

各因素对醇沉效果的影响程度依次为 A(乙醇体积分数)>B(药液浓缩程度)>C(pH 值),A 因素影响差异有高度显著性,B 因素影响差异有显著性,直观分析表明多糖的质量分数最高的工艺为 A₁B₁C₃,即醇沉时乙醇体积分数为 80%,药液浓缩至 1 mL 药液/g 生药,药液 pH 值为 4。

2.6 验证试验:据筛选所得最佳提取工艺 A₂B₃C₁D₂ 和最佳醇沉工艺 A₁B₁C₃,进行正交验证试验,得桑叶多糖质量分数为 4.05 mg/g 生药($n=3$)。

2.7 不同蛋白去除法对多糖提取的影响:醇沉时与多糖一起沉淀下来的蛋白质对多糖测定值及纯度产生很大的影响,一般采用 Savage 法除去蛋白质,蛋白质总去除率可达 89.47%,但同时多糖损失达 37.62%(表 8),且有大量不溶于水的颗粒沉淀物产生和粗多糖颜色较深,不利于粗多糖的进一步纯化。采用三氯乙酸(TCA)法代替 Savage 法,一次去除蛋白质后,上清液中蛋白质就降至 Savage 法 5 次除蛋白的结果,此时多糖的损失率仅为 12.87%。实验中还发现,采用 TCA 法处理后溶液中的色素随着蛋白质的沉淀而部分除去。可见用 TCA 法去除蛋白质的效果优于传统的 Savage 法。

3 讨论

3.1 桑叶多糖的提取中,原料的预处理用 80%乙醇回流,目的是为了除去桑叶中单糖、双糖、低聚糖、苷类、生物碱、氨基酸及醇溶性蛋白质等物质。

表 8 Savage 法与 TCA 工艺参数比较

Table 8 Comparison of Savage and TCA method parameter

参 数	Savage 法	TCA 法
蛋白去除率/%	89.47	97.25
多糖损失率/%	37.62	12.87
色素去除	无明显减少	随蛋白去除而大量去除
溶剂用量	正丁醇、氯仿消耗量大	少量三氯乙酸水溶液

3.2 桑叶多糖的水提取和醇沉分离是不同的工艺过程,故对水提取和醇沉分离分别采用正交试验来获得最佳水提取工艺和醇沉分离工艺是有必要的。经过验证,优选的桑叶多糖提取分离工艺稳定可行。

3.3 水提醇沉是多糖提取中较常用的方法,本实验优化了水提取工艺和醇沉分离。目前一些新技术、新方法如超声提取技术、微波萃取技术、酶法等也用于多糖的提取分离中,因此有必要采取这些新技术、新方法提取桑叶多糖并与传统方法相比较。

References:

- [1] Chen F J, Lu J, Zhang Y Y. Pharmacological studies on *Morus* (I): Effect of total polysaccharide of *Morus* (TPM) on carbohydrate metabolism in diabetic mice [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1996, 13 (1): 24-27.
- [2] Hosseinzadeh H, Sadeghi A. Antihyperglycemic effects of *Morus nigra* and *Morus alba* in mice [J]. *Pharm Pharmacol Lett*, 1999, 9 (2): 63-65.
- [3] Ou Y Z, Li Y H, Su S L, et al. Determination of polysaccharide in leaves of *Morus alba* L. [J]. *Food Sci* (食品科学), 2003, 24 (11): 118-120.

双黄连滴丸制备工艺的研究

李群力

(金华职业技术学院医学院,浙江 金华 321000)

摘要:目的 研究双黄连滴丸的制备工艺。方法 以滴制温度、冷却剂温度为主要因素,设计正交试验制备双黄连滴丸,测定溶散时限等各项指标。结果 最佳条件以滴制温度 90℃,冷却剂温度 5℃为宜。结论 工艺简便可行,评分指标可靠、合理。

关键词:双黄连滴丸;正交试验;综合评分

中图分类号:R284.2

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2005)04-0537-03

Preparation technology of Shuanghuanglian Dropping Pill

LI Qun-Li

(School of Medicine, Jinhua College of Profession and Technology Science Engineering, Jinhua 321000, China)

Key words: Shuanghuanglian Dropping Pill; orthogonal test; comprehensive score

双黄连制剂由黄芩、金银花和连翘组成,为目前抗菌、抗病毒、退热、增强免疫的有效成药,对呼吸道感染、肺炎、扁桃体炎等疾病治疗有非常理想的效果^[1]。金银花性寒味甘,气味芳香,既可清风温之热、又可解血中之毒,适用于温病发热、斑疹、咽痛。黄芩味苦性寒,泻心中之余火,清肠中湿热,适用于心火旺盛、肠胃湿热、湿热瘟疫。连翘性凉味苦,清心泻火,去上焦各种热症,适用于温病初起、头痛、发热、烦渴,以及热毒郁结引起的痈疮肿痛、丹毒、斑疹等。这 3 种中药都有抗菌作用,对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、溶血性链球菌、痢疾杆菌等有一定的抑制作用。三药合用,可以清热解毒、轻宣透邪,用于治疗风湿邪在肺卫或风热闭肺引起的发热、微恶风寒或不恶寒、咳嗽气促、咯痰色黄、咽红肿痛等症,以及上呼吸道感染、急性支气管炎、急性扁桃腺炎、轻型肺炎等。双黄连滴丸为双黄连注射液的改剂品种,双黄连滴丸有其他剂型不可比的优势,如速效、高效、服用剂量减少,降低不良反应,贮存、运输、携带、服用方便等^[2]。双黄连滴丸以聚乙二醇 4000 为基质,以液体石蜡为冷却剂,本实验采用正交试验法对其最佳制备工艺进行了优选^[3]。

1 材料和设备

黄芩苷、金银花和连翘提取物(自制),聚乙二醇 4000,6000(PEG 4000,PEG 6000,上海光明化工厂),液体石蜡(天津市化学试剂公司)。自制滴丸制备装置,1004 型电子天平(上海天平仪器厂),四用崩解仪(上海黄海药检仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 载体和药用配比的研究:选择载体分别为 PEG 4000 和 PEG 6000,载体和药物的配比分别为 0.5:1、1:1、1.5:1、2:1、3:1、4:1 进行试验。结果当载体所占比例越大时,滴制越容易,成丸、圆整度较好,当载体药物比小于 2:1 时滴丸不能成型,因此选择载体药物比为 2:1。

2.2 载体的选择:研究 4 种不同常用载体与药物配比的成丸情况,载体分别为 PEG 6000、PEG 4000+PEG 6000 (3:1)、PEG 4000 + PEG 6000 (1:1)、PEG 4000,载体与药物配比均为 2:1,结果用 PEG 6000 做载体时,药液黏度大,滴制困难。使用混合载体时,随着 PEG 6000 用量的减少,滴丸的成丸性渐高;改用 PEG 4000 作载体,药液黏度比较合适,可以顺利地滴制成圆整度好的滴丸,故选用 PEG 4000 为载体。

2.3 冷却剂的选择^[3]:冷却剂是滴丸剂的重要助

剂。其密度和黏度直接影响着药液的沉降速度和滴丸的圆整度。试验中首选液体石蜡为冷却剂,因为其价廉、易得、安全,且不溶解主药成分。

2.4 因素水平的选择^[3]:滴丸制备中,基质种类、药材提取物与基质的配比、滴制温度、冷却剂种类等是决定滴丸质量的重要因素。滴丸要求尽可能增大药物的配比,以减少用量和保证疗效。在单因素筛选的基础上,按 4 个因素、3 个水平安排,见表 1。

表 1 因素水平表
Table 1 Factors and levels

水平	因 素	
	A 滴制温度/℃	B 冷却剂温度/℃
1	80	5
2	85	15
3	90	25

2.5 正交试验设计方案及结果^[3]:按比例称取药物提取物和基质,混匀、研细、过筛,置水浴上搅拌加热使溶化,以液体石蜡为冷却剂,在规定温度下滴制,除去滴丸表面残留的冷却剂,即得样品。测定每次实验样品的溶散时限;任取 20 丸称重,求出变异系数(Y_1),并对其包括滴丸圆整度、硬度在内的外观质量用 10 分制评分,丸重变异系数越小越好,将 2.86% 定为 100 分,其余各项按公式 $Y'_1=102.86-Y_1$ 评出分数。将溶散时限(Y_2) 4.44 min 定为 100 分,其余各项按公式 $Y'_2=104.44-Y_2$ 评出分数。外观质量(Y_3) 9 分定为 100 分,其余各项按公式 $Y'_3=100-Y_3/9$ 评出分数。根据 3 个指标的权重,将权重系数定为 3:3:4,得到综合评分。结果见表 2,方差分析见表 3。

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果

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

试验号	B	A	空白	空白	丸重变异系数 $Y_1/\%$	溶散时限 Y_2/min	外观质量 评分 Y_3	综合 评分
1	1	1	1	1	4.39	4.82	9	99.43
2	2	1	2	2	4.19	4.77	9	99.50
3	3	1	3	3	2.86	4.44	9	100.00
4	1	2	2	3	6.84	4.74	8	94.27
5	2	2	3	1	4.57	4.52	8	95.02
6	3	2	1	2	5.79	4.90	8.5	96.76
7	1	3	3	2	8.72	4.95	4	75.87
8	2	3	1	3	7.54	5.72	4	75.99
9	3	3	2	1	7.28	5.28	5	80.60
I	298.93	269.57	272.18	275.10				
II	286.05	270.51	274.42	272.13				
III	232.51	277.41	270.89	270.26				

方差分析表明,因素 B 对试验结果有着显著影响,因素 A 对结果无显著影响,最佳条件为 A_3B_1 ,即滴制 90℃,冷却剂温度 5℃为宜。

表3 方差分析

Table 3 Variance analysis

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F值	P值
A	12.22	2	6.11	3.99	
B	827.12	2	413.56	270.30	$P < 0.01$
误差 e	6.1	4	1.53		

$$F_{0.05}(2,4)=6.94 \quad F_{0.01}(2,4)=18$$

2.6 验证试验:按最佳工艺搭配 A_3B_1 , 即 PEG 4000 为基质, 基质与药物配比 2:1, 90℃滴制, 冷却剂温度为 5℃进行试验, 结果丸重平均值为 0.056 2, 丸重变异系数为 3.59%, 溶散时限为 4.50 min ($n=3$)。

3 讨论

滴丸的成丸情况和质量受多种因素的影响, 本实验采用具量化指标的丸重变异系数、溶散时限以

及包括滴丸圆整度、硬度在内的外观质量评分 3 项指标评定工艺条件优劣, 使结果更可靠、合理。

本工艺制备简便, 显著提高难溶性黄芩苷和其他药物的溶出, 提高其生物利用度、减少服药剂量, 又可消除注射剂的不良反应。

References:

- [1] He F H, K Y. Advances of Shuanghuanglian in clinical application [J]. *Sichuan J Physiol Sci* (四川生理学杂志), 2001, 23 (1): 9-12.
- [2] Zhang W H. The present situation and its future of solid dispersion technique [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 1989, 24 (3): 135-138.
- [3] Hou S X, Liao G T, Chen Y H. Study on optimal preparation techniques of Sinitang Dropping Pill with orthogonal design [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1993, 18 (5): 284-285.

HPLC 法测定山茛菪麝香膏中祖师麻甲素的含量

陈娟, 师彦平*

(中国科学院兰州化学物理研究所 甘肃省天然药物重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

山茛菪麝香膏收载于《中华人民共和国卫生部药品标准》中药成方制剂第 2 册, 是由唐古特瑞香、山茛菪、麝香、干姜、乳香、没药等 9 味药加工制成的中药橡胶膏剂, 具有活血镇痛、祛风除湿的功能, 用于风湿痹痛, 关节炎、类风湿关节炎, 跌打损伤等症的疼痛。原标准只在检查项下规定了含膏量限度。唐古特瑞香为本方主药, 其主要成分祖师麻甲素具有镇痛、消炎、抑菌、抗血栓、抗凝、抑制中枢神经、降压、抗缺氧等多种药理作用, 其中镇痛、抗炎作用等均与本品功能主治相吻合, 因此, 选择祖师麻甲素作为控制本品内在质量的指标成分。祖师麻甲素的测定有薄层-紫外分光光度法^[1]、薄层扫描法^[2]和高效液相色谱法^[3,4]。本实验建立 HPLC 法测定本品中祖师麻甲素的方法, 具有分离效果好、灵敏、准确等优点, 可以为进一步控制该产品的质量提供方法, 也为中药橡胶膏剂中有效成分的测定提供一定的参考。

1 仪器与试剂

Waters 高效液相色谱仪, 包括 $\delta-600E$ 四元梯度泵、2996 二极管阵列检测器、Millieum²³ 色谱工作

站。祖师麻甲素对照品(中国药品生物制品检定所, 供含量测定用, 批号 900-200102)。山茛菪麝香膏(奇正制药有限公司, 批号为 20040201、20040202、20040203, 规格为 10 cm×7 cm/片), 不含唐古特瑞香山茛菪麝香膏阴性对照(奇正制药有限公司), 甲醇为色谱纯, 水为重蒸水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件: 色谱柱: Kromasil C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm) (中国科学院大连化学物理研究所); 流动相: 甲醇-0.5%磷酸溶液 (30:70); 体积流量: 1.0 mL/min; 柱温: 室温; 检测波长: 325 nm; 进样量: 10 μL。在上述条件下, 祖师麻甲素和样品中其他组分色谱峰达到基线分离, 祖师麻甲素与其相邻色谱峰的分度大于 1.5; 以祖师麻甲素峰计算理论塔板数为 13 200, 拖尾因子为 1.08。同时取阴性对照溶液进样, 结果阴性对照在祖师麻甲素位置处无相应峰出现, 见图 1。

2.2 线性范围的考察: 精密称取祖师麻甲素对照品 4.90 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加 85% 甲醇溶液溶解并

收稿日期: 2004-06-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20475057); 中国科学院“百人计划”基金资助项目

作者简介: 陈娟 (1975—), 女, 湖南邵阳人, 中国科学院兰州化学物理研究所博士研究生, 研究方向为天然药物分析化学。

* 通讯作者 Tel: (0931) 4968208 E-mail: shiyp@lzb.ac.cn