

复方芍药颗粒的提取与精制工艺研究

沈雪梅, 何伟*, 李勇

(广东药学院, 广东 广州 510006)

复方芍药汤由白芍、甘草、柴胡等药物组成, 具有养血护肝、解毒止痛的功效, 可用于各型肝炎的治疗。为方便临床用药, 将其制成芍药颗粒。白芍是中医治疗肝病的要药, 也是该方的主药, 药理实验及临床应用证实, 白芍中的芍药苷为其主要有效成分。因此, 本实验以总固体得率、芍药苷为指标, 采用正交试验设计优选提取工艺条件, 同时对影响醇沉条件的因素进行了考察, 优选了精制工艺条件, 为该制剂的生产提供了依据。

1 材料和仪器

白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根, 甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根及根茎, 柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 的干燥根, 均购自广东省药材公司。

芍药苷对照品(批号 0749-200007)由中国药品生物制品检定所提供, 乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

美国 Waters 515 型高效液相色谱仪, Waters 481 紫外检测器, Waters 754 型数据处理机。

2 方法与结果

2.1 因素与水平的确定: 白芍、甘草、柴胡等药材的活性成分在水中具有较好的溶解度, 经预试验, 以水为溶剂白芍单独提取时, 芍药苷仅为白芍与群药共提的 80.35%, 表明诸药合提可增加活性成分的溶出, 故确定群药合提, 并采用正交试验设计, 以总固体得率、芍药苷的量为指标, 考察加液量(以药材倍数计)、提取时间、提取次数 3 因素对提取效率的影响。因素水平见表 1。

2.2 供试品溶液的制备: 称取白芍 28.0 g, 其余药材按处方剂量称定, 加热提取, 滤过, 提取液分别定容至 500 mL 作为供试品溶液, 备用。

2.3 总固体得率的测定: 精密量取供试品溶液 50 mL, 平行 3 份, 置 100~105 °C 干燥至恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干后, 置烘箱内 105 °C 干燥 5 h, 于干燥器

内冷却至室温, 待恒重时, 精密称重, 计算总固体得率。

表 1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因 素		
	A 加液量/倍	B 提取时间/h	C 提取次数/次
1	6	0.5	1
2	7	1.0	2
3	8	1.5	3

2.4 芍药苷的测定^[1]

2.4.1 色谱条件: 色谱柱: Kromasil C₁₈ (200 mm × 4.6 mm, 10 μm); 流动相: 乙腈-水(11: 89); 体积流量: 1 mL/min; 检测波长: 230 nm; 进样量: 20 μL。

2.4.2 标准曲线的绘制: 精密称取在五氧化二磷减压干燥器中干燥 36 h 的芍药苷对照品 12.5 mg, 加 50% 甲醇制成 0.5 mg/mL 的溶液, 摇匀, 作为对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液 1 mL 以 50% 甲醇分别稀释为 1.5、2.0、3.0、4.0、6.0 mL, 摇匀, 按上述色谱条件测定芍药苷色谱峰峰面积积分值, 以芍药苷质量为横坐标, 峰面积积分值为纵坐标, 计算得回归方程 $Y = 3.89 \times 10^6 X + 7.49 \times 10^3$, $r = 0.9993$, 线性范围为 1.667~6.667 μg。

2.4.3 测定: 取供试品溶液 2.8 mL, 加甲醇稀释并定容至 10 mL, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 注入液相色谱仪中, 按上述色谱条件, 测定芍药苷色谱峰峰面积积分值, 计算芍药苷的量。

2.5 正交设计的结果: 见表 2。其中综合评分 = (总固体得率/最大总固体得率) × 100 × 0.4 + (芍药苷质量分数/最大芍药苷质量分数) × 100 × 0.6。

由极差分析可知, 在以总固体得率和芍药苷的量为指标考察的 3 个影响因素中, 最显著影响因素为加液量, 其次为提取次数、提取时间, 较优的工艺方案应为 A₂B₃C₂。但根据结果进一步分析, 提取时间 1 h 和 1.5 h 几乎无差异, 从生产角度考虑采用 A₂B₂C₂ 更适宜, 即加水 7 倍量, 提取 2 次, 每次 1 h。

按优选工艺进行验证试验($n=3$), 测得提取液中总固体得率为 22.50%, 芍药苷的质量分数为

收稿日期: 2005-10-24

作者简介: 沈雪梅 (1957—), 女, 辽宁人, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药剂学的教学与中药新药研发工作。Tel: (020) 84036280

* 通讯作者 何伟 E-mail: jun5512@sdu.edu.cn

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验的结果

Table 2 Results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A	B	C	D	总固体得率/%	芍药苷/(mg·g ⁻¹)	综合得分
1	1	1	1	1	10.38	30.94	67.09
2	1	2	2	2	18.19	33.62	87.80
3	1	3	3	3	14.91	35.55	81.46
4	2	1	2	3	21.41	33.09	92.72
5	2	2	3	1	18.27	35.32	87.09
6	2	3	1	2	17.04	35.81	87.45
7	3	1	3	2	15.78	36.83	83.25
8	3	2	1	3	22.39	26.07	81.50
9	3	3	2	1	15.10	37.69	83.03
I	237.06	245.55	236.76	243.64			
II	267.26	256.39	263.91	260.29			
III	255.28	257.66	258.93	255.68			
R	30.19	12.11	27.15	16.65			

39.55 mg/g,说明所提取工艺可行。

2.6 优选醇沉工艺:按上法制得的水提液中含有较多的淀粉、黏液质等无效成分,使有效成分相对较低,须进一步精制,拟采用乙醇沉淀法除去这些杂质。通过测定药液精制前后总固体得率和芍药苷,优选醇沉工艺条件。

称取白芍 280.0 g,其余药材按处方比例称取,加水 7 倍量,提取 2 次,每次 1 h,合并提取液,滤过,滤液定容至 5 000 mL,作为供试品溶液。精密量取供试品溶液,测得总固体得率为 22.70%、芍药苷的质量分数为 38.60 mg/g。

精密吸取供试品溶液 250 mL,分别按表 3 条件操作(每个条件平行做 3 份),醇沉后静置 24 h,滤过,滤液定容至 250 mL,测定总固体得率和芍药苷,结果见表 3。

可看出,醇沉条件是将药液浓缩至相对密度 1.05、调整醇沉体积分数为 50%。按该条件所得精

表 3 纯化后的总固体得率和芍药苷的质量分数 ($n=3$)

Table 3 Yield of total solids and contents of paeoniflorin after purified ($n=3$)

药液相对密度	乙醇体积分数/%	总固体得率/%	芍药苷/(mg·g ⁻¹)
1.05	50	17.19	37.61
	60	16.40	32.63
	70	15.67	30.77
1.10	50	9.31	24.65
	60	8.76	20.14
	70	7.85	19.75

制液,经测定总固体得率较精制前明显下降(精制前为 22.70%,精制后为 17.19%);但芍药苷的质量分数减少不明显。

3 讨论

3.1 预试验中,对提取溶剂进行了选择,结果采用乙醇提取与以水为溶剂提取芍药苷的质量分数无明显差异,考虑到工业生产的安全与经济,故采用水为溶剂提取。

3.2 实验表明,诸药合提芍药苷的质量分数为单独提取的 1.25 倍,可能是甘草和柴胡中的皂苷类成分的增溶作用所致,有待进一步研究证实。

3.3 从优选醇沉工艺试验分析,浓缩药液的相对密度对精制后总固体得率和芍药苷的质量分数影响较大,药液的相对密度不同时,相同的醇沉体积分数,精制液的总固体得率和芍药苷质量分数相差较大。采用将药液浓缩至相对密度 1.05、醇沉体积分数为 50%的醇沉工艺,不仅总固体得率和芍药苷质量分数高,也有利于降低生产成本。

Reference:

- [1] Zhang K R, Liu R X, Xu J B, et al. Determination of three chemical constituents in *Radix Paeoniae Rubra* by RP-HPLC simultaneously [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2003 (10): 793-795.

四物颗粒剂的提取工艺研究

王守愚¹,史公良¹,姜连英²

(1. 辽宁中医学院药学院,辽宁 沈阳 110032; 2. 辽宁省监狱管理局总医院,辽宁 沈阳 110031)

四物汤源于宋代《太平惠民和剂局方》,《中国药典》2005 年版一部收载,由当归、川芎、白芍、熟地 4 味药组成,是补血、养血、调经的常用基本药物,四物颗粒由此衍生而来。为保证药物的制剂工艺的合理

性,本实验选择芍药苷和提取物干膏收率为考核指标,通过正交试验筛选四物颗粒的最佳提取工艺。

1 仪器与试剂

日本岛津 LC-10Avp 液相色谱仪,SPD—