

正交设计法研究月腺大戟注射液最佳生产工艺

宋学立, 杨维高(解放军第 148 医院, 周村 255300)

中图分类号: R283.6 文献标识码: D 文章编号: 1005-9903(2000)05-0014-02

狼毒注射液是以大戟科植物月腺大戟为原料, 经水提醇沉法制备, 用于治疗银屑病收到非常理想的效果, 原工艺流程复杂, 耗时长, 成本高, 质量不够稳定, 缺乏科学性及理想的质量控制。为了保证制剂质量, 保证临床疗效, 提高产量, 降低成本, 特用正交设计法研究其最佳制备工艺。

1 实验材料

狼毒: 为大戟科植物月腺大戟 *Euphorbia ebracteolata* Hayata 的干燥根。芦丁对照品, 98%, 中国药品生物制品检定所提供。紫外分光光度计 751G, 上海分析仪器厂。

2 正交设计

2.1 因素-水平的确定 狼毒中主要含有水溶性成分及挥发性成分。原工艺为水提醇沉法制备。提取水溶性成分, 经初步定性分析为黄酮类成分。而且临床应用多年, 疗效显著, 故仍然使用水提醇沉法制备。参考原生产工艺, 结合黄酮类成分的性质, 考虑工业大生产的可行性, 在正交设计中, 重点考察溶媒用量、提取次数、提取时间、浓缩程度、含醇浓度、pH 值、活性炭用量 7 个因素, 每个因素确

定 3 个水平, 列因素-水平表如表 1

表 1 因素-水平表

	A	B	C	D	E	F	G
因素	溶媒用量 (倍)	提取 次数	提取时间 (h)	浓缩 程度	含醇浓度 (%)	pH 值	活性炭量 (%)
水平 1	10	1	0.5	1: 1	50	6	0.5
水平 2	12.5	2	1	1: 2	60	7	1.0
水平 3	15	3	1.5	1: 3	70	8	1.5

2.2 正交设计表的选择及设计方案 根据总自由度及因素-水平表, 选择 $L_{18}(3^7)$ 表, 实施方案见表 2

3 实验方法

3.1 样品的制备 取狼毒, 按处方 1/10 量投料, 加表 2 中规定量的水, 煎煮规定的时间和次数, 滤过, 滤液浓缩至规定的浓度, 加乙醇至规定的含醇浓度, 调节至规定的 pH 值, 放置 48h, 过滤, 滤液回收乙醇, 至无醇味, 加蒸馏水至 100ml, 加规定量的活性炭煮沸 10min, 滤过, 分装, 备用。

3.2 总黄酮的含量测定 精密吸取样品液 1ml, 置 100ml 量瓶中, 加水至刻度, 摇匀, 放置 10min。吸取该溶液 2ml, 置试管中, 加 1% 三氯化铝溶液 1ml, 振摇, 放置 5min 后, 加 10% 醋酸钠溶液 2ml, 摇匀, 放置 5min 后, 加

60%乙醇 5ml, 摇匀, 放置 40min, 于 460nm 波长处测定吸收度。

表 2 正交设计实施方案及统计分析表

实验 序号	A	B	C	D	E	F	G	总黄酮 吸收度
1	1	1	1	1	1	1	1	0.095
2	1	2	2	2	2	2	2	0.180
3	1	3	3	3	3	3	3	0.108
4	2	1	1	2	2	3	3	0.086
5	2	2	2	3	3	1	1	0.178
6	2	3	3	1	1	2	2	0.268
7	3	1	2	1	3	2	3	0.078
8	3	2	3	2	1	3	1	0.134
9	3	3	1	3	2	1	2	0.232
10	1	1	3	3	2	2	1	0.260
11	1	2	1	1	3	3	2	0.178
12	1	3	2	2	1	1	3	0.157
13	2	1	2	3	1	3	2	0.154
14	2	2	3	1	2	1	3	0.179
15	2	3	1	2	3	2	1	0.100
16	3	1	3	2	3	1	2	0.103
17	3	2	1	3	1	2	3	0.124
18	3	3	2	1	2	3	1	0.170
K ₁	0.978	0.776	0.794	0.968	0.932	0.944	0.937	
K ₂	0.965	0.973	1.020	0.760	1.107	1.010	1.115	
K ₃	0.841	1.035	0.967	1.056	0.745	0.830	0.732	
R	0.137	0.259	0.226	0.296	0.362	0.366	0.383	

4 结果 测定结果及数据处理见表 2

5 结果分析 各因素影响大小的顺序为 G > F > E > D > B > C > A, 从 K 值看, 各因素水平为: A₁B₃C₂D₃E₂F₂G₂

6 结论 最佳方案是加 10 倍量的水, 煎煮提取 3 次, 每次 1h, 滤液浓缩至 1: 3, 加乙醇至含醇浓度达 60%. 调节 pH7. 静置 48h. 滤过, 滤液回收乙醇, 加水至规定量, 调 pH7, 加 1.0% 活性炭煮沸 10min, 滤过, 分装, 备用。

7 讨论

7.1 月腺大戟的成分比较复杂。张涵庆等报告采用氧化铝层析法从酸醇提取出双[甲酰基-糠基]醚等 7 个成分^[1]。尚未见黄酮类成分的报道。作者们发现, 狼毒中确实有黄酮成分存在。在碱性溶液中颜色加深; 将上述溶液滴于滤纸上, 滴加 1% 三氯化铝乙醇溶液, 干燥后置紫外灯下观察, 可见黄绿色荧光斑点, 均提示有黄酮类成分的存在。因此, 测定总黄酮以严格控制原料及制剂的质量是可行的。

7.2 狼毒为毒性中药, 其毒性成分主要存在于挥发油中, 为减小毒性, 提取成分为水溶性成分, 弃去脂溶性成分。

参考文献:

- [1] 张涵庆, 丁云海, 陈桂英, 等. 狼毒根中有效成分的研究[J]. 植物学报, 1987, 29(4): 429~431.