

表 3 正交设计试验结果的计算和分析

Table 3 Calculation and analysis of orthogonal test

		A	B	C
$Q_3 - 30$	I	12.3	20.9	31.8
	II	25.2	9.5	33.1
	III	22.1	34.3	20.5
	IV	53.4	48.3	27.7
$Q_3 - 70$	I	23.9	55.2	46.7
	II	43.8	20.2	71.6
	III	45.7	59.0	39.6
	IV	94.2	73.2	49.7
$Q_3 - 95$	I	18.5	53.5	42.5
	II	22.2	10.2	67.8
	III	41.9	44.6	23.7
	IV	85.9	59.9	34.6
P	I _P	54.7	129.6	120.8
	II _P	91.2	39.8	172.4
	III _P	109.7	137.7	83.7
	IV _P	233.5	181.5	112.0
R_j		178.9	121.7	89.6

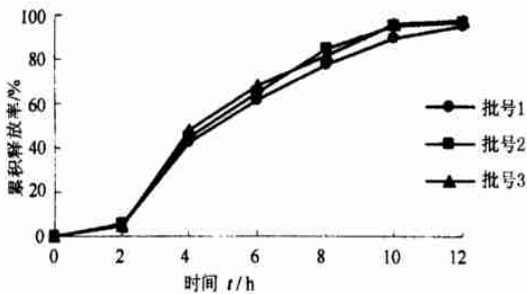


图 6 灯盏花素缓释微丸优化处方释药曲线

Fig. 6 Release curve of breviscapin from BSP of optimal formulation

2.6 灯盏花素缓释微丸释药机制的探讨: 以优选的微丸处方制备的微丸体外释药结果用常见的动力学模型进行拟合, 结果见表 4 可见, 采用的各种模型均具有较好的相关性, 其中 Higuchi 和 Ritger-Peppas 模型明显优于零级和一级模型。根据 ritger-Peppas^[3], 时间项的指数对于圆球形的制剂来讲, 当 $0.43 < n < 0.85$ 时, 药物释放机制为 Non-Fickian

扩散。本试验的释药曲线 n 的平均值为 0.55, 因此可以推断灯盏花素从制备的微丸中以 Non-Fickian 扩散行为释药, 即药物扩散和骨架溶蚀协同作用的结果。观察发现, 微丸释药 12 h 后仍几乎保持完整, 骨架溶蚀速度较慢, 可见药物的扩散机制起着主导的作用。

表 4 微丸中灯盏花素释药模型的拟合结果 ($n=3$)

Table 4 Model-fitting parameters for releasing of breviscapin from BSP ($n=3$)

模型	方程	单数
Zero-order	$Q=7.50t^{0.3243}$	0.9582
First-order	$\ln(100-Q)=-0.43t^{0.504}$	0.9575
Higuchi	$Q=33.09t^{1/2}-0.67$	0.9891
Ritger-Peppas	$\ln Q=0.55 \ln t+3.41$	0.9893

3 讨论

3.1 以蜡类材料为基质的骨架系统, 所用蜡为不稳定晶型的混合物, 难以达到缓释目的。而且, 在贮存过程中由于蜡的松密度改变而影响药物的释放稳定性^[4], 因此有必要对之进行加热熟化处理。

3.2 处方中的 SA 经热处理后能在 EC 周围形成致密结构, 有助于达到缓释目的; 而 EC 则能嵌合在 SA 形成的溶蚀性骨架中, 起到加固作用, 同时阻塞部分孔隙使孔道曲率增加, 减缓药物的释放速率。

References

- [1] Qu J, Wang Y M, Lou G A, et al. Determination of scutellarin by LC/MC/MS [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2000, 35(2): 139-142.
- [2] Wang W G, Cui G H. Progress in extrusion-spheronization process for preparation of pellets [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2001, 10(9): 661-664.
- [3] Ritger R L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs [J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1): 23-26.
- [4] Murthy K S. Current perspective on the dissolution stability of solid oral dosage forms [J]. *J Pharm Sci*, 1993, 82(2): 113-126.

牛膝“泛糖”机制研究

梁生旺¹, 王静², 王淑美¹, 吴明侠¹, 冯卫生^{1*}

(1. 河南中医学院, 河南 郑州 450008; 2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 对牛膝“泛糖”机制进行研究。方法 采用正交试验研究牛膝“泛糖”的主要影响因素。结果 环境温度是牛膝“泛糖”的主要因素, 其次是相对湿度和药材水分。最佳贮藏条件是环境温度 25℃, 相对湿度 60%, 药材水

* 收稿日期: 2003-03-18

基金项目: “九五”国家科技攻关项目 (99-929-01-06)

作者简介: 梁生旺 (1954-), 男, 教授, 长期从事中药质量控制工作。Tel (0371) 5961380, 5680562

分 1%。结论 牛膝药材在环境温度 35℃以下,相对湿度 70%以下,药材水分 9%~13%条件下,可安全贮存。
关键词:牛膝;泛糖;色度;正交试验
中图分类号: R283 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)11-0993-04

Studies on “floating sugar” mechanism in root of *Achyranthes bidentata*

LIANG Sheng-wang¹, WANG Jing², WANG Shu-mei¹, WU Ming-xia¹, FENG Wei-sheng¹

(1. Henan College of TCM, Zhengzhou 450008, China; 2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract **Object** To study the “floating sugar” mechanism in the root of *Achyranthes bidentata* Bl.
Methods The important influent factors were analyzed by orthogonal test. **Results** The primary and secondary orders of influent factors were surrounding temperature, relative humidity, raw drug moisture. The best preservative condition surrounding temperature is 25℃, relative humidity 60% and drugs moisture 11%. **Conclusion** Raw drugs can be stored safely when surrounding temperature is below 35℃, relative humidity below 70%, raw drug moisture between 9% and 13%.

Key words *Achyranthes bidentata* Bl.; floating sugar; colority; orthogonal test

牛膝系苋科 (Amaranthaceae)牛膝属牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl.的根 在贮藏过程中容易“泛糖”,是最易质变的药材之一。牛膝“泛糖”是指糖分和可溶性物质及易分解成分在自然因素作用下,溢出或溶解于表面,呈“油渍状”,质变软,色泽变深暗。“泛糖”后药效降低,严重影响药材质量 本实验通过对“泛糖”影响因素的研究,找出影响“泛糖”的主要因素及最佳贮存条件,为牛膝的贮存、运输、保证药材质量提供依据

1 仪器与试药

FN202-2型电热干燥箱(长沙),SHZ-B水浴恒温振荡器(上海),DZF-1B型真空干燥箱(上海),UV-2201紫外-可见分光光度计(日本岛津),HITAH MODEL 100-30分光光度计(日立)

牛膝药材采自河南省武陟县大丰乡驾部村,经河南中医学院院鉴定教研室曹继华教授鉴定为苋科牛膝属牛膝 *A. bidentata* Bl.的根,符合《中华人民共和国药典》2000版一部规定,商品规格为二肥

2 实验方法

2.1 “泛糖”影响因素的确定:“泛糖”影响因素包括基源因素、环境因素、生物因素和时间因素^[1-4]。基源因素指药材、饮片或中成药在成为成品的过程中潜在的外界质变因素,包括采收、加工和包装 本研究不考虑该因素 生物因素是微生物对药材的侵蚀破坏作用 实验中发现,⁶⁰Co γ 照射的牛膝药材与未用⁶⁰Co γ 照射的牛膝药材在相同条件下,“泛糖”色度无明显变化;而霉变与“泛糖”亦关系不大,生物因素也可不考虑 环境因素指空气、光照、温度、湿度等外界因素 时间因素指药材的存放时间,时间越长药材越易变质 本研究主要考虑环境因素对“泛糖”的影响

“泛糖”的影响因素主要有环境温度、药材水分、相对湿度,故选择以上3个因素,每因素安排4个水平,因素水平表见表1

表 1 “泛糖”影响因素水平表
Table 1 Factors and levels of “floating sugar”

水平	因 素		
	A环境温度 /℃	B药材水分 /%	C相对湿度 /%
1	25	8	60
2	35	11	70
3	40	14	80
4	45	16	90

2.2 药材水分:按照《中华人民共和国药典》2000年版一部附录IX H“水分测定法”第一法(烘干法)项下方法进行药材水分测定 测得自然存放的干燥药材水分为 8.95%。再将其中一部分折成 3~5 cm小段放入下部为水的小干燥器中,密封好,随时取药材 2~5 g,用烘干法测药材水分以制备所需药材(含水分别为 11%,14%,16%),分别放入广口瓶中密封,备用

2.3 相对湿度:相对湿度与温度有关 25℃时质量体积分数为 24.66% NaCl溶液的相对湿度为 60%; 35℃时 20.80% NaCl溶液的相对湿度为 70%; 40℃时 16.10% NaCl溶液的相对湿度为 80%; 45℃时 9.83% NaCl溶液的相对湿度为 90%。分别把 100 mL不同浓度的 NaCl溶液倒入小干燥器内部,并置于相应温度的电热恒温培养箱中,密封,即得该温度下的相对湿度

2.4 考察时间的确定:在一定条件下,药材放置时间太短,不会引起“泛糖”;如放置时间太长,正交设计表中各试验号下牛膝药材“泛糖”色度趋于一致,无法进行结果分析 故选择最佳时间为 30 d

2.5 “泛糖”色度的测定方法:正常牛膝药材表面灰

黄色,质硬脆,断面淡黄色或淡白色,角质样。“泛糖”开始时药材表面略呈“油渍状”,质地略软,断面黄色;随着“泛糖”程度加深,药材颜色转变为棕色直至棕黑色,故以药材色度为考察指标。

色度检查指标的定量方法参考《中华人民共和国药典》2000年版一部“白术色度检查”。考察因素分溶剂种类、提取方式、提取时间 3种。溶剂种类有水、20%乙醇 55%乙醇 70%乙醇、90%乙醇、氯仿、醋酸乙酯 7种;提取方式考虑到简单易行,不引入杂质,保持药材原有颜色,采用冷浸法、振荡提取、超声提取 3种方式;提取时间为冷浸 24 h,恒温振荡 1 h,超声振荡 20、30 min。实验中发现 200~800 nm测紫外可见吸收光谱,均无最大吸收波长。70%乙醇做溶剂时,不同“泛糖”程度牛膝粉末吸光度(A)差值 ΔA 较大,并且溶剂稳定;提取方式选择恒温振荡提取 1 h。醇提后牛膝药材溶液显黄橙色,该溶液无最大吸收波长,从溶液的互补色考虑选择检测波长测其吸光度,故选择 450 nm为吸收波长,并经试验表明在该波长下测定吸光度与“泛糖”色度一致。

将含不同药材水分的牛膝放入适宜相对湿度的小干燥器中,密封,放入适宜温度的电热恒温培养箱中,放置 30 d,取出,烘干,粉碎,过 40目筛。精密称取各试验号下的药材粉末质量(m)为 2 g,精密加入 70%乙醇 10 mL,置 20℃水浴恒温振荡器中,振荡 1 h,离心 15 min。取上清液,用 70%乙醇定容至 10 mL,于 450 nm波长下测 A,则色度指标为 A/m 。

2.6 “泛糖”影响因素的分析:选取 $L_{16}(4^5)$ 正交表进行试验,以“泛糖”色度为测定指标,结果见表 2,方差分析见表 3。

2.7 单因素对“泛糖”影响的研究

2.7.1 正常牛膝色度范围的确定:按照 2.5项下方法,分别测定正常牛膝与“泛糖”开始时牛膝药材的色度为 0.070 3~ 0.102 8。因此,正常牛膝的色度范围是 0.07~ 0.12。

2.7.2 环境温度安全范围:将相对湿度和药材水分分别固定在最差和最优条件,在该条件下于不同环境温度分别放置 30 d,并进行牛膝药材的色度测定。结果见表 4 可见,牛膝药材环境温度的安全范围为 35℃以下。

2.7.3 相对湿度安全范围:将环境温度、药材水分分别固定在最差和最优条件,于不同相对湿度分别放置 30 d,进行牛膝药材的色度测定,结果见表 5 可见,相对湿度的安全范围是 70%以下。

表 2 “泛糖”影响因素 $L_{16}(4^5)$ 正交表

Table 2 Results of $L_{16}(4^5)$ orthogonal design of influent factors on “floating sugar”

实验号	A	B	C	D(空白)	E(空白)	色度指标
1	1	1	1	1	1	0.069 4
2	1	2	2	2	2	0.082 6
3	1	3	3	3	3	0.087 1
4	1	4	4	4	4	0.088 9
5	2	1	3	2	4	0.101 9
6	2	2	4	1	3	0.107 9
7	2	3	1	4	2	0.099 4
8	2	4	2	3	1	0.105 3
9	3	1	4	3	2	0.150 0
10	3	2	3	4	1	0.112 8
11	3	3	2	1	4	0.118 1
12	3	4	1	2	3	0.115 5
13	4	1	2	4	3	0.140 0
14	4	2	1	3	4	0.111 3
15	4	3	4	2	1	0.154 9
16	4	4	3	1	2	0.151 3
I	0.328 0	0.461 3	0.395 6	0.446 7	0.442 4	
II	0.414 5	0.414 6	0.446 0	0.454 9	0.483 3	
III	0.496 4	0.459 5	0.453 1	0.453 7	0.450 5	
IV	0.557 5	0.461 0	0.501 7	0.441 1	0.420 2	
R	0.057 4	0.011 7	0.026 5	0.003 5	0.015 8	

表 3 “泛糖”影响因素的方差分析

Table 3 Variance analysis of influent factors on “floating sugar”

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F值	显著性
A	0.007 450	3	0.002 480	28.357	$P < 0.01$
B	0.000 388	3	0.000 129	1.476	
C	0.001 400	3	0.000 468	5.343	$P < 0.01$
误差(D+ E)	0.000 526	6	0.000 088		
$F_{0.01}(3, 6) = 9.78$		$F_{0.05}(3, 6) = 4.76$			

表 4 环境温度安全范围试验 (n= 3)

Table 4 Test on safety range of surrounding temperature (n= 3)

药材水分	相对湿度	不同环境温度下色度指标			
		25℃	35℃	40℃	45℃
16%	90%	0.088 9	0.116 2	0.143 7	0.155 7
11%	60%	0.072 1	0.092 6	0.100 5	0.111 3

表 5 相对湿度安全范围试验 (n= 3)

Table 5 Test on safety range of relative humidity (n= 3)

温度	药材水分	不同相对湿度下色度指标			
		60%	70%	80%	90%
45℃	16%	0.114 3	0.120 1	0.151 3	0.155 7
25℃	11%	0.072 1	0.082 6	0.084 0	0.086 2

2.7.4 药材水分安全范围:将环境温度和相对湿度分别固定在最差和最优条件,在该条件下于不同药材水分分别放置 30 d,进行牛膝药材的色度测定。结果见表 6 可见牛膝药材水分安全范围是 9%~ 13%。

表 6 药材水分安全范围

Table 6 Safety range of moisture of Chinese medicinal materials

环境 温度	相对 湿度	不同药材水分下色度指标							
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	16%
45℃	90%	0.139 8	0.122 8	0.109 6	0.115 6	0.120 5	0.124 6	0.154 9	0.155 7
25℃	60%	0.069 4	0.070 1	0.712 0	0.072 1	0.746 0	0.763 0	0.081 2	0.099 2

3 讨论

3.1 由正交试验和方差结果分析可知,“泛糖”影响因素的主次顺序为环境温度、相对湿度、药材水分。最佳贮存条件是环境温度 25℃,相对湿度 60%,药材水分 1%。为了利于牛膝药材的实际贮存,由“泛糖”单因素影响考察结果可知,牛膝药材安全贮藏范围是环境温度 35℃ 以下,相对湿度 70% 以下,药材水分 9%~13%。

3.2 “泛糖”的主要影响因素是环境温度,其次是相对湿度和药材水分。其原因可能是温度能加速药材成分的化学反应,并且增强“油渍状”物质溢出药材表面,因而牛膝药材贮藏要避免高温,保持通风。但

是,“泛糖”不是单个因素引起的,同时需控制相对湿度和药材水分。

References

[1] Kong W Y. *Storage Technology of Traditional Chinese Medicine* (中药贮藏技术) [M]. Beijing: Huaxia Publishing House, 1988.

[2] Zhang Z D. *Preservation Technology of Chinese Medicinal Materials* (中药材保管技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1983.

[3] Nanjing Pharmaceutical College's Studying and Teaching Group of Medical Materials Subject. *Medicinal Materials Subject* (药材学讲义) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1961.

[4] Zhu S H. *Preservation and Storage Knowledge of Chinese Medicinal Materials* (中药材贮藏保管知识) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1983.

清热凉血颗粒制备工艺的研究

李正翔¹, 任 荣¹, 李 彬¹, 李培凡^{2*}

(1. 天津医科大学总医院, 天津 300052; 2. 天津医学高等专科学校, 天津 300166)

摘 要: 目的 建立清热凉血颗粒的制备方法。方法 对水溶性成分,以绿原酸和浸膏收率为指标;对醇溶性成分丹皮酚制备β-环糊精包合物,以收率和包合率为指标,采用正交试验优选提取工艺。结果 水溶性成分提取的最佳工艺为用 8 倍量水,每次提取 2 次,共提取 3 次。最佳包合工艺为β-CD与丹皮酚配比为 10∶1,包合温度为 50℃,包合时间为 5 h。结论 本方法适用于清热凉血颗粒的制备。

关键词: 清热凉血颗粒;绿原酸;丹皮酚;β-环糊精包合物;正交试验

中图分类号: R286.02 文献标识码: B 文章编号: 0253-2670(2003)11-0996-04

Study on preparation of Qingre Liangxue Granula

LI Zheng-xiang¹, REN Rong¹, LI Bin¹, LI Pei-fan²

(1. General Hospital, Tianjin University of Medical Science, Tianjin 300052, China; 2. Medical Institution of Higher Education in Tianjin, Tianjin 300166, China)

Key words Qingre Liangxue Granula; chlorogenic acid; peanonol; β-CD inclusion compound; orthogonal test

清热凉血颗粒是根据本院传统方剂研制的。由金银花、牡丹皮、水牛角、生石膏、白茅根等药味组成。金银花为君药,牡丹皮、白茅根、水牛角、生石膏为臣药,具有清热解毒、凉血消斑的功效。该处方的汤剂在用于荨麻疹、痤疮、过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等疾病的治疗效果显著。为更方便患者的治疗

需要,同时也为更加科学合理地利用药材资源,本实验在对处方的成分进行分析后,采用现代化的提取制剂技术,将该处方制成颗粒剂。玄参、生地等大部分药材所含成分易溶于水,采用水煎煮的方法提取。牡丹皮中的主要成分丹皮酚难溶于水,而易溶于乙醇,采用乙醇回流的方法进行提取。

* 收稿日期: 2003-01-22