

正交设计法优选诃子的麸煨工艺

张超*

(山东中医药大学药学院, 济南 250355)

[摘要] 目的: 优选诃子的麸煨工艺。方法: 以外观性状、游离没食子酸含量的综合评分为指标, 采用 $L_9(3)^4$ 正交试验考察麦麸用量、炮制时间和温度对诃子煨制工艺的影响。采用 HPLC 测定没食子酸含量, 流动相乙腈-0.1% 甲酸水 (3:97), 检测波长 273 nm。结果: 最佳煨制工艺为麦麸用量 0.4 倍, 煨制时间 20 min, 控温 $(140 \pm 5)^\circ\text{C}$; 没食子酸质量分数达 $27.62 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 。结论: 该工艺条件合理、稳定性好, 为诃子的工业化生产和质量控制提供了工艺参数。

[关键词] 诃子; 炮制工艺; 正交试验; 没食子酸

[中图分类号] R283.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)10-0033-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014100033

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000076.html>

[网络出版时间] 2014-03-07 10:38

Optimization of Bran-roasted Processing Technology of Chebulae Fructus by Orthogonal Design

ZHANG Chao*

(School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize bran-roasted processing technology of Chebulae Fructus. **Method:** With composite score of appearance and the content of free gallic acid as index, orthogonal design was adopted to optimize processing technology by taking bran amount, processing time and temperature as factors. HPLC was

[收稿日期] 20130823(002)

[基金项目] 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201207004-9)

[通讯作者] *张超, 讲师, 从事中药新制剂新技术和中药炮制研究, E-mail: zhangchaotem@126.com

推。本文采用 AHP 确定咖啡酸、连翘苷、连翘酯苷 A 及芍药苷的权重系数, 经一致性检验结果 ($CR < 0.1$) 表明权重系数合理有效。

预试验发现采用甲醇-磷酸盐缓冲盐为流动相测定咖啡酸含量时, 切换不同波长可同时测定咖啡酸和芍药苷 2 个指标成分。1% 磷酸调节 pH 时发现, pH 3.8 ~ 4.0 时^[2] 咖啡酸色谱峰分离效果较差, 改为 1% 磷酸调整 pH 3.74 时, 咖啡酸色谱峰分离度良好, 测定结果准确。试验发现芍药苷在加味桂枝茯苓汤中含量高于桂枝茯苓汤基础方中芍药苷含量, 故选择芍药苷含量为指标成分之一。测定连翘苷含量时, 采用乙腈-水 (25:75)^[2], 连翘苷色谱峰

不能很好分离, 出峰时间太早, 分离度差, 经试验调整流动相比比例, 发现乙腈-水 (20:80) 能很好分离连翘苷, 且阴性对照无干扰。

[参考文献]

- [1] 赵桂枝(摘译). 桂枝茯苓丸对糖尿病肾病的治疗作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 2005, 27(5):307.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010:159, 331.
- [3] 任爱农, 卢爱玲, 田耀洲, 等. 层次分析法用于中药复方提取工艺的多指标权重研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4):372.

[责任编辑 刘德文]

empolyed to determined the content of gallic acid with mobile phase of acetonitrile-0.1% formic acid (3:97) and detection wavelength at 273 nm. **Result:** Optimal processing technology was as follows; roasted 20 min with 0.4 times the amount of bran at $(140 \pm 5) ^\circ\text{C}$; the content of gallic acid was up to $27.62 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$. **Conclusion:** Optimized processing technology was stable and feasible, which could provide process parameters for industrial production and quality control of Chebulae Fructus.

[**Key words**] Chebulae Fructus; processing technology; orthogonal test; gallic acid

诃子具有涩肠止泻、敛肺止咳、降火利咽的功效,自宋代始多采用面裹煨或湿纸煨后去核入药,至明代则出现“麸炒黑色,去核用皮”的记载,清代基本沿用煨法,同时提出“生用清金止嗽,煨熟固脾止泻”的炮制理论。2010 年版《中国药典》一部仅单列诃子(打碎)和诃子肉 2 种饮片,1988 年版《全国中药炮制规范》亦未收载煨诃子,而《中药炮制学》教材虽载有麸煨诃子,但缺乏客观的工艺参数。本实验拟通过正交试验优选诃子麦麸煨制的工艺条件,为煨诃子饮片的加工生产和质量控制提供参考。

1 材料

1100 系列高效液相色谱仪(G1312A 型二元泵, G1315B 型紫外检测器, G1316A 型柱温箱,美国安捷伦科技公司),JZY-HTB2108G1 型燃气灶(广东好太太电器有限公司),GM03CTJ 型不锈钢炒锅(浙江爱仕达电器股份有限公司),AE240 型 1/10 万电子分析天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司)。生诃子饮片购自安徽沪淮中药饮片厂,经山东中医药大学周凤琴教授鉴定为使君子科植物诃子 *Terminalia chebula* Retz. 的干燥成熟果实;没食子酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110831-200302),甲醇、乙腈为色谱纯,水为高纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 外观评价指标 根据《中药炮制学》教材对麸煨诃子的性状要求,确定外观性状评分标准为邀请老药工审查麸煨诃子的表面颜色(满分 40 分)、着色均匀情况(满分 30 分)、质地和气味情况(满分 30 分),计算 3 项得分总和。

2.2 没食子酸的含量测定

2.2.1 供试品溶液的制备 精密称取诃子炮制品 0.2 g,置具塞锥形瓶中,精密加入 70% 甲醇 50 mL,称定质量,超声处理 30 min,放冷,称定质量,用 70% 甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,精密量取续滤液 1 mL 至 10 mL 量瓶中,加 70% 甲醇定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm ×

250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.1% 甲酸水(3:97),检测波长 273 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹。

2.2.3 线性关系考察 精密称取一定量没食子酸对照品,制备不同质量浓度的对照品溶液,按 2.2.2 项下色谱条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程为 $Y = 36.094X + 2.0372$, ($r = 0.9995$),线性范围 2.68 ~ 134.0 mg·L⁻¹。没食子酸的含量测定经方法学考察符合要求。

2.3 麸煨工艺优选 在预试验基础上,选择麦麸用量、煨制时间和温度为考察因素,因素水平见表 1。称取大小均一的生诃子饮片 100 g,共 9 份,按 L₉(3⁴) 正交表将诃子与麦麸同置预热不锈钢锅中,利用温度计测定麸药中间位置温度,缓缓翻炒至实验要求,取各成品 50 g 分别粉碎,使通过三号筛,以备测定。采用综合加权评分法对各炮制品进行评价,综合评分 = 外观性状得分/最高得分 × 50 + 没食子酸含量/最高含量 × 50,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 诃子煨制工艺正交试验因素水平

水平	A 麦麸用量/倍	B 麸煨时间/min	C 麸煨温度/°C
1	0.4	10	135 ~ 145
2	0.5	20	145 ~ 155
3	0.6	30	155 ~ 165

由直观分析可知,各因素对综合评分的影响顺序依次为 $B > A > C$,最佳煨制条件为 $A_3B_2C_1$ 。方差分析表明 B 因素对诃子煨制工艺的影响具有显著性,A,C 因素则对综合评分无显著性影响,故确定最佳煨制工艺组合为 $A_3B_2C_1$,即麦麸用量 0.6 倍,煨制时间 20 min,控温 $(140 \pm 5) ^\circ\text{C}$ 。称取净诃子 100 g,共 3 份,麦麸用量分别为 0.6,0.7,0.8 倍,其他按优选的工艺条件进行炮制,结果外观性状均符合传统煨制经验要求,没食子酸质量分数分别为 27.62, 27.18, 27.50 mg·g⁻¹,说明该工艺稳定可行、重复性好。

3 讨论

没食子酸具有抗炎抑菌^[1-2]、抗氧化^[3]、抗肿

表2 诃子煨制工艺正交试验安排及直观分析

No.	A	B	C	性状得分	没食子酸 /mg·g ⁻¹	综合 评分
1	1	1	1	50	22.82	66.28
2	1	2	2	80	24.79	84.84
3	1	3	3	70	22.25	75.25
4	2	1	2	55	23.56	70.12
5	2	2	3	75	25.81	84.19
6	2	3	1	85	25.05	87.81
7	3	1	3	60	24.93	75.10
8	3	2	1	100	27.64	100
9	3	3	2	80	25.32	85.80
K ₁	74.457	70.500	84.697			
K ₂	80.707	89.677	80.253			
K ₃	86.967	82.953	78.180			
R	11.510	19.177	6.517			

表3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	199.230	2	99.615	8.140	>0.05
B	568.033	2	284.016	23.210	<0.05
C	66.509	2	33.254	2.718	>0.05
D(误差)	24.474	2	12.237	1.000	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

瘤^[4-5]、杀锥虫^[6]和保护肝脏^[7]等多种生物活性,在诃子中主要以游离酸或形成酯类化合物的形式存在,已有研究采用水解法测定诃子中总没食子酸含量^[8-9],但本文仅通过测定游离没食子酸含量来优选诃子的煨制工艺。预试验发现游离没食子酸含量随温度升高呈现先上升后下降的趋势,此变化可能还与受热时间有关,结合试验结果初步确定温度130~140℃,受热时间20~30min时游离没食子酸含量较高。

正交试验发现随麦麸用量增加,综合评分呈升高趋势,故在验证试验中进一步增加了麦麸用量,结果综合评分未见升高,游离没食子酸含量亦未见增加。推测原因可能是少量试制与大生产的差异,即少量试制辅料用量0.6倍与大生产时0.4倍相当,根据麸煨时药物100kg一般加麦麸40~50kg,建议诃子大生产中麦麸用量选择0.4倍。

[参考文献]

- [1] 刘国卿,王秋娟,杨宏健,等.野葡萄成分没食子酸的药理研究[J].中国药科大学学报,1983,22(2):43.
- [2] 汪长中,程惠娟,官妍,等.没食子酸和抑制白念菌生物膜作用的研究[J].中国中药杂志,2009,39(9):1137.
- [3] Sakagami H, Satoh K. Prooxidant action of two antioxidants: ascorbic acid and gallic acid[J]. Anticancer Res, 1997, 17(1A):221.
- [4] Ohno Y, Fukuda K, Takemura G, et al. Induction of apoptosis by gallic acid in lung cancer cells [J]. Anticancer Drugs, 1999, 10(9):845.
- [5] Ohno T, Inoue M, Ogihara Y. Cytotoxic activity of gallic acid against liver metastasis of mastocytoma cells P-815 [J]. Anticancer Res, 2001, 21(6A):3875.
- [6] Koide T, Nose M, Inoue M, et al. Trypanocidal effects of gallic acid and related compounds [J]. Planta Med, 1998, 64(1):27.
- [7] 郑民实,孔庚星,张鑫,等.没食子酸抗HBsAg/HBeAg的实验研究[J].实用中医药杂志,1998,14(1):5.
- [8] 庄玉坚.诃子炮制品鞣质类成分指纹图谱及药效学比较研究[D].广州:广州中医药大学,2009.
- [9] 罗霄山,庄玉坚,孙冬梅.高效液相色谱法测定诃子不同炮制品中没食子酸的含量[J].中国实用医药,2008,3(3):18.

[责任编辑 刘德文]

欢迎订阅2014年度《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中药研究所和中国中西医结合学会中药专业委员会主办的学术刊物,已成为“中国中文核心期刊”;“中国学术期刊综合评价数据库来源”期刊、“中国期刊网、中国学术期刊光盘版”全文收录期刊、美国《化学文摘》统计源期刊;并被评为“中国中医药优秀期刊”及“中国学术期刊优秀期刊”。本刊创刊于1995年10月,本着提高为主,提高与普及相结合的办刊方针,主要设置:工艺与制剂、化学与分析、资源与鉴定、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、综述、学术交流、信息等栏目,交流方剂的药理学、毒理学、药物动力学、药物化学、制剂学、质量标准、配伍研究、临床研究、学术专论以及方剂主要组成药物的研究结果与最新进展。本刊的读者对象是从事中西医药,尤其是方剂教学、科研、医疗、生产的高、中级工作者,以及中医药院校的高年级学生等。

本刊现为半月刊,16开本,242页,标准刊号:ISSN1005-9903;CN11-3495/R。每期定价35元,全年840元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号:2-417;国外由中国国际图书贸易总公司办理发行,代号:SM4655。欢迎订阅。本刊编辑部也办理邮购。地址:北京市东直门内南小街16号,《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编:100700,联系电话:(010)84076882,电子邮件:syfjx_2010@188.com,网址:www.syfjxzz.com。