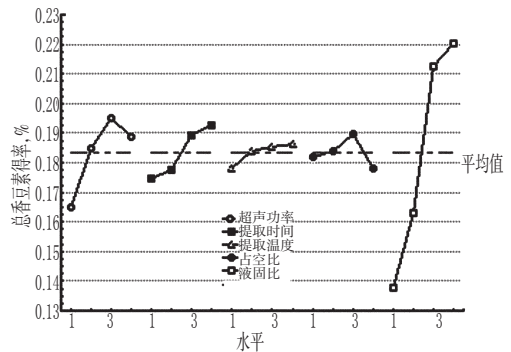


图1 总香豆素得率的极差分析图

Fig 1 Range analysis of the yield of total coumarins

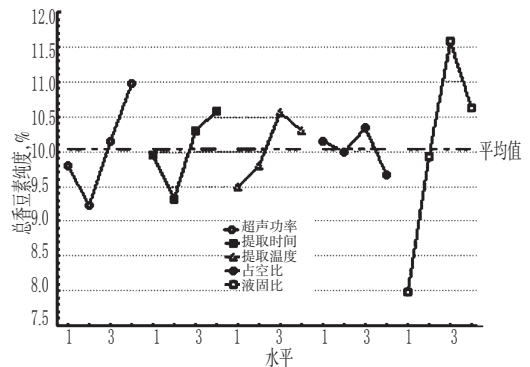


图2 总香豆素纯度的极差分析图

Fig 2 Range analysis of the purity of total coumarins

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

指标	方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
总香豆素得率	A	0.002 019	3	0.000 673	13.46	<0.05
	B	0.000 932	3	0.000 311	6.22	
	C	0.000 157	3	0.000 052	1.04	
	D	0.000 296	3	0.000 099	1.98	
	E	0.018 838	3	0.006 279	125.58	<0.05
	误差	0.000 15	3	0.000 05		
总香豆素纯度	A	6.376 63	3	2.125 542	7.085 14	
	B	3.506 07	3	1.168 692	3.895 64	
	C	2.839 59	3	0.946 528	3.155 09	
	D	0.947 12	3	0.315 706	1.052 35	
	E	27.823 32	3	9.274 441	30.914 80	<0.05
	误差	0.9	3	0.3		

注: $F_{0.05}(3,3)=9.280$

note: $F_{0.05}(3,3)=9.280$

素纯度的影响有统计学意义($P<0.05$),在试验范围内最优组合为A₃B₁C₃D₃E₃,即超声功率1 000 W,提取时间20 min,提取温度50℃,占空比5:1,液固比30:1(ml/g)。综合考虑能耗、总香豆素得率、总香豆素纯度因素,选择工艺条件为A₃B₁C₃D₃E₄,即超声功率800 W,提取时间20 min,提取温度50℃,占空比5:1,液固比40:1(ml/g)。

2.2.2 工艺验证试验 取白芷饮片适量,按上述优选的提取条件进行试验,每个试验重复3次,并测定总香豆素得率和总香豆素纯度,取平均值,结果见表4。

由表4可知,按A₃B₁C₄D₃E₄方案提取的总香豆素得率最高,按A₄B₁C₃D₃E₃方案提取的总香豆素纯度最高,按A₃B₁C₃D₃E₄方案提取的总香豆素得率和总香豆素纯度介于两者之间,说

液固压缩技术对 α -细辛脑溶出的影响

赵许杰^{1,2*}, 闫雪生^{1#}(1.山东省中医药研究院, 济南 250014; 2.山东中医药大学药学院, 济南 250355)

中图分类号 R284.2;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)07-0620-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.07.15

摘要 目的:探讨液固压缩技术对 α -细辛脑溶出的影响。方法:采用液固压缩技术制备 α -细辛脑液固压缩片(液体赋形剂为吐温80或聚乙二醇400,载体材料为PH-101微晶纤维素,涂层材料为微粉硅胶200),与市售细辛脑片在片剂质量和溶出度方面进行比较。结果: α -细辛脑液固压缩片中 α -细辛脑在短时间内迅速溶出,5 min时达到80%以上,是市售细辛脑片溶出度的3倍,且崩解时限均 <100 s。结论:液固压缩技术对难溶性药物 α -细辛脑的溶出有一定帮助。

关键词 α -细辛脑;吐温80;聚乙二醇400;液固压缩片;崩解时限;溶出度

Effects of Liquisolid Compression Technology on the Dissolution of α -Asarone

ZHAO Xu-jie^{1,2}, YAN Xue-sheng¹(1.Shandong Academy of TCM, Jinan 250014, China; 2.College of Pharmacy, Shandong University of TCM, Jinan 250355, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of liquisolid compression technology on the preparation of α -Asarone. METHODS: α -Asarone liquisolid compressed tablets were prepared by liquisolid compression technology using tween80 or polyethylene glycol 400, PH 101 avicel and aerosil200 as drug-excipients, carrier and coating material, respectively. It was compared with marketed tablets in terms of the quality of tablet and the dissolution. RESULTS: In the liquisolid compressed tablet, α -Asarone were rapidly dissolved; 80% tablet was released within 5 minutes, which was 3 times higher than the tablet on the market. And the disintegration time was less than 100 s. CONCLUSIONS: The liquisolid compression technology has some advantages in the dissolution of insoluble α -Asarone.

KEYWORDS α -Asarone; Tween80; Polyethylene glycol 400; Liquisolid compressed tablets; Disintegration time; Dissolution

明正交试验结果是可信的。

表4 工艺验证试验结果

Tab 4 Results of validation test

方案	总香豆素得率, %	总香豆素纯度, %
A,B,C,D,E ₁	0.242	10.72
A,B,C,D,E ₂	0.223	12.87
A,B,C,D,E ₃	0.236	11.69

3 讨论

通过对超声功率、提取时间、提取温度、占空比和液固比等参数进行正交试验,优选得到的最优工艺为超声功率800 W,提取时间20 min,提取温度50℃,占空比5:1,液固比40:1(ml/g),在此工艺条件下的总香豆素得率为0.236%,纯度为11.69%。验证试验表明,该提取工艺可靠、简便、易行、稳定性好。提示本试验可为白芷中总香豆素超声提取的工业化生产提供依据和参考。

香豆素类化合物是白芷的主要活性成分,研究其总香豆素的提取工艺,可为该药材的进一步开发提供重要参考。本试验采用超声提取工艺,大大缩短提取时间,且提取充分,能耗低,操作方便,是较为理想的提取总香豆素的方法。由于白芷中香豆素类成分较为复杂,本试验只选取欧前胡素和异欧前胡素作为总香豆素含量的指标,与总香豆素真实含量仍有差距,后续工作可选取更多成分作为指标,以期更接近总香豆

素真实含量,使工艺研究更有意义。

参考文献

- [1] 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, 2010:97.
- [2] 吴媛媛, 蒋桂华, 马逾英, 等. 白芷的药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3):625.
- [3] 唐策, 范刚, 张艺, 等. 道地药材川白芷的质量标准提高研究[J]. 中国药房, 2013, 24(3):235.
- [4] 杨荣华, 任京东, 屈云霞. 超声波提取银杏叶中黄酮类化合物的研究[J]. 中国医药导报, 2010, 7(20):25.
- [5] Ma Y, Ye X, Hao Y, et al. Ultrasound-assisted extraction of hesperidin from Penggan (Citrus reticulata) peel[J]. Ultrason Sonochem, 2008, 15(3):227.
- [6] Chen QH, Fu ML, Liu J, et al. Optimization of ultrasonic-assisted extraction (UAE) of betulin from white birch bark using response surface methodology [J]. Ultrason Sonochem, 2009, 16(5):599.
- [7] 陈玲玲, 朱德全, 蔡月娥, 等. 正交试验优化溪黄草中咖啡酸和迷迭香酸的超声提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):12.
- [8] 李斌, 张洪, 李华荣. 正交试验法优选苦参素缓释微球制备工艺[J]. 湖北医药学院学报, 2011, 30(1):71.
- [9] 徐静静, 艾训儒, 李琴, 等. 正交试验优选延龄草多糖提取工艺研究[J]. 中药材, 2013, 36(2):305.

(收稿日期:2013-04-26 修回日期:2013-06-16)

* 硕士研究生。研究方向:中药制剂及其新技术。电话:0531-82949815。E-mail:zhaoxujie07@163.com

通信作者:研究员。研究方向:中药制剂及其新技术。电话:0531-82948006。E-mail:tcmys@126.com