

益妇宁软胶囊提取工艺实验研究

邓子华¹, 邓虹珠^{1*}, 王洛临²

(1. 广州南方医科大学中医药学院开发办, 广东 广州 510515;
2. 广东省中医研究所, 广东 广州 510095)

[摘要] 目的: 对益妇宁软胶囊的提取工艺进行研究。方法: 运用药效学方法确定莪术有效成分。采用正交试验法优选莪术油提取工艺条件和哈蟆油粉碎条件。结果: 莪术应用挥发油部分, 最佳提取工艺条件为 A₃B₂C₃; 哈蟆油的粉碎工艺确定为粗粉在 -20℃ 条件下粉碎 20 min。结论: 提取工艺设计合理, 对大生产有指导意义。

[关键词] 哈蟆油; 莪术; 工艺路线; 正交试验; 粉碎

[中图分类号] R286.3, 285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)07-0020-03

Studies on Extraction Process of Yifuning Soft Capsule

DENG Zi-hua¹, DENG Hong-zhu^{1*}, WANG Luo-lin²

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 5105105, China;
2. Institute of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province, Guangzhou 510095, China)

[Abstract] **Objective:** To study the extraction process of Yifuning Soft Capsule. **Methods:** The active component of Rhizoma Curcumae was ascertained by using pharmacological methods. Both the best extraction technology of volatile oil from Rhizoma Curcumae and the optimum crush method were selected by using orthogonal design. **Result:** Evaporable part from Rhizoma Curcumae was applied to extraction. A₃B₂C₃ is the best extraction condition of volatile oil from Rhizoma Curcumae. The optimum crush conditions of Oviductus Ranae was crushing the coarse powder 20 minutes under -20℃. **Conclusion:** The extraction process is designed reasonable and it is instructive to industrial production.

[Key words] Oviductus Ranae; Rhizoma Curcumae; process way; orthogonal test; crush

益妇宁软胶囊是南方医科大学中医药学院院内制剂, 制剂许可证号为广 XZ20010003。该方由君药哈蟆油和臣药莪术组成。哈蟆油为蛙科动物中国林蛙 *Rana temporaria chensinensis* David 雌蛙的干燥输卵管^[1], 具补肾益精、养阴益气之功效。莪术用姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎^[1], 具通络行气, 消积止痛之功效^[2]。药材鉴定人为陈路林。本研究根据处方组成及有效成分的性质, 对其提取工艺路线进行设计和实验。

1 实验材料

1.1 药品与试剂 丙酮为分析纯。

1.2 实验仪器 MVIS22011 全自动血液流变分析系统, 重庆天海医疗设备研究所。超微粉碎机: 型号: BFM26B1(SM) 济南倍力粉技术工程公司。

2 方法与结果

2.1 提取工艺路线的选择 根据对方中各药材的有效成分及性质进行分析, 依此制订本品的工艺路线。

2.1.1 莪术 温莪术含有挥发油(1.4~2)%^[3], 为莪术的主要成分。因此我们比较了莪术挥发油、提取挥发油后的莪术水提液的药效作用。其药理实验方法与结果如下。取 SD 大鼠 70 只, 雌雄各半, 体重(180~220)g, 分 7 组, 每组 10 只。第 1、2 组灌胃给蒸馏水作正常及模型对照组, 第 3、4、5、6 组分别灌阿司匹林 0.1 g/kg、莪术挥发油 1.4、0.7 g/kg, 莪术水

[收稿日期] 2006-12-05

[通讯作者] * 邓虹珠, Tel: (020) 62789106

提物 1.4, 0.7 g/kg 每天 1 次, 连续 7 d。于给药第 5 d, 除正常对照组外, 所有动物皮下注射 0.1% 肾上腺素 0.2 mL/只, 每日 2 次, 两次间隔时间为 6 h, 第 1 次注射后 3 h, 将大鼠放入 4℃冰水中 5 min, 进行冷

刺激, 连续 2 d, 造成大鼠血瘀。在末次注射肾上腺素 18 h 后, 用 2.5% 戊巴比妥钠腹腔麻醉, 腹主动脉取血, EDTA 二钠抗凝 LG-R80 型血液粘度测试仪测定不同切变率的全血粘度, 结果见表 1。

表 1 对血瘀大鼠血液流变学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	全血粘度(mPa·s)			血浆粘度 (mPa·s)
	1	30	150	
正常对照	10.158 ± 1.177	4.669 ± 0.462	4.149 ± 0.406	1.578 ± 0.106
模型对照	12.526 ± 1.789 ³⁾	6.284 ± 0.652 ³⁾	5.563 ± 0.677 ³⁾	2.576 ± 0.224 ³⁾
阿司匹林	10.002 ± 1.211 ²⁾	4.624 ± 1.067 ¹⁾	4.253 ± 0.602 ²⁾	1.902 ± 0.164 ²⁾
莪术挥发油大	9.771 ± 1.809 ²⁾	4.878 ± 0.913 ¹⁾	4.213 ± 0.734 ²⁾	1.738 ± 0.125 ²⁾
莪术挥发油小	11.776 ± 1.899	5.346 ± 0.503	4.986 ± 0.432	2.207 ± 0.304
莪术水提物大	11.485 ± 1.757	5.478 ± 0.931	4.973 ± 0.780	2.202 ± 0.259
莪术水提物小	12.112 ± 2.064	6.014 ± 0.970	5.222 ± 0.880	2.183 ± 0.294

注: 与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与正常对照组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

从表结果可见, 血瘀模型组大鼠与正常对照组比较, 全血高、中、低切粘度, 血浆粘度升高, 均有明显性差异, 说明造模成功。莪术挥发油大剂量组可明显降低血瘀大鼠的全血高、中、低切粘度, 血浆粘度, 均有显著性差异, 小剂量只有降低趋势, 而莪术提取挥发油后的水提物与模型组比较无统计学差异, 说明后者没有改善血瘀大鼠血液流变性的作用, 即活血化瘀的作用。故从减少服用量的角度考虑, 其水提部分不再列入总处方中使用。

2.1.2 哈蟆油 由于哈蟆油遇水膨胀, 形成胶状物质, 不利于提取液与药渣分离。且哈蟆油属于贵重药材, 从节省药材的角度考虑, 用药材全粉入药的方法较适用。故超微粉碎后入药。

根据以上药味的分析, 拟定的工艺路线为: 莪术采用水蒸汽蒸馏提取挥发油, 哈蟆油经超微粉碎成超微粉。该法可较好地利用有效成分, 且工艺简便, 生产可行, 节省药材。

2.2 提取工艺条件优选

2.2.1 莪术油提取工艺 药材粉碎度、蒸馏加水倍数、蒸馏时间为考察因素, 进行正交实验, 并以收油量为评价指标, 筛选最佳工艺条件。实验方案见表 2。

表 2 因素水平表

水平	因素		
	A 粉碎度	B 加水量倍数(倍)	C 蒸馏时间(h)
1	饮片	6	3
2	> 8 目颗粒	8	5
3	粗粉	10	7

实验方法: 取含莪术挥发油 1.758 7% 的莪术药材 1 800 g, 均分成 3 份, 按 $L_9(3^4)$ 正交试验安排表中条件, 分别称取一定规格的莪术样品 100 g, 置 3 000 mL 圆底烧瓶中, 加一定量的水与玻璃珠数粒, 自冷凝管上端加水使充满挥发油测定器的刻度部分, 并溢流入烧瓶时为止, 再自冷凝管上端加入 1 mL 石油醚(60~90℃)。将烧瓶置电热套中加热至沸, 并保持微沸一定时间, 停止加热, 放置片刻, 开启测定器下端活塞, 将水缓缓放出, 接受挥发油于洁净的小烧杯中, 热风挥尽石油醚, 用减重法称定挥发油重量并计算得率。实验结果见表 3, 方差分析见表 4。

表 3 $L_9(3^4)$ 正交设计实验数据

组别	A	B	C	D	挥发油提取量(%)
1	1	1	1	1	1.228 0
2	1	2	2	2	1.326 1
3	1	3	3	3	1.328 5
4	2	1	2	3	1.488 8
5	2	2	3	1	1.495 1
6	2	3	1	2	1.418 1
7	3	1	3	2	1.582 6
8	3	2	1	3	1.454 0
9	3	3	2	1	1.582 8
K1	3.882 6	4.299 4	4.100 1	4.305 9	$\sum = 12.904/9 = 1.433 8$
K2	4.402 0	4.275 2	4.397 7	4.326 8	GT= 18.501 5
K3	4.619 4	4.329 4	4.406 2	4.271 3	
R	0.736 8	0.054 2	0.306 1	0.055 5	
SS	0.095 6	0.000 4	0.020 2	0.000 5	

表 4 方差分析表

变异来源	离差平方和	自由度	方差	F	P
A	0.095 6	2.00	0.047 8	159.33	< 0.01
B	0.000 4	2.00	0.000 2	0.67	> 0.05
C	0.020 2	2.00	0.010 1	33.67	< 0.05
误差	0.000 5	2.00	0.000 3		

$F_{0.01}(2, 2) = 99.00$; $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ 。

结果表明, 因素 A 对实验结果有高度显著影响, 因素 B 对实验结果无显著影响, 因素 C 对实验结果有显著影响。由于因素 B 影响小, 考虑到直接蒸馏法加水量少时, 中药易焦化, 加水量取 B₂, 确定最佳提取工艺条件为 A₃B₂C₃, 即莪术粉碎成粗粉、加 8 倍量水、蒸馏 7 h。

最佳提取工艺条件验证: 为了确证所优选的最佳工艺的优劣和稳定性, 按最佳工艺条件提取了 3 批莪术粗粉, 每批投料 500 g, 分别按上述方法收集挥发油, 计算挥发油提取率。验证结果表明: 最佳提取工艺稳定; 收集的挥发油为棕色澄清液体; 气特异, 味微苦而辛; 相对密度为 0.978^[1]。

2.2.2 哈蟆油极细粉碎条件的选择 根据不同粉碎条件对药物粉碎结果的影响, 以粉碎时间、粉碎温度为考察因素, 进行实验, 并以出粉率、微粉的粉碎度为指标筛选最佳工艺条件。

实验方法: 取哈蟆油药材粗粉, 均分为 9 份, 每份各药材 600 g, 分别粉碎后过 9 号筛, 得极细粉, 称重。实验方案和结果分析见表 5、表 6。

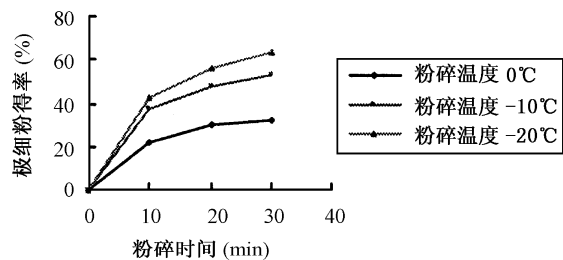
表 5 超微粉碎实验安排及结果

组别	A 粉碎温度 (°C)	B 粉碎时间 (min)	能通过 9 号筛的药粉 占总细粉的量 (%)
1	0	10	22.3
2	0	20	30.2
3	0	30	32.4
4	-10	10	37.9
5	-10	20	48.1
6	-10	30	52.5
7	-20	10	42.5
8	-20	20	56.4
9	-20	30	63.7

实验结果表明, 粉碎温度越低, 相同时间内粉碎的效果越好。细粉量在 (0~ 10) min 内随时间延长明显增加, (10~ 20) min 内变化逐渐减小, 20 min 以后几乎不再增加, 故确定粉碎时间为 20 min。当粉碎温度为 -20 °C, 粉碎时间达 20 min 后, 能通过九号筛的细粉量超过 60%。为节省工时及能源, 确定以过粗粉进行粉碎, 粉碎温度为 -20 °C, 粉碎时间 20 min

作为粉碎工艺较合理。

表 6 粉碎效果图



3 讨论

莪术挥发油和莪术提取挥发油后的水提物对血瘀大鼠血液流变学作用表明, 莪术挥发油大剂量组可明显降低血瘀大鼠的全血高、中、低切粘度, 血浆粘度, 均有显著性差异, 小剂量只有降低趋势, 而莪术提取挥发油后的水提物无论大小剂量组与模型组比较都无显著性差别, 说明后者没有改善血瘀大鼠血液流变学的作用, 即活血化瘀的作用。故从减少服用量的角度考虑, 其水提部分不再列入总处方中使用。应用正交试验, 确定莪术挥发油的最佳提取工艺条件为 A₃B₂C₃, 即莪术粉碎成粗粉、加 8 倍量水、蒸馏 7 h。其验证结果表明: 最佳提取工艺稳定; 收集的挥发油为棕色澄清液体; 气特异, 味微苦而辛; 相对密度为 0.978; 按《中国药典》^[1] 莪术油项下检查符合规定。

据文献报道, 莪术的有效成分提取多分为 2 部分, 即水溶性成分和挥发油, 挥发油部分一直被药典采用来评价莪术药材质量。挥发油部分组成复杂, 但其中多数成分均有一定的生理作用, 故挥发油作为有效部位, 同时被采用作为质量控制的指标^[4]。

以粉碎时间、粉碎温度为考察因素, 进行哈蟆油极细粉碎条件的选择, 并以出粉率、微粉的粉碎度为指标筛选最佳工艺条件为: 以粗粉进行粉碎, 粉碎温度为 -20 °C, 粉碎时间为 20 min。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2000. 209, 230.
- [2] 唐德才, 吴承艳. 浅谈莪术的理气功用[J]. 国医论坛, 1998, 13(6): 44.
- [3] 王忠壮, 胡晋红. 现代中药学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006. 308-311.
- [4] 王琰, 王慕邹. 莪术的质量研究[J]. 药学学报, 2001, 36(11): 849-853.