

• 制剂工艺 •

# 乳核内消液提取工艺的优化研究

宁康健<sup>1\*</sup>, 何胜利<sup>2</sup>, 吕锦芳<sup>1</sup>, 程郁昕<sup>1</sup>

(1. 安徽科技学院, 安徽 凤阳 233100; 2. 天津药业集团新郑股份有限公司, 河南 新郑 451150)

[摘要] 目的: 研究乳核内消液(RHNXY)的提取工艺并进行质量检查, 以优化其提取工艺。方法: 采用正交实验方法对乳核内消液处方中四味药材的挥发油提取工艺、药渣及药液与浙贝母等八味药材的水提取工艺进行优化, 为指导生产提供依据。结果: (1) 挥发油提取以饮片加4倍量水, 浸泡1h, 提取4h为最佳工艺。(2) 水提取以煎煮二次, 第一次加水至原药材的8倍量, 第二次加原药材8倍量的水, 每次煎煮1.5h, 并以离心分离为最佳工艺。结论: 乳核内消液的生产工艺优化研究能够降低成本, 提高产品质量。

[关键词] 乳核内消液; 优化挥发油提取工艺; 水提取工艺

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)01-0003-03

## The Research on Improving Production Technology of RHNXY

NING Kangjian<sup>1</sup>, HE Sheng-li<sup>2</sup>, LÜ Jinfang<sup>1</sup>, CHENG Yuxin<sup>1</sup>

(1. Anhui Science and Technology university Anhui Fengyang 233100, China;

2. Tianjin Pharmaceutical Group Xinzheng Co., Ltd., Xinzheng 451150, China)

[Abstract] **Objective:** To research production technology of RHNXY and go on with quality detection of RHNXY, in order to optimize its production technology. **Methods:** By orthogonal design, the extraction technology with volatile oil of four crude drugs in RHNXY, and the extraction technology with water of gruffs and of eight crude drugs (including fritillariae thunbergii and so on) in RHNXY were optimized in the experiment, in order to be applied to practice. **Results:** (1) The extraction technology with volatile oil, which with decoction pieces added water in four times, soaked an hour, and extracted four hours, was the best one. (2) The extraction technology with water, which boiled twice and added water to eight quantities of original crude drugs at the first time and added water in eight times at the second time, lasting one and half hours every time, and separated with centrifugal, was the best one. **Conclusions:** Decreasing production cost and increasing quality of crude drugs were attained by optimigation production technology of RHNXY.

[Key words] RHNXY; optimigation technology with volatile oil; Extraction technology with water

乳核内消液处方源于唐代药王孙思邈的《千金要方》, 该方从调肝入手, 具有疏肝活血、软坚散结之功效, 从根本上消除病因, 在临床应用中, 除能有效治疗乳腺增生病以外, 还对痛经和黄褐斑有明显效

果<sup>[1-2]</sup>。本研究通过对乳核内消液提取工艺的优化, 旨在进一步降低生产成本, 提高产品的质量。

### 1 仪器与试药

**1.1 实验药品** 浙贝母、当归、赤芍、漏芦、茜草、香附、柴胡、橘核、夏枯草、丝瓜络、郁金、甘草均购于凤阳县药材公司, 经安徽科技学院中药实验室周宗运副教授鉴定均符合规定; 芍药苷对照品(中国药品生物制品检定所, 批号110736-200320); 磷酸二氢钾(AR, 无锡民丰化工厂); 甲醇(色谱纯, 徐州试剂总

[收稿日期] 2004-03-07

[基金项目] 安徽教育厅自然科学基金项目(No: 2005-kj160)

[通讯作者] 宁康健, Tel: (0550) 6733113; E-mail: nkj210@sohu.com

com

厂,批号 20010601)。

**1.2 实验仪器** 高效液相色谱仪(大连依利特分析仪器有限公司),P203 高压恒流泵,UV230 紫外可见检测器,EC2000 色谱数据处理工作站;SK250H 超声波清洗器(上海科导超声波仪器公司);TQ500-6000 系列多功能提取罐(浙江瓯海生化工程设备有限公司);SX800 型三足式下部卸料离心机(张家港市永泰离心机制造有限公司)。

## 2 方法与结果

**2.1 处方** 处方来源于《部颁标准中药成方制剂》<sup>[3]</sup>乳核内消液项下所载处方。

**2.2 制法及工艺流程** 取处方量的当归、香附、柴胡、郁金,加 1320mL 水,浸泡 1h,提取挥发油 4h;药渣及药液与浙贝母等 8 味药材加水煎煮二次,第一次加水至 7720mL,第二次加 7720mL 水,每次煮提 1.5h,合并滤液,浓缩至相对密度为 1.04~1.05(60℃),离心取上清液,滤过,滤液继续浓缩至相对密度为 1.08~1.10(60℃),加入上述挥发油及适量防腐剂,混匀,制成 400mL,即得。

**2.3 质量控制** 含量测定<sup>[4]</sup>:照高效液相色谱法测定,以芍药苷含量作为乳核内消液水提取工艺优化的检测指标。

色谱条件与系统适用性实验:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,甲醇 0.02mol/L 磷酸二氢钾溶液(30:80)为流动相,检测波长为 230nm,理论板数按芍药苷峰计算应不低于 3000。

对照品溶液的制备:精密称取经五氧化二磷减压干燥器中干燥 36h 的芍药苷对照品适量,加甲醇制成每 1mL 含 0.2mg 的溶液,即得。

供试品溶液的制备:精密量取本品 1.0mL,置锥形瓶中,加入甲醇至 25mL 摇匀,滤过,即得。

测定:分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各 10 $\mu$ L,注入液相色谱仪中测定,即得。

## 2.4 提取工艺的研究

**2.4.1 挥发油提取工艺参数的确定** 采用 L<sub>4</sub>(2<sup>3</sup>) 正交实验<sup>[5-6]</sup>,取处方量 2 倍的当归 140g,香附 120g,柴胡 200g,郁金 200g,加水提取挥发油,提取因素选取粒度、浸泡时间、加水量,每个因素选取 2 个水平,进行 4 次实验。挥发油提取的因素水平设计见表 1,挥发油提取的实验设计及结果见表 2。

由表 2 可见,直观分析最优组合为 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>,同时 A、B、C 各因素的影响大小是 B>C>A,即浸出时间

是该实验确定挥发油提取工艺的重要参数,对挥发油提取量影响最大,其次是加水量,最后为粒度。建议选择 4 号实验方案,即饮片加 4 倍量水,浸泡 1h,提取 4h。

表 1 挥发油提取的因素水平设计表

水平	A 粒度	B 浸泡时间/h	C 加水量/倍
1	黄豆粒大小	0	4
2	正常饮片	1	6

表 2 挥发油提取的实验设计及结果

处理	A	B	C	出油量 × 0.1mL
1	1	1	1	4.0
2	1	2	2	5.5
3	2	1	2	3.5
4	2	2	1	6.5
K <sub>1</sub>	9.5	7.5	10.5	K = 19.5
K <sub>2</sub>	10.0	12.0	9.0	
$\bar{x}_1$	4.75	3.75	5.25	
$\bar{x}_2$	5.0	6.0	4.5	
R	0.25	2.25	0.75	

注:出油量以 4 小时几乎不再增加为限。

**2.4.2 水提取工艺参数的确定** 以赤芍中的总芍药苷为指标,采用 L<sub>8</sub>(2<sup>7</sup>) 正交实验<sup>[5-6]</sup>方法,提取因素选取提取时间、提取次数、加水量和沉淀方式。每个因素选 2 个水平,进行 8 次实验。水提取因素水平设计见表 3,水提取实验设计及结果见表 4,芍药苷提取量方差分析见表 5。

表 3 水提取正交实验因素水平表

水平	提取时间 A/h	提取次数 B/次	加水量 C/倍	沉淀方式 D
1	1.5	3	8	静置 24h
2	2	2	6	离心

表 4 水提取的实验设计及结果

实验号	A	B	C	D	E	芍药苷 (%)
1	1	1	1	1	1	1.285
2	1	1	2	2	2	1.141
3	1	2	1	2	1	1.336
4	1	2	2	1	2	1.069
5	2	1	1	2	2	1.078
6	2	1	2	1	1	1.141
7	2	2	1	1	2	1.057
8	2	2	2	2	1	0.997
K <sub>1</sub>	4.831	4.645	4.756	4.759		K = 9.104
K <sub>2</sub>	4.273	4.459	4.348	4.345		
$\bar{x}_1$	1.208	1.161	1.189	1.138		
$\bar{x}_2$	1.069	1.118	1.087	1.138		
R	0.139	0.043	0.102	0		

表5 芍药苷提取量方差分析表

方差来源	SSj	df	MS	F	显著性
A	0.039	1	0.039	5.571	$P > 0.05$
B	0.004	1	0.004	0.571	$P > 0.05$
C	0.021	1	0.021	3.000	$P > 0.05$
D	0	1	0	0	$P > 0.05$
E(误差)	0.021	3	0.007		

$$F_{0.05(1,3)} = 10.13, F_{0.01(1,3)} = 34.12$$

表4显示了不同因素水平对水提取工艺的影响,虽然F-test各因素水平间差异均未达到显著水平( $P > 0.05$ ),但F值的大小与R值大小的变化是同向的,二者都表示了A>C>B>D的趋势,对各因素各水平进行综合分析,可直观判断最佳组合为A<sub>1</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>D<sub>2</sub>。即在各因素中,提取时间是最主要参数,以提取1.5h效果好且时间短、效率高;加水量的影响仅次之,且加水8倍量优于加水6倍;针对提取次数这一因素的影响,虽然提取3次比提取2次效果好,但并不明显(差异为0.043%),同时考虑降低成本,也可提取2次;而静置24h和离心这两种沉淀方式从提取效果上看是无差别的,但考虑到离心分离可节省时间,提高生产效率,故D因素选择D<sub>2</sub>水平。因此,本实验就水提取工艺建议A<sub>1</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>D<sub>2</sub>的组合,即药渣及药液与浙贝母等八味药材加水煎煮2次,第一次加水至原药材的8倍量,第二次加原药材8

倍量的水,每次煮提1.5h,离心分离为最佳提取工艺。

### 3 讨论

由于在乳核内消液质量标准中没有含量测定,无法进行量化,故本次研究中对主要成分赤芍中的芍药苷进行含量测定,以优化水提取工艺,从而提高产品质量。

为保证乳核内消液质量,对其他药材也可做定性甚至定量测定,如增加浙贝母、当归、漏芦、茜草、夏枯草等中药材的薄层鉴别,从而使其质量更可控。

### [参考文献]

- [1] 任德权. 临床应用中成药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 1135-1136.
- [2] 宋民宪, 郭维加. 新编国家中成药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 644-645.
- [3] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 部颁标准中药成方制剂[S]. 第六册, 北京: 中华人民共和国卫生部药典委员会出版, 1992. 91.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部, 北京: 化学工业出版社, 2000. 38-40, 附录VID.
- [5] 俭济斌. 多因素实验正交选优法[M]. 北京: 科学出版社, 1976. 1-30.
- [6] 北京大学数学力学系数学专业概率统计组. 正交设计[M]. 北京: 人民教育出版社, 1976. 1-90.