

均匀设计法结合动态优化法优选复方独一味凝胶贴膏的提取工艺

王 森^{1*}, 欧水平^{2#}, 袁 涛³(1.遵义医学院药学院, 贵州 遵义 563003; 2.遵义医学院附属医院药剂科, 贵州 遵义 563003; 3.江西青峰药业有限公司, 江西 赣州 341008)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4439-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.35

摘要 目的: 优选复方独一味凝胶贴膏的提取工艺。方法: 以浸膏得率、5种指标成分(马钱苷酸、山栀苷甲酯、龙胆苦苷、8-O-乙酰山栀苷甲酯、2',4'-二羟基查耳酮)提取率和纯度(5种指标成分含量之和/浸膏得率)为评价指标, 以乙醇用量、乙醇体积分数、提取时间为考察因素, 获得均匀设计优化工艺参数后, 进一步采用动态优化法优化提取时间。结果: 均匀设计优化工艺为8倍量90%乙醇回流提取2次, 每次1h; 优化后的浸膏得率为24.37%, 5种指标成分提取率依次为0.10%、0.51%、1.65%、0.74%、0.19%, 纯度为13.11%。动态优化后提取时间缩短为第1次40min、第2次30min, 浸膏得率为24.58%, 5种指标成分提取率依次为0.10%、0.52%、1.78%、0.75%、0.31%, 纯度为14.08%。结论: 均匀设计优选的提取工艺合理、稳定, 提取率高; 动态优化法可进一步缩短提取时间、降低耗能、节约生产成本。

关键词 独一味; 凝胶贴膏; 浸膏得率; 指标成分; 均匀设计; 动态优化法

Optimization of the Extraction Technology of Compound *Lamiophlomis rotata* Gel Plasters with Uniform Design and Dynamic Optimization Method

WANG Sen¹, OU Shuiping², YUAN Tao³ (1.School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 3.Jiangxi Qinfeng Pharmaceutical Co. Ltd., Jiangxi Ganzhou 341008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the extraction technology of Compound *Lamiophlomis rotata* gel plasters. METHODS: With the yield of extractum, the extract rate and purity (sum of contents of 5 marker components/extract rate) of 5 marker components (loganin acid, shanzhiside methyl ester, gentiopicroside, 8-O-acetyl shanzhiside methyl ester, 2',4'-dihydroxychalcone) as indexes, with ethanol amount, ethanol concentration and extraction time as factors, uniform design (UD) was used to optimize technology parameters. Then dynamic optimization extraction method (DOEM) was employed to further optimize extraction time. RESULTS: The optimum extraction conditions of UD were as follows as 8-fold 90% ethanol, extracting 2 times, 1 h each time. The yield of extractum was 24.37%, and the extract rate of 5 marker components were 0.10%, 0.51%, 1.65%, 0.74% and 0.19%, respectively; the purity of them was 13.11%. The extraction time was reduced to 40 times at first time and 30 times at second time by DOEM; the extract rates of 5 marker components were 0.10%, 0.52%, 1.78%, 0.75% and 0.31%, respectively; the purity of them was 14.08%. CONCLUSIONS: The optimum extraction conditions of UD are reasonable and stable. DOEM can significantly reduce extraction time, consumption and production costs.

KEYWORDS *Lamiophlomis rotata*; Gel plasters; Yield of extractum; Marker components; Uniform design; Dynamic optimization method

- [6] Tourian K, Wang Y, Li Y. A 10-month, open-label evaluation of desvenlafaxine in Japanese outpatients with major depressive disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28(4):2016.
- [7] Liebowitz MR, Tourian KA, Hwang E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13(1):94.
- [8] Thase ME, Kornstein SG, Germain JM, et al. An integrated analysis of the efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in patients with major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(3):144.
- [9] Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, et al. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(4):183.
- [10] Nichols AI, Richards LS, Behrle JA, et al. The pharmacokinetics and safety of desvenlafaxine in subjects with chronic renal impairment[J]. *Int J Clin Pharma Th*, 2011, 49(1):3.
- [11] 米丹凤, 张志荣, 赵越, 等. 扎托布洛芬缓释胶囊的制备及体外研究[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2010, 41(1):166.
- [12] 鱼江, 封家福, 肖隆祥, 等. 伊拉地平缓释胶囊的制备工艺及体外释药研究[J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(3):512.
- [13] 张立超, 全山丛, 胡晋红, 等. 阿魏酸钠缓释小丸的制备及体外释药特性[J]. *中成药*, 2006, 28(10):1414.

* 副教授, 博士。研究方向: 中药新剂型新制剂。电话: 0851-28642515。E-mail: wangsen912912@126.com

通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 医院药学。电话: 0851-28608517。E-mail: oushuiping1208@126.com

(收稿日期: 2016-05-25 修回日期: 2016-07-02)
(编辑: 邹丽娟)

复方独一味凝胶贴膏由独一味、白花秦艽、镰形棘豆、唐古特乌头组方而成,有祛风除湿、活血通络、消肿止痛之功效,对痛性关节炎有良好疗效^[1]。本品原为藏医经验方,临床以粉末调敷,有效成分透皮吸收有限,使用不便,限制了临床应用。本研究将处方药味进行提取后制成凝胶贴膏,以扩大用药范围、提高顺应性。方中独一味中所含环烯醚萜苷类成分为主要活性成分,代表成分为山栀苷甲酯、8-*O*-乙酰山栀苷甲酯,有镇痛、抗炎、止血等作用^[2-3];白花秦艽所含环烯醚萜苷类成分是其活性成分,代表成分为马钱苷酸、龙胆苦苷,有镇痛、抗炎等作用^[4];镰形棘豆中黄酮类成分主要有抗炎止痛、清热解毒等药理作用,代表成分为2',4'-二羟基查耳酮^[5]。考虑独一味、白花秦艽均含环烯醚萜苷类成分,拟采用合提方式。但环烯醚萜苷类含有半缩醛结构,稳定性差,容易在稀碱环境下发生结构异构化,如龙胆苦苷极易转化为龙胆碱^[6],故将方中独一味、镰形棘豆、白花秦艽混合提取;而唐古特乌头含生物碱类成分,宜分开单独提取^[7-8]。本试验选用浸膏得率,以及山栀苷甲酯、8-*O*-乙酰山栀苷甲酯、马钱苷酸、龙胆苦苷、2',4'-二羟基查耳酮等5种指标成分的提取率和纯度为评价指标,以优化提取工艺,为研制性质稳定、工艺可行的复方独一味凝胶贴膏奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

1200型高效液相色谱(HPLC)仪,包括G1322A型在线脱气机、G1311A型四元泵、G1316A型柱温箱、G1314A型可见波长检测器(美国安捷伦公司);BS124S型电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]。

1.2 药材、药品与试剂

独一味、镰形棘豆、白花秦艽药材均由西藏藏医学院提供,经遵义医学院药剂学教研室王森副教授鉴定符合2015年版《中国药典》相关规定;马钱苷酸(批号:L-005-121002)、山栀苷甲酯(批号:M-0008-13111)、龙胆苦苷(批号:S-013-120910)、8-*O*-乙酰山栀苷甲酯(批号:120809)对照品(成都瑞芬生物科技有限公司,纯度:≥98%);2',4'-二羟基查耳酮对照品(天津阿法埃沙化学有限公司,批号:MFCD00180050,纯度:≥98%);乙腈、磷酸等均为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 5种指标成分的含量测定

2.1.1 对照品溶液的制备 取马钱苷酸、山栀苷甲酯、龙胆苦苷、8-*O*-乙酰山栀苷甲酯对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并稀释成每1 ml含马钱苷酸0.502 mg、山栀苷甲酯0.536 mg、龙胆苦苷0.818 mg、8-*O*-乙酰山栀苷甲酯0.480 mg的混合溶液,摇匀,即得对照品溶液1。取2',4'-二羟基查耳酮对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并稀释成每1 ml含2',4'-二羟基查耳酮0.122 mg的溶液,摇匀,即得对照品溶液2。

2.1.2 供试品溶液的制备 精密量取“2.3”~“2.6”项下制备的独一味、镰形棘豆、白花秦艽混合提取液1 ml,置于10 ml量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.1.3 色谱条件 色谱柱:Phenomenex Luna C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-0.05%磷酸水(B)(用于同时测定马钱苷酸、山栀苷甲酯、龙胆苦苷和8-*O*-乙酰山栀苷甲酯),梯度洗脱^[9](0~15 min, 9% A; 15~18 min, 9%~11% A; 18~28 min, 11% A; 28~35 min, 11%~18% A);乙腈-0.05%磷酸水(60:40, V/V, 用于测定2',4'-二羟基查耳酮);柱温30℃;流速

1.0 ml/min;检测波长235 nm(马钱苷酸、山栀苷甲酯、龙胆苦苷和8-*O*-乙酰山栀苷甲酯)、365 nm(2',4'-二羟基查耳酮);进样量:20 μl。取“2.1.1”“2.1.2”项下溶液进样测定,理论板数按5种指标成分峰计不低于3 000,分离度>1.5。色谱图见图1。

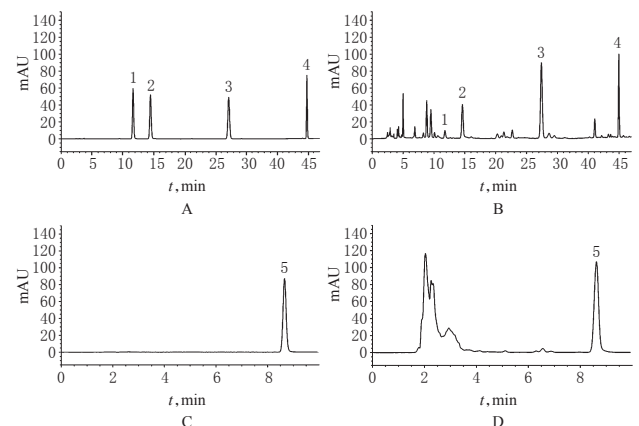


图1 高效液相色谱图

A. 对照品溶液1; B. 供试品溶液1(马钱苷酸、山栀苷甲酯、龙胆苦苷和8-*O*-乙酰山栀苷甲酯); C. 对照品溶液2; D. 供试品溶液2(2',4'-二羟基查耳酮); 1. 马钱苷酸; 2. 山栀苷甲酯; 3. 龙胆苦苷; 4. 8-*O*-乙酰山栀苷甲酯; 5. 2',4'-二羟基查耳酮

Fig 1 HPLC chromatograms

A. standard solution 1; B. sample solution 1 (loganin acid, shanzhiside methyl ester, gentiopicroside, 8-*O*-acetyl shanzhiside methyl ester); C. standard solution 2; D. sample solution 2 (2',4'-dihydroxychalcone); 1. loganin acid; 2. shanzhiside methyl ester; 3. gentiopicroside; 4. 8-*O*-acetyl shanzhiside methyl ester; 5. 2',4'-dihydroxychalcone

2.1.4 线性关系考察 精密量取0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6 ml对照品溶液1, 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 ml对照品溶液2, 分别置于5 ml量瓶中, 蒸馏水定容, 制得不同浓度系列对照品溶液, 按“2.1.3”项下色谱条件进样测定, 线性方程与线性范围见表1。

表1 指标成分线性方程与线性范围

Tab 1 The linear equation and range of marker components

指标成分	线性方程	r	线性范围, μg/ml
马钱苷酸	$y=19.937x+9.283$	0.999 9	10.04~60.24
山栀苷甲酯	$y=20.161x-8.533$	0.999 9	10.72~64.32
龙胆苦苷	$y=14.454x+10.447$	0.999 9	16.36~98.16
8- <i>O</i> -乙酰山栀苷甲酯	$y=16.639x+11.553$	0.999 7	9.60~57.60
2',4'-二羟基查耳酮	$y=79.109x-199.37$	0.999 7	12.20~73.20

2.1.5 精密性、稳定性、重复性、回收率试验 按相关方法操作。结果, 精密性、稳定性、重复性试验的RSD均未超过2.33% ($n=6$), 供试品在15 h内稳定; 平均加样回收率在98.91%~100.32%之间($RSD \leq 2.62\%$, $n=6$)。

2.2 浸膏得率测定

精密量取“2.1.2”项下供试品溶液20 ml, 置于105℃已干燥至恒质量的蒸发皿中, 水浴蒸干, 于105℃干燥10 h, 置于干燥器中冷却至室温, 迅速称定干膏质量并计算浸膏得率。浸膏得率(%) = 干膏质量(g) × 提取液总体积(ml) / [药材质量(g) × 20 ml] × 100%。

2.3 单因素考察

根据预试验, 采用回流法提取方法, 单因素考察提取溶剂、次数、时间对浸膏得率和提取物中5种指标成分提取率及纯度(5种指标成分含量之和/浸膏得率×100%)的影响。

2.3.1 提取溶剂 按处方比例称取药材独一味、镰形棘豆、白花秦艽粉末共25.0 g,共4份。分别加入10倍量蒸馏水、50%乙醇、70%乙醇、95%乙醇,浸泡30 min,加热回流提取2次,每次提取1 h,合并提取液,滤过,加相应溶剂定容至500 ml,即得混合提取液,按“2.1.3”项下条件进样测定,结果见表2。

表2 提取溶剂考察结果(%)

指标	提取溶剂			
	蒸馏水	50%乙醇	70%乙醇	95%乙醇
浸膏得率	30.37	30.57	32.07	25.04
马钱苷酸提取率	0.11	0.09	0.10	0.09
山萮苷甲酯提取率	0.58	0.61	0.65	0.65
龙胆苦苷提取率	1.55	1.79	1.98	1.87
8-O-乙酰山萮苷甲酯提取率	0.83	0.92	1.05	1.04
2',4'-二羟基查耳酮提取率	0.01	0.16	0.19	0.19
指标成分纯度	10.14	11.68	12.38	15.34

结果表明,与水和低体积分数乙醇比较,高体积分数乙醇可总体提高指标成分提取率,但使用95%乙醇会降低浸膏得率,故拟以70%乙醇为均匀试验考察的中间水平。

2.3.2 提取次数 称取“2.3.1”项下药材粉末25.0 g,加入10倍量70%乙醇溶液,加热回流提取3次,每次1 h,将每次提取的提取液分别倒出,过滤,按“2.1.3”项下色谱条件进样测定,结果见表3(表中“*”表示5种指标成分含量之和/3次浸膏得率之和×100%)。

表3 提取次数考察结果(%)

指标	提取次数		
	第1次	第2次	第3次
浸膏得率	20.74	9.38	4.15
马钱苷酸提取率	0.07	0.03	0.01
山萮苷甲酯提取率	0.44	0.15	0.05
龙胆苦苷提取率	1.28	0.44	0.13
8-O-乙酰山萮苷甲酯提取率	0.72	0.28	0.10
2',4'-二羟基查耳酮提取率	0.05	0.05	0.05
指标成分纯度	12.34(7.47*)	10.13(2.77*)	8.19(0.99*)

结果表明,经2次提取后,浸膏得率、指标成分的提取率及纯度均较高,为兼顾提取效率和成本,确定提取次数为2次。

2.3.3 提取时间 称取“2.3.1”项下药材粉末25.0 g,共3份,加入10倍量70%乙醇溶液,分别加热回流提取1、1.5、2 h,提取2次,过滤,得混合提取液后按“2.1.3”项下色谱条件进样测定,结果见表4。

表4 提取时间考察结果(%)

指标	提取时间		
	1 h	1.5 h	2 h
浸膏得率	31.42	32.16	33.02
马钱苷酸提取率	0.09	0.09	0.1
山萮苷甲酯提取率	0.62	0.63	0.63
龙胆苦苷提取率	1.76	1.88	1.80
8-O-乙酰山萮苷甲酯提取率	0.95	0.97	0.91
2',4'-二羟基查耳酮提取率	0.15	0.21	0.22
指标成分纯度	11.36	11.75	11.08

结果表明,随着提取时间的增加,5种指标成分的提取率未显著增加,而浸膏得率呈上升趋势,纯度呈现先增后降的趋势,故需对提取时间进行进一步优化。

2.4 均匀设计优化

根据单因素考察结果,以一定体积分数乙醇为提取溶剂,

提取次数为2次,选择溶剂倍数(X_1)、乙醇体积分数(X_2)、提取时间(X_3 , h)为考察因素,以提取物的浸膏得率、5种指标成分的提取率及纯度为评价指标,采用 $U_6(6^4)$ 均匀设计表安排试验,试验设计及结果见表5。

表5 均匀试验设计与结果(%)

试验号	因素			马钱苷酸提取率	山萮苷甲酯提取率	龙胆苦苷提取率	8-O-乙酰山萮苷甲酯提取率	2',4'-二羟基查耳酮提取率	浸膏得率	指标成分纯度
	X_1 , 倍	X_2 , %	X_3 , h							
1	8	58	1.4	0.07	0.41	1.44	0.55	0.14	22.16	11.78
2	8.8	74	2	0.10	0.49	1.59	0.67	0.17	26.00	11.60
3	9.6	90	1.2	0.11	0.53	1.87	0.86	0.20	25.53	13.98
4	10.4	50	1.8	0.08	0.33	1.33	0.54	0.12	22.44	10.70
5	11.2	66	1	0.10	0.45	1.69	0.69	0.18	25.47	12.21
6	12	82	1.6	0.11	0.45	1.77	0.75	0.20	27.17	12.07

以5种指标成分的总提取率(Y)为综合评价指标,采用JMP Pro 10统计软件进行多元回归分析^[7-9]。结果 $Y=0.122 1-0.001 9X_1+0.055 9X_2-0.015 04X_3-0.055 5\times(X_2-0.7)\times(X_3-1.5)$, $r^2=0.999 4$ 。方差分析结果见表6。

表6 方差分析结果

方差来源	自由度	离均差平方和	均方	F	P
X_1	1	3.646×10^{-5}	3.65×10^{-5}	553.729 5	0.027 0
X_2	1	3.268×10^{-4}	3.268×10^{-4}	496 3.969	0.009 0
X_3	1	1.478×10^{-4}	1.478×10^{-4}	224 4.564	0.013 4
X_1X_2	1	2.391×10^{-5}	2.39×10^{-5}	363.150 4	0.033 4
模型	4	$5.874 1\times 10^{-4}$	1.47×10^{-4}	223 0.521	0.015 9
误差	1	$6.583 8\times 10^{-8}$	6.584×10^{-8}		
校正总和	5	$5.874 8\times 10^{-4}$			

注: $F_{0.1}(2, 2)=9.00$, $F_{0.05}(2, 2)=19.00$

Note: $F_{0.1}(2, 2)=9.00$, $F_{0.05}(2, 2)=19.00$

结果表明,在均匀设计试验条件下,拟合的模型显著,对提取工艺的影响依次为 $X_2>X_3>X_1>X_2X_3$, Y 随 X_1 、 X_3 的增大而减小,随 X_2 的增大而增大。其中 X_2 的影响最显著, X_1 、 X_3 、 X_2X_3 的影响达到显著水平, X_2 与 X_3 有一定交互作用。相对 X_3 而言, X_2 对 Y 的影响更显著, X_2 提高至90%可显著降低浸膏得率,提高指标成分提取率,使 Y 明显提高;且 X_2 越靠近90%,随 X_3 的缩短 Y 提高越明显,可见 X_2 和 X_3 的影响规律与单因素考察结果一致,即提高乙醇浓度和缩短提取时间,有利于提高指标成分纯度。

通过JMP Pro 10软件预测刻画器,以指标成分总纯度最大化为优化意愿,预测最优提取工艺参数为8倍量90%乙醇回流提取2次,每次1 h;指标成分总纯度理论预测值为14.8%,预测意愿达99.86%。

2.5 均匀设计验证试验

按处方比例称取独一味、镰形棘豆、白花秦艽药材粉末125.0 g,根据均匀设计优化的工艺参数提取,即得混合提取液,平行进行3次验证试验,结果见表7,表明均匀设计优化工艺稳定可行。

表7 工艺验证结果(%)

试验号	指标成分提取率					浸膏得率	指标成分纯度	RSD
	马钱苷酸	山萮苷甲酯	龙胆苦苷	8-O-乙酰山萮苷甲酯	2',4'-二羟基查耳酮			
1	0.10	0.51	1.64	0.71	0.19	24.76	12.72	2.98
2	0.10	0.49	1.65	0.75	0.19	24.27	13.10	
3	0.10	0.52	1.67	0.76	0.20	24.08	13.50	
平均值	0.10	0.51	1.65	0.74	0.19	24.37	13.11	

2.6 提取时间动态优化

由均匀设计分析可知缩短提取时间可提高指标成分提取率、缩短生产周期、降低生产成本,但均匀设计试验未考察提取时间1 h以内对试验结果的影响。按均匀优化工艺条件提取药材,分别在10、20、30、40、50、60 min时精密量取提取液3 ml进行含量测定,每次补足同体积的90%乙醇。提取完毕后,滤过,再加入8倍量90%乙醇,相同时间间隔取样测定,结果见表8、表9。

表8 第1次提取各时间点指标成分含量(mg/ml)

Tab 8 The contents of marker components at different time points of first extraction (mg/ml)

提取时间, min	马钱苷酸	山栀苷甲酯	龙胆苦苷	8-O-乙酰山栀苷甲酯	2',4'-二羟基耳酮	总含量
10	0.102 4	0.598 4	1.838 1	0.868 8	0.226 6	3.634 2
20	0.114 0	0.567 3	1.879 7	0.938 1	0.225 2	3.724 4
30	0.123 7	0.626 7	1.885 4	0.950 6	0.224 7	3.811 1
40	0.147 0	0.634 4	1.894 3	0.964 1	0.223 3	3.863 0
50	0.134 0	0.579 0	1.897 8	0.928 5	0.203 4	3.742 8
60	0.135 7	0.572 0	1.850 1	0.843 9	0.219 6	3.621 3

表9 第2次提取各时间点指标成分含量(mg/ml)

Tab 9 The contents of marker components at different time points of second extraction (mg/ml)

提取时间, min	马钱苷酸	山栀苷甲酯	龙胆苦苷	8-O-乙酰山栀苷甲酯	2',4'-二羟基耳酮	总含量
10	0.022 0	0.101 5	0.347 8	0.188 2	0.039 6	0.699 2
20	0.023 2	0.103 5	0.354 3	0.193 4	0.041 0	0.715 5
30	0.026 1	0.124 6	0.423 3	0.252 7	0.059 4	0.886 2
40	0.022 9	0.103 1	0.351 2	0.189 4	0.039 1	0.705 7
50	0.024 9	0.102 9	0.344 0	0.170 3	0.039 3	0.681 4
60	0.019 8	0.097 1	0.332 8	0.164 6	0.034 0	0.648 4

结果表明,在2次提取过程中,随着提取时间的延长,提取液中5种指标成分含量均先增加后减少,这可能与指标成分长时间受热不稳定有关。故以每次提取指标成分含量达最高值的时间为优化后的提取时间,即第1次提取时间为40 min,第2次提取时间为30 min,并与均匀设计优化工艺进行比较,结果见表10。

表10 两种提取工艺结果比较(%)

Tab 10 Comparison of two extraction technologies (%)

提取工艺	指标成分提取率					浸膏得率	指标成分纯度
	马钱苷酸	山栀苷甲酯	龙胆苦苷	8-O-乙酰山栀苷甲酯	2',4'-二羟基耳酮		
均匀设计	0.10	0.51	1.68	0.72	0.21	24.41	13.19
动态优化	0.10	0.52	1.78	0.75	0.31	24.58	14.08

结果表明,动态优化提取方法在指标成分提取率和纯度方面均优于均匀设计试验结果,且提取时间比均匀设计优化工艺节约42%,有利于提高生产效率、降低生产成本。

3 讨论

中药复方具有多成分、多靶点的特点,因此仅单一药味或单一成分作为指标考察提取工艺,不能全面反映提取效果^[8-9]。复方独一味凝胶贴膏为藏药复方制剂,本研究为全面兼顾复方制剂药味和有效成分对药理作用的贡献,根据各药的药效物质基础,结合制剂临床应用,设计了提取工艺路线。

复方独一味凝胶贴膏原方以粉末调敷外用,独一味、白花秦艽、镰形棘豆日用量约25 g。为兼顾临床粉末调敷用药的需

求,在外用调敷粉末的基础上进行提取,即先将3味药材(各5 kg)粉碎成粉末调敷成相当粒度的粉末,并按处方量混合均匀,考察提取工艺设计时取样25 g进行试验。后期进行放大试验(提取3味药材共4 kg),结果浸膏得率、5种指标成分提取率与纯度均较高,表明提取工艺的合理和可放大性,可为工业化大规模提取提供可靠的依据。

均匀设计和动态优化法在中药提取中得到了广泛应用,能够用较少的试验次数优选出比较科学合理的工艺^[10-11]。本试验采用均匀设计法,让试验点在试验范围内充分地“均匀分散”,使每个试验点有更好的代表性,以较小次数的试验获取更好的试验效果^[12],并采用JMP Pro 10软件对试验结果进行回归建模分析^[13-14],取得了预期效果。

综上所述,本研究均匀设计优选的提取工艺合理、稳定,提取率高;动态优化法可进一步缩短提取时间、降低耗能、节约生产成本。

参考文献

- [1] 顿珠. 浅析藏医药治疗痛风的疗效[J]. 西藏科技, 2013(10): 43.
- [2] 郑亚男, 杜文杰, 尹雪霏, 等. 独一味不同有效部位抗炎镇痛作用比较[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 282.
- [3] 邱建国, 李茂星, 张泉龙, 等. 正交试验优选藏药独一味提取工艺[J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1760.
- [4] 王笠, 许亮. 麻花苳的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(6): 17.
- [5] 吴诚, 许惠琴. 镰形棘豆中2',4'-二羟基查耳酮抗炎止血作用的实验研究[J]. 药学实践杂志, 2015, 28(6): 431.
- [6] Baghdikian B, Ollivier E, Faure R, et al. Two new pyridine monoterpene alkaloids by chemical conversion of a commercial extract of *Harpagophytum procumbens*[J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(2): 211.
- [7] 朱亚楠, 李萍, 王满, 等. 多指标均匀设计法优选瘰疬消凝胶提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19): 6.
- [8] 王雪, 焦连庆, 于敏, 等. 多指标综合加权评分法优选五味子与丹参混合醇提工艺研究[J]. 中草药, 2015, 46(7): 998.
- [9] 袁涛, 王森, 管咏梅, 等. HPLC同时测定奇正止痛贴膏中3种成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 72.
- [10] 胡道德, 顾磊, 姚慧娟, 等. 中药提取及优化的研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(1): 80.
- [11] 刘芳, 刘斌, 王毅. 常规统计学方法在优化中药提取工艺中的应用[J]. 中南药学, 2009, 7(8): 615.
- [12] 张国秋, 王文璇. 均匀试验设计方法应用综述[J]. 数理统计与管理, 2013, 32(1): 89.
- [13] 刘颖, 王超, 黄湛秋, 等. 治疗性单克隆抗体培养工艺的优化[J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(1): 78.
- [14] 韩道财, 洪鹏志, 杨萍. 均匀设计法优化罗非鱼肉富肽酶解液制备工艺[J]. 食品研究与开发, 2012, 33(1): 155.

(收稿日期: 2016-01-21 修回日期: 2016-09-13)

(编辑: 刘明伟)