

星点设计-效应面法优选抗炎退热颗粒剂的提取工艺

陈卫卫*, 冯看, 彭晶蕊, 农玉梅, 庞诗明
(广西中医学院, 南宁 530001)

[摘要] 目的: 优选抗炎退热颗粒剂的提取工艺条件。方法: 以加水倍量、提取时间为主要影响因素, 以黄芩苷含量和浸膏得率为评价指标, 用星点设计-效应面法优选抗炎退热颗粒剂的提取工艺。结果: 最佳工艺条件为加入 22 倍量的水, 煎煮 140 min, 煎煮 2 次。结论: 该工艺合理可行, 稳定可靠。

[关键词] 消炎退热颗粒剂; 星点设计-效应面法; 提取工艺; 黄芩苷

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0041-04

Optimal Extraction of Kangyantuire Granules by Central Composite Design-Response Surface Method

CHEN Wei-wei*, FENG Kan, PENG Jing-rui, NONG Yu-mei, PANG Shi-ming
(Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective:** The best extraction technics of Kangyantuire granules was optimized. **Method:** The main influential factors of extraction technics included the quantity of water and extraction time. The extraction effect was evaluated with the content of baicalin and the extract yield. The optimal extraction technics of Kangyantuire granules was selected by central composite design-response surface method. **Result:** The best extraction conditions were as follows: 22-fold of water, extracted for twice, 140 minutes for each time. **Conclusion:** The extraction technics of Kangyantuire granules is reliable, available and stable.

[Key words] kangyantuire granules; central composite design-response surface method; extraction technics; baicalin

抗炎退热颗粒剂由抗炎退热片(收载于《卫生部药品标准中药成分制剂》第二十册)剂改所得, 具有清热解毒、消肿散结等功效, 主要用于治疗肺胃热盛所致的咽喉肿痛、疮痍疔(节)、红肿热痛诸症。本方原剂型为片剂, 采用部分药材打粉和部分药材提取后压片的方法, 因此服用剂量大, 为提高病人的顺应性, 拟将其改成颗粒剂。本实验采用星点设计-效应面法筛选抗炎退热颗粒剂的最佳提取工艺, 为其后续研究提供参考依据。

1 仪器与试药

Agilent1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); Welchrom-C₁₈ 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm, 美国月旭公司); BS224S 电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

黄芩苷对照品(供含量测定用, 购于中国药品生物制品检定所, 批号 071128)。黄芩、蒲公英均购于南宁老百姓大药房, 经检验, 均符合《中国药典》2005 年版一部规定。除高效液相色谱使用色谱纯外, 其他均使用分析纯试剂。

2 方法与结果

2.1 星点试验的设计

2.1.1 提取次数的选择 按处方量称取药材, 加 15 倍量水提取 5 次, 每次 120 min, 依照 2.2.3 及 2.2.6 项下的方法制备供试品溶液并测定黄芩苷含量, 将

[收稿日期] 2010-05-04

[通讯作者] * 陈卫卫, 副教授, 硕士, 硕导, 研究方向: 药物新剂型、新制剂的研发, Tel: 13211355569, E-mail: weiwei690413@eyou.com

5 次提取液所测得的黄芩苷含量总和视为 100%，分别计算各次提取黄芩苷的提取率，结果表明，提取 2 次的黄芩苷提取率已超过 90%，从节约生产成本的因素考虑，将提取次数定为 2 次。结果见表 1。

表 1 不同提取次数对黄芩苷提取率的影响

提取次数	黄芩苷 /mg·g ⁻¹	累加含量 /mg·g ⁻¹	提取率 /%
1	33.192 8	33.192 8	62.75
2	14.638 1	47.830 9	91.59
3	2.755 6	50.586 5	96.87
4	1.304 2	51.890 7	99.37
5	0.331 2	52.221 9	100

2.1.2 星点试验设计 根据预试结果，以加水倍数、提取时间为考察因素；其余因素的水平见表 2。按照星点设计 2 因素表安排试验，并以黄芩苷的含量和浸膏得率作为考察指标，结果见表 3。

表 3 星点实验设计与结果

No.	X ₁	X ₂	倍数	t/min	含量 /mg·g ⁻¹	得膏率 /%	含量 OD 值	得膏率 OD 值	总评 OD
1	+1	+1	20	136.8	53.954 4	45.94	1.000 0	0.806 7	0.898 2
2	-1	+1	10	136.8	48.664 4	43.12	0.281 9	0.341 5	0.310 3
3	+1	-1	20	73	52.382 0	44.44	0.786 5	0.558 5	0.662 8
4	-1	-1	10	73	46.587 9	41.04	0.000 0	0.000 0	0.000 0
5	0	+1.414	15	150	50.945 6	44.76	0.591 6	0.611 2	0.601 3
6	0	-1.414	15	60	49.826 1	43.73	0.439 6	0.442 1	0.440 8
7	+1.414	0	22	105	51.174 9	47.12	0.622 7	1.000 5	0.789 3
8	-1.414	0	8	105	53.611 4	41.20	0.953 4	0.026 4	0.158 6
9~11	0	0	15	105	49.796 0	44.10	0.435 5	0.503 5	0.468 3

2.2.3 供试品溶液的制备 按处方量称取药材，按星点设计表加水提取，将提取液浓缩，并定容至 1 000 mL，摇匀。精密移取 5 mL 至分液漏斗中，并用水饱和正丁醇(1:1)分别萃取 4 次，分取正丁醇层，置水浴上蒸干，用甲醇定容至 50 mL 量瓶中，即得。

2.2.4 阴性溶液的制备 按处方量称取药材(不加黄芩)，根据 2.2.3 项下的要求，制备阴性溶液。

2.2.5 线性关系考察 分别精密吸取 2.2.2 项的对照品溶液 1, 2, 5, 10, 15 μL，注入液相色谱仪，按 2.2.1 项下的色谱条件测定黄芩苷的峰面积。以进样量(X)为横坐标、以峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归，得到线性方程。结果黄芩苷的回归方程为

表 2 因素水平

水平代码	水平				
对应代码值	-1.414	-1	0	+1	+1.414
倍数 X ₁	8	10.0	15	20.0	22
时间/min X ₂	60	73.2	105	136.8	150

2.2 黄芩苷含量的测定^[1-4]

2.2.1 色谱条件与系统适应性 Welchrom-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm)，流动相甲醇-0.1% 磷酸(45:55)，G1314A-VWD 紫外检测器，检测波长 280 nm，柱温 35 °C，流速 1.0 mL·min⁻¹，理论塔板数按黄芩苷峰计算应不低于 2 500。

2.2.2 对照品溶液的制备 取黄芩苷对照品适量，精密称定，用甲醇制成 0.406 g·L⁻¹ 的黄芩苷对照品浓溶液。用移液管精密量取 1 mL 浓溶液置 5 mL 量瓶中，用甲醇定容至刻度，摇匀，配成浓度为 0.081 2 g·L⁻¹ 的黄芩苷对照品溶液。

$Y = 12\ 258X - 13.785$ ($r = 1.000\ 0$)，表明黄芩苷在 0.081 2 ~ 1.218 μg 与峰面积有良好的线性关系。

2.2.6 测定法 分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液及阴性溶液各 10 μL，注入高效液相色谱仪中，测定黄芩苷的含量。在上述色谱条件下，黄芩苷对照品、样品、阴性 HPLC 见图 1。

2.3 浸膏得率的测定 精密量取各个试验号的水提取液 50 mL，置已干燥至恒重的蒸发皿中，在水浴锅上蒸干后，于 105 °C 干燥 3 h，置干燥器中冷却 30 min，迅速精密称定，计算浸膏得率。

2.4 数据分析 将浸膏得率和黄芩苷含量这 2 个指标用 Hansan 方法分别转化为 0 ~ 1 的“归一值”，以各指标“归一值”求算几何平均数，得到总评“归

一值”。公式如下: $OD = (d_1 d_2 d_3 \cdots d_K)^{1/K}$ (其中 K 为指标数)。对取值越小越好的因素和取值越大越好的因素,采用 Hansan 方法分别进行数学转换求“归一值” d_{min} 和 d_{max} ,公式如下: $d_{min} = (Y_{max} - Y_i) / (Y_{max} - Y_{min})$; $d_{max} = (Y_i - Y_{min}) / (Y_{max} - Y_{min})$ 。浸膏得率和黄芩苷含量均为取值越大越好的因素,计算归一值。

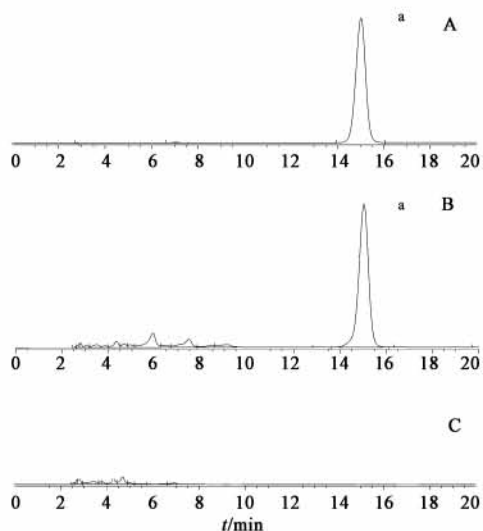


图1 抗炎退热颗粒中黄芩苷 HPLC
A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性;a. 黄芩苷

用 Statistica 6.0 统计软件处理数据,以 OD 为目标进行二次回归分析(二项式)拟合得到方程 $Y(OD) = -0.691597 + 0.072662 X_1 + 0.001004 X_2 - 0.000212 X_1^2 + 0.000018 X_2^2 - 0.000118 X_1 X_2$ 。结果表明,OD 的二次回归拟合度较好,但各系数的 P 值均大于 0.05,应对方程删项简化,提高可信度。本文只以该方程作为分析及模型的预测,所以没有将模型进一步简化,通过用 statistica6 统计软件作出效应面三维图,从而在效应面最佳区域上选取 OD 来作为试验条件,见图 2,3。

由图 3 可知,OD 值随着加水倍量和提取时间的增加而增加,水量在 22~24 倍、提取时间在 140~160 min 时,OD 值均达到最佳值 1。综合考虑,最佳提取工艺确定为加水倍量为 22 倍,提取 2 次,每次 140 min。

2.5 验证试验 根据以上优化条件进行 3 次平行验证试验,结果见表 4。理论 OD 值为 0.934 3,实测值为 0.881 8,偏差率为 -5.62%,表明所建立的数学模型具有良好的预测性,所选的最佳工艺条件重现性良好。

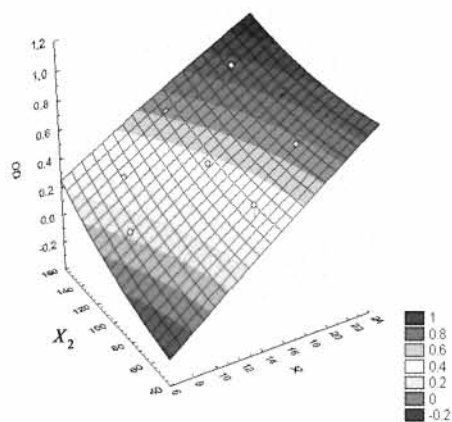


图2 提取倍量和时间对总评 OD 影响立体图

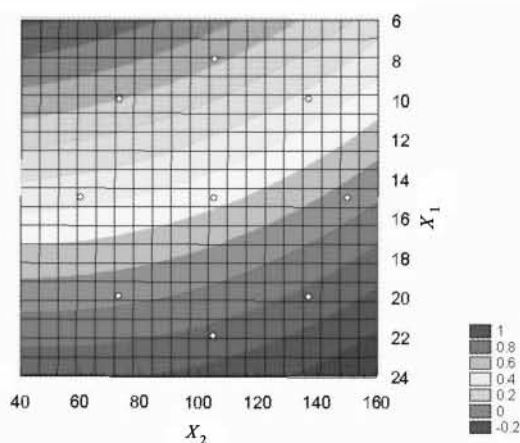


图3 提取倍量和时间对总评 OD 影响平面图

表4 星点设计验证

No.	黄芩苷 /g·L ⁻¹	浸膏得率 /%	含量 OD 值	得膏率 OD 值	总评 OD 值
1	53.881 2	46.0	0.854 3	0.815 8	0.898 7
2	53.684 1	45.7	0.827 6	0.766 4	0.859 3
3	53.845 6	45.9	0.849 5	0.799 3	0.887 4
平均值	53.803 6	45.87	0.843 9	0.793 9	0.881 8

3 讨论

3.1 实验方法的选择 本文选用的星点效应面法 (central composite design, CCD), 是国外常采用的一种先进的实验设计方法,它运用非线性拟合,并根据星点设计所建立的数学模型描绘效应面,从其较优区域可以直接读取较佳工艺条件,多个效应所选择的较佳条件通过叠加,可以进一步缩小较佳条件范围,若无重叠区时,可通过归一化、求总评“归一值”的方法进行综合评价,从而直观方便地确定较优的制备工艺。该法具有精密度高、试验次数少、预测性

正交试验法优选小柴胡汤滴丸制备工艺

刘琳娜*, 张琰, 徐媛, 张海凤

(第四军医大学唐都医院药剂科, 西安 710038)

[摘要] 目的:研究小柴胡汤滴丸的最佳成型工艺。方法:采用滴制法制备,以滴丸的丸重变异系数、外观质量(包括圆整度、色泽)和溶散时限作为评价指标,采用正交试验法研究滴丸的最佳成型工艺条件。结果:采用 PEG 6000 与 PEG 4000 以 1:1 配比作为基质,黏度为 200 mPa·s 的二甲基硅油作为冷却剂,最佳滴制工艺条件为药材提取物与基质配比 1:1.5,滴制温度 80 ℃,滴速 30 滴/min。结论:选取的处方及滴制工艺稳定、简便,具有良好的重复性,适用于本制剂的制备。

[关键词] 小柴胡汤滴丸;正交试验;制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0044-04

Optimization of Forming Technology of Xiaochaihutang Dripping Pills by Othogonal Experiment

LIU Lin-na*, ZHANG Yan, XU Yuan, ZHANG Hai-feng

(Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the forming technology of Xiaochaihutang dripping pills. **Method:** The pills were prepared using dripping method. The forming technology of the pills was optimized by orthogonal experiment by using dropping temperature, the ratio of herbal extract to base material and dropping speed as factors and with pill weight RSD, spherical degree and the time limit of collapse of the pills as evaluation indexes. **Result:** Using PEG 6 000 and PEG 4 000 as base material with the ration of 1:1 and dimethyl silicone oil (viscosity 200 mPa·s) as refrigerant, the optimized parameters for the forming technology were as follows: the ratio of herbal extract to base material was 1:1.5; the dropping temperature was at 80 ℃ and the dropping speed was 30 drops per

[收稿日期] 20101223(005)

[基金项目] 陕西省中医管理局中医药科研课题(zyl26)

[通讯作者] *刘琳娜,博士,副主任药师,研究方向:中药药理, Tel:029-84777631, E-mail:liulinna@fmmu.edu.cn

好等特点^[6],故本实验采用该法进行优选。

3.2 提取溶剂的选择 黄芩中含有多种黄酮类化合物,主要为黄芩苷、黄芩苷元、汉黄芩素、黄芩新素等,其中黄芩苷是抗炎退热的主要有效成分^[5]。黄芩苷在植物体内以镁盐的形式存在,具有较强的水溶性,从经济、适用和安全的角度出发,本文采用水为提取溶剂。

[参考文献]

[1] 中国药典.一部[S].2005:180.

[2] 钟华林,黎晓华.高效液相色谱法测定千金保孕丸中黄

芩苷的含量[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(1):2.

[3] 邵礼铮,周干南,於洪建.中药复方制剂抗毒灵注射液
中黄芩苷的含量测定[J].中草药,1990,21(7):18.

[4] 姚仲青,金芳.HPLC法测定黄连上清丸中黄芩苷含量
[J].中草药,1999,30(8):590.

[5] 江苏新医学院.中药大辞典下册[M].上海:上海人民
出版社,1977:2019.

[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.

[责任编辑 全燕]