

健胃灭幽合剂的研制

马红*, 华燕, 范伟

(北京中医药大学附属护国寺中医医院, 北京 100000)

[摘要] 目的: 采用正交试验法对健胃灭幽合剂制备工艺进行优选。方法: 以盐酸小檗碱^[1]含量为指标, 以浸泡时间, 煎煮次数, 煎煮时间, 加水量为因子进行试验。结果: 健胃灭幽合剂的最佳工艺为: 将群药冷水浸 30min, 加 6 倍量水, 水煮 2 次, 每次 45min。结论: 最佳水煮次数以 2 次为宜。

[收稿日期] 2005-06-23

[通讯作者] 马红, Tel: (010) 82314320

其得膏率。试验结果列入表 5。

小檗碱含量测定

精密称取盐酸小檗碱对照品适量, 加甲醇制成每 1mL 含 0.01mg 的溶液, 制成对照品溶液。取干浸膏 0.1g, 加甲醇至 10mL 溶解, 离心, 取上清液作为供试品溶液。采用 HPLC 测定方法, 流动相: 乙腈: 0.05mol/L 磷酸二氢钾 (28: 72), 流速: 1.0mL·min⁻¹, 柱温: 25℃, 检测波长 350nm。精密吸取供试品溶液 10μL, 盐酸小檗碱对照品溶液 10μL 注入液相色谱仪, 测得峰面积计算盐酸小檗碱的提取率, 结果列入表 5。

由表 5 中极差 R 值的大小可知: 因素的主次顺序为 C> A> B, 从表 6 的方差分析结果可以看出 C 因素有极显著的影响, A、B 两因素影响不显著, 综合正交实验的直观分析法和方差分析法, 可以看出 C 因素(浸提次数)有显著的影响, 所以 A 应取 A₃; 从节约能源的角度考虑 B 应取 B₁; C 应取 C₃。综上所述, 最佳工艺为 A₃B₁C₃, 即加水量为 9 倍, 浸提时间为 0.5h, 浸提次数为 3 次。

表 6 白头翁汤提取工艺优选方差分析结果

方差来源	SS	df	MS	F 值	显著性
A	40.4582	2	20.2291	9.4173	P> 0.05
B	0.3138	2	0.1569	0.0730	P> 0.05
C	480.7383	2	240.3691	111.9001	P< 0.01
误差	4.2961	2	2.1481		
总变异	525.8063				

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

3 讨论

白头翁汤由白头翁、黄柏、黄连、秦皮 4 味药组成, 具有清热解毒, 凉血止痢的功效, 临床用于阿米巴痢疾、细菌性痢疾和阴道滴虫等疾病, 疗效显著, 药理作用明确。方中用苦寒而入血分的白头翁为君, 清热解毒, 凉血止痢。黄连苦寒, 泻火解毒, 燥湿厚肠, 为治痢要药; 黄柏清下焦湿热, 两药共助君药清热解毒, 尤能燥湿治痢, 共为臣药。秦皮苦涩而寒, 清热解毒而兼以收涩止痢, 为佐使药。四药合用, 共奏清热解毒, 凉血止痢之功^[1]。

针对白头翁汤在煎煮的过程中产生大量沉淀, 我们采用分煎法, 找出沉淀的主要影响因素。通过试验, 君药白头翁单煎沉淀量最大, 其次为黄连、黄柏。将单煎液两两混合、两两合煎可使沉淀减少, 全方合煎沉淀率最少。由此可以推断白头翁汤合煎具有增溶作用, 水煎剂应以四药合煎最佳。

白头翁汤提取方法报道较多, 依提取溶剂而分, 有水提和醇提; 依提取方法而分, 有回流、超声、索氏提取等方法。考虑到生产成本和生产效率, 本项试验选用水回流提取法。通过正交试验结果表明: 最优条件是浸提次数为 3 次, 浸提时间为 0.5h, 加水量为 9 倍药材量。

[参考文献]

- [1] 谢鸣. 方剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 134.
- [2] 黄燕. 白头翁汤的成分分析和临床应用[J]. 中成药, 1995, 17(3): 35-36.
- [3] 朱华旭, 丁林生. 白头翁汤沉淀化学成分研究[J]. 中成药, 2002, 24(4): 293-296.

[关键词] 健胃灭幽合剂; 正交实验; 盐酸小檗碱; 最佳工艺

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)05-0003-02

健胃灭幽合剂系我院胃病专科与胃镜室合作的科研项目, 该处方以太子参、黄连为君药, 加以元胡、莪术、乌梅等五味健胃和胃止痛消食的中药, 组成方剂。应用于浅表胃炎、萎缩性胃炎伴 HP 等。该处方临床应用及胃镜验证取得了很好的疗效。为方便病人拟制成合剂。现将合剂制剂工艺进行研究。本实验采用正交实验设计, 实验结果使用 SPSS 软件^[2]进行处理, 从而优选出合理的制备工艺, 为生产及规范、应用处方加减的家庭煎剂提供依据。

1 仪器与材料

HPLC-Agilent1100 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司生产); 对照品: 盐酸小檗碱(批号: 0713-9906 规格供含量测定用), 中国药品生物检定所提供; 药材: 购于北京四方饮片厂, 属北京药检所鉴定合格。所用试剂均为分析纯。

2 色谱分析条件

色谱柱: C₁₈ Agilent; 流动相: 乙晴-水-磷酸二氢钾-十二烷基硫酸钠(50: 50: 0.34: 0.17); 测定波长的选择: 265nm; 流速: 1.0mL/min。

3 方法与结果

3.1 供试品制备 将处方中药材按实验设计中的因素水平进行水浸、水煮、过滤, 均浓缩至 200mL 备用。

3.2 供试样品溶液制备 取 5mL 药液, 置 25mL 容量瓶中, 加盐酸-无水乙醇(1: 100)溶液稀释至刻度, 摇匀冰箱中放置过夜, 过滤, 取续滤液 10mL, 过柱, 洗脱, 最后定容至 10mL, 作为供试品溶液。

3.3 提取工艺优选 根据合剂的标准操作规程, 本试验考察了药材浸泡时间, 水煮时间, 水煮次数, 加水量四个因素, 每个因素三个水平进行正交试验, 在本实验中, 根据专业理论知识不考虑各因素的交互作用, 选用 L₉(3⁴) 正交表, 每个水平均重复三次, 故本实验设计为无空白有重复的正交试验。试验设计及结果, 见表 1、表 2。

表 1 因素水平表

编号	水浸时间 A (min)	水煮时间 B (min)	加水倍数 C (倍)	水煮次数 D (次)
1	30	45	6	1
2	45	30	8	2
3	60	15	10	3

表 2 正交试验安排及小檗碱含量测定结果

编号	A	B	C	D	小檗碱含量(mg/mL)		
1	1	1	1	1	0.2729	0.2711	0.2751
2	1	2	2	2	0.2964	0.2472	0.2460
3	1	3	3	3	0.2618	0.2651	0.2622
4	2	1	2	3	0.2411	0.2408	0.2423
5	2	2	3	1	0.1537	0.1556	0.1526
6	2	3	1	2	0.2442	0.2443	0.2450
7	3	1	3	2	0.1975	0.1977	0.1971
8	3	2	1	3	0.1733	0.1724	0.1718
9	3	3	2	1	0.1544	0.1534	0.1524
K1	0.2609	0.2373	0.2300	0.1935			
K2	0.2133	0.1910	0.2138	0.2295			
K3	0.1744	0.2203	0.2048	0.2256			

对照品浓度 0.0572mg/mL

3.4 数据分析 见表 3。

表 3 方差分析结果

方差来源	离均差平方和	自由度	均值	F	P
A	3.372E-02	2	1.686E-02	12222.124	< 0.001
B	9.870E-03	2	4.935E-03	3577.099	< 0.001
C	2.937E-03	2	1.468E-03	1064.375	< 0.001
D	7.043E-03	2	3.522E-03	2552.630	< 0.001
误差	2.483E-03	18	1.380E-06		

a R Squared= 1.000(Adjusted R Squared= .999)

从以上数据可以看出, ABCD 四因素对实验结果的影响均有极显著差异($P < 0.001$), 各因素对实验结果影响程度按以大到小排序依次为 $A > B > D > C$, 在各因素中 $A_1 > A_2 > A_3$, $B_1 > B_3 > B_2$, $C_1 > C_3 > C_2$, $D_2 > D_3 > D_1$, 所以最佳工艺为 $A_1 B_1 C_1 D_2$, 按 $A_1 B_1 C_1 D_2$ 重复上述实验, 结果与推理相符。优选出最佳工艺为: 将群药冷水浸 30min, 每次加 6 倍量水, 水煮 2 次, 每次 45min。

4 讨论

健胃灭幽合剂作为一个制剂, 方便了患者, 但在实际临床工作中也常见一些针对患者需要的加减处方, 病人自己熬制药时差异很大, 常使药效大打折扣, 本实验在规范了制剂工艺的同时, 为病人自己煎药提供了依据。

[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. 108.

[2] 孙振球. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 188.