

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.10.002

消痤胶囊提取工艺优选*

杨振萍, 薛红[△], 呼延杰, 白妮, 刘喜强

(陕西省延安市中医医院, 陕西 延安 716000)

摘要:目的 优选消痤胶囊水提物最佳提取工艺。方法 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法进行试验, 以加水量、煎煮时间、煎煮次数为因素, 以绿原酸含量和干浸膏得率为指标, 优选最佳提取工艺。结果 消痤胶囊水提物最佳水提工艺为加8倍量水, 提取2次, 每次1h。结论 优选的最佳提取工艺方法简单, 稳定性较好, 可用于水提消痤胶囊。

关键词: 消痤饮; 消痤胶囊; 提取工艺; 正交试验; 优选

中图分类号: R932; R284.1; TQ460.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)10-0003-03

Optimization of Extraction Process of Xiaocuo Capsules

YANG Zhenping, XUE Hong, HUYAN Jie, BAI Ni, LIU Xiqiang

(Yan'an Hospital of TCM, Yan'an, Shaanxi, China 716000)

Abstract: **Objective** To optimize the extraction process of water extract of Xiaocuo Capsules. **Methods** $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize the extraction process with the amount of water, decocting time and decocting times as factors, and with the content of chlorogenic acid and dry extract yield as indexes. **Results** The optimum water extraction process of Xiaocuo Capsules was as follows: adding 8 times of water, extracting twice with 1 h each time. **Conclusion** The optimum extraction process is simple and stable, which can be used for water extraction of Xiaocuo Capsules.

Key words: Xiaocuo Decoction; Xiaocuo Capsules; extraction process; orthogonal test; optimization

消痤饮为我院皮肤科协定处方, 具有清热、解毒、凉血、宣肺化痰及散结功效, 临床用于治疗青年痤疮及脂

*基金项目: 陕西省中医管理局科研课题[2011-ZY23]。

第一作者: 杨振萍, 女, 大学本科, 主任药师, 研究方向为中药制剂与临床应用, (电子信箱) ya_yzp163.com@163.com。

[△]通信作者: 薛红, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为中药制剂质量标准, (电话) 0911-2183729。

现代研究认为, 脂肪组织的胰岛素抵抗可降低胰岛素介导的抗脂解效应和葡萄糖摄取, 由于糖尿病患者游离脂肪酸增多, 干扰了胰岛素在周围组织中与受体结合, 使胰岛素作用下降, 造成不同程度的胰岛素抵抗^[1]。TG的水解需要脂蛋白脂肪酶(LPL), LPL的合成、分泌和活性均依赖胰岛素的作用, 而2型糖尿病患者因其出现胰岛素抵抗, 故其TG水平升高^[2]。因此, 本试验中研究了盐知母不同体积分数醇提物对糖尿病大鼠血糖、血脂作用的影响, 选取了LDL, TG, HDL等考察指标, 结果表明, 75%盐知母醇提物可显著降低TG水平, 肝脏可正常合成LDL, 使LDL进入正常的代谢途径, 从而减少糖尿病的产生。HDL及其主要成分载脂蛋白A-I对血管内皮具有多重保护功能, 也可阻止一系列病变的产生, 从而改善脂肪代谢的紊乱状态。

研究发现, 不同体积分数醇提物对糖尿病模型大鼠的血糖、血脂均有不同程度的改善作用, 且75%醇提物降糖效果较显著。本研究中, 经炮制后的盐知母治疗糖尿病效果好, 这为盐知母醇提物降血糖活性部位的选择提供了药理学依据, 且对盐知母降血糖的临床开发、应用提供了进一步研究的基础。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:

中国医药科技出版社, 2015: 212-213.

[2] 吴莹. 盐知母增强降血糖作用机理研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015.

[3] 张爽. 盐知母及其活性部位降血糖作用研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.

[4] 章晓燕, 钟远, 黄高忠, 等. 中心性肥胖对老年新诊断2型糖尿病患者糖代谢及脂代谢的影响[J]. 实用老年医学, 2010, 24(4): 314-316.

[5] 吴莹, 宋泽璧, 高慧, 等. 知母盐制前后降血糖作用及其机制[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(23): 1977-1980.

[6] 高慧. 盐知母炮制原理研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2010.

[7] 郑琳颖, 潘竞鏊, 吕俊华, 等. 白芍总苷对脂肪肝大鼠增强胰岛素敏感性抗脂肪肝作用[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(20): 2385-2390.

[8] 叶蓉绍, 盛正妍, 张黎明, 等. 2型糖尿病病人高血压与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9(3): 135-138.

[9] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 138.

[10] 全小林. 糖络杂病论[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 23.

[11] 陆建建, 许春平, 曾波, 等. 胰岛素敏感性、血脂与绝经后冠心病患者性激素水平关系的探讨[J]. 广西医学, 2007, 29(2): 172-175.

[12] 王苑铭, 张朝宁, 余臣祖, 等. 大黄多糖对糖尿病动脉粥样硬化大鼠血脂代谢及主动脉形态学的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(9): 48-49.

(收稿日期: 2018-09-03)

溢性皮炎、糠秕孢子性毛囊炎等症。为方便携带和服用,本院制剂室拟将此协定处方制备为胶囊剂。本试验中采用正交试验法,考察水提工艺中的加水量、煎煮次数及煎煮时间对消瘰胶囊水提物指标性成分绿原酸含量及干浸膏得率的影响,以确定最佳提取工艺。现报道如下。

1 仪器与试剂

仪器:LC-20AT型高效液相色谱仪(日本岛津公司);液体真空浓缩煎药机、十功能自动两煎煎药机(北京东华原医疗设备有限责任公司)。

试剂:绿原酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号为110753-200413,供含量测定用);消瘰饮(延安市中医医院协定处方);甲醇、乙腈均为色谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 样品制备

将消瘰胶囊制剂处方水提物室温静置过夜(12 h以上),滤过,取上清液,减压浓缩,压力0.7 kPa,温度45℃。观察分离筒,待分离筒液面无变化时取出浓缩胆,称定质量,连续多次,直到质量恒定,浸膏粉即为样品。

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱:Shim-Pack VP-ODS柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-5%醋酸溶液(10:90, V/V);流速:0.8 mL/min;检测波长:328 nm;柱温:30℃;进样量:10 μL。

2.2.2 溶液制备

取绿原酸对照品5 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,用50%甲醇溶解并定容至50 mL,摇匀,即得对照品溶液(100 μg/mL)。取样品约1 g,精密称定,置30 mL锥形瓶中,加入50%甲醇30 mL,超声处理10 min,滤过,用50%甲醇补足30 mL,摇匀,即得供试品溶液。取

按上述工艺条件制备不含金银花的干浸膏粉,取约1 g,精密称定,置30 mL锥形瓶中,加50%甲醇30 mL,超声处理10 min,滤过,用50%甲醇补足30 mL,摇匀,即得空白样品溶液。

2.2.3 方法学考察

系统适用性试验及空白干扰试验:精密吸取2.2.2项下对照品溶液、供试品溶液、对照品+供试品溶液、空白样品溶液各10 μL,分别进样,记录色谱图,详见图1。结果表明,样品中的其他组分对绿原酸的测定无干扰。

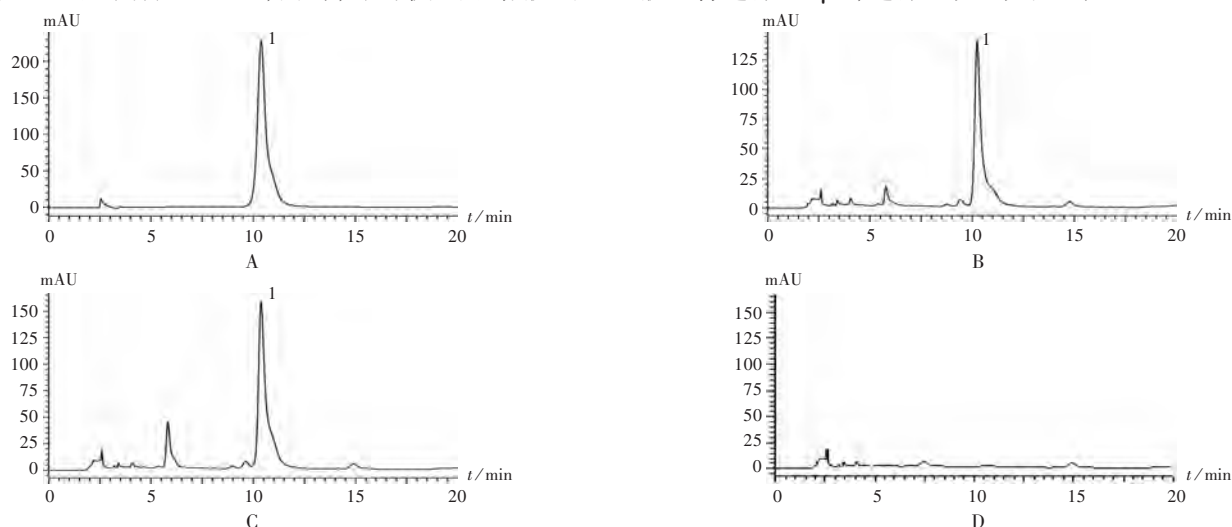
线性关系考察:取对照品溶液,制成质量浓度为140.00, 70.00, 35.00, 17.50, 8.75 μg/mL的系列对照品溶液,分别进样,以峰面积为纵坐标(Y)、进样量为横坐标(X, μg)进行线性回归,得回归方程 $Y = 10.911X - 7.5417$, $R^2 = 0.9999$ ($n = 5$)。结果表明,绿原酸进样量在8.75~140.00 μg范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取高、中、低质量浓度对照品溶液,分别进样,记录峰面积,同一样品1 d内重复进样6次,同样3个质量浓度的对照品溶液连续测定6 d,计算含量。结果日内、日间精密度的RSD分别为1.17%, 0.14%, 0.70%和1.15%, 0.48%, 1.25% ($n = 6$),表明仪器精密密度良好。

稳定性试验:室温下取同一供试品溶液,24 h内连续进样6次,记录峰面积。结果的RSD为0.15% ($n = 6$),表明供试品溶液室温下在24 h内稳定。

重复性试验:取样品适量,依法制备供试品溶液,连续进样6次,记录峰面积。结果的RSD为0.12% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知含量的样品0.6 mL,加35 μg/mL的绿原酸对照品0.3 mL,依法制备供试品溶液混合进样10 μL,进样6次。结果见表1。



1. 绿原酸
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 对照品+供试品溶液 D. 空白样品溶液
图1 高效液相色谱图

表1 绿原酸加样回收试验结果($n=6$)

样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
29.89	10.50	40.91	104.95	100.13	3.50
29.88	10.50	40.65	102.57		
29.86	10.50	40.22	98.67		
29.87	10.50	40.55	101.71		
29.90	10.50	39.98	96.00		
29.89	10.50	40.06	96.86		

2.3 正交试验

正交试验设计、结果及分析见表2至表4。通过分析,水提工艺最佳组合为 $A_2B_1C_2$ 或 $A_1B_3C_3$,即加8倍量水,煎煮2次,每次1h;或加10倍量水,煎煮1次,每次2h。3种因素的影响强度虽无显著差异,但煎煮次数影

表2 因素水平表

水平	因素A(次)	因素B(h)	因素C(倍)
1	1	1.0	6
2	2	1.5	8
3	3	2.0	10

表3 正交试验结果

序号	因素				指标(mg/g 生药)	
	A	B	C	D	I	II
1	1	1	1	1	1.31	6.80
2	1	2	2	2	1.50	8.72
3	1	3	3	3	2.04	9.46
4	2	1	2	3	1.59	14.86
5	2	2	3	1	1.47	13.46
6	2	3	1	2	1.08	10.24
7	3	1	3	2	1.10	14.97
8	3	2	1	3	0.54	11.95
9	3	3	2	1	0.88	14.54
K_1	1.617	1.333	0.977	1.220		
K_2	1.380	1.170	1.323	1.227		
K_3	0.840	1.333	1.537	1.390		
R	0.777	0.163	0.560	0.170		
K_1'	8.327	12.210	9.663	11.600		
K_2'	12.853	11.377	12.707	11.310		
K_3'	13.820	11.413	12.630	12.090		
R'	5.493	0.833	3.044	0.780		

注:I为绿原酸得率,II为干浸膏粉得率。表4同。

表4 绿原酸得率方差分析结果

方差来源	离差平方和		自由度	$F_{\text{比}}$		$F_{\text{临界值}}$		显著性	
	I	II		I	II	I	II	I	II
A	0.951	51.602	2	17.973	55.308	19.00	19.00	*	*
B	0.053	1.330	2	1.000	1.426	19.00	19.00		
C	0.479	18.069	2	9.038	19.367	19.00	19.00	*	*
误差	0.056	0.930	2						

注:*为 $P<0.05$ 。

响明显大于其他2种因素。以总浸膏得率为考察指标的最佳组合为 $A_3B_1C_3$,考虑到水提物组方质地较轻,且组方中指标性成分绿原酸受热时间过长会被破坏,故采用 $A_2B_1C_2$ 方案作为消瘰胶囊处方的水提工艺。

2.4 验证试验

按制剂处方比例放大100倍,称取3份药材,按照试验筛选的最佳工艺,即加8倍水量,提取2次,每次1h,进行验证。结果3批中试样品中绿原酸含量分别为1.64,1.68,1.63 mg/g (生药),干浸膏粉得率分别为12.99%,13.34%,12.41%。可见,优选的最佳提取工艺合理,具有较好的稳定性。

3 讨论

消瘰胶囊制备处方来源于医院皮肤科使用近20年的协定处方,由犀角地黄汤合枇杷清肺饮加减,通过解毒散结清宣肺热,清热凉血清胃热而起到治疗作用,方中君药金银花有清热解毒、散结消痈功效^[1-4]。金银花具有抑菌和抗炎作用,对金黄色葡萄球菌有一定抑制作用,若和连翘合用,抗菌范围还可互补^[5]。本试验中以金银花有效成分绿原酸含量和干浸膏粉得率为考察指标^[6-11],确定消瘰胶囊水提物最佳工艺,方法简单,经试验及小批量生产,产品稳定性好,质量可控,可为制剂生产提供一定参考。

参考文献:

- [1] 陈中伟. 枇杷清肺饮加味治疗痤疮65例临床观察[J]. 中医药导报,2005,16(5):62-63.
- [2] 刘汉顺,张文家,庄明,等. 枇杷清肺饮加减联合加味颠倒散治疗痤疮的临床观察[J]. 安徽医药,2012,16(1):108-109.
- [3] 郑建本,王光富. 加味犀角地黄汤治疗痤疮80例[J]. 实用中医药杂志,2004,20(1):18-19.
- [4] 郑永刚. 重用金银花治疗轻中度痤疮[J]. 吉林中医药,2013,33(8):798-799.
- [5] 韩冬,赵洪峰,解生旭. 正交试验探讨金银花中绿原酸最佳提取条件[J]. 中国社区医师:综合版,2006,8(23):20.
- [6] 丁青龙,赵静安. 用正交试验探讨金银花煎煮条件对绿原酸含量的影响[J]. 中国新药杂志,1999,8(10):33-35.
- [7] 余杰,匡辽国,林凡胜. 正交试验研究金银花的水提工艺[J]. 现代药物与临床,2010,25(4):293-296.
- [8] 白翠兰,李昭日格图,萨仁格日乐,等. 消食十味丸的质量标准[J]. 中成药,2015,37(9):1951-1955.
- [9] 陶春,薛丹平,黄爱文,等. 兰翘解毒口服液的质量标准的提高[J]. 中国药师,2016,19(9):1763-1766.
- [10] 杨方. 小儿感冒颗粒的质量标准研究[J]. 世界中医药,2015,10(3):427-430.
- [11] 王志萍,黎芳,陈勇,等. 壮药妇雅净颗粒质量标准研究[J]. 中成药,2013,35(11):2422-2426.

(收稿日期:2019-01-13)