



A-产品温度 B-搁板温度
A-product temperature B-dummy plate temperature

图2 苦芩粉针剂冻干曲线

Fig. 2 Lyophilization curve of Kuqin Powder Injection

外观均匀疏松、含水量小于3%，说明该工艺稳定可行。

3 讨论

3.1 影响冷冻干燥的因素很多，除了提及的因素以外，溶液的浓度、升温速率、真空度均对冻干结果有一定影响。

3.2 共晶点温度和崩解温度是冷冻干燥的两个重要参数，一般来说，产品预冻的温度应低于产品共晶点温度5~10℃，升华阶段的温度必须低于产品的崩解温度(collapse temperature)，以防产品供热过剩而塌陷，但过低的升华温度会延长干燥时间，增加能耗。

3.3 HP-β-CD是β-环糊精与1,2-环氧丙烷的缩合反应产物，水溶性极好(75 g/100 mL)，无溶血作用，无刺激性，是一种极具潜力的注射用辅料^[3]。

References:

- [1] Zhao X X. *Studies on Chinese Herbal Injections* (中药注射剂学) [M]. Guangzhou: Guangdong Science and Technology Publishing House, 2000.
- [2] Guo X Q, Li N, Chen N. Technological research on freeze-drying preparation [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 1999, 23(4): 234-237.
- [3] Ding P T, Wu X M. New dosage form: 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin [J]. *World-Sythe, Biochem, and Prepara* (国外医药·合成药, 生化药, 制剂分册), 1996, 17(2): 107-110.

均匀设计优选当归苦参丸方药的半仿生提取工艺条件

王英姿¹, 张兆旺², 孙秀梅², 王芳²

(1. 北京中医药大学, 北京 100102; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250014)

当归苦参丸源自《古今医鉴》中的参归丸，由当归和苦参两味药组成。其功效主要为清热活血、祛风燥湿、杀虫止痒，临床主要用来治疗湿热蕴结、熏蒸于上导致的头面生疮、湿疹刺痒、酒糟鼻赤以及粉刺疙瘩等。它具有疗效可靠，不良反应小，无需联合用药的优点，但在剂型方面仍以药材原粉入药，不仅服用不便，挥发性成分易损失，而且质量难以控制。为对其进行剂改研究，本实验根据半仿生提取法(简称SBE法)的理论^[1,2]，以阿魏酸、苦参碱、苦参总碱和干浸膏为指标，采用均匀设计优选其SBE法的工艺条件。

1 仪器与材料

pHS-3C型精密pH计(上海雷磁仪器厂)，MA110型电子分析天平(上海第二天平仪器厂)，LXJ-II型离心沉淀机(上海第三分析仪器厂)，KQ-250E型医用超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)，CS-930薄层扫描仪(日本岛津)，定量毛细管(日本)。

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根，苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根，经张兆旺教授鉴定。阿魏酸对照品(批号: 773-9001)、苦参碱对照品(批号: 805-9001)均购自中国药品生物制品检定所，甲醇为色谱纯，水为自制高纯水，其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 工艺优选设计: 在药材粒度、煎提温度、煎提用水量、滤过、浓缩等条件相同的情况下，确定考察的主要因素与水平，根据中国航天工业总公司第三研究所提供的 $U_9(9^1 \times 3^3)$ 均匀设计拟水平表安排试验，试验方案见表1。

2.2 样品液的制备: 将处方中药材分别粉碎，按处方比例称取10~20目粗粉50 g，混匀，用“双提法”在常压下加热回流提取3次(加水量分别为药材质量的10、6、6倍，水的pH值及提取时间按表1)，提取液分别滤过，3 000 r/min离心15 min，合并上清液，浓缩并定容至100 mL，即得1~9号样品液(每

毫升样品液相当于原处方药材 0.5 g)。挥发油另器保存。

表 1 $U_9(9^1 \times 3^3)$ 试验设计表
Table 1 $U_9(9^1 \times 3^3)$ uniform design test

序号	第 1 煎水 pH 值	第 2 煎水 pH 值	第 3 煎水 pH 值	3 煎总计 时间/h
1	2.00	6.80	9.00	5.00
2	4.00	6.50	9.00	3.00
3	2.50	6.50	8.00	4.00
4	3.00	7.50	8.50	3.00
5	5.50	6.80	8.00	3.00
6	3.50	6.80	8.00	5.00
7	4.50	7.50	9.00	4.00
8	5.00	7.50	8.50	4.00
9	6.00	6.50	8.50	5.00

3 煎提取时间比为 2 : 1 : 0.5

Proportion of extraction time of three decooding is in 2 : 1 : 0.5

2.3 供试液的制备:取样品液各 10 mL,于蒸发皿中水浴蒸至近干,加硅藻土 3 g,搅匀,烘干,研细,以醋酸乙酯-甲酸(19 : 1) 100 mL 索氏提取 2 h,回收溶剂,残渣以甲醇定容至 2 mL,得到供试液 $A_{1\sim 9}$ 。

取样品液各 50 mL,于蒸发皿中水浴蒸至近干,加硅藻土 6 g,搅匀,烘干,研细,以氯仿 100 mL 索氏提取 2 h 后,回收氯仿,残渣以氯仿定容 25 mL,得到供试液 $B_{1\sim 9}$ 。

2.4 对照液的制备:精密称取阿魏酸对照品 1.70 mg,甲醇定容至 2 mL;精密称取苦参碱对照品 1.20 mg,无水乙醇定容至 5 mL,备用。

2.5 阿魏酸的测定^[3]

2.5.1 线性关系考察:取阿魏酸对照液 2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 μL 分别点于一块 0.3% CMC-Na 硅胶 G 薄层板上,用苯-冰醋酸-甲醇(15 : 1 : 1.5)上行展开 15 cm,挥干溶剂,双波长反射式锯齿扫描,检测波长为 320 nm,参比波长为 370 nm, $S_x=3$,狭缝 1.2 mm $\times$ 1.2 mm,灵敏度中,薄层扫描测定。以峰面积积分值和阿魏酸点样量进行回归,得回归方程: $Y=43\ 062+36\ 292 X$, $r=0.996\ 6$ 。在 1.7~10.2 μg 线性关系良好,直线不过原点,故用外标两点法测定含量。

2.5.2 供试液的测定:取供试液 A 各 10.0 μL ,阿魏酸对照液 4.0、8.0 μL ,分别点于一块 0.3% CMC-Na 硅胶 G 薄层板上,按 2.5.1 项下条件展开,定位,扫描,结果见表 2。

2.6 苦参碱的测定^[4]

2.6.1 线性关系考察:取苦参碱对照液 10.0、15.0、20.0、25.0、30.0 μL 分别点于一块 0.3% CMC-Na 硅胶 G 薄层板上,用甲苯-丙酮-无水乙醇-

浓氨水(18 : 2 : 1.5 : 1)展开 15 cm 挥干展开剂,改良碘化铋钾显色,玻璃板覆盖定位,双波长反射式锯齿扫描,检测波长为 500 nm,参比波长为 600 nm, $S_x=3$,狭缝 1.2 mm $\times$ 1.2 mm,灵敏度中。以点样量为横坐标,峰面积积分值为纵坐标进行回归分析,得回归方程: $Y=2\ 088.6 X-3\ 125.3$, $r=0.999\ 1$,在 2.4~7.2 μg 线性关系良好,并采用外标两点法测定。

2.6.2 供试液的测定:取供试液 B 各 20.0 μL ,苦参碱对照液 10.0、15.0 μL ,分别点于一块 0.3% CMC-Na 硅胶 G 薄层板上,按 2.6.1 项下条件展开,定位,扫描,结果见表 2。

表 2 9 种提取液中各指标成分的含量($n=3$)及综合评价
Table 2 Each index ingredient in nine extract solutions
($n=3$) and comprehensive evaluation values

序号	阿魏酸		苦参碱		苦参总碱		干浸膏		Y
	质量	RSD	质量	RSD	质量	RSD	质量	RSD	
	分数/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	%	分数/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	%	分数/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	%	分数/ ($\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	%	
1	138.4	1.49	277.0	1.48	414.5	1.22	0.400 7	1.69	2.197 7
2	121.5	1.57	212.8	1.24	913.7	1.15	0.401 1	1.78	-0.909 7
3	105.8	1.42	334.2	1.87	547.8	1.17	0.410 6	1.58	3.245 4
4	87.7	1.34	313.8	1.35	955.8	1.24	0.440 5	1.57	1.191 9
5	66.1	1.58	346.9	1.73	941.0	1.24	0.471 8	1.35	-1.033 1
6	100.6	1.22	293.7	1.81	862.6	1.41	0.420 7	1.44	1.413 3
7	99.9	1.61	267.8	1.65	540.2	1.29	0.378 5	1.77	-0.142 7
8	54.0	1.71	239.3	1.53	851.6	1.21	0.395 5	1.67	-1.864 2
9	71.6	1.22	237.3	1.79	333.2	1.18	0.483 6	1.75	-2.851 8

2.7 苦参总碱的测定^[5]:取供试液 B 各 5 mL 于三角瓶中,水浴蒸干,残渣用无水乙醇 5 mL 溶解,水浴蒸干,加乙醚 5 mL 溶解后,加 0.01 mol/L 硫酸 10 mL,水浴挥净乙醚,加新沸过的冷蒸馏水 10 mL,甲基红指示液 2 滴,以 0.013 18 mol/L 氢氧化钠滴定至黄色,以无水乙醇 5 mL 和硫酸液(0.01 mol/L) 10 mL 为空白对照,计算苦参总碱的质量分数,苦参总碱质量分数以苦参碱计,结果见表 2。

苦参总碱的质量分数 = $C(X_0 - X)248/5$

式中 C :氢氧化钠的浓度, X_0 :空白对照中消耗的氢氧化钠的体积(mL), X :供试液消耗的氢氧化钠的体积(mL), 248:苦参碱的相对分子质量

2.8 干浸膏得率的测定:取样品液 5 mL 于已恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,在烘箱中烘至恒重,计算干浸膏得率,结果见表 2。

2.9 结果优化处理:将阿魏酸、苦参碱、苦参总碱、干浸膏 4 个指标综合,按下列公式进行标准化处理,以消除指标的单位 and 量纲不同及各指标成分在药材中质量分数不同所造成的影响。

$$X'_{ij} = (X_{ij} - \bar{X}_j) / S_j$$

式中 X'_{ij} : 标准化后的值, X_{ij} : 样品中 i 种成分 j 的质量分数, $\bar{X}_j$: 样品中 i 种成分 j 的平均值, S_j : 成分 j 的标准偏差。

根据各指标在提取工艺选择中地位给予不同的加权系数, 分别将标准化后的值加权后求和, 即得综合评价指标值 Y : $Y = (\text{阿魏酸} + \text{苦参碱} + \text{苦参总碱}) \times 0.7 + \text{干浸膏} \times 0.3$, 结果见表 2。

将表 1 和表 2 中数据及计算的 Y 值输入计算机, 用 JYSYSJ 的数据分析模块处理, 得回归方程: $Y = 399.3827 + 1.084398 \times A - 24.50808 \times B - 72.7401 \times C + 2.961001 \times C \times C - 0.3400412 \times A \times B + 3.054278 \times B \times C - 0.01333397$; $SS = 0.004433422$, $r = 0.999931$, $F = 1035.208 > F_{0.05}(1, 7)$ 。回归方程有意义, 再将方程在计算机上进行优化处理, Y 的期望值方向大者为佳, 得出当归苦参丸方药的“SBE 法”最佳提取条件: 3 煎用水的 pH 依次为 2.042 4、6.802 4、8.001 6, 总提取时间为 3.124 3 h, 预测最大 Y 为 3.915 1。结合生产实际, 确定其 SBE 法最佳工艺条件是: 3 煎水的 pH 依次为 2.00、6.80、8.00, 煎煮时间依次为 2、0.5、0.5 h。

2.10 验证优化条件: 根据优选的工艺条件, 依法进行 3 次重复实验, 将数据按公式 $X'_j = (X_j - \bar{X}_j) / S_j$ 进行标准化处理。 X_j 为验证实验样品液中成分 j 的含量, $\bar{X}_j$ 、 S_j 分别为 9 个水平样品液中成分 j 的平均值和标准差, X'_j 为标准化后的值。以标准化后的值加权求和, 即得综合评价 Y 值, 结果见表 3。表明验证实验提取液综合评价 Y' 值接近于预测值。

表 3 验证性试验提取液各指标成分含量 ($n=3$)Table 3 Each index ingredient of extracting liquid in verifying test ($n=3$)

指标成分	质量分数/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	RSD/%	标准化值	Y'
阿魏酸	128.8	1.45	3.062 5	3.894 7
苦参碱	421.1	1.30	1.289 8	
苦参总碱	978.7	1.18	1.070 7	
干浸膏得率	0.4312	1.32	0.241 7	

3 讨论

用均匀设计优选当归苦参丸方药的半仿生提取法提取工艺条件, 3 煎用水的 pH 依次为: 2.042 4、6.802 4、8.001 6, 煎煮总时间为: 3.124 3 h。验证实验的综合评价接近预测值, 说明优选条件可行。结合实际生产, 拟定其工艺条件为: 3 煎用水的 pH 依次为 2.00、6.80、8.00; 煎煮时间依次为 2 h、0.5 h、0.5 h。从“齐同对比”的原则考虑, 本实验未采用饮片, 而是选用 10~20 目粗粉, 故干浸膏得率较高。

References:

- [1] Zhang R T, Zhang Z W, Sun X M. Transformation of thought way and semi-bionic extraction method [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1997, 22(9): 542-544.
- [2] Zhang Z W, Sun X M. The characteristic and application of semi-bionic extraction method [J]. *World Sci Tech — Modern Tradit Chin Med Mater Med* (世界科学技术—中药现代化), 2000, 2(1): 35-38.
- [3] Ye D W, Zeng Y Y, Wang Q. Quantitative analysis of ferulic acid in Xiaobi Capsule by dual wavelength TCL [J]. *Hubei J Tradit Chin Med* (湖北中医杂志), 2000, 22(5): 48.
- [4] Li R L, Su J J. Quantitative analysis of matrine in Shikangfu Granules II [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(1): 17-18.
- [5] Hu M S, Ma X. Quantitative analysis of matrine in Faxin [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1994, 16(3): 54.

RP-HPLC 法测定乐脉颗粒中去氢木香内酯的含量

方鲁廷¹, 黄 勋¹, 徐 佳²

(1. 四川大学分析测试中心(华西区), 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

乐脉颗粒是《中华人民共和国药典》2000 年版一部收载的中成药, 由丹参、川芎、芍药、木香等 6 味中药组成, 具有行气活血、化瘀通脉之功效, 用于气滞血瘀所致的头痛、眩晕、胸痛、心悸。但现行质量标准仅选择了活血化瘀药材建立含量测定指标。为了更好地控制药品质量, 本实验选择了乐脉颗粒中的另一理气止痛功效的药材木香, 建立了去氢木香内酯的 HPLC 测定方法, 为进一步完善其质量标准提

供了参考依据。

1 仪器与试剂

日本岛津 LC—9A 高效液相色谱仪, SPD—6AV 紫外可见检测器, C—R4A 数据处理机, SIL—6B 自动进样器, HS6150D 超声波清洗仪。甲醇(色谱纯), 高纯水, 去氢木香内酯对照品(日本和光纯药工业株式会社, 纯度 98% 以上, 批号 040-21881), 乐脉颗粒由华大制药厂生产, 其余试剂均为分析纯。