

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.009

儿咳灵糖浆提取工艺优化*

伏东宁¹, 邵杰^{2△}

(1. 南京中医药大学附属连云港市中医院, 江苏 连云港 222004; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001)

摘要:目的 优化儿咳灵糖浆的提取工艺。方法 以苦杏仁苷、盐酸麻黄碱、黄芩苷的转移率和干浸膏得率为指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验, 优选最佳水提取工艺, 并进行验证。结果 最佳工艺为苦杏仁沸水入药, 加 6 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h; 苦杏仁药渣与麻黄等 13 味药材加 10 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h。结论 优选的提取工艺稳定可行, 可为大生产提供参数指导。

关键词: 儿咳灵糖浆; 正交试验; 苦杏仁苷; 盐酸麻黄碱; 黄芩苷; 工艺; 优化

中图分类号: R932; R917; TQ460.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)07-0034-06

Optimization of Extraction Process of Erkeling Syrup

FU Dongning¹, SHAO Jie²

(1. Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Lianyungang, Jiangsu, China 222004;

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang, Jiangsu, China 222001)

Abstract: Objective To optimize the extraction process of Erkeling Syrup. **Methods** With amygdalin, ephedrine hydrochloride, baicalin and dry extract rate as the indexes, $L_9(3^4)$ orthogonal test was adopted to optimize and verify the water extraction process of Erkeling Syrup. **Results** The optimized extraction process was as follows: adding *Semen Armeniacae Amarum* to boiling water, adding six times amount of water, decocting two times with 1 h each time, and 13 kinds of medicinal materials including dregs of *Semen Armeniacae Amarum* and *Ephedra sinica* were added 10 times amount of water, decocting two times with 1 h each time. **Conclusion** The optimized extraction process is stable and feasible, which can provide parameter guidance for industrial production of Erkeling Syrup.

Key words: Erkeling Syrup; orthogonal test; amygdalin; ephedrine hydrochloride; baicalin; technology; optimization

儿咳灵糖浆由麻黄、苦杏仁、生石膏、黄芩、鲜竹沥等 15 味中药材制成, 是连云港市中医院院内制剂(批准文号为苏药制字 Z04000017), 具有清肺化痰、止咳平喘功效, 用于治疗上呼吸道感染和急性支气管炎引起的咳嗽。目前, 缺少工艺指标, 无法保证大生产的每批产品的质量稳定。现行制剂工艺中苦杏仁采用温水浸泡 24 h 后加热蒸馏, 收集蒸馏液。文献[1-3]报道, 沸水提取比常温浸泡更能提高苦杏仁苷的转移率。本研究中探讨了

苦杏仁和麻黄等 14 味药材提取过程中的主要影响因素, 以苦杏仁苷、麻黄碱、黄芩苷的转移率和干浸膏得率为指标性成分, 优化儿咳灵糖浆的制备工艺, 为其大生产提供参数指导。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

DZTW 型调温电热套(北京永光明医疗仪器有限公司); FA1104 型电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司)。

*基金项目: 江苏省连云港市卫生和计划生育委员会科技项目[ZD1803]; 江苏省药学会-天晴医院药学基金[Q2018074]。

第一作者: 伏东宁, 女, 大学本科, 主任中药师, 研究方向为医院中药制剂, (电子信箱)908846266@qq.com。

△通信作者: 邵杰, 男, 大学本科, 工程师, 研究方向为中药新药研发, (电子信箱)lucull@163.com。

- 药, 2017, 27(5): 289-303.
- [2] 马建华, 宋 熔, 杨 琰, 等. 肠外营养添加丙胺酰谷氨酰胺和大剂量维生素 C 对急性重症创伤病人的治疗效果[J]. 齐鲁医学杂志, 2013, 28(6): 500-522.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南·肠内肠外营养学分册(2008 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 14.
- [4] 徐 帆, 肖舒文, 曾 苏. 肠外营养液稳定性及相容性评价技术研究进展[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(5): 745-754.
- [5] 高声传, 刘 莹, 张萍萍, 等. 全肠外营养液中不溶性微粒的考察[J]. 解放军药学报, 2014, 30(1): 52-54.
- [6] 王 颖, 王 华, 于 倩. 含维生素 C 肠外营养液的稳定性考察[J]. 中国药师, 2016, 19(6): 1203-1206.
- [7] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 北京医学会肠外肠内营养学分会. 维生素制剂临床应用专家共识[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(7): 481-487.
- [8] CSCO 肿瘤营养治疗专家委员会. 恶性肿瘤患者的营养治疗专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(1): 59-73.
- [9] 高声传, 李 杨. 不同处方全肠外营养液的稳定性考察[J]. 中国药房, 2016, 27(6): 1055-1057.
- [10] 彭南海, 李 培, 倪元红. 不同存放方式对肠外营养液稳定性影响的研究[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(5): 295-299.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1237-1239.
- [12] 杜珮瑜, 郑雪花, 李晓冰, 等. 不同浓度 K⁺ 对肠外营养液稳定性的影响研究[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2037-2040.

(收稿日期: 2020-07-09; 修回日期: 2020-09-12)

公司,精度为 0.1 mg);AS30600B 型超声波清洗器(功率为 600 W,频率为 40 kHz);Ultimate 3000 型高效液相色谱仪(美国赛默飞世尔科技公司)。

1.2 试药

麻黄、苦杏仁、黄芩等 14 味药材均由连云港和兴堂饮片厂提供,经连云港康济大药房连锁有限公司吴舟执业药师鉴定为正品;苦杏仁苷对照品(批号为 110820-201303,含量以 99.6% 计),盐酸麻黄碱对照品(批号为 171241-201508,含量以 98.6% 计),黄芩苷对照品(批号为 110715-201418,含量以 99.9% 计),均购于中国食品药品检定研究院;甲醇和乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 苦杏仁提取工艺优化

2.1.1 正交试验设计^[4]

本试验在提取 2 次的前提下,将药材煎煮方法(因素 A)、加水量(因素 B)和提取时间(因素 C)作为考察因素,在前期预试验基础上,每个因素确定 3 个水平。以苦杏仁苷含量的 3 次平均值为考察指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验。因素水平见表 1。

表 1 苦杏仁苷 $L_9(3^4)$ 正交试验因素水平表

Tab. 1 Factors and levels of $L_9(3^4)$ orthogonal test for amygdalin

水平	因素 A	因素 B(倍)	因素 C(h)
1	常规煎煮	6 + 6	0.5 + 0.5
2	浸泡 24 h 煎煮	8 + 8	1.0 + 1.0
3	沸水入药	10 + 10	1.5 + 1.5

2.1.2 苦杏仁苷含量测定^[5]

1) 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Kromasil C_{18} 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-0.1% 磷酸溶液(8:92, V/V);流速:1.0 mL/min;柱温:30 $^{\circ}$ C;检测波长:210 nm。理论板数按苦杏仁苷峰计不低于 7 000。在此色谱条件下,阴性对

照品溶液色谱中,在与供试品溶液色谱相应保留时间处无色谱峰出现,阴性对照无干扰。色谱图见图 1。

2) 溶液制备

对照品溶液:取苦杏仁苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1 mL 含 0.402 5 mg 的溶液,即得。

供试品溶液:按处方比例称取苦杏仁 50 g,粉碎成粗粉,按表 2 中设计水平完成 9 次试验,合并每次提取液,浓缩至 500 mL,作为试验用样品溶液,供含量测定用。精密量取试验用样品溶液 5 mL,蒸干,加甲醇稀释,摇匀,定容至 100 mL 容量瓶中,0.45 μ m 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

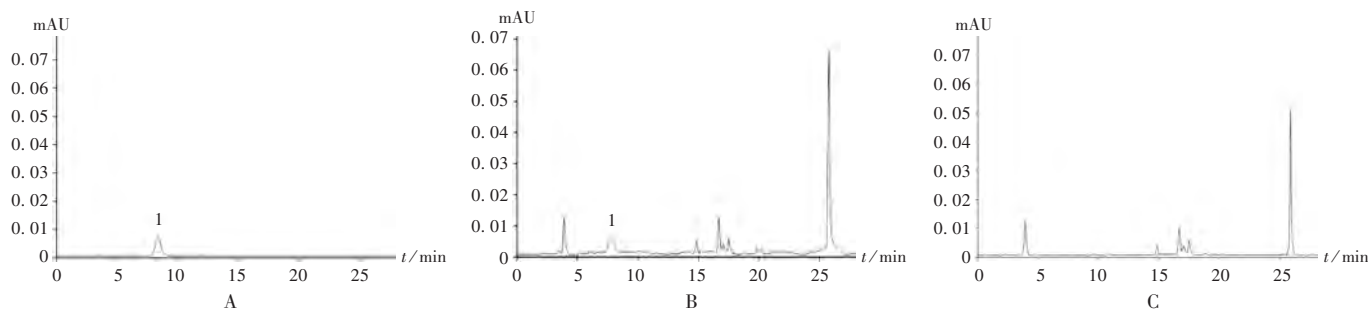
Tab. 2 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

序号	A	B	C	D(空白对照)	苦杏仁苷转移率(%)
1	1	1	1	1	46.63
2	1	2	2	2	48.21
3	1	3	3	3	42.30
4	2	1	2	3	69.81
5	2	2	3	1	60.62
6	2	3	1	2	66.89
7	3	1	3	2	67.28
8	3	2	1	3	68.80
9	3	3	2	1	70.31
K_1	137.14	183.72	182.32	177.56	
K_2	197.32	177.63	188.33	182.38	
K_3	206.39	179.50	170.20	180.91	
R	23.08	2.03	6.04	1.61	

阴性对照品溶液:按照处方工艺,制备不含苦杏仁的阴性样品,并按供试品溶液制备方法制备溶液,即得。

3) 方法学考察

线性关系考察:精密吸取 2) 项下制备的对照品溶液 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 10.0 mL, 分别置 10 mL 容量瓶中,用甲醇稀释,定容,摇匀,得 0.040 25, 0.080 5,



1. 苦杏仁苷

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图 1 苦杏仁高效液相色谱图

1. amygdalin

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms of Semen Armeniacae Amarum

0.161, 0.322, 0.402 5 mg/mL 系列质量浓度的苦杏仁苷对照品溶液。吸取上述溶液各 10 μ L, 注入高效液相色谱仪, 按 1) 项下色谱条件测定。以峰面积 (Y) 为纵坐标、进样质量浓度 (X , mg/mL) 为横坐标绘制标准曲线, 得苦杏仁苷对照品溶液的回归方程 $Y = 0.068X + 0.362$ ($r = 0.999\ 0$, $n = 5$)。结果表明, 苦杏仁苷质量浓度在 0.040 25 ~ 0.402 5 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

精密密度试验: 精密吸取苦杏仁苷对照品溶液 (质量浓度为 0.402 5 mg/mL) 10 μ L, 按 1) 项下色谱条件连续进样 6 次, 记录色谱图。结果苦杏仁苷峰面积的 RSD 为 0.98% ($n = 6$), 表明仪器精密密度良好。

稳定性试验: 取 1 号试验样品溶液, 依法制备供试品溶液, 分别于 0, 2, 4, 8, 12, 16, 24 h 时进样测定。结果苦杏仁苷峰面积的 RSD 为 1.25% ($n = 7$), 表明供试品溶液在室温 (25 $^{\circ}$ C) 条件下 24 h 内稳定。

重复性试验: 取 1 号试验样品溶液, 依法制备供试品溶液 6 份, 按 1) 项下色谱条件进样 10 μ L 测定, 记录色谱峰。结果苦杏仁苷峰面积含量的 RSD 为 0.67% ($n = 6$), 表明方法重复性良好。

加样回收试验: 精密吸取 1 号试验样品 (苦杏仁苷含量为 1.25 mg/mL) 9 份, 各 5 mL, 按相当于样品中苦杏仁苷含量 50%, 100%, 150% 的比例加入苦杏仁苷对照品, 平行制备 3 份, 依法制成系列供试品溶液, 按 1) 项下色谱条件进样 10 μ L, 测定峰面积, 计算回收率。结果苦杏仁苷的平均加样回收率为 98.90%, RSD 为 0.97% ($n = 9$)。

2.1.3 苦杏仁苷转移率计算及工艺验证

精密吸取各供试品溶液 10 μ L, 按 1) 项下色谱条件进样测定, 每个样品平行测定 3 次, 计算转移率。苦杏仁苷转移率 = (供试品中苦杏仁苷总量 / 原药材中苦杏仁苷总量) $\times$ 100%。结果见表 2。由表 3 可见, 因素 A 对试验有显著影响 ($P < 0.01$), 因素 B、因素 C 对试验结果无显著影响, 各因素对苦杏仁苷含量的影响效果大小顺序为 $A > C > B$ 。最佳提取工艺为 $A_3B_1C_2$, 即苦杏仁沸水入药, 加 6 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h。

表 3 方差分析结果

Tab. 3 Results of ANOVA

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P
A	945.48	2	472.74	225.00	<0.01
B	6.50	2	3.25	1.55	
C	56.67	2	28.33	13.49	
D	4.20	2	2.10	1.00	

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.0$; $F_{0.01}(2, 2) = 99.0$ 。

Note: $F_{0.05}(2, 2) = 19.0$; $F_{0.01}(2, 2) = 99.0$ 。

2.2 麻黄、黄芪提取工艺优化

2.2.1 正交试验设计

本试验将加水量 (因素 A)、提取时间 (因素 B) 和提

取次数 (因素 C) 作为考察因素, 在前期预试验基础上, 每个因素确定 3 个水平。以盐酸麻黄碱、黄芩苷含量的 3 次平均值为考察指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验。因素水平见表 4。

表 4 盐酸麻黄碱、黄芩苷 $L_9(3^4)$ 正交试验因素水平表

Tab. 4 Factors and levels of $L_9(3^4)$ orthogonal test for ephedrine

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

2.2.2 盐酸麻黄碱含量测定

1) 色谱条件^[6]与系统适用性试验

色谱柱: Kromasil C_{18} 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 乙腈 - 0.1% 磷酸溶液 (3 : 97, V/V); 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 检测波长: 210 nm。理论板数按盐酸麻黄碱峰计不低于 3 000。在此色谱条件下, 阴性对照品溶液色谱中, 在与供试品溶液色谱相应保留时间处无色谱峰出现, 阴性对照无干扰。色谱图见图 2。

2) 溶液制备

对照品溶液: 取盐酸麻黄碱对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成每 1 mL 含 0.520 mg 的溶液, 即得。

供试品溶液: 将 2.1.1 项下苦杏仁沸水提取过滤后的药渣, 按处方比例投入麻黄等 13 味药材中加水提取, 合并煎液, 滤过, 静置, 取上清液浓缩至 500 mL, 作为试验用样品溶液, 供含量测定用。精密量取试验用样品溶液 5 mL, 蒸干, 加甲醇稀释, 摇匀, 定容至 10 mL 容量瓶中, 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

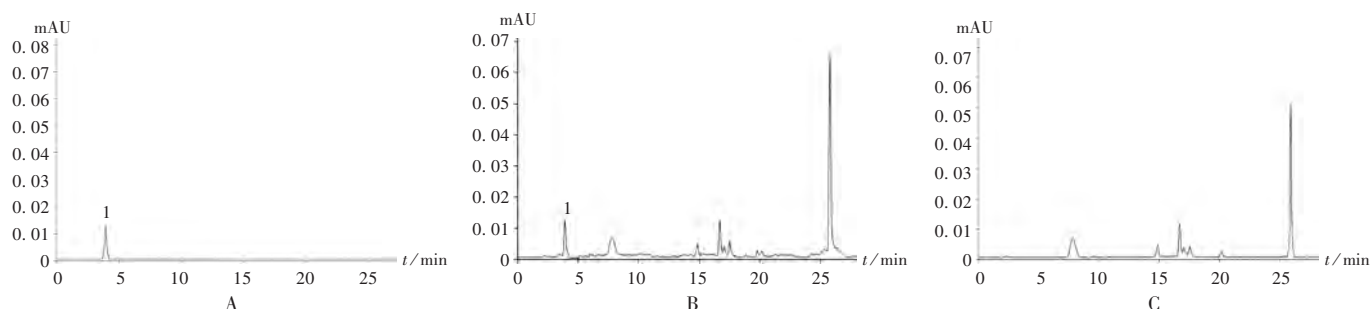
阴性对照品溶液: 按照处方工艺, 制备不含麻黄的阴性样品, 并按供试品溶液制备方法制备溶液, 即得。

3) 方法学考察

线性关系考察: 精密吸取 2) 项下盐酸麻黄碱对照品溶液 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 10.0 mL, 分别置 10 mL 容量瓶中, 用甲醇稀释定容, 摇匀, 制成系列不同质量浓度的对照品溶液。吸取上述溶液各 10 μ L 注入高效液相色谱仪, 按 1) 项下色谱条件测定。以峰面积 (Y) 为纵坐标、进样量 (X , μ g) 为横坐标进行线性回归, 得盐酸麻黄碱对照品溶液的回归方程 $Y = 0.299X + 0.205$ ($r = 0.999\ 4$, $n = 5$)。结果盐酸麻黄碱进样量在 0.520 ~ 5.200 μ g 范围内与峰面积线性关系良好。

精密密度试验: 精密吸取盐酸麻黄碱对照品溶液 10 μ L, 按 1) 项下色谱条件连续进样 6 次, 记录色谱图。结果盐酸麻黄碱峰面积的 RSD 为 0.88% ($n = 6$), 表明仪器精密密度良好。

稳定性试验: 取 1 号试验样品溶液 10 μ L, 依法制



1. 盐酸麻黄碱

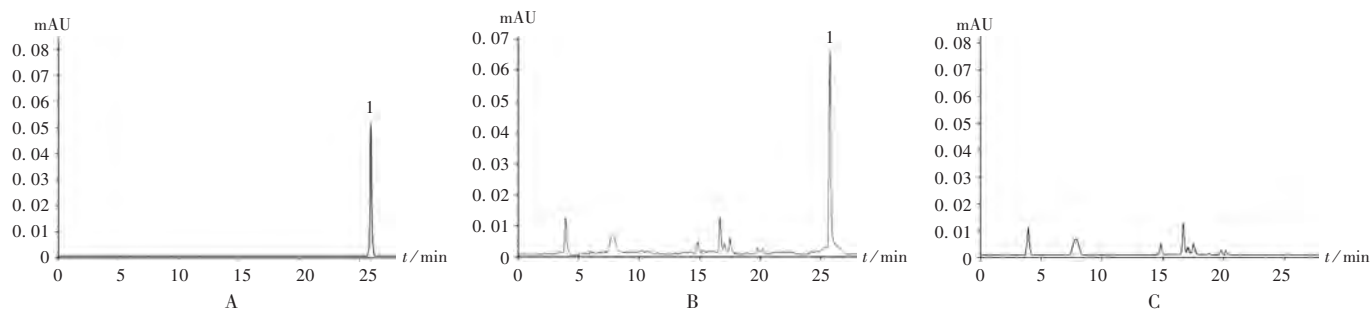
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图2 麻黄高效液相色谱图

1. ephedrine hydrochloride

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 2 HPLC chromatograms of *Ephedra sinica*



1. 黄芩苷

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图3 黄芩高效液相色谱图

1. baicalin

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 3 HPLC chromatograms of *Scutellaria baicalensis*

备供试品溶液,分别于0,2,4,8,12,16,24 h时进样测定。结果盐酸麻黄碱峰面积的 RSD 为0.85% ($n=7$),表明供试品溶液在室温(25℃)条件下24 h内稳定。

重复性试验:精密吸取1号试验样品溶液,依法制备供试品溶液6份,按1)项下色谱条件进样10 μ L测定,记录色谱峰。结果盐酸麻黄碱峰面积含量的 RSD 为1.67% ($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密吸取1号试验样品(盐酸麻黄碱含量为2.65 mg/mL)9份,各5 mL,按相当于样品中盐酸麻黄碱含量50%,100%,150%的比例加入盐酸麻黄碱对照品,平行制备3份,依法制成系列供试品溶液,按1)项下色谱条件进样10 μ L,测定峰面积,计算回收率。结果盐酸麻黄碱的平均加样回收率为97.80%, RSD 为0.95% ($n=9$)。

2.2.3 黄芩苷含量测定

1) 色谱条件^[7]与系统适用性试验

色谱柱:Kromasil C_{18} 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);流动相:甲醇-0.1%磷酸溶液(47:53, V/V);流速:1.0 mL/min;柱温:30℃;检测波长:280 nm。理论板数

按黄芩苷峰计不低于2500。在此色谱条件下,阴性对照品溶液色谱中,在与供试品溶液色谱相应保留时间处无色谱峰出现,阴性对照无干扰。详见图3。

2) 溶液制备

对照品溶液:取黄芩苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含0.254 mg的溶液,即得。

供试品溶液^[8-9]:精密量取“盐酸麻黄碱”项下试验用样品溶液5 mL,蒸干,加甲醇稀释摇匀,定容至100 mL容量瓶中,0.45 μ m微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

阴性对照品溶液:按照处方工艺,制备不含黄芩的阴性样品,并按供试品溶液制备方法制备溶液,即得。

3) 方法学考察

线性关系考察:精密吸取2)项下制备的对照品溶液1.0,2.0,4.0,8.0,10.0 mL,分别置10 mL容量瓶中,用甲醇稀释,定容,摇匀,制成系列不同质量浓度的对照品溶液。吸取上述溶液各10 μ L,注入高效液相色谱仪,按1)项下色谱条件测定。以峰面积(Y)为纵坐标、进样量(X , μ g)为横坐标进行线性回归,得黄芩苷对照品溶液的回归方程 $Y=0.024X+0.388$ ($r=0.9995$,

$n=5$)。结果黄芩苷进样量在 0.254~2.540 μg 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密吸取黄芩苷对照品溶液 10 μL ,按 1)项下色谱条件连续进样 6 次,记录色谱图。结果黄芩苷峰面积的 RSD 为 1.32% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取 1 号试验样品溶液,依法制备供试品溶液,分别于 0,2,4,8,12,16,24 h 时进样测定。结果黄芩苷峰面积的 RSD 为 1.56% ($n=7$),表明供试品溶液在室温(25 $^{\circ}\text{C}$)条件下 24 h 内稳定。

重复性试验:取 1 号试验样品溶液,依法制备供试品溶液 6 份,按 1)项下色谱条件进样 10 μL 测定,记录色谱峰。结果黄芩苷峰面积含量的 RSD 为 1.67% ($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密吸取 1 号试验样品(黄芩苷含量为 8.74 mg/mL)9 份,各 5 mL,按相当于样品中黄芩苷含量 50%,100%,150% 的比例加入黄芩苷对照品,平行制备 3 份,依法制成系列供试品溶液,按 1)项下色谱条件进样 10 μL ,测定峰面积,计算回收率。结果黄芩苷的平均加样回收率为 92.60%, RSD 为 1.45% ($n=9$)。

2.2.4 干浸膏得率测定

取正交试验表中样品溶液,过滤,置干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 3 h,置干燥器内冷却 0.5 h,称定质量,计算干浸膏得率。

2.2.5 正交试验设计及结果^[10-11]

根据儿咳灵糖浆制备工艺,将 2.1.1 项下苦杏仁沸水提取过滤后的药渣,按处方比例投入麻黄等 13 味药材中加水提取。以盐酸麻黄碱转移率、黄芩苷转移率和干浸膏得率为指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验,对加水量、提取时间和提取次数进行考察。在前期预试验基础上,确定每个因素的 3 个水平,设计生成 9 次试验,每个试验重复 3 次。试验设计与结果见表 5。可见,A 因素对 3 种考察指标的影响最大。根据表 6 中各指标下最佳工艺水平组合,选择 2 个或 2 个以上的

相同因素和水平作为优选工艺,得出最佳优选工艺为 $A_3B_1C_2$,即苦杏仁药渣与麻黄等 13 味药材加 10 倍量水,煎煮 2 次,每次 1 h。

表 5 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Tab. 5 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

序号	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	盐酸麻黄碱转移率(%)	黄芩苷转移率(%)	干浸膏得率(%)
1	1	1	1	1	65.82	64.81	25.30
2	1	2	2	2	66.91	69.92	18.21
3	1	3	3	3	54.73	60.70	22.62
4	2	2	1	3	82.32	84.32	16.83
5	2	3	2	1	68.62	68.62	20.41
6	2	1	3	2	70.53	73.63	22.43
7	3	3	1	2	76.71	76.82	25.30
8	3	1	2	3	80.40	78.41	18.21
9	3	2	3	1	83.62	85.62	22.62
盐酸麻黄碱 K_1	187.46	224.85	216.75	218.06			
黄芩苷 K_2	221.47	215.93	232.85	214.15			
转移率 K_3	240.73	208.88	200.06	217.45			
黄芩苷 K_1	195.43	225.95	216.85	219.05			
转移率 K_2	226.57	216.95	239.86	220.37			
K_3	240.85	219.95	206.14	223.43			
干浸膏 K_1	50.40	56.93	57.83	55.44			
得率 K_2	66.13	55.52	64.63	56.35			
K_3	59.67	63.75	53.74	64.41			

2.3 验证试验

称取 10 倍处方量药材,按 2.1.1 项下苦杏仁沸水入药提取最佳工艺条件重复制备 3 批,过滤,滤液备用;药渣和麻黄等其他 13 味药材按 2.2.5 项下最佳工艺条件重复制备 3 批,过滤,合并滤液。对苦杏仁苷、盐酸麻黄碱、黄芩苷的转移率及干浸膏得率 6 个指标进行考察。结果见表 7。可见,通过正交试验得出的最佳工艺较稳定,可用于儿咳灵糖浆各药材的提取。

3 讨论

麻黄为方中主药,具有发汗散寒、宣肺平喘、利水消肿作用,其主要有效成分为麻黄碱;苦杏仁有效成分为

表 6 各因素对考察指标的影响分析结果(%)

Tab. 6 The influence of various factors on the inspection indicators(%)

指标	盐酸麻黄碱转移率				黄芩苷转移率				干浸膏得率			
	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D
K_1	62.49	74.95	72.25	72.69	65.14	75.32	72.28	73.02	16.80	18.98	19.28	18.48
K_2	73.82	71.98	77.62	71.38	75.52	72.32	79.95	73.46	22.04	18.51	21.54	18.78
K_3	80.24	69.63	66.69	72.48	80.28	73.32	68.71	74.48	19.89	21.25	17.91	21.47
R	17.80	5.37	10.90	1.27	15.13	3.00	11.23	1.47	5.23	2.73	3.63	3.00
影响顺序	A > C > B > D				A > C > B > D				A > C > D > B			
最佳工艺	$A_3B_1C_2D_1$				$A_3B_1C_2D_3$				$A_2B_3C_2D_3$			

表7 工艺验证试验结果
Tab. 7 Results of the verification tests

序号	转移率(%)			干浸膏 得率(%)	含量(mg/g)		
	苦杏仁苷	盐酸麻黄碱	黄芩苷		苦杏仁苷	盐酸麻黄碱	黄芩苷
1	70.22	81.33	79.01	20.81	37.54	10.26	102.89
2	70.51	80.81	79.23	21.21	37.54	10.26	102.89
3	69.90	81.52	78.82	20.60	37.54	10.26	102.89
RSD(%)	0.43	0.44	0.25	1.46			

苦杏仁苷,具有镇咳平喘作用;黄芩主要有效成分为黄芩苷,具有清热解毒功效^[12]。故采用麻黄碱、苦杏仁苷和黄芩苷3个有效成分作为考察指标对儿咳灵糖浆提取工艺进行优化。

2017年,江苏省食品药品监督管理局认证审评中心发布《关于对平喘止咳糖浆等制剂品种质量标准提高相关事项的函》(药事便函[2017]117号),公布儿咳灵糖浆的制备工艺为苦杏仁50g,温水浸泡24h,加热蒸馏,收集蒸馏液50mL。文献[13-14]报道,温水条件下,苦杏仁酶会促进苦杏仁苷水解,降低苦杏仁苷含量。故在不改变原有水提工艺前提下,增加沸水入药提取和常规煎煮(即直接加水煎煮提取)。现行版要求苦杏仁是在温水浸泡加热蒸馏后,收集蒸馏液,检测苦杏仁苷的含量;另取药渣过滤后的滤液检测苦杏仁苷的含量。结果2种溶液都能检测出苦杏仁苷的含量,且含量一致,故正交试验设计时收集滤液,不再收集蒸馏液。以苦杏仁苷的含量为指标,比较3种水提方法进行工艺优化。预试验中分别考察了8,10,12倍加水量对苦杏仁提取效果的影响。结果表明,加水量增大到12倍,并不能提高苦杏仁苷的转移率。可能是苦杏仁属种子类药材,吸水率不高。为节约成本,正交设计中加水量因素设计为6,8,10倍量3个水平。考察了提取次数对苦杏仁苷转移率的影响,结果表明,增加提取次数,并不能提高苦杏仁苷的转移率,故正交设计中确定为提取2次。

参考文献

[1] 胡祥昊,李亚男,孙志强,等. 不同产地苦杏仁药材及其饮片

水提液 HPLC 指纹图谱研究[J]. 山东科学,2019,32(4):1-7.

- [2] 张守平,刘瑛丽,曹洪锦. 苦杏仁3种提取工艺中苦杏仁苷提取率的比较[J]. 齐鲁药事,2010,29(11):656-657.
- [3] 禹琦. 苦杏仁中苦杏仁苷的闪式提取工艺研究[J]. 中国现代中药,2018,20(2):213-216.
- [4] 彭玮,王利斯. HPLC-ELSD法同时测定咳灵胶囊中的苦杏仁苷、桃叶珊瑚苷、哈帕苷、贝母辛、贝母素甲和贝母素乙[J]. 中国药师,2017,20(8):1486-1488.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:202.
- [6] 杨德斌,全燕,马振山,等. HPLC法同时测定小儿平喘祛痰颗粒中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷含量[J]. 中国中药杂志,2013,38(5):687-690.
- [7] 杨昌云,林淑瑜,李玉堂. HPLC法测定黄芩苷胶囊中黄芩苷的含量[J]. 中国药房,2013,24(23):2182-2184.
- [8] 陈玲,李晓,魏悦,等. 黄芩饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的HPLC指纹图谱相关性研究[J]. 天然产物研究与开发,2018,30(1):56-60.
- [9] 李娜,秦松,高海燕. HPLC法测定双黄连合剂中黄芩苷含量[J]. 中国卫生工程学,2018,17(2):256-257.
- [10] 郑敏. 正交试验设计优化蓝刺头总黄酮提取工艺[J]. 中国药业,2018,27(3):24-26.
- [11] 刘增平,李义梅,姬萍,等. 正交试验优化咽扁宁颗粒提取工艺[J]. 中国药业,2015,24(20):36-38.
- [12] 伏东宁,邵杰. 儿咳灵糖浆质量控制研究[J]. 上海中医药杂志,2020,54(4):97-101.
- [13] 石任兵,李祥. 中药化学[M]. 北京:科学出版社,2020:39.
- [14] 杨红,郭素华. 中药化学实用技术(第3版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:63.

(收稿日期:2020-07-24;修回日期:2020-09-12)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 特别欢迎重点科研、基金项目论文投稿!

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业官方网站在线投稿系统

投稿备份: (E-mail) zgyaoye@vip.tom.com 电话兼传真: (023) 86592565

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊发行部办理

编辑部地址: 重庆市渝中区长江一路61号地产大厦1号楼19层 邮政编码: 400014