

本文引用:林 鹏,徐易琳,周莉莉,布买热木·艾合买提,木克热木·克派吐拉,夏新华.复方连参抗炎栓的提取与干燥工艺研究[J].湖南中医药大学学报,2023,43(7):1232-1239.

复方连参抗炎栓的提取与干燥工艺研究

林 鹏¹,徐易琳¹,周莉莉¹,布买热木·艾合买提²,木克热木·克派吐拉^{2*},夏新华^{1*}

1.湖南中医药大学药学院,湖南 长沙 410208;2.吐鲁番市维吾尔医医院,新疆 吐鲁番市 838000

〔摘要〕目的 优选复方连参抗炎栓的最佳水提工艺与干燥工艺参数。方法 以水提方式、浸泡时间、加水量、煎煮时间为考察因素,选择水提液中盐酸小檗碱、没食子酸转移率及浸膏得率为综合评价指标,采用信息熵-正交试验设计优化该制剂中黄连、苦参、玫瑰花、没食子的提取方式及其工艺条件,并考察其最佳干燥温度。结果 黄连与苦参、玫瑰花与没食子分别提取更有利于有效成分的浸出。黄连、苦参水提液中盐酸小檗碱提取转移率约为44%,没食子、玫瑰花水提液中没食子酸的提取转移率达84%。水提与干燥工艺的最佳条件为:黄连、苦参分别用10倍、8倍量水提取2次,提取时间分别为2.5、2.0 h,提取液经浓缩后于70℃减压干燥;没食子、玫瑰花分别用8倍、6倍量水提取两次,提取时间分别为2.5、2.0 h,提取液浓缩后于80℃减压干燥。结论 该研究结果可为确定复方连参抗炎栓合理的制备工艺提供实验依据。

〔关键词〕复方连参抗炎栓;正交试验;信息熵;提取工艺;干燥工艺;盐酸小檗碱;没食子酸

〔中图分类号〕R283.6

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.07.012

Extraction and drying process of Compound Lianshen Kangyan Suppository

LIN Peng¹, XU Yilin¹, ZHOU Lili¹, Bumaryam Ahmat², Mukaram Kipaytul^{2*}, XIA Xinhua^{1*}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. Turpan Uygur Medical Hospital, Turpan, Xinjiang 838000, China

〔Abstract〕Objective To determine the parameters of the optimal water extraction and drying process of Compound Lianshen Kangyan Suppository. Methods Factors including the method of water extraction, soaking time, the amount of water added and decocting time were investigated, transfer rates and extraction yield of berberine hydrochloride and gallic acid were set as evaluation indicators, and information entropy-orthogonal test was used to optimize the extraction methods and process conditions of Huanglian (Coptidis Rhizoma), Kushen (Sophorae Flavescentis Radix), Meiguihua (Rosae Rugosae Flos), and Moshizi (Galla Infectoriae) in the preparation. In addition, the optimal drying temperature of their water extracts was determined. Results The way of extracting Huanglian (Coptidis Rhizoma) and Kushen (Sophorae Flavescentis Radix) together, and extracting Meiguihua (Rosae Rugosae Flos) and Moshizi (Galla Infectoriae) together was more favorable for the yield of active ingredients. The transfer rate of berberine hydrochloride in the water extract of Huanglian (Coptidis Rhizoma) and Kushen (Sophorae Flavescentis Radix) was about 44%, and the transfer rate of gallic acid in the water extract of Moshizi (Galla Infectoriae) and Meiguihua (Rosae Rugosae Flos) was up to 84%. The optimal conditions of water extraction and drying process were as follows: Huanglian (Coptidis Rhizoma) and Kushen (Sophorae Flavescentis Radix) were extracted twice with 10 and 8 times of water for 2.5 h and 2.0 h respectively, and the obtained extract was concentrated and dried under the reduced pressure at 70℃; Moshizi (Galla Infectoriae) and Meiguihua (Rosae Rugosae Flos) were extracted twice with 8 and 6 times of water for 2.5 h and 2.0 h respectively, and the obtained extract was concentrated and dried under the reduced pressure at 80℃. Conclusion The results can provide experimental basis for determining the

〔收稿日期〕2023-01-06

〔基金项目〕新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01A19);湖南中医药大学研究生创新课题(2022CX82)。

〔第一作者〕林 鹏,男,硕士研究生,研究方向:中药新制剂及制剂质量标准的研究。

〔通信作者〕* 夏新华,男,博士研究生导师,教授,E-mail:xiaxinhua001@163.com;木克热木·克派吐拉,女,主任药师,E-mail:mukaram328@163.com。

reasonable preparation technology of Compound Lianshen Kangyan Suppository.

[**Keywords**] Compound Lianshen Kangyan Suppository; orthogonal test; information entropy; extraction process; drying process; berberine hydrochloride; gallic acid

慢性宫颈炎是妇科常见病,常常由分娩、流产和手术后的宫颈损伤,或局部长期的物理化学刺激,或病原菌感染所致^[1-3]。中医学认为慢性宫颈炎属于“湿热带下病”范畴,基本病机是湿热下行、气滞血瘀、气机失调、血脉失和^[4-6]。近年研究显示,慢性宫颈炎与宫颈癌的发生有着密切关系,所以研究治疗慢性宫颈炎的药物具有重大意义^[7-8]。复方连参抗炎症来源于吐鲁番市维吾尔医医院妇科临床经验方,用于慢性宫颈炎具有确切的疗效。方中主药黄连、苦参能清热燥湿、杀虫止痒^[9-10];没食子、玫瑰花能敛疮止痛、活血散瘀^[11-12]。现代研究表明,黄连中活性成分盐酸小檗碱具有良好的抗菌、抗病毒、抗炎等作用^[13-16]。没食子和玫瑰花中活性成分没食子酸具有抗菌、抗炎、镇痛、抗血管钙化等作用^[17-20]。预实验发现,方中黄连和没食子等药材共同提取会发生酸碱中和反应产生沉淀,降低有效成分的转移率。为进一步改进该制剂的提取、干燥工艺,提高临床疗效,并结合医院制剂生产情况,本文以盐酸小檗碱、没食子酸转移率及浸膏得率为指标进行综合量化评分,采用信息熵-正交试验优选该制剂最佳提取、干燥工艺,为该制剂确定合理的生产工艺及进一步的研发奠定基础。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);XBZZOA 分析天平、YP10002 型电子天平、SXXKW 数显控温电热套(上海越平科学仪器有限公司);SHZ-D 循环水多用真空泵(郑州科丰仪器设备有限公司);RZ-2000B 旋转蒸发器(北京市永光明医疗仪器有限公司);DZF-6050ABF 真空干燥箱(北京中兴伟业仪器有限公司);HH-ZK4 型恒温水浴锅(巩义市予华仪器有限公司)。

1.2 试药

盐酸小檗碱对照品(纯度 85.7%,批号:110713-202015,中国食品药品检定研究院);没食子酸对照品(纯度 91.5%,批号:110831-201906,中国食品药品检定研究院)。黄连、苦参(长沙新林制药有限公司);玫瑰花、没食子(新疆麦迪森维药有限饮片公司)。以上 4 味药材经湖南中医药大学周小江教授鉴定均为正品。甲醇、乙腈、磷酸纯度为色谱级,磷酸二

氢钾为分析纯,水为纯净水。

2 方法与结果

2.1 盐酸小檗碱含量的测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agilent ZORBAX SB-C₁₈ (4.6 mm×150 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(28:72);检测波长:345 nm;柱温:30 ℃;流速:1 mL/min;进样量:5 μL;理论塔板数不小于 4000。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称定适量盐酸小檗碱对照品粉末,加甲醇溶解稀释制成浓度为 25.80 μg/mL 的对照品溶液。

2.1.3 水提液及供试品溶液的制备 按处方量称取适量黄连、苦参等药材饮片,加水浸泡 0.5 h,加热回流提取,共 2 次,第 1 次加水量为 10 倍量,提取时间为 2.0 h,第 2 次加水量为 8 倍量,提取时间为 1.5 h,纱布过滤,合并两次滤液,浓缩,并定容至 1000 mL,备用。精密移取水提液 1.00 mL,用甲醇定容至 20 mL,摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,即得。

2.1.4 阴性对照溶液的制备 按“2.1.3”项下的溶液制备方法,制备缺黄连药材的阴性对照溶液。

2.1.5 专属性试验 分别精密吸取甲醇、盐酸小檗碱对照品溶液、阴性对照溶液、供试品溶液各 5 μL,注入高效液相色谱仪进行含量测定。结果表明,供试品溶液色谱中盐酸小檗碱对应的色谱峰峰形对称、分离度良好,且阴性对照未见显著干扰,故此法具有良好的专属性。详见图 1。

2.1.6 线性关系考察 精密称取适量盐酸小檗碱对照品粉末,加甲醇制成浓度为 85.986 μg/mL 的对照品母液,用移液管精密移取 1.00、2.00、4.00、6.00、8.00、10.00 mL 母液至 10 mL 容量瓶,甲醇稀释定容,得浓度分别为 8.599、17.197、34.394、51.592、68.789、85.986 μg/mL 的盐酸小檗碱对照品稀释液。按“2.2.1”项色谱条件进样进行含量测定,以盐酸小檗碱进样量(X)为横坐标,其峰面积积分值(Y)为纵坐标,绘制标准曲线,并进行线性回归,其回归方程为: $Y=4.271\ 3X+0.859\ 3$, $R^2=0.999\ 8$,表明盐酸小檗碱进样量在 43.00~429.93 ng 范围内线性关系良好。

2.1.7 方法学考察 根据“2.1.1”项下色谱条件测定盐酸小檗碱精密度 RSD 为 0.23%,按“2.1.3”项下供

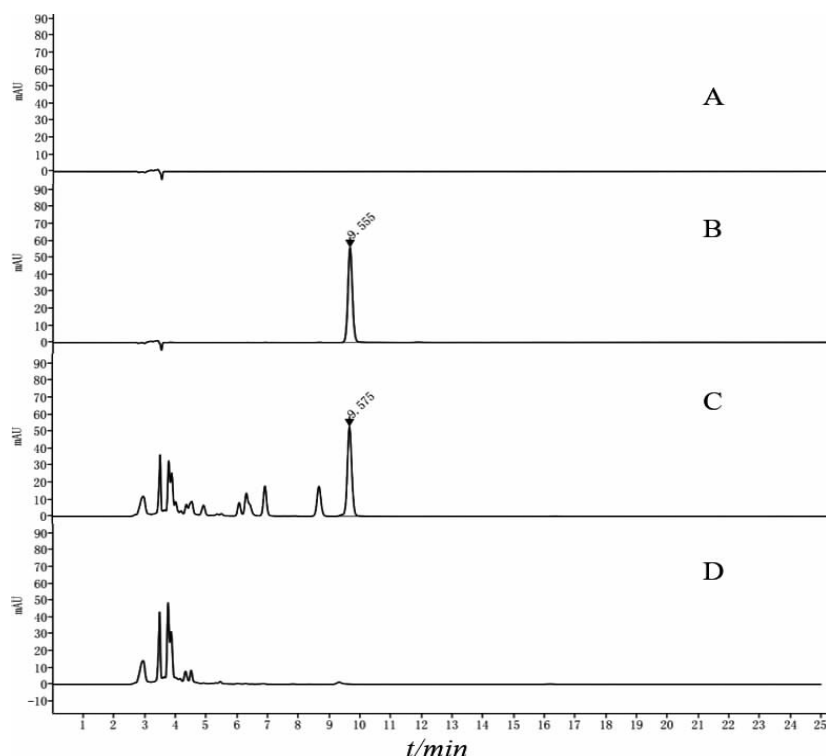


图1 水提液盐酸小檗碱含测专属性试验 HPLC 图谱

注:A.甲醇;B.盐酸小檗碱对照品;C.供试品;D.缺黄连阴性对照液。

试品制备方法制备供试品溶液,测得稳定性 RSD 值为 0.77%,重复性试验 RSD 值为 0.46%,加样回收率平均值为 100.08%,RSD 为 1.91%,表明该色谱方法稳定可靠、准确度高,可用于盐酸小檗碱的含量测定。

2.2 没食子酸含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Agilent ZORBAX SB-C₁₈ (4.6 mm×150 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.1%磷酸水溶液(15:85);检测波长:258 nm;柱温:25 ℃;流速:1 mL/min;进样量:5 μL,理论塔板数不小于 3000。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称定适量没食子酸对照品粉末,加甲醇溶解稀释,制成每 1 mL 含 97.796 μg 的对照品溶液。

2.2.3 水提液及供试品溶液的制备 按处方量称取没食子、玫瑰花药材适量,按“2.1.3”项下制备方法进行提取得没食子、玫瑰花水提液。精密移取水提液 1.00 mL,用甲醇定容至 20 mL,摇匀,再精密吸取稀释液 2.00 mL,再加甲醇定容至 10 mL,摇匀,0.45 μm 微孔滤膜过滤,即得没食子、玫瑰花供试品溶液。

2.2.4 阴性对照溶液的制备 按“2.2.3”项下供试品制备方法,分别制备缺没食子药材和缺玫瑰花药材的阴性对照溶液。

2.2.5 专属性试验 分别精密吸取甲醇、没食子酸

对照品溶液、阴性对照溶液、供试品溶液各 5 μL,用高效液相色谱仪进行含量检测。结果表明,供试品溶液色谱中没食子酸色谱峰分离度良好,但缺没食子和缺玫瑰花的阴性对照溶液色谱中均有与没食子酸对照品相应的色谱峰,表明没食子和玫瑰花中均含有没食子酸,故此法测定的是二者水提液中没食子酸总含量。详见图 2。

2.2.6 线性关系考察 分别称取适量没食子酸对照品粉末,加甲醇溶解稀释,制成浓度为 488.98 μg/mL 的对照品母液,精密移取 0.20、0.40、0.80、1.20、1.60、2.00 mL 至 5 mL 容量瓶中,甲醇定容,得浓度分别为 19.560、39.118、78.237、117.355、156.474、195.596 μg/mL 的不同浓度梯度的没食子酸对照品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样注入高效液相色谱仪进行含量检测,以没食子酸进样量(X)为横坐标,没食子酸峰面积积分值(Y)为纵坐标,绘制标准曲线,并进行线性回归,其回归方程为:Y=2.218 7X-50.271, R²=0.999 8,表明没食子酸进样量在 97.796~977.960 ng 范围内具有良好的线性关系。

2.3 浸膏得率的测定

分别取上述制备的水提液 25 mL 置于蒸发皿中,水浴锅上烘至近干状态,70 ℃真空干燥 24 h 直至浸膏重量基本不变,按以下公式计算浸膏得率。

$$\text{浸膏得率} = (\text{浸膏重} / \text{原药材总重}) \times 100\%$$

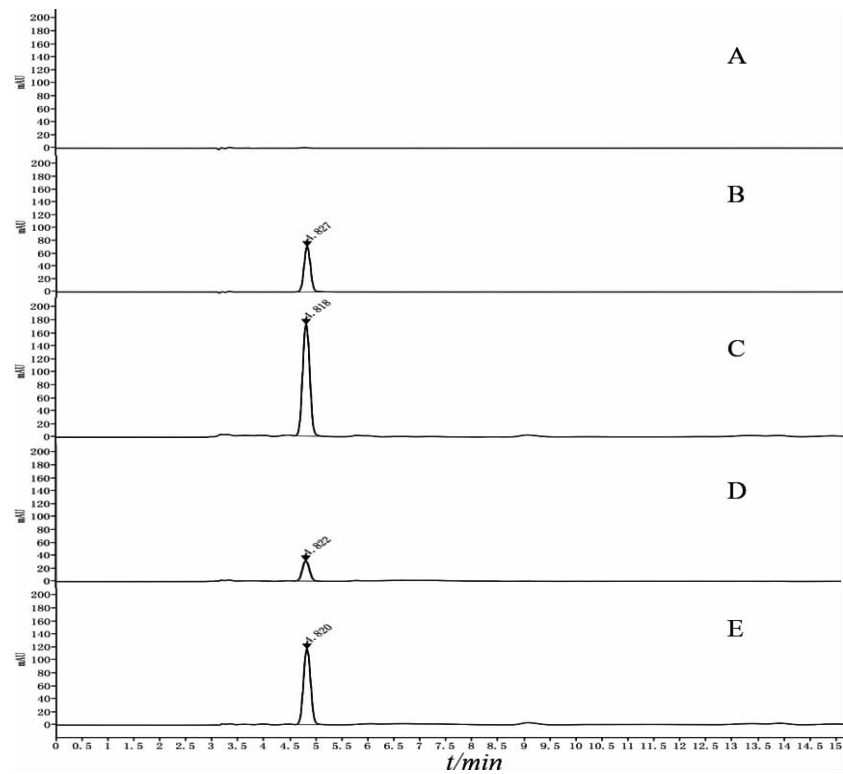


图 2 水提液没食子酸含测专属性试验 HPLC 图谱

注:A.甲醇;B.没食子酸对照品;C.供试品;D.缺没食子阴性对照溶液;E.缺玫瑰花阴性对照溶液。

2.4 熵权法客观赋权确定权重系数

第一步:设有 n 个评价对象, m 个评价指标,建立试验原始数据矩阵。第二步:设所选指标全为正向指标,按公式(1)(2)计算不同评价对象的指标比值,将数据标准化处理。第三步:根据公式(3)计算指标信息熵,熵值越大代表体系无序性越大,信息效用值越低,其所占权重越低。第四步:根据公式(4)计算指标权重系数。

$$T_{ij} = \frac{X_{ij} - MIN}{MAX - MIN} + 0.000 \quad (1)$$

$$P_{ij} = \frac{X_{ij} - MIN}{\sum_{i=1}^n X_{ij}} \quad (2)$$

$$E_j = \frac{1}{\ln m} \sum_{m} P_{ij} \ln(P_{ij}), 0 \leq E_j \leq 1 \quad (3)$$

$$W_j = (1 - W_j) / \sum_{j=1}^m g_j, j = 1, 2, \dots, m \quad (4)$$

注: MIN 为 X_{ij} 数列中的最大值, MAX 为 X_{ij} 数列中的最小值。

2.5 四味药不同组合提取的比较

依处方比例称取 4 味药材饮片适量,分为 3 组,即黄连-苦参组、黄连-苦参-玫瑰花组、黄连-苦参-玫瑰花-没食子组,按“2.1”项下规定方法分别制备水提液和供试品溶液,并测定盐酸小檗碱的含量。

结果表明,黄连-苦参组水提液中盐酸小檗碱的浸出量最高(见表 1)。采用 IBM SPSS Statistics 25 软件对表 1 盐酸小檗碱转移率数据进行方差分析(见表 2),表明各组水提液中盐酸小檗碱的浸出量具有极显著性差异($P < 0.01$),提示没食子、玫瑰花与黄连、苦参合并提取会降低水提液中盐酸小檗碱的含量,故黄连、苦参与没食子、玫瑰花宜分别进行提取。

表 1 不同组合提取对盐酸小檗碱浸出结果

组合名称	水提液中盐酸小檗碱含量/(mg/mL)	盐酸小檗碱转移率/%
黄连-苦参组	953.96	45.45
黄连-苦参-玫瑰花组	659.20	31.41
黄连-苦参-玫瑰花-没食子组	505.06	24.06

表 2 不同组合提取方差分析结果

盐酸小檗碱转移率	平方和	自由度	均方	F	显著性
组间	472.451	2	236.225	1 403.319	0.000
组内	0.505	3	0.168		
总计	472.956	5			

2.6 正交试验优选黄连、苦参水提工艺参数

2.6.1 试验设计与实验 依处方比例称取黄连、苦参药材饮片适量,一共 9 份,根据表 3 的因素水平设计,采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验,分别进行加水浸泡,加热回流提取两次,收集两次水提液,浓缩定容

1000 mL,测定浸膏得率与盐酸小檗碱含量。以盐酸小檗碱的转移率和浸膏得率为指标,按“2.4”项下熵权法计算盐酸小檗碱转移率、浸膏得率的权重系数分别为 0.750 6、0.249 4,根据下列公式计算综合评分,结果见表 4。

表 3 水提正交试验因素水平表

水平	因素		
	A(浸泡时间/h)	B(加水量/倍)	C(提取时间/h)
1	0	6,4	1.5,1.0
2	0.5	8,6	2.0,1.5
3	1.0	10,8	2.5,2.0

综合评分= $\left(\frac{\text{盐酸小檗碱转移率}}{\text{Max 盐酸小檗碱转移率}}\right)\times 100\times 0.750\ 6+$

$\left(\frac{\text{浸膏得率}}{\text{Max 浸膏得率}}\right)\times 100\times 0.249\ 4$

由表 4 实验数据的直观对比分析可知,以综合评分为关键评价指标,对于 A 因素,K1>K3>K2,选A₁为佳;对 B、C 二因素,均是 K3>K2>K1,选 B₃、C₃ 为佳。极差 R 显示,各因素对浸出的影响程度大小的顺序依次为:C(提取时间)>B(加水量)>A(浸泡时间),但方差分析(见图 5)同时得出各因素均无显

著性影响($P>0.05$)。以盐酸小檗碱转移率和浸膏得率为关键性评价指标进行分析,结果与上述分析基本一致。因此,结合生产经验,可确定黄连、苦参两味药材的最佳水提工艺条件为 A₁B₃C₃。

2.6.2 正交验证试验与提取次数的考察 依处方比例称取黄连、苦参两味药材饮片适量,共 3 份,按上述优选的提取工艺条件 A₁B₃C₃,即加水浸泡 0 h,加热回流提取,共两次,第 1 次加水量为 10 倍量,提取时间为 2.5 h,第 2 次加 8 倍量水,回流提取 2.0 h,收集两次提取液,备用。剩余药渣再加 8 倍量水提取 1.5 h,收集作为第 3 次水提液,备用。分别测定第 1、第 2 次合并水提液与第 3 次水提液中盐酸小檗碱含量与浸膏得率。

结果表明,两次提取盐酸小檗碱的平均提取转移率为 44.05%,平均浸膏得率为 21.74%,与正交表中最好的 3 号方案的结果相近,表明正交试验优选的最佳生产工艺条件 A₁B₃C₃ 稳定可行。另外,第 3 次提取的盐酸小檗碱平均提取转移率仅为 7.55%,平均浸膏得率仅为 3.71%。采用 IBM SPSS Statistics 25 软件进行方差分析,表明第 3 次提取液中盐酸小檗碱含量和浸膏得率均显著低于第 1、第 2 次提取液

表 4 水提工艺 L₉(3⁴)正交试验表及实验结果

因素		A	B	C	D	评价指标		
						盐酸小檗碱转移率/%	浸膏得率/%	综合评分 *
实验号	1	1	1	1	1	29.08	9.72	58.50
	2	1	2	2	2	31.83	15.28	69.24
	3	1	3	3	3	45.87	22.22	100.00
	4	2	1	2	3	29.16	13.89	63.31
	5	2	2	3	1	33.84	15.28	72.53
	6	2	3	1	2	32.30	13.89	68.44
	7	3	1	3	2	32.75	19.44	75.41
	8	3	2	1	3	28.93	18.06	67.61
	9	3	3	2	1	32.94	22.22	78.84
盐酸小檗碱转移率	K1	106.78	90.99	90.31	95.86			
	K2	95.30	94.60	93.93	96.88			
	K3	94.62	111.11	112.46	103.97			
	R	12.16	20.12	22.15	8.11			
浸膏得率	K1	47.22	43.05	41.67	47.22			
	K2	43.06	48.62	51.39	48.61			
	K3	59.72	58.33	56.94	54.17			
	R	16.66	15.28	15.27	6.95			
综合评分	K1	227.73	197.21	194.55	209.86			
	K2	204.28	209.37	211.38	213.09			
	K3	221.86	247.29	247.94	230.92			
	R	23.45	50.07	53.38	21.06			

注:根据熵权法计算权重系数,盐酸小檗碱转移率为 0.7506,浸膏得率为 0.249 4。

表 5 黄连、苦参水提工艺正交试验方差分析表

评价指标	误差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P 值 *
盐酸小檗碱转移率	A	31.133	2	15.566	2.393	>0.05
	B	76.742	2	38.371	5.899	>0.05
	C	94.107	2	47.053	7.233	>0.05
	误差 D	13.010	2	6.505		
浸膏得率	A	50.123	2	25.062	5.559	>0.05
	B	39.865	2	19.933	4.421	>0.05
	C	39.828	2	19.914	4.417	>0.05
	误差 D	9.016	2	4.508		
综合评分	A	99.316	2	55.498	1.159	>0.05
	B	454.756	2	237.400	5.305	>0.05
	C	496.587	2	254.910	5.793	>0.05
	误差 D	85.725	2	45.621		

($P<0.01$)。综上,从降低生产成本角度考虑,提取次数以两次为宜。综上所述,黄连、苦参两味药材的最佳水提工艺条件参数可确定为:不浸泡,提取两次,加水量为 10 倍、8 倍量,提取时间为 2.5、2.0 h。

2.7 正交试验优选没食子、玫瑰花水提工艺条件

2.7.1 试验设计与实验 依处方比例称取没食子、玫瑰花两味药材饮片适量,分为 9 组,按上述表 3 的因素水平进行设计,采用 $L_9(3^4)$ 正交表的安排实验,分别加水浸泡,回流提取两次,收集两次水提液,浓缩定容至 1000 mL,按上述“2.2”项下含量测定方法测定没食子酸含量,并测定浸膏得率。以没食子酸的转移率和浸膏得率为评价指标,计算权重系数为 0.666 8、0.333 2。按下式计算综合评分,结果见表 7。

$$\text{综合评分} = \left(\frac{\text{没食子酸转移率}}{\text{Max 没食子酸转移率}} \right) \times 100 \times 0.666\ 8 + \left(\frac{\text{浸膏得率}}{\text{Max 浸膏得率}} \right) \times 100 \times 0.333\ 2$$

对表 6 实验数据进行直观分析,以综合评分为评价指标,对于 A 因素, $K_1>K_3>K_2$, 选 A_1 为佳; B 因素, $K_2>K_3>K_1$, 选 B_2 为佳; C 因素, $K_3>K_2>K_1$, 选 C_3 为佳。极差 R 分析表明,各主要因素对浸出的影响程度大小按顺序依次为: C (提取时间) > B (加水量) > A (浸泡时间), 但方差分析(见表 7)显示各因素均无显著性影响($P>0.05$)。以没食酸转移率和浸膏得率为关键性评价指标进行分析,结果与上述分析基本一致,但方差分析显示 C 因素对没食酸的浸出有显著性影响($P<0.05$)。因此,结合生产经验,可确定没食子、玫瑰花的最佳水提工艺条件为 $A_1B_2C_3$ 。

2.7.2 正交验证试验与提取次数的考察 按制剂处方比例称取没食子、玫瑰花两味药材适量,共 3 份,

按上述优选的提取工艺条件 $A_1B_2C_3$, 即加水浸泡 0 h, 回流提取两次,加水量分别为 8 倍、6 倍量,提取时间分别为 2.5 h、2.0 h,收集两次提取液,备用。剩余药渣再加 6 倍量水回流提取 1.5 h,收集为第 3 次水提液,备用。分别测定第 1、第 2 次合并水提液与第 3 次水提液中没食子酸含量与浸膏得率。

结果表明,两次提取没食子酸的平均提取转移率为 84.62%,平均浸膏得率为 55.42%,与正交表中最好的 5 号方案的结果相近,表明正交试验优选的最佳工艺条件 $A_1B_2C_3$ 稳定可行。另外,第 3 次提取的没食子酸平均提取转移率仅为 12.00%,平均浸膏得率仅为 5.83%。采用 IBM SPSS Statistics 25 软件进行方差分析,表明第 3 次提取液中没食子酸含量和浸膏得率均显著低于第 1、第 2 次提取液($P<0.01$)。从降低生产成本角度考虑,提取次数以两次为宜。综上,没食子、玫瑰花两味药材最佳水提工艺条件参数可确定为:不浸泡,提取两次,加水量分别为 8 倍、6 倍量,提取时间分别为 2.5、2.0 h。

2.8 浓缩干燥工艺的考察

按处方比例分别称取黄连、苦参与没食子、玫瑰花药材适量,按照前述确定的工艺条件分别进行提取、浓缩,取水提液 100 mL,各 9 份,分别置于温度为 60 ℃、70 ℃、80 ℃减压干燥箱中进行减压干燥(真空度为 -0.07~-0.09 MPa),每个温度下的样品平行 3 份。干燥完全后精密称取干膏粉适量,分别测定盐酸小檗碱、没食子酸含量,并用 IBM SPSS Statistics 25 软件进行方差分析。结果表明,在考察的温度范围内,黄连、苦参水提浓缩液干燥过程中盐酸小檗碱含量受温度影响显著($P<0.05$),60 ℃、70 ℃、80 ℃干燥后干膏中盐酸小檗碱的平均含量分别为 44.727、53.682、49.255 mg/g,故其控制在 70 ℃左右

表 6 没食子、玫瑰花水提工艺 $L_9(3^4)$ 正交试验表及实验结果

因素		A	B	C	D	评价指标		
						盐酸小檗碱转移率/%	浸膏得率/%	综合评分 *
实验号	1	1	1	1	1	54.87	53.75	72.50
	2	1	2	2	2	75.30	56.25	90.33
	3	1	3	3	3	77.87	63.75	96.33
	4	2	1	2	3	60.18	47.50	73.53
	5	2	2	3	1	82.40	56.25	96.08
	6	2	3	1	2	51.53	42.50	63.91
	7	3	1	3	2	65.15	53.75	80.81
	8	3	2	1	3	50.70	60.00	72.39
	9	3	3	2	1	65.04	62.50	85.30
盐酸小檗碱转移率	K1	208.04	180.20	157.10	202.31			
	K2	194.11	208.40	200.52	191.98			
	K3	180.89	194.44	225.42	188.75			
	R	27.15	28.20	68.32	13.56			
浸膏得率	K1	173.75	155.00	156.25	172.50			
	K2	146.25	172.50	166.25	152.50			
	K3	176.25	168.75	173.75	171.25			
	R	30.00	17.50	17.50	20.00			
综合评分	K1	259.16	226.84	208.80	253.87			
	K2	233.52	258.80	249.16	235.06			
	K3	238.50	245.55	273.23	242.25			
	R	25.65	31.97	64.43	18.81			

注:根据嫡权法计算权重系数,没食子酸转移率为 0.666 8,浸膏得率为 0.333 2。

表 7 没食子、玫瑰花水提工艺正交试验方差分析表

评价指标	误差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P 值 *
没食子酸转移率	A	122.92	2	61.46	3.68	>0.05
	B	132.54	2	66.27	3.96	>0.05
	C	796.92	2	398.46	23.84	<0.05
	误差 D	33.43	2	16.71		
浸膏得率	A	184.722	2	92.361	2.207	>0.05
	B	56.597	2	28.299	0.676	>0.05
	C	51.389	2	25.694	0.614	>0.05
	误差 D	83.681	2	41.840		
综合评分	A	123.280	2	61.640	2.052	>0.05
	B	171.964	2	85.982	2.862	>0.05
	C	706.680	2	353.340	11.762	>0.05
	误差 D	60.081	2	30.041		

减压干燥为佳;没食子、玫瑰花水提浓缩液干燥过程中没食子酸含量受温度影响同样显著($P<0.05$),60℃、70℃、80℃干燥后干膏中没食子酸平均含量分别为135.454、137.772、151.343 mg/g,故其控制在 80℃左右减压干燥为佳。

3 讨论

复方连参抗炎栓属于医院制剂,原工艺较为简单粗糙,处方药味均以生粉入药,其有效成分溶出

慢,载药量低,稳定性差,质量难以控制。因此,对其提取、浓缩干燥工艺进行研究将有助于其质量控制与临床疗效的提高。

前期实验研究中,黄连、苦参、玫瑰花、没食子四味药以水共煎,并采用正交试验进行工艺条件优选,但发现在最优工艺条件下黄连中有效成分盐酸小檗碱的提取转移率也仅仅 20%左右,而且观察到水提液呈黄棕色浑浊状,推测可能是黄连、苦参中所含生物碱类成分与没食子酸、玫瑰花中的酸性成分相互

反应形成了难溶性复盐沉淀所致。因此,选择将黄连、苦参与没食子、玫瑰花分别进行水提。分提后经正交试验优化,黄连、苦参水提液中盐酸小檗碱提取转移率为44%左右,远高于4味药混提的情形,而没食子、玫瑰花水提液中没食子酸的提取转移率则高达84%左右,表明4味药分两组水提具有合理性,且采用正交试验优选的水提工艺条件可行,从而为确定复方连参抗炎栓的合理制备工艺提供了实验依据。

信息熵赋权法是根据各评价指标数据之间的差异程度来确定权重系数的一种客观赋权法,可以避免人为因素的干扰,能较为客观反映各评价指标在综合评价体系中的重要性^[21-22]。实验以正交设计为基础,根据熵权法计算成分转移率和浸膏得率的权重系数,黄连、苦参水提正交试验中盐酸小檗碱转移率和浸膏得率权重为0.750 6、0.249 4;没食子、玫瑰花水提正交试验中没食子酸转移率和浸膏得率权重为0.666 8、0.333 2,其有效成分转移率权重值远大于浸膏得率,符合一般实验预期。

关于上述水提液的浓缩与干燥,本制剂根据目前中药大生产普遍应用的方法,采用减压浓缩与减压干燥(真空度约为-0.07~-0.09 MPa)。该浓缩与干燥方法具有浓缩干燥效率高、沸点低、可防止和减少热敏性成分的分解等优点。干燥时,基于四味药所含有效成分存在相互作用,为避免干燥时形成难溶性复盐沉淀物影响有效成分在体内的溶出,仍将两组水提液分别进行浓缩与干燥。干燥温度考察结果表明,在考察的温度范围内,随着温度升高,盐酸小檗碱含量先升后降,提示盐酸小檗碱对温度较为敏感;没食子酸含量随温度升高而增大,可能与干燥温度高、其受热时间短有关,提示没食子酸的降解速度受干燥时间的影响更大。因此,两组水提液干燥时应分别控制在各自最佳的干燥温度处。

参考文献

- [1] 白娅琴,秦丽欣,李妍,等.易黄汤加味联合重组人干扰素 α -2b栓治疗慢性宫颈炎伴高危型人乳头瘤病毒感染患者病毒载量疗效观察[J].湖北中医药大学学报,2022,24(5): 113-115.
- [2] GUPTA P, GUPTA N. Cervical cytology in the detection of polymicrobial cervicitis[J]. Cytopathology, 2021, 32(6): 847-849.
- [3] ORTIZ-DE LA TABLA V, GUTIÉRREZ F. Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment: Cervicitis: etiología, diagnóstico y tratamiento[J]. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2019,

37(10): 661-667.

- [4] 宋治荣,张兆芳,王耀鹏,等.中药栓剂在治疗妇科疾病中的应用[J].中国医药科学,2021,11(1): 66-68.
- [5] 郭华林,贺燕.清热解毒除湿汤联合西药治疗急性宫颈炎的临床疗效及对症状缓解时间、分泌液炎症水平的影响[J].中医研究,2021,34(12): 40-44.
- [6] 任国平,王保莲,毕春燕,等.消糜膏对宫颈炎患者的临床疗效及对宫颈局部EGF、IL-1 β 、TNF- α 表达的影响[J].世界中医药,2017,12(4): 822-824.
- [7] IQBAL U, WILLS C. CERVICITIS[M]//Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022: 8-9.
- [8] 邓亚婷.慢性宫颈炎护理中应用综合护理干预的效果分析[J].中国医药指南,2022,20(12): 161-164.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020: 460-462.
- [10] 李经纬,王振瑞.简明中医辞典[M].3版.北京:中国中医药出版社,2018: 491-493.
- [11] 山东省食品药品监督管理局.山东省中药材炮制规范[M].北京:中国医药科技出版社,2012: 138-139.
- [12] 刘嘉,赵庆年,曾庆琪.玫瑰花的化学成分及药理作用研究进展[J].食品与药品,2019,21(4): 328-332.
- [13] 胡茜,张颖,李堃,等.黄连主要成分小檗碱的临床药理作用探析[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(24): 203-205.
- [14] 赵婷.白头翁汤正丁醇提取物改善VVC小鼠阴道黏膜屏障及主要组分小檗碱抑制白念珠菌黏附阴道上皮的作用研究[D].合肥:安徽中医药大学,2021.
- [15] 朱雪娟,马葵芬,胡丽华,等.黄连素在铜绿假单胞菌致大鼠肺炎中的抗炎作用[J].中华医院感染学杂志,2020,30(23): 3579-3583.
- [16] 王丽,胡樱凡,童东,等.黄连碱对内毒素发热大鼠解热作用的PK-PD研究[J].中国药理学通报,2017,33(4): 552-556.
- [17] 木艾塔尔·努尔麦麦提,夏木西努尔·艾克拜尔,吐尼沙汗·买提卡斯木.维药中没食子酸的药理作用研究进展[J].中国民族医药杂志,2015,21(11): 53-54.
- [18] 龚晶.没食子物质基础及其主要活性成分的药代动力学研究[D].广州:广州中医药大学,2017.
- [19] 郑雪花,杨君,杨跃辉.没食子酸药理作用的研究进展[J].中国医院药学杂志,2017,37(1): 94-98, 102.
- [20] 张旭,陈朝银,董珺琳,等.没食子酸对谷氨酸钠诱导的肥胖小鼠的降脂作用[J].中成药,2017,39(6): 1115-1119.
- [21] 朱喜安,魏国栋.熵值法中无量纲化方法优良标准的探讨[J].统计与决策,2015(2): 12-15.
- [22] 赵玥瑛,王昌海,张泽康,等.Box-Behnken设计-响应面法结合基准关联度和AHP-熵权法优化经典名方小承气汤的提取工艺[J].中草药,2022,53(20): 6472-6480.

(本文编辑 苏维)