

麝香舒活灵的渗漉提取工艺优选

崔龙^{1,2}, 卢鹏^{1,2}, 曹丽华^{1,2}, 尚强^{1,2}, 曹晖², 高进^{1,2,3*}

1. 丽珠医药集团股份有限公司, 广东 珠海 519020;
2. 国家中药现代化工程技术研究中心, 广东 珠海 519020;
3. 澳门科技大学 中药质量研究国家重点实验室, 澳门)

[摘要] **目的:** 优选麝香舒活灵的渗漉提取工艺, 为该制剂的工业化生产工艺改进提供参考。**方法:** 在单因素试验基础上, 以梓醇转移率及含固量为综合评价指标, 乙醇体积分数、乙醇用量、渗漉速度、药材浸渍时间为考察因素, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选麝香舒活灵的渗漉提取工艺。**结果:** 最佳提取工艺条件为加15倍量50%乙醇浸渍6h, 流速 $0.25\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。羟基红花黄色素A和梓醇的转移率分别为97.50%, 102.07%, RSD分别为5.4%, 3.5%。**结论:** 该工艺提取率及有效成分转移率高, 简单易行, 适合麝香舒活灵的工业化大生产。

[关键词] 麝香舒活灵; 渗漉法; 梓醇; 羟基红花黄色素A

[中图分类号] R283.6; R284.1; R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)20-0041-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015200041

Optimization of Percolation Extraction Process of Shexiang Shuhuoling CUI Long^{1,2}, LU Peng^{1,2}, CAO Li-hua^{1,2}, SHANG Qiang^{1,2}, CAO Hui², GAO Jin^{1,2,3*} (1. *Livzon Pharmaceutical Group Co. Ltd., Zhuhai 519020, China*; 2. *National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai 519020, China*; 3. *State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau, China*)

[Abstract] **Objective:** To optimize percolation extraction process of Shexiang Shuhuoling, and provide a reference for process improvement of this preparation in industrial production. **Method:** Based on single factor test, with composite score of transferring rate of catalpol and solid-containing content as index, orthogonal experimental design was adopted to optimize percolation extraction process by taking percolation rate, immersion time, ethanol concentration and amount as factors. **Result:** Optimum percolation extraction process was added 15 times the amount of 50% ethanol for immersing 6 h, percolation rate of $0.25\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Transferring rates of hydroxy safflower yellow A and catalpol were 97.50% and 102.07% with RSD of 5.4% and 3.5%, respectively. **Conclusion:** This process is feasible and economical, which is suitable for industrial production of Shexiang Shuhuoling.

[Key words] Shexiang Shuhuoling; percolation; catalpol; hydroxy safflower yellow A

麝香舒活灵是由人工麝香、三七、血竭、红花、地黄、樟脑、冰片、薄荷脑共8味中药材制成的酒剂(批准文号国药准字Z51020078)。该制剂具有活血化瘀、消肿止痛、舒筋活络等功效,主要用于治疗各种闭合性新旧软组织损伤和肌肉疲劳酸痛^[1]。对同类产品麝香舒活精的研究表明,麝香舒活精具有抗炎镇痛、改善外伤局部血液循环、降低毛细血管通

透性、减少渗出等活血化瘀的作用^[2]。目前,对麝香舒活灵制备工艺未见报道,质量控制及临床应用的报道也较少,质量研究主要见于薄层鉴别及樟脑、薄荷脑、冰片的含量测定^[3-4],临床应用主要有治疗软组织损伤、闭合性软组织损伤等^[5-6]。传统的麝香舒活灵酒剂采用冷浸法,但该方法存在生产周期长、蒸馏酒用量大、成本高等缺点。与传统

[收稿日期] 20150330(006)

[第一作者] 崔龙, 硕士, 工程师, 从事天然药物与药物制剂研究, Tel: 0756-8135399, E-mail: longcbio@163.com

[通讯作者] * 高进, 硕士, 工程师, 从事中药制剂与新药研究开发, Tel: 0756-8118461, E-mail: noveltem@yahoo.com

工艺相比,渗漉法属于动态浸出,具有耗时少、溶剂利用率高、有效成分浸出完全等优点。因此,本实验以麝香舒活灵为研究对象,通过正交试验优选其渗漉提取工艺,阐明渗漉法提取麝香舒活灵优越性并指导其工业化生产。

1 材料

MS205DU 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司),1260 型高效液相色谱仪[安捷伦科技(中国)有限公司]。

人工麝香、三七、血竭、红花、地黄、樟脑、冰片、薄荷脑均由丽珠集团四川光大制药有限公司提供,经国家中药现代化工程技术研究中心主任曹晖博士鉴定,均符合 2010 年版《中国药典》相关项下要求;梓醇、血竭素高氯酸盐、羟基红花黄色素 A 对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110808-201210,110811-201105,111637-201308),甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 麝香舒活灵的渗漉提取 称取地黄、红花、血竭、三七,加入与药材量等量的乙醇浸润,装入渗漉

筒静置 24 h 后,调节流速开始渗漉。每隔一段时间收集渗漉液,测定渗漉液中有效成分(梓醇、血竭素)含量和含固量。

2.2 有效成分的含量测定 麝香舒活灵提取液中梓醇含量测定方法参考高涌^[7]的方法测定,血竭素高氯酸盐的含量测定参照姜春来等^[8]的方法测定,羟基红花黄色素 A 的含量测定参照了张国霞等^[9]的方法测定。

2.3 单因素试验考察 选取浸润时间 40 min,流速 0.13 mL·min⁻¹,分别加体积分数为 40%,60%,80%的乙醇渗漉提取麝香舒活灵,测定提取液中有效成分(梓醇、血竭素)及含固量,分析不同体积分数乙醇溶液对提取工艺的影响,见表 1。结果显示提取 50 h 后,含固量与梓醇的含量基本稳定。以梓醇为指标,40%乙醇与 60%乙醇的提取效果均较好。40%乙醇提取液中总固物的含量最高,60%乙醇略低于 40%乙醇,80%乙醇最低。血竭素在 80%乙醇条件下含量最高,说明该成分在有机溶剂浓度越高时越容易完全提取。

表 1 不同体积分数乙醇对麝香舒活灵中梓醇、血竭素高氯酸盐含量与含固量的影响

Table 1 Effects of different ethanol concentration on contents of catalpol, dracorhodin perchlorate and solid-containing content of Shexiang Shuhouling

指标	乙醇体积分数/%	提取时间/h					
		22	43	52	66	75	90
梓醇/mg	40	379.01	452.27	464.44	473.93	477.75	477.75
	60	386.72	482.06	493.46	503.12	508.14	512.38
	80	170.41	253.68	276.17	314.89	357.31	386.34
血竭素高氯酸盐/mg	40	0.69	1.56	1.94	2.44	2.76	3.18
	60	7.39	10.23	10.73	11.26	11.63	12.21
	80	17.58	27.12	28.17	29.22	29.22	29.22
含固量/g	40	19.41	25.24	26.11	26.81	27.19	27.19
	60	19.51	24.72	25.42	25.69	26.07	26.46
	80	6.58	10.42	11.57	13.28	14.09	14.09

2.4 正交试验优选 单因素试验发现血竭素高氯酸盐在高体积分数乙醇中易于提取完全,故直接采用 80%乙醇单独提取。选择地黄、红花、三七药材为材料,按处方比例进行称取。以梓醇转移率及含固量为综合评价指标,乙醇体积分数、乙醇用量、渗漉速度、药材浸渍时间为考察因素,采用正交试验优选麝香舒活灵的渗漉提取工艺,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。梓醇转移率与含固量的指标权重分别为 70% 和 30%;固定转移率 100% 为 70 分,转移率 60% 为 0 分,梓醇转移率记为 M ,则该项得分为 $(M - 60) \times 70 / (100 - 60)$;令含固量 60% 为

满分 30 分,40% 为 0 分,含固量记为 N ,则该项得分为 $(N - 40) \times 30 / (60 - 40)$;综合评分公式为 $(M - 60) \times 70 / 40 + (N - 40) \times 30 / 20$ 。

正交试验各组样品中羟基红花黄色素 A 的转移率在 93.46% ~ 102.59%,均值 99.47%,RSD 2.9%,说明在选取的各因素水平范围内,渗漉提取工艺对红花有效成分羟基红花黄色素 A 的提取均较理想。由直观分析可知,4 个因素对提取工艺的影响依次为 $A > B > C > D$,最佳提取条件为 $A_1B_2C_1D_3$ 。以极差最小的 D 因素为误差项进行方差分析,结果显示 4 个因素对提取工艺均无显著性

表 2 麝香舒活灵渗漉提取工艺正交试验分析

Table 2 Orthogonal test analysis of percolation extraction process of Shexiang Shuhuoling

No.	A 乙醇体积分数/%	B 乙醇用量/倍	C 流速/mL·min ⁻¹	D 浸渍时间/h	梓醇转移率/%	含固量/%	综合评分/分
1	50	10	0.25	6	95.51	59.7	91.69
2	50	15	0.50	12	88.96	59	79.18
3	50	20	0.75	18	99.04	58.2	95.62
4	60	10	0.50	18	79.18	51	50.07
5	60	15	0.75	6	92.02	53.8	76.74
6	60	20	0.25	12	92	59.8	85.7
7	70	10	0.75	12	62.42	43.7	9.79
8	70	15	0.25	18	92.11	57.5	82.44
9	70	20	0.50	6	76.89	53.2	49.36

表 3 综合评分方差分析

Table 3 Variance analysis of composite score

方差来源	SS	MS	F	P
A	2 616.22	1 308.11	4.88	>0.05
B	1 539.80	769.90	2.87	>0.05
C	1 405.31	702.65	2.62	>0.05
D(误差)	536.06	268.03	1.00	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

影响, 结合实际工业生产, 确定最佳提取条件为 $A_1B_2C_1D_1$, 即乙醇体积分数 50%, 乙醇用量 15 倍, 流速 0.25 mL·min⁻¹, 浸渍时间 6 h。

2.5 验证试验 为考察优选的提取工艺的稳定性, 按处方比例称取地黄、红花、三七药材, 按最佳工艺条件进行重复试验, 测定提取液中梓醇与羟基红花黄色素 A 的含量, 计算转移率, 见表 4。结果发现梓醇、羟基红花黄色素 A 含量和含固量波动不大, 提取液中二者转移率的 RSD 分别为 5.4%, 3.5%。表明优选的工艺条件稳定可靠。

表 4 麝香舒活灵渗漉提取工艺验证试验

Table 4 Verification test for percolation extraction process of Shexiang Shuhuoling

No.	梓醇			羟基红花黄色素 A		
	药材中 质量分数 /%	质量 /mg	转移率 /%	药材中 质量分数 /%	质量 /mg	转移率 /%
1	0.76	1 673.34	101.84	1.211	257.39	98.40
2	0.76	1 535.45	93.45	1.211	246.02	94.05
3	0.76	1 671.75	101.74	0.977	212.84	100.86
4	0.53	1 207.03	107.99	0.977	211.94	100.43
5	0.53	1 237.36	105.34	0.977	197.90	93.78

3 讨论

麝香舒活灵为传统的中药酒剂, 方中人工麝香、冰片、樟脑、薄荷脑中有效成分为挥发性成分且用量较小, 采用直接溶解的方式加入其他提取液中制成制剂。

本文研究表明麝香舒活灵方中地黄、红花、三七三味药材应采用 50% 乙醇渗漉提取, 而血竭宜用 80% 乙醇提取, 上述 4 味药材渗漉提取液中有有效成分的含量及转移率与传统的冷浸法相当。乙醇体积分数、乙醇用量、流速及浸渍时间对麝香舒活灵中三七、红花、地黄、血竭的渗漉提取均有不同程度的影响, 其中乙醇体积分数对血竭的渗漉提取影响最大。

在麝香舒活灵酒剂实际生产中, 三七、红花、地黄、血竭等药材用冷浸法提取的时间过长, 而本文采用的渗漉提取工艺仅需 3 d 即可将有效成分基本提取完全。另外, 渗漉提取的药用酒精或蒸馏酒用量也比传统冷浸提取减少了 25%。因此, 选择使用渗漉提取工艺既可提高有效成分的转移率, 又可大大减少生产成本, 且简单易行, 适合工业化大生产。

[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: 1246-1247.
- [2] 方达任, 陈学兵, 高秀珍. 麝香舒活精的药理作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(12): 31-32.
- [3] 曾德成. 麝香舒活灵质量标准的研究[J]. 中成药, 2000, 22(9): 613-616.
- [4] 国家药典委员会中药标准处. 麝香舒活灵质量标准[J]. 中药药品标准, 2003, 4(5): 23-24.
- [5] 周贤, 陈德芬. 麝香舒活灵经电疗仪治疗闭合性软组织损伤[J]. 中国校医, 2001, 15(4): 291.
- [6] 蒋景华. TDP 加麝香舒活灵治疗软组织损伤 127 例[J]. 四川中医, 1994(5): 43.
- [7] 高涌. 地黄不同炮制品的梓醇含量研究[J]. 中医学报, 2012, 27(6): 714-715.
- [8] 姜春来, 曹红, 水彩红, 等. 高效液相色谱法测定舒筋活络定痛散中血竭素的含量[J]. 解放军药学学报, 2010, 12(6): 536-537.
- [9] 张国霞, 王维波, 陈德道, 等. 红花中羟基红花黄色素 A 的加速稳定性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 86-88.

[责任编辑 刘德文]