

• 科研交流 •

正交设计法研究止咳口服液的制备工艺

李奉勤(山东省兖州中药厂 兖州 272000)

秦素芳(山东省济宁神农中医药研究所 兖州 272000)

止咳口服液是根据传统古典方《止咳散》研制而成,其处方为:百部、白前、紫菀、桔梗各 300g、陈皮、荆芥各 200g,甘草 150g 等,共制成 1000ml。功能为止嗽化痰,宣肺疏表。用于外感咳嗽,日久不止,咳痰不畅,或有轻度恶寒头痛等症。是宣肺止咳的常用方剂,对诸般咳嗽,不论新久,都有良效。本处方原为汤剂,疗效肯定,但使用不方便,故改成口服液。为了保证原方剂的疗效,用正交设计法研究了止咳口服液的最佳提取工艺。

1 实验材料

1.1 所用药材均符合中国药典(1995 年版)的有关规定。

1.2 芦丁化学对照品 中国药品生物制品检定所提供,纯度 99.5%。

1.3 紫外分光光度计 751G 上海分析仪器厂产;试剂均为分析纯。

2 正交设计因素-水平的确定

为了保持中医传统汤剂的风格,保留原给药途径,充分发挥其疗效,本项研究中确定用水提取部分。在研究中重点考察水的 pH 值及醇处理时的 pH 值。同时根据中药提取的工艺,考察水的用量、提取时间、提取次数,为了保证制剂质量,用乙醇处理杂质,因此考察醇处理时含醇量。共选择 6 个因素,每个因素选择 2 个水平,选择 $L_8(2^7)$ 正交表具体内容见表 1、2。

表 1 因素-水平表

因素	溶媒用量(倍)	提取时间(h)	提取次数	溶媒 pH 值	醇含醇量(%)	醇沉 pH 值
水	1	5.0	0.5	2	5	65
平	2	10	1.0	3	9	75

表 2 正交设计实施方案及结果计算表

表头	溶媒用量	提取时间	提取次数	溶媒 pH 值	含醇浓度	醇沉 pH 值	评价指标
设计	A	B	C	D	E	F	G
列号	1	2	3	4	5	6	7
1	5	0.5	2	5	65	5	1
2	5	0.5	2	9	75	9	2
3	5	1.0	3	5	65	9	2
4	5	1.0	3	9	75	5	1
5	10	0.5	3	5	75	5	2
6	10	0.5	3	9	65	9	1
7	10	1.0	2	5	75	9	1
8	10	1.0	2	9	65	5	2
K_1	0.196	0.202	0.165	0.179	0.228	0.242	
K_2	0.221	0.215	0.252	0.238	0.189	0.175	
R	0.025	0.013	0.087	0.059	0.039	0.067	

3 实验方法及结果

3.1 样品液的制备 取处方 1/10 量生药 (100ml 成品), 按正交设计实施方案表加规定量的已经调至规定 pH 值的水, 煎煮规定时间及规定的次数, 过滤, 合并滤液, 滤液常压浓缩至 1:2, 加 5% 明胶溶液 20ml, 按药液量和明胶溶液总量计, 加乙醇使含醇量达到规定浓度, 放置 36h, 过滤, 回收乙醇至无醇味, 加水至 100ml, 调 pH 值 7, 放置, 过滤, 灌封于 10ml 口服液瓶, 100 C 流通蒸气灭菌 30min。

3.2 总黄酮的测定 以芦丁为标准品, 用比

色法制备标准曲线。精密吸取样品液 1ml 置 100ml 容量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 再精密吸取此溶液 1ml, 置 10ml 容量瓶中, 加 0.1M 三氯化铝试液 2ml, 1M 醋酸钠溶液 2ml, 放置 6min, 再加 60% 乙醇至刻度, 摇匀, 放置 40min, 于 460nm 波长处测定吸光度。结果见表 3。

3.3 直观分析 从 R 值看, 各因素对提取工艺的影响大小顺序为: C>F>D>E>A>B。结合 K 值, 其最佳提取工艺为 C₂F₁D₂E₁A₂B₂。

3.4 方差分析结果见表 3

表 3 方差分析表, 查表: F(0.011, 6) = 13.75

方差来源	离平方和	自由度	方差	F 值
A	SSA=0.000021	1	SSA=0.000078	FA=8.2105
B	SSB=0.000946	1	SSB=0.000021	FB=2.2105
C	SSC=0.000435	1	SSC=0.000946	FC=99.579
D	SSD=0.000190	1	SSD=0.000435	FD=45.789
E	SSE=0.000562	1	SSE=0.000190	FE=20.013
F	SSF=0.000057	1	SSF=0.000562	FF=58.947
误差 e	SSe=0.000057	6	SSe/6	

方差分析结果认为: 根据 F 值及显著性, 其各因素影响的大小顺序为: C>F>D>E>A>B, 即主要影响因素为提取次数, 醇沉时的 pH 值, 提取溶媒的 pH 值及含醇浓度。而水的用量, 提取时间无明显影响。最佳工艺为 C₂F₁D₂E₁A₂B₂。

3.5 结论 最佳工艺为: 用 10 倍的 pH9 的水为溶媒提取 3 次, 每次 1h, 过滤, 合并滤液, 浓缩至 1:2, 加 5% 明胶溶液 200ml/1000g 生药, 搅拌, 放置 10min, 加乙醇, 使含醇浓度为 65%, pH 调 5, 放置, 过滤, 调 pH7, 过滤, 分装。

4 讨论

4.1 本品药物组成中, 大部分中药如甘草、白前、陈皮等含有黄酮类成分, 另有中药如百部含有生物碱, 紫菀、桔梗含皂甙等成分, 这些成分与提取溶媒的 pH 值有密切的关系,

故在提取工艺中特别注意考察了 pH 值的影响及提取次数。实验结果证明: pH 值对其有效成分的提取有很大的影响。

4.2 因为黄酮化合物具有扩血管, 止咳平喘祛痰等生物活性, 测定总黄酮对评价工艺有一定的价值。故选择测定黄酮类成分, 以芦丁为对照品, 测定药液中的总黄酮含量。

4.3 各中药中均含有鞣质及树胶等大分子物质。虽然经过 65% 乙醇处理, 但是不易除尽, 根据经验及其他制剂研究结果认为, 每 1000ml 药液中加 5% 明胶液 20ml 能较好地保证制剂的澄明度。

4.4 本文重点考察最佳制剂工艺, 因此其它的内容留待另文发表。

(本文呈解放军 91 医院申庆亮副主任药师指导并审阅, 表示感谢)

(收稿: 1996-06-03)