

- [9] 蒋海强,张莹,容蓉.顶空静态进样 GC-MS 分析羌活挥发性成分[J].药物分析杂志,2011,31(4):735-738.
- [10] 王磊,章卫民,高晓霞,等.一种人工诱导白木香产生沉香的方法:中国,CN102302041A[P].2012-01-04.
- [11] 张伟国,雷宏洲,韩天祥,等.自动质谱退卷积定性系统(AMDIS)用于重叠农药峰的 GC/MS 质谱图退卷积处理[J].质谱学报,2005,26(3):155-159.
- [12] 张莹,刘朋,容蓉,等.顶空进样 GC-MS 结合保留指数分析墨旱莲挥发性成分[J].化学分析计量,2010,19(5):32-34.
- [13] 戚树源,林立东,叶勤法.沉香中苧基丙酮及其在黄绿墨耳真菌中的生物转化[J].生物工程学报,1998,14(4):464-467.
- [14] 林峰,梅文莉,吴娇,等.人工结香法所产沉香挥发性成分的 GC-MS 分析[J].中药材,2010,33(2):222-225.
- [15] 梅文莉,左文健,杨德兰,等.沉香结香机理、人工结香及其化学成分研究进展[J].热带作物学报,2013,34(12):2513-2520.
- [16] 陈晓颖,高英,李卫民.不同结香方法与国产沉香挥发性化学成分的相关性研究[J].中国药房,2012,23(11):1017-1020.
- [17] 麦雅彦,杨锡洪,连鑫,等.SDE/GC-MS 测定南美白对虾的挥发性香气成分[J].现代食品科技,2014,30(1):206-210.
- [18] 沈德渊,聂昕,郑青平.茴香醛、茴香丙酮的合成改进[J].香料香精化妆品,1994,(2):9-11.
- [19] 于生,单鸣秋,池玉梅,等.猫爪草药材顶空气相色谱指纹图谱研究[J].江苏中医药,2007,39(4):47-48.
- [20] 苗成林,孙宝腾,罗丽萍,等.动态顶空进样-气质联用法分析国产沉香化学成分[J].食品科学,2009,30(8):215-217.

## 西洋参滴丸制备工艺

燕继永<sup>1</sup>,李爱云<sup>2</sup>,冯坤苗<sup>1</sup>,张强<sup>1</sup>,崔耀天<sup>1</sup>,张盼盼<sup>1</sup>,韩春超<sup>1</sup>

(1.山东中医药大学药学院,济南 250355;2.山东中医药大学第二附属医院药剂科,济南 250002)

**摘要** 目的 优选西洋参滴丸的最佳制备工艺。方法 在单因素实验的基础上,以药物与基质的比例、滴制温度、冷凝液的温度为考察因素,以滴丸的成型率作为指标,响应面优化西洋参滴丸的制备工艺。结果 西洋参滴丸的最佳制备工艺条件为:聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000(1:1)为基质,药物与基质的比例为 1:6,液体石蜡为冷凝剂,滴制温度为 90℃,冷凝温度为 2℃。结论 制备的滴丸硬度和圆整度较好,成型率高,符合滴丸的质量要求,可用于西洋参滴丸的制备。

**关键词** 西洋参滴丸;制备工艺;响应面优化法

中图分类号 R286;TQ460.1

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2016)11-1249-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.022

## Preparation Technology of American Ginseng Dropping Pills

YAN Jiyong<sup>1</sup>, LI Aiyun<sup>2</sup>, FENG Kunmiao<sup>1</sup>, ZHANG Qiang<sup>1</sup>, CUI Yaotian<sup>1</sup>, ZHANG Panpan<sup>1</sup>, HAN Chunchao<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, China)

**ABSTRACT Objective** To optimize the preparation technology of American ginseng dropping pills. **Methods** Based on preliminary experiments, the ratio of drugs/matrix, temperature of dripping, and condensing as inspective factors. Chosen dropping pills forming as optimizing index, optimized the preparation technology of American ginseng dropping pills by response surface methodology. **Results** The optimized preparation condition was as follows; matrix PEG4000 to PEG6000 at 1:1, drug to matrix at 1:6, condensing agents used as liquid paraffin, dripping temperature at 90℃, and condensing temperature at 2℃, respectively. **Conclusion** The American ginseng dropping pills made by this method have better properties of hardness, roundness, and forming rate, and complies with the quality requirements. The process can be used for the preparation of American ginseng dropping pills.

**KEY WORDS** American ginseng dropping pills; Preparation technology; Response surface methodology

西洋参(*Panax quinquefolius*)是五加科人参属多年生草本植物,别名花旗参、洋参、西洋人参、American ginseng,原产于加拿大魁北克与美国威斯康辛州,中国北

京怀柔与长白山等地也有种植。西洋参味苦,性凉,入心、肺、肾经,功能以补益为主,可滋阴降火、益气生津<sup>[1]</sup>。近代研究表明<sup>[2]</sup>,西洋参含有人参皂苷 Rg1、Re 等 17 种

皂苷,又含有挥发油、有机酸、甾醇、聚炔类、氨基酸、蛋白质、多糖等,但主要成分是人参皂苷和多糖类,总皂苷水解分离后得人参二醇、人参三醇和齐墩果酸,其不同化学成分药理作用各异。研究发现,西洋参化学成分复杂,生物活性广泛,其特性化学成分为四环三萜达玛烷型人参皂苷(ginsenoside)<sup>[3-6]</sup>,随着对西洋参研究的深入,其化学成分及其药理作用已逐渐阐明,西洋参越来越受到人们的重视,西洋参剂型也越来越多。目前上市销售的西洋参胶囊、西洋参黄芪胶囊等产品的研究已经成熟,而西洋参滴丸等研究仍存在空缺。滴丸剂具有吸收起效快、生物利用度高、给药方便等特点,且制备工艺成熟简单,质量易于控制,适于临床用药<sup>[7-8]</sup>。笔者以滴丸的成型率作为指标,采用响应面法优化西洋参滴丸的成型工艺,研究西洋参滴丸最佳制备工艺。

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** UV-9000 紫外-可见分光光度计(上海元析仪器有限公司),JA303H 分析天平(千分之一,上海天平仪器厂),FA1104B 分析天平(万分之一,上海菁海仪器有限公司),HH-1 电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司),SHB-B95 型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司),HH-601 超级恒温水浴锅(江苏金坛市亿通电子有限公司),滴丸装置(实验室自制)。

**1.2 试剂** 聚乙二醇 4000(PEG4000,天津市大茂化学试剂厂,批号:20110816),聚乙二醇 6000(PEG6000,天津市大茂化学试剂厂,批号:20110923),液体石蜡(莱阳市康德化工有限公司,批号:20070213),石油醚(天津市富宇精细化工有限公司,批号:20150923),色谱甲醇(山东禹王实业有限公司,批号:20150402),色谱乙腈(山东禹王实业有限公司,批号:20140317),所用试剂均为分析纯;水为蒸馏水;西洋参(山东省威海市威海金颐阳药业有限公司提供,产地:山东省威海市文登经济开发区,经山东中医药大学韩春超副教授鉴定为五加科人参属多年生草木植物西洋参的根茎),西洋参提取液(山东中医药大学药剂学实验室自制,按原料药西洋参计,为 $0.8\text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。

## 2 方法与结果

**2.1 西洋参有效成分提取工艺** 采用 15 倍量水提取 3 次,每次 1.5 h,保持微沸,提取液浓缩至 $0.8\text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$

收稿日期 2015-11-19 修回日期 2015-12-20

**作者简介** 燕继永(1991-),男,山东临沂人,在读硕士,主要从事中药制剂控制、中药外用药剂型研究。E-mail:1084174661@qq.com。

**通信作者** 李爱云(1957-),女,山东济南人,药师,学士,主要研究方向:中药新剂型与新技术。E-mail:yanjiyonglove@126.com。

(原料药-西洋参),加入 1 倍量无水乙醇醇沉,滤液加入 3 倍量石油醚萃取 5 次,浓缩、干燥、粉碎,过 200 目筛(筛孔内径: $75\text{ }\mu\text{m}$ ),粉末置于放有变色硅胶的玻璃干燥器中,备用。

**2.2 西洋参滴丸成型工艺的优化** 根据单因素工艺考察得到西洋参滴丸最佳制备工艺为:药物(西洋参提取液)与基质的配比 1:5,滴制温度 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,冷凝温度 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。故以药物与基质的配比(以下均称药基比),滴制温度、冷凝液温度为变量因素,根据响应面分析法中 Box-Behnken 中心组合实验设计方案,利用统计软件 Design-Expert(version8.0.5)对实验数据进行回归分析,实验因子和水平见表 1,以滴丸的成型率作为考察指标,从而确定西洋参滴丸的成型工艺。滴丸成型率=去除冷凝剂干燥至恒重的圆整滴丸的总质量/药物与基质的总质量。

表 1 实验因素水平及编码

Tab.1 Factors, levels and encoding of the experiment

编码水平	药基比 ( $X_1$ )	滴制温度 ( $X_2$ )	冷凝温度 ( $X_3$ )
-1	0.17	70	2
0	0.20	80	5
1	0.25	90	8

## 2.3 西洋参滴丸响应面优化因素的确定

**2.3.1 滴丸基质的选择** 聚乙二醇是滴丸制备中应用较广的一类基质,无生理作用而易溶于体液,既能释放水溶性药物,又能释放脂溶性药物<sup>[9]</sup>。而相对于其他水溶性基质而言,聚乙二醇价格低廉,具有良好的水溶性,并与许多有机物组分有良好的相容性。而且实验发现西洋参提取液均匀分散于聚乙二醇,故优选聚乙二醇 4000 和(或)聚乙二醇 6000 作为西洋参滴丸的基质。

**2.3.2 滴丸冷凝剂的选择** 对于水溶性基质可用液体石蜡、植物油、甲基硅油、煤油等作为冷凝剂,通过滴丸沉降速度的测定,液体石蜡 $39\sim 47\text{ 滴} \cdot \text{min}^{-1}$ ,且滴丸圆整度和成型率较高,不会出现粘结成块的现象,符合本实验的实验要求,优选液体石蜡作为冷凝剂。

**2.3.3 滴丸工艺的验证** 西洋参滴丸的最佳制备工艺如下:聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000(1:1)为基质,药物与基质的比例为 1:6,液体石蜡为冷凝剂,滴制温度为 $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,冷凝温度为 $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,制备滴丸,研碎,称定质量,溶于甲醇,高效液相色谱(HPLC)法测定滴丸中人参皂苷 Re 的量。

**2.4 滴丸基质的比例的确定** 通过“2.3.1”项初步优

选结果,进一步确定聚乙二醇( PEG4000-PEG6000)的分配比例。以滴丸成型率为指标,按照单因素实验的结果,对滴丸基质比例进行优化,结果见表 2。PEG4000-PEG6000 比例为 3 : 2(6 : 4)滴丸成型率最高,但滴丸硬度低于比例 5 : 5 制备的滴丸,故优选滴丸基质比例为 PEG4000-PEG6000=1 : 1。

表 2 滴丸基质比例对滴丸成型率的影响

Tab.2 Effect of substrate ratio on the formation rate of drop pills

基质的种类	比例	滴丸成型率/%
PEG4000-PEG6000	1 : 9	0
PEG4000-PEG6000	2 : 8	0
PEG4000-PEG6000	3 : 7	20
PEG4000-PEG6000	4 : 6	60
PEG4000-PEG6000	5 : 5	85
PEG4000-PEG6000	6 : 4	88
PEG4000-PEG6000	7 : 3	67
PEG4000-PEG6000	8 : 2	30
PEG4000-PEG6000	9 : 1	15

2.5 响应面实验设计优化结果 在单因素实验的基础上,根据响应面分析法中 Box-Behnken 中心组合试验设计方案,以滴丸成型率(成型的滴丸/滴制滴丸总数)作为考察指标,对药物与基质的配比、滴制温度、冷凝液温度进行优化,其实验方案与结果见表 3。采用 Design-Expert( version8.0.5)对表 3 试验数据进行多项式拟合回归,建立各因素与滴丸成型率之间的多元二次响应面回归模型  $Y=66.00-14.13X_1+6.50X_2-7.13X_3-2.25X_1X_2+1.0X_1X_3+0.25X_2X_3-3.00X_1^2-3.24X_2^2+5.50X_3^2$ ,其各因素方差分析结果见表 4。回归方程中各因素与响应值滴丸成型率影响的显著性,  $F$  检验进行判定,并且概率值越小,则其相应变量的显著性就越高。

由表 4 可知,模型的  $P<0.000\ 1$ ,失拟项  $P>0.05$ ,表明该模型二次方程拟合极其显著。表明所建立的回归二次模型成立,从回归模型系数显著性检验结果可知: $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_1^2$ 、 $X_2^2$ 、 $X_3^2$ 对滴丸成型率影响极显著。对西洋参滴丸成型率的影响的主次因素依次是药物与基质的比例>冷凝温度>滴制温度。

2.5.1 响应曲面的分析 在本实验考察中,各因素变量对滴丸成型率的影响、二维等高线和三维响应曲面图见图 1。图 1A 为药物与基质的比例和滴制温度对滴丸成型率影响的三维响应曲面,由图可见,随着滴制温度的升高滴丸成型率增大,但随着药物与基质比例增大,滴丸成型率呈下降趋势,考虑是基质黏度过大导

致滴丸滴制过程中无法成型。图 1B 为滴制温度和冷凝温度对滴丸成型率影响的三维响应曲面,由图可见随着冷凝温度降低,滴丸成型率增大,同时随着滴制温度升高,滴丸成型率增大。图 1C 为药物与基质的比例和冷凝温度对滴丸成型率影响的三维响应曲面,由图可见,药物与基质的比例增大,滴丸成型率降低;冷凝温度降低,滴丸成型率增大。

表 3 响应面分析法 Box-Behnken 组合设计实验及结果

Tab.3 Box-Behnken combined design test and results by response surface methodology

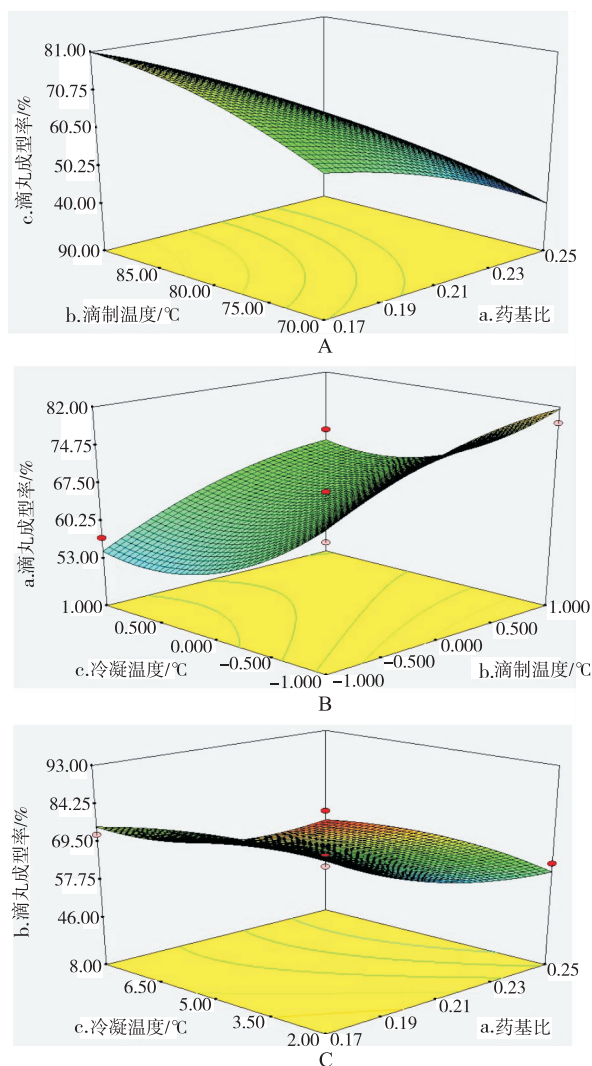
实验号	药基比 ( $X_1$ )	滴制温度 ( $X_2$ )	冷凝温度 ( $X_3$ )/℃	滴丸成型 率/%
1	0.20	90	2	79
2	0.20	80	5	66
3	0.25	70	5	41
4	0.25	80	8	46
5	0.25	90	5	50
6	0.17	80	2	93
7	0.20	80	5	66
8	0.20	80	5	66
9	0.20	90	8	70
10	0.25	80	2	63
11	0.20	80	5	66
12	0.20	70	8	57
13	0.17	80	8	72
14	0.17	90	5	83
15	0.20	70	2	67
16	0.17	70	5	65
17	0.20	80	5	66

表 4 西洋参滴丸成型率方差分析结果

Tab.4 Variance analysis of the formation rate of American ginseng drop pills

方差来源	平方和	自由度	均方和	$F$	$P$
$X_1$	1 596.12	1	1 596.12	244.22	<0.000 1
$X_2$	338.00	1	338.00	51.72	0.000 2
$X_3$	406.13	1	406.13	62.14	0.000 1
$X_1X_2$	20.25	1	20.25	3.10	0.121 8
$X_1X_3$	4.00	1	4.00	0.61	0.459 7
$X_2X_3$	0.25	1	0.25	0.038	0.850 5
$X_1^2$	37.89	1	37.89	5.80	0.046 9
$X_2^2$	44.47	1	44.47	6.80	0.035 0
$X_3^2$	127.37	1	127.37	19.49	0.003 1
残差	45.75	7	6.54		
失拟项	45.75	3	15.25		0.087
纯误差	0.000	4	0.000		
总离差	2 609.88	16			
模型	2 564.13	9	284.90	43.59	<0.000 1





A. 药物与基质的比例和滴制温度; B. 滴制温度和冷凝温度; C. 药物与基质的比例和冷凝温度

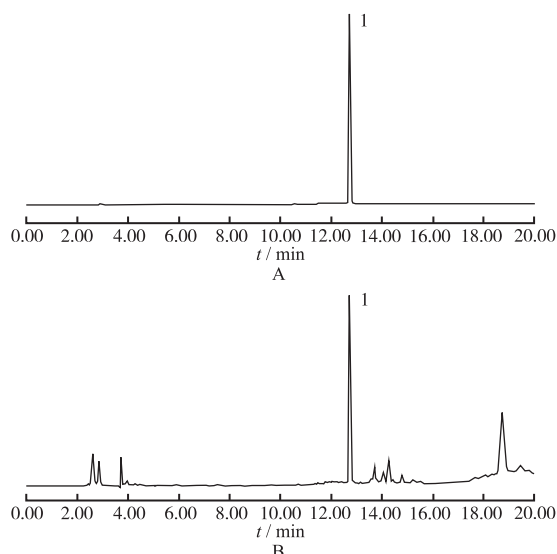
图1 各因素对西洋参滴丸成型率影响的三维响应曲面

A. proportion of drug and matrix and dripping temperature; B. temperature of dripping and condensing; C. proportion of drug and matrix and condensing temperature

Fig.1 Three-dimensional response surface of the impact of the factors on the formation rate of American ginseng drop pills.

**2.6 模型验证** 优化后滴丸的成型工艺为:基质的比例为 PEG4000-PEG6000 1:1; 药物与基质的比例为 1:6, 滴制温度为 90℃, 冷凝温度为 2℃。在此条件下, 该模型滴丸成型率预测最大值为 95.99%。为了验证滴丸成型工艺的精准性, 对该模型进行了验证实验。按照滴丸最佳成型工艺进行 3 次重复实验, 滴丸成型率平均值为 93.67%, 其实验值与预测值相差 2.32%, 可表明此模型可行有效。通过高效液相得出人参皂苷

Re 的标准曲线为:  $Y = 40 \times 10^7 X - 2 \times 10^6$ ,  $R^2 = 0.9941$ , 通过 HPLC 对这 3 批滴丸中 Re 的含量进行测定<sup>[10-13]</sup>, 测得平均每粒人参皂苷 Re 0.47 mg。对照品和滴丸样品 HPLC 的检测结果见图 2, 通过与对照品比较, 滴丸中保留时间 12.759 位置的峰为 Re 特征峰。



A. 对照品; B. 滴丸样品; 1. Re

图2 Re HPLC 检测结果

A. control; B. sample of drop pills; 1. Re

Fig.2 Detection results of Re by HPLC

### 3 讨论

响应面分析法采用多元二次回归方法作为函数估算工具, 将多因素实验中变量与响应指标的关系用多项式进行拟合, 据此得出响应曲面和等高线进行分析<sup>[14-15]</sup>。

本研究在单因素实验的基础上, 采用响应面分析法中 Box-Behnken 中心组合实验设计方案, 以滴丸的成型率作为考察指标, 对药物与基质的配比、滴制温度、冷凝液温度进行优化, 最终优化后滴丸的成型工艺为如下, 基质比例为 PEG4000-PEG6000 1:1; 药物与基质的比例为 0.17(1:6), 滴制温度为 90℃, 冷凝温度为 2℃。在此条件下, 该模型滴丸成型率预测最大值为 95.99%。通过验证实验, 发现该模型确实有效, 为西洋参滴丸的制备提供科学参考。

目前对于滴丸的研究文献<sup>[16-18]</sup>, 大多是对滴丸制各工艺进行研究时, 拟采用主观指标硬度、圆整度、拖尾、黏连及客观指标、溶散时限对其进行综合评价。本研究通过滴丸成型率研究滴丸制备工艺, 能起到量化的效果, 但考察指标仍需多样化, 因此对于西洋参滴丸的研究需要再进一步深入探讨。

## 参考文献

- [1] 陈军辉,谢明勇,王慧琴,等.西洋参中人参皂苷类 HPLC 测定及其指纹图谱研究[J].食品科学,2005,26(11):200-206.
- [2] 马宝兰,秦绪花,史载祥,等.西洋参临床药理研究进展(2004-2010)[J].江西中医学院学报,2011,23(5):88-92.
- [3] 马赛,刘洪章.人参的研究及展望[J].北方园艺,2013,(15):205-207.
- [4] 张崇喜.人参、西洋参和三七化学成分的研究[D].长春:吉林农业大学,2004:120-123.
- [5] 荆艳东.人参生长发育规律及皂苷积累环境条件的研究[D].长春:吉林农业大学,2003:88-91.
- [6] 杨鑫宝,杨秀伟,刘建勋.人参中皂苷类化学成分的研究[J].中国现代中药,2013,15(5):349-358.
- [7] 张兆旺.中药药剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003:383.
- [8] 杨波,杨书良,陈宁,等.克感平滴丸成型工艺的研究[J].中草药,2011,42(4):710-712.
- [9] 俞金,崔佰吉,张秀荣.五味子滴丸成型工艺的研究[J].中国现代应用药学,2010,27(4):326-329.
- [10] 王磊,孙德水,郑东梅.人参糖果中人参总皂苷含量的测定[J].人参研究,2013,25(4):28-30.
- [11] 曲正义,赵景辉,刘宏群,等.活性参中人参总皂苷含量的测定[A].创新驱动,加快战略性新兴产业发展——吉林省第七届科学技术学术年会论文集(下)[C].长春:吉林省科学技术协会,2012.
- [12] 祖双,李兴奎.人参发酵油软胶囊中人参总皂苷含量测定方法[A].2012年中国药学会大会暨第十二届中国药师周论文集[C].南京:中国药学会,江苏省人民政府,2012:3.
- [13] 曲正义,刘宏群,赵景辉,等.人参香皂中人参总皂苷含量的测定[J].日用化学工业,2014,44(2):105-107.
- [14] 彭晓霞,路莎莎.响应面优化法在中药研究中的应用和发展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):296-299.
- [15] 马宝胜.响应面方法在多种实际优化问题中的应用[D].北京:北京工业大学,2007:110-113.
- [16] 陈琳.人参强心滴丸制备工艺及质量控制研究[D].石家庄:河北医科大学,2012:73-78.
- [17] 王翠竹,陈金鸾,郝会娜,等.人参滴丸的制备及功能成分人参皂苷 Re 的含量测定[J].人参研究,2012,24(2):6-8.
- [18] 吉国辉,李勇,朱家校,等.参芎滴丸制备工艺及有效成分含量测定方法的研究[J].广东药学院学报,2014,30(4):395-398.

## 关于《医药导报》加入 中国临床试验注册与发表协作网的启事

为推动我国临床试验注册制度,提高临床研究整体水平和医学研究社会公信度,2006年4月16-17日,由国内48家医药学期刊与中国临床试验注册中心(Chinese clinical trial registration, ChiCTR)、卫生部中国循证医学中心、Chinese Cochrane Center、循证医学教育部网上合作中心在第四届亚太地区循证医学研讨会期间联合发起成立中国临床试验注册与发表协作网(Chinese clinical trial registration and publication collaboration, ChiCTRPC),随后创办了医学期刊编辑与发表伦理网(网址:www.mjpe.net)。ChiCTRPC宣布:从2007年1月1日起,ChiCTRPC成员期刊根据各自情况分步实施优先发表、直到只发表具有全球唯一注册号的临床试验报告。

为了履行医学期刊的道德和伦理责任,促进临床试验信息的透明化,从2013年起,《医药导报》加入了ChiCTRPC。今后,凡在我刊发表临床试验报告,其临床试验必须经过医学伦理委员会审查,履行知情同意手续,签署知情同意书。我刊将优先发表在ChiCTR注册的临床试验报告,逐步过渡到只发表具有全球唯一注册号的临床试验报告。

《医药导报》编辑部