

正交试验优选清半夏的炮制工艺

王世华, 付靖, 刘少琴, 何双凤, 张丽丽, 王永*
(石家庄以岭药业股份有限公司, 石家庄 050035)

[摘要] 目的: 优选清半夏的炮制工艺。方法: 以浸出物、总酸及白矾质量分数为指标, 通过正交试验考察药材-白矾的质量比、浸泡时间、水煮时间对清半夏炮制工艺的影响。结果: 优选的炮制工艺为浸泡2 h, 水煮6 h, 药材-白矾质量比10:1; 总酸、浸出物、白矾平均质量分数依次为0.83%, 10.5%, 6.4%。结论: 总酸、浸出物及白矾含量均符合2010年版《中国药典》对清半夏的要求, 清半夏粉末中草酸钙结晶明显减少, 说明通过水煮炮制可降低半夏的毒性和刺激性, 与传统工艺相比缩短了炮制时间。

[关键词] 清半夏; 总有机酸; 浸出物; 白矾

[中图分类号] R283.6; R283.1; R283.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0025-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190025

Processing Technology of Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum Alumine by Orthogonal Test

WANG Shi-hua, FU Jing, LIU Shao-qin, HE Shuang-feng, ZHANG Li-li, WANG Yong*
(Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co. Ltd, Shijiazhuang 050035, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize processing technology of Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum Alumine. **Method:** Taking mass fractions of extract, total acids and Alumen as indexes, orthogonal test was adopted to optimize processing technology with mass ratio of herbs to Alumen, soaking time and decocting time as factors. **Result:** Optimum processing technology was that soaked 2 hours, boiled 6 hours, ratio of herbs to Alumen of 10:1; mass fractions of extract, total acids and Alumen were 0.83%, 10.5% and 6.4%, respectively. **Conclusion:** Contents of extract, total acids and Alumen are in line with requirements of Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum Alumine in the 2010 edition of 'Chinese Pharmacopoeia', calcium oxalate crystals significantly reduce, this study show that water decoction process can reduce toxicity and irritation of Pinelliae Rhizoma with a relatively short time by comparing with conventional processing technology.

[Key words] Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum Alumine; total acid; extract; Alumen

半夏主治湿痰咳嗽、胃脘痞满、痰涎凝聚及咯吐不出^[1], 具有镇咳^[2]、催吐和镇吐^[3]、抗癌^[4]、调节胃肠功能^[5]及利胆^[6]等作用。其块茎含有淀粉(75%), *p*-谷甾醇, *L*-麻黄碱(0.002%), 胆碱(0.015%), 胡芦巴碱及无机元素等成分^[7]。现代药理研究表明生半夏能引起小鼠死亡, 较长时间给药后会引引起小鼠体重增长抑制、肾脏代偿性增大^[8], 对妊娠母鼠和胚胎均有非常显著的毒副作用^[9]。目前有关清半夏炮制工艺的报道较多^[10], 但均采用浸泡法和蒸制法, 存在耗时长、缺乏量化的评价指标、质量不宜控制等问题。本实验以总酸、白矾及浸出物的质量分数为指标, 采用正交试验优选清半夏的水煮炮制工艺参数, 为有效控制该药材的质量提供参考。

1 材料

AG285 型电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有

[收稿日期] 20140211(001)

[第一作者] 王世华, 工程师, 从事新药研发及药品生产质量管理研究, Tel: 13933062971, E-mail: lengbinger415@163.com

[通讯作者] * 王永, 主管中药师, 从事中药复方新药成型工艺、质量标准等研究, Tel: 0311-85901748, E-mail: xy4585618@163.com

限公司), PHS-3C 型酸度计(上海精密科学仪器有限公司)。半夏购自安国中药材市场,经本公司张丽丽高级中药鉴别师鉴定为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎;乙二胺四乙酸二钠(安徽省含山县锦华氧化锌厂),白矾(淄博市淄川程鹏化工厂),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 总酸含量测定^[1] 精密称取炮制后的清半夏粉末(过四号筛)约 5 g 置锥形瓶中,加乙醇 50 mL 回流提取 3 次,每次 1 h,放冷,滤过,合并滤液,蒸干,残渣加 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠滴定液 10 mL 超声处理(500 W, 40 kHz)30 min,转移至 50 mL 量瓶中,加新沸过的冷水定容至刻度,摇匀,得供试品溶液。精密量取供试品溶液 25 mL,采用电位滴定法测定,以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸滴定,以相应试剂为空白,每 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠滴定液 1 mL 相当于琥珀酸(C₄H₆O₄)5.904 mg。本品按干燥品计算,含总酸以琥珀酸计 ≥ 0.3%。

2.2 浸出物的含量测定^[1] 精密称取过二号筛的清半夏粉末约 4 g,置 250 ~ 300 mL 的锥形瓶中,精密加入水 100 mL,密塞,冷浸,前 6 h 内时时振摇,静置 18 h,用干燥滤器迅速滤过,得供试品溶液。精密量取供试品溶液 20 mL 置已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干后于 105 °C 干燥 3 h,置干燥器中冷却

30 min,迅速精密称定质量,以干燥品计算水溶性浸出物含量。

2.3 白矾含量的测定^[1] 精密称取清半夏粉末(过四号筛)约 5 g 置坩锅中,缓缓炽热至完全炭化时,逐渐升高温度至 450 °C,灰化 4 h,取出,放冷,在坩锅中小心加入稀盐酸约 10 mL,用表面皿覆盖坩锅,置水浴上加热 10 min,表面皿用热水 5 mL 冲洗,洗液并入坩锅中,滤过,用水 50 mL 分次洗涤坩锅及滤渣,合并滤液及洗液,得供试品溶液。取供试品溶液适量,加入 0.025% 甲基红乙醇溶液 1 滴,滴加氨试液至溶液显微黄色,加入乙酸-乙酸铵缓冲液(pH 6.0)20 mL,精密加入 0.05 mol·L⁻¹ 乙二胺四乙酸二钠滴定液 25 mL,煮沸 3 ~ 5 min,放冷,加入二甲酚橙指示液 1 mL,用 0.05 mol·L⁻¹ 锌滴定液滴定至溶液自黄色转变为红色,滴定结果用空白试验校正。每乙二胺四乙酸二钠滴定液 1 mL 相当于含水硫酸铝钾 23.72 mg。按干燥品计算,含白矾以含水硫酸铝钾计 ≤ 10.0%。

2.4 炮制工艺优选 在预试验基础上,选择药材-白矾的质量比、浸泡时间、水煮时间为考察因素,每个因素设计 3 个水平。称取半夏药材 9 份,每份 200 g,按正交表设定参数,以浸出物、总酸及白矾质量分数为评价指标,试验安排及结果见表 1,方差分析见表 2。

表 1 清半夏炮制工艺正交试验安排及直观分析

指标	No.	A 浸泡时间/h	B 水煮时间/h	C 药材-白矾	D(空白)	浸出物/%	总酸/%	白矾/%
	1	1	2	1	5:1	6.6	0.38	10.5
	2	1	4	2	8:1	8.7	0.41	7.8
	3	1	6	3	10:1	10.1	0.58	6.8
	4	2	2	2	10:1	7.2	0.45	7.6
	5	2	4	3	5:1	9.0	0.53	7.5
	6	2	6	1	8:1	11.8	0.72	12.3
	7	3	2	3	8:1	7.3	0.48	7.8
	8	3	4	1	10:1	9.3	0.72	13.6
	9	3	6	2	5:1	11.5	0.85	8.6
浸出物	K ₁	8.467	7.033	9.233	9.033			
	K ₂	9.333	9.000	9.133	9.267			
	K ₃	9.367	11.133	8.800	8.867			
	R	0.900	4.100	0.433	0.400			
总酸	K ₁	0.457	0.437	0.607	0.587			
	K ₂	0.567	0.553	0.570	0.537			
	K ₃	0.683	0.717	0.530	0.583			
	R	0.226	0.280	0.077	0.050			
白矾	K ₁	8.367	8.633	12.133	8.867			
	K ₂	9.133	9.633	8.000	9.300			
	K ₃	10.000	9.233	7.367	9.333			
	R	1.633	1.000	4.766	0.466			

表2 炮制工艺方差分析

指标	方差来源	SS	F	P
浸出物	A	1.56	6.455	>0.05
	B	25.229	104.252	<0.01
	C	0.309	1.277	>0.05
	D(误差)	0.24		
总酸	A	0.077	15.400	>0.05
	B	0.119	23.800	<0.05
	C	0.009	1.800	>0.05
	D(误差)	0.01		
白矾	A	4.007	9.845	>0.05
	B	1.520	3.735	>0.05
	C	40.207	98.789	<0.05
	D(误差)	0.41		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$, $F_{0.01}(2,2) = 99$ 。

方差分析表明因素 B 对浸出物和总酸质量分数具有显著性影响, C 因素对白矾质量分数具有极显著性影响, 其他因素则均无显著性差异, 选择最佳炮制工艺组合 $A_3B_3C_3$, 结合生产成本考虑, 最终确定炮制工艺组合 $A_2B_3C_3$, 即浸泡时间 2 h, 水煮时间 6 h, 药材-白矾质量比 10:1。

2.5 验证试验 称取半夏药材 6 份, 每份 200 g, 按优选的工艺条件进行炮制, 按照 2.1, 2.2, 2.3 项下方法分别测得总酸、浸出物、白矾平均质量分数依次为 0.83%, 10.5%, 6.4%, RSD 分别为 1.2%, 1.8%, 1.6%, 说明优选的工艺稳定可行。

2.6 炮制前后显微鉴别比较 半夏中草酸钙针晶与其刺激性存在直接关系, 大量极细长且质地坚韧的草酸钙针晶会直接刺激黏膜细胞导致细胞破损, 产生大量炎症介质, 引起刺激疼痛感^[11], 故对炮制前后的半夏药材进行显微鉴别, 见图 1。结果发现炮制前有大量的草酸钙针晶在显微镜视野中, 水煮炮制后草酸钙针晶在视野范围内已完全消失; 原因可能是通过水煮后, 白矾溶液中 Al^{3+} 可络合针晶草酸钙中草酸形成单配体络合物, 使草酸钙溶解, 针晶的刚性结构破坏; 同时白矾溶液可使针晶中凝集素蛋白溶解并降解在浸泡的溶液中, 故可确定半夏通过水煮炮制后, 草酸钙针晶明显减少, 刺激性显著降低。

3 讨论

按优选的工艺条件炮制后的清半夏性状及总酸、浸出物、白矾含量均符合 2010 年版《中国药典》的相应要求, 麻辣感明显减弱, 通过显微鉴别发现水

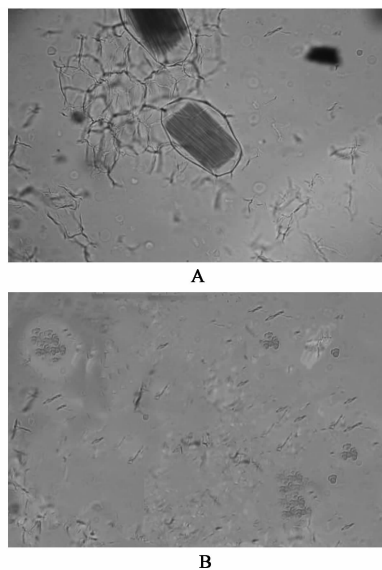


图1 半夏炮制前(A)、后(B)粉末显微鉴别($\times 200$)

煮炮制后减少了半夏中草酸钙针晶, 对降低半夏的毒性、刺激性具有重要意义。

有机酸是半夏镇咳、化痰、抗肿瘤的有效成分之一^[12-14], 本文通过水煮炮制后测得总有机酸质量分数达 0.83%, 比 2010 年版《中国药典》规定的 0.3% 高出了近 3 倍, 说明优选的炮制工艺可有效提高半夏中总有机酸含量。同时药材中白矾含量相对较低, 提高了半夏的用药安全性。

在清半夏的炮制工艺研究中, 作者发现 2010 年版《中国药典》清半夏项下存在如下问题: 炮制时间需要 >1 周才能达到浸至透心的要求, 耗时较长, 不适宜大生产应用; 炮制后清半夏断面为粉性, 性状不符合要求, 为此作者尝试延长浸泡时间, 结果也未达到 2010 年版《中国药典》规定的性状要求。故规定的清半夏性状中“断面角质样”这一点值得商榷。

[参考文献]

- [1] 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: 110, 112, 附录 62.
- [2] 庆彰. 中药的镇咳作用半夏与贝母[J]. 中华医学杂志, 2009, 21(7): 32.
- [3] 奥井由佳. 半夏对大鼠迷走神经胃支传出活动的激活作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 1995, 17(4): 30.
- [4] 王莉, 杨永杰, 归绥琪, 等. 掌叶半夏治疗子宫颈癌的研究[J]. 上海医学, 1978, 13(1): 13.
- [5] 刘守义, 尤春来. 半夏抗溃疡作用机理的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 1992(10): 42.

正交试验优选复方牛黄胶囊的提取工艺

陈菲¹, 龙海林², 雷海民³, 李强^{3*}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700;

2. 中国医学科学院 & 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050;

3. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] 目的: 优选复方牛黄胶囊的提取工艺。方法: 采用UV测定总皂苷含量, 检测波长分别为560, 545 nm。以总皂苷质量为评价指标, 选择加水量、浸泡时间、煎煮时间、煎煮次数为考察因素, 采用L₉(3⁴)正交试验优选复方牛黄胶囊的水提工艺; 选择乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间及提取次数为考察因素, 采用L₉(3⁴)正交试验优选醇提工艺。结果: 最佳水提条件为加10倍量水浸泡0.5 h, 煎煮3次, 每次2 h; 最佳醇提工艺为加8倍量70%乙醇煎煮3次, 每次2 h。结论: 优化的提取工艺稳定可行, 为复方牛黄胶囊的临床推广提供实验依据。

[关键词] 复方牛黄胶囊; 总皂苷; 黄芪甲苷; 人参皂苷 Rg₁

[中图分类号] R283.6; R944.5; R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0028-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190028

Optimization of Extraction Process of Compound Niu Huang Capsules

CHEN Fei¹, LONG Hai-lin², LEI Hai-min³, LI Qiang^{3*}

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China;

3. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction process of compound Niu Huang capsules. **Method:** UV

[收稿日期] 20140224(020)

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(30701083); 教育部博士点新教师基金项目(20070026021); 北京中医药大学科研创新团队项目(2011-CXTD-15)

[第一作者] 陈菲, 在职硕士, 主管药师, 从事中药化学物质研究, Tel: 010-84013412, E-mail: feiluo520@sina.com

[通讯作者] *李强, 教授, 从事中药药效物质基础研究, Tel: 010-84738640, E-mail: lq_cn@126.com

- [6] 前田利男. 半夏具有糖皮质激素样作用[J]. 国外医学: 中医中药分册, 1988, 10(2): 48.
- [7] 王浴生, 邓文龙, 薛春生, 等. 中药药理与应用[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 395.
- [8] 杨守业, 叶文华, 吴子伦, 等. 半夏炮制前后对小白鼠急性、亚急性和蓄积性毒性的研究[J]. 中成药, 1988(7): 18.
- [9] 杨守业, 何民, 王来苏, 等. 半夏对大白鼠妊娠及胚胎的毒性研究[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(8): 481.
- [10] 吴皓, 钟凌云, 李伟, 等. 半夏炮制解毒机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1402.
- [11] 吴皓, 李伟, 韩洪涛, 等. 半夏刺激性成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(12): 725.
- [12] 张科卫, 吴皓, 沈绣红. 半夏中总游离有机酸的作用研究[J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2001, 17(3): 159.
- [13] 李国亮. 半夏的毒性及临床应用[J]. 中草药, 1999, 14(2): 156.
- [14] 李超荆, 徐亚铭, 孙月丽, 等. 掌叶半夏抗子宫颈癌成分的研究 II. β-谷甾醇的分离、鉴定及疗效观察[J]. 上海第一医学院学报, 1981, 8(6): 421.

[责任编辑 刘德文]