

星点设计-效应面法优选冠心康胶囊挥发油提取工艺

施明毅¹, 李建利^{1,2*}, 谢燕¹, 杨珊¹, 奚建¹, 王利洁¹

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 四川省中医药科学院中医研究所, 成都 610031)

[摘要] **目的:** 优选冠心康胶囊中川芎、当归和桂枝挥发油的提取工艺条件。**方法:** 采用水蒸气蒸馏法提取川芎、当归及桂枝中挥发油, 以挥发油收率为评价指标, 采用星点设计考察加水量、浸泡时间及提取时间对提取工艺的影响, 对试验数据进行多元线性回归和二项式拟合, 效应面法优选工艺条件, 并进行预测分析。**结果:** 由复相关系数可知, 指标二项式拟合方程优于多元线性回归方程, 确定最佳工艺条件为加9倍量水浸泡80 min, 蒸馏提取7.5 h, 提取量预测值与理论值偏差<3%。**结论:** 该优选工艺简便、预测性良好, 为冠心康胶囊的工业生产提供试验依据。

[关键词] 冠心康胶囊; 挥发油; 星点设计-效应面法; 提取工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0047-04

Optimization of Extraction Process of Volatile Oil from Guanxinkang Capsule by Central Composite Design-Response Surface Methodology

SHI Ming-yi¹, LI Jian-li^{1,2*}, XIE Yan¹, YANG Shan¹, XI Jian¹, WANG Li-jie¹

(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610031, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction technology conditions of volatile oil from *Ligusticum chuanxiong*, *Angelica sinensis* and *Cinnamomum cassia* in Guanxinkang capsule. **Method:** Volatile oil from *L. chuanxiong*, *A. sinensis* and *C. cassia* were extracted by steam distillation method, with yield of volatile oil as evaluation index, the amount of water, soaking time and extraction time were investigated by central composite design, test data was fitted by multi-linear equation and second-order polynomial equation, extraction technology conditions were optimized by response surface method, and to predictive analysis. **Result:** Multiple correlation coefficients from second-order polynomial equation were prior to those from multi-linear equation, optimum extraction process conditions were as follows: soaked 80 min with 9 times the amount of water, distillation time 7.5 h, deviation between observed and predicted values was less than 3%. **Conclusion:** This optimized process was simple with high predictability, it could provide test basis for industrial production of Guanxinkang capsule.

[Key words] Guanxinkang capsule; volatile oil; central composite design-response surface methodology; extraction technology

冠心康胶囊为四川省中医药科学院中医研究所承担研发的第六类新药, 由丹参、淫羊藿、黄芪、赤芍、太子参、五味子、麦冬、川芎、当归、桂枝等组成,

具有补心强肾、活血化瘀、通窍止痛之功效, 主要用于胸闷气短、冠心病心绞痛、心肌缺血的治疗。本品中川芎、当归和桂枝均含有较多的挥发油, 与其活血

[收稿日期] 20120603(001)

[基金项目] 四川省科学技术厅科技成果支撑项目(08-2-242)

[第一作者] 施明毅, 在读硕士, 从事中药新制剂、新剂型与新技术研究, Tel:13547838601, E-mail: thj125smy1222@163.com

[通讯作者] * 李建利, 硕士, 主任药师, 教授, 从事中药新制剂、新剂型与新技术研究, Tel:15902833306, E-mail: menguan1005@163.com

化痰、补血通经的功能密切相关。其中川芎和桂枝中挥发油是重油,当归挥发油属轻油,混合提取时,挥发油难于精确分离,且影响收油率^[1]。因此,提取挥发油是制备本品的基础工艺和难点之一。本试验采用星点设计方法,结合效应面法优选混合提取川芎、当归和桂枝挥发油的工艺条件,旨在建立合理有效的挥发油提取方法,提高制剂的工艺水平。

1 材料

挥发油测定器(华西仪器厂),DJ600-2 型电子天平(成都倍塞克仪器表研究所),DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海齐欣科学仪器有限公司)。

川芎饮片(产地四川)、当归饮片(产地甘肃)、桂枝饮片(产地广西)均购于四川省中药饮片有限责任公司,经成都中医药大学中药鉴定教研室卢先明教授鉴定,川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根,桂枝为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥嫩枝,均符合《中国药典》2010 年版一部及《四川省中药饮片炮制规范》2002 年版相关项下规定,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 挥发油含量测定 称取经 60 °C 干燥的川芎、当归和桂枝饮片各 100 g,依 2010 年版《中国药典》附录 XD 挥发油测定法之乙法^[2]进行测定,平行测定 3 批,得川芎、当归和桂枝饮片中挥发油含量分别为 0.25,0.51,0.69 mL。故理论上川芎、当归和桂枝饮片按 1:1:1 比例混合提取时,挥发油提出量应为 0.48%。

2.2 挥发油提取工艺优选

2.2.1 星点试验设计 影响蒸馏收油率的主要因素有加水量、浸泡时间和蒸馏时间^[1]。在查阅相关文献^[1,3-6]及预试验基础上,本试验采用水蒸汽蒸馏法混合提取川芎、当归和桂枝饮片中挥发油,考察因素为浸泡时间、加水量、蒸馏时间,以挥发油收率为评价指标,根据星点设计原理,每个因素各设 5 个水平,用代码值 $-\alpha, -1, 0, 1, \alpha$ 表示(3 因素星点设计的 $\alpha = 1.732$)。称取经 60 °C 干燥的川芎、当归和桂枝饮片各 100 g,共 20 份,试验因素水平见表 1,试验安排与结果见表 2。

2.2.2 模型拟合与方差分析 以挥发油收率(Y_1)为因变量,溶剂用量(X_1)、提取时间(X_2)、浸泡时间(X_3)为自变量,采用 Design-Expert 7.0 软件进行多元线性回归和二项式拟合,并通过复相关系数(r)

表 1 挥发油提取工艺优选星点试验因素水平

水平	X_1 溶剂用量/倍	X_2 提取时间/h	X_3 浸泡时间/min
-1.732	6	5	30
-1	7.27	5.85	42.68
0	9	7	60
1	10.73	8.15	77.32
1.732	12	9	90

表 2 挥发油提取工艺优选星点试验设计安排

No.	X_1	X_2	X_3	Y_1 挥发油收率/%
1	-1	-1	-1	0.26
2	1	-1	-1	0.29
3	-1	1	-1	0.35
4	1	1	-1	0.38
5	-1	-1	1	0.33
6	1	-1	1	0.38
7	-1	1	1	0.40
8	1	1	1	0.41
9	-1.732	0	0	0.31
10	1.732	0	0	0.35
11	0	-1.732	0	0.26
12	0	1.732	0	0.40
13	0	0	-1.732	0.35
14	0	0	1.732	0.42
15	0	0	0	0.42
16	0	0	0	0.42
17	0	0	0	0.41
18	0	0	0	0.41
19	0	0	0	0.41
20	0	0	0	0.42

进行判断。采用 ANOVA 分析效应面的回归参数,方差分析结果见表 3。结果多元线性拟合 $r = 0.5666, P = 0.0033$; 二项式拟合 $r = 0.9850, P < 0.0001$ 。从拟合方程的相关系数来看,二次多项式拟合 r 显著高于线性回归,采用二项式方程拟合的效果较好。由表 3 结果可知,各因素中一次项和二次项均具有显著性差异,说明试验因子对效应值的影响不是简单的线性关系。最后选择二项式拟合模型为成功模型,实测值和预测值基本吻合,预测性良好。

多元线性回归方程为

$$Y_1 = -0.02 + 7.81 \times 10^{-3} X_1 + 0.03X_2 + 1.49 \times 10^{-3} X_3$$

($r = 0.5666, P < 0.01$);

表3 挥发油提取工艺拟合回归方程的方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
模型	5.50×10^{-2}	9	6.06×10^{-3}	73.05	$<0.000 1^{1)}$
X_1	2.56×10^{-3}	1	2.56×10^{-3}	30.84	$0.000 2^{1)}$
X_2	1.90×10^{-2}	1	1.90×10^{-2}	235.02	$<0.000 1^{1)}$
X_3	9.32×10^{-3}	1	9.32×10^{-3}	112.34	$<0.000 1^{1)}$
X_1X_2	2.00×10^{-4}	1	2.00×10^{-4}	2.14	0.151 6
X_1X_3	0.000	1	0.000	0.00	1.000 0
X_2X_3	8.00×10^{-4}	1	8.00×10^{-4}	9.64	$0.011 2^{2)}$
X_1^2	1.20×10^{-2}	1	1.20×10^{-2}	148.99	$<0.000 1^{1)}$
X_2^2	1.20×10^{-2}	1	1.20×10^{-2}	148.99	$<0.000 1^{1)}$
X_3^2	1.48×10^{-3}	1	1.48×10^{-3}	17.80	$0.001 8^{1)}$
残差	8.30×10^{-4}	10	8.30×10^{-5}		
失拟项	6.80×10^{-4}	5	1.36×10^{-4}	4.53	0.061 4
误差	1.50×10^{-4}	5	3.00×10^{-5}		
总离度	5.50×10^{-2}	19			

注: ¹⁾表示有极显著性差异, ²⁾表示有显著性差异。

二项式拟合方程为

$$Y_1 = -2.24 + 0.19X_1 + 0.38X_2 + 8.86 \times 10^{-3} X_3 - 2.50 \times 10^{-3} X_1 X_2 + 0.00X_1 X_3 - 5.00 \times 10^{-4} X_2 X_3 - 9.34 \times 10^{-3} X_1^2 - 0.02 X_2^2 - 3.23 \times 10^{-5} X_3^2$$

($r = 0.985 0, P < 0.000 1$)

2.2.3 效应面优化及预测性评价 应用 Design-Expert 7.0 软件分析, 绘制挥发油得率与各自变量间的三维效应曲面图及等高线图(图1~3)。

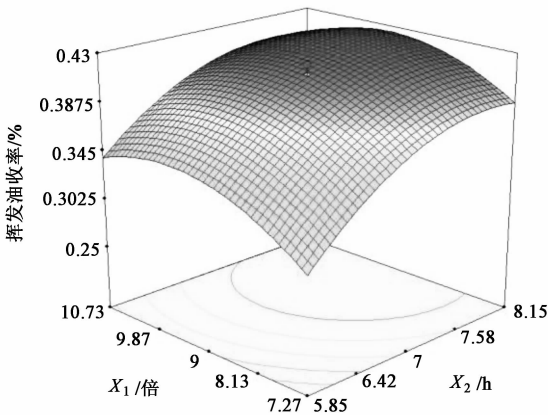


图1 溶剂用量和提取时间对挥发油收率效应曲面

由以上结果可预测最佳提取工艺条件为加9.35倍量水浸泡77.32 min, 蒸馏提取7.54 h。预测挥发油收率0.44%。考虑到实际生产情况, 将各因素条件进行微调, 最终确定挥发油提取最佳工艺条件为加9倍量水浸泡80 min, 蒸馏提取7.5 h。

2.3 验证试验 称取经60℃干燥的川芎、当归和桂枝饮片各100 g, 共3份, 按最佳提取工艺条件进

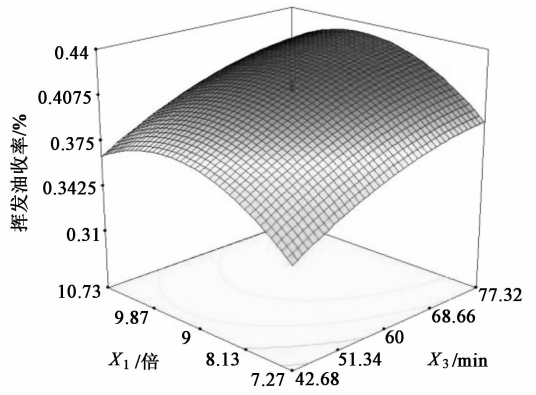


图2 溶剂用量和浸泡时间对挥发油收率效应曲面

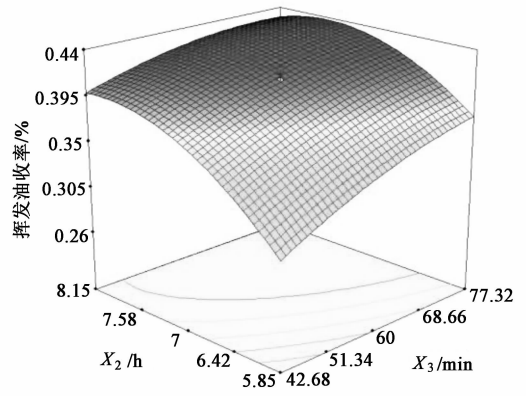


图3 提取时间和浸泡时间对挥发油收率效应曲面

行3次试验, 结果挥发油平均收率0.437%, RSD 1.33%, 与预测值(0.44%) RSD 1.52%。说明所得的拟合方程可较好地描述工艺中各因素与评价指标的关系, 优选的提取工艺条件稳定性良好。

3 讨论

冠心病康胶囊处方来源于名老中医经验方, 长期临床应用发现, 本处方不仅能够改善局部心绞痛, 且能改善肾虚现象, 使局部作用和整体调节有机结合, 从治疗肾虚血瘀入手, 标本同治, 不失为目前治疗冠心病的新思维药物。

星点设计-效应面法是目前国外常用的实验设计方法, 与正交设计或均匀设计法相比, 其精度高、预测指导性更强、可提高优化效果, 近年来国内已逐渐将其应用于优化处方或制剂工艺^[3-4, 6-10]。挥发油提取研究中, 重油与轻油分开提取将增加生产成本, 而共提时, 准确读数与收集将成为难题。本研究旨在优选挥发油的提取工艺条件, 故参照《中国药典》2010年版一部附录XD挥发油测定法中乙法进行有关试验。大生产将采用油水分离器装置提取, 以此解决重油和轻油共提出现的无法精确分离及影响收

沙苑子酒蒸炮制工艺优选

李秀芹, 李景丽*, 杜晓盼, 刘超, 白璐
(陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046)

[摘要] 目的: 优选酒蒸沙苑子的炮制工艺。方法: 以沙苑子苷含量、水浸出物及总黄酮含量为测定指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交设计考察闷润时间、蒸制时间、加酒量3个因素对沙苑子酒蒸工艺的影响。结果: 最佳炮制工艺为闷润1 h, 蒸制3 h, 加酒量30%。结论: 优选的酒蒸沙苑子工艺稳定可行, 为沙苑子质量标准控制提供试验依据。

[关键词] 沙苑子; 酒蒸; 含量测定; 正交设计

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0050-03

Optimization of Wine-steaming Processing Technology for *Astragalus complanatus*

LI Xiu-qin, LI Jing-li*, DU Xiao-pan, LIU Chao, BAI Lu
(Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize wine-steaming processing technology of *Astragalus complanatus*. **Method:** With the content of complanatoside and total flavonoids, water extracts as indexes, orthogonal design was used to investigate influence of moistening time, steaming time and the amount of wine on wine-steaming

[收稿日期] 20120528(004)

[基金项目] 陕西省教育厅专项科研项目(2010JK478)

[第一作者] 李秀芹, 研究生, 从事中药饮片炮制工艺及质量标准研究, Tel: 15529102663, E-mail: 443713143@qq.com

[通讯作者] * 李景丽, 副教授, 硕士生导师, 从事中药炮制研究, Tel: 13992026860, E-mail: 1186171289@qq.com

油率的问题。挥发油含量的测定结果发现, 川芎、当归和桂枝饮片按1:1:1比例混合提取挥发油含量应为0.48%。验证试验结果发现, 3批样品中平均挥发油收率0.4367%, 挥发油转移率90.98%, 进一步证明优选工艺条件可行性良好。

[参考文献]

- [1] 谢秀琼. 中药新制剂开发与应用. [M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 83.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2010: 附录X D: 63.
- [3] 黄元红, 卫天喜, 张发生, 等. 星点设计-效应面法优选丹参提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 28.
- [4] 涂瑶生, 李绍林, 孙冬梅, 等. 星点设计-效应面法优选苦参提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 34.

- [5] 刘勇, 陈娟, 戚欢阳, 等. 桂枝配方颗粒提取制备工艺及其鉴别的研究[J]. 中草药, 2009, 40(S1): 149.
- [6] 吴伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学: 药学分册, 2000, 27(5): 292.
- [7] 刘艳杰, 项荣威. 星点设计效应面法在药学试验设计中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2007, 24(6): 455.
- [8] 王秋红, 苏阳, 吴伦, 等. 星点设计-效应面法优化升麻提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 24.
- [9] 汪晶, 吴晓燕, 狄留庆. 星点设计-效应面法优选凉血通瘀颗粒醇提工艺[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(2): 169.
- [10] 白艳杰, 孙国祥, 王平. 星点设计-效应面法优化小檗碱 β -环糊精包合物制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 63.

[责任编辑 仝燕]