

· 药物制剂与药品质量控制 ·

三康胶囊制备工艺的研究^{*}

涂宏海¹, 贾正平², 盛杰², 张泉龙², 兰建国¹, 李瑛¹

(1. 新疆军区联勤部药品仪器检验所, 乌鲁木齐 830063; 2. 兰州军区兰州总医院药剂科, 730050)

摘要 **目的** 对三康胶囊的制备工艺进行研究。**方法** 以出膏率和指标成分的含量进行正交设计, 对三康胶囊的提取工艺进行优选; 通过剂型、物料形式、润湿剂、制粒条件的选择以及颗粒流动性、吸湿性、临界相对湿度、堆密度的考察, 优选制剂工艺。**结果** 确定三康胶囊的提取工艺为: 醇提部分提取两次, 第1次用10倍量70%乙醇回流提取2.0 h, 第2次用8倍量70%乙醇回流提取1.5 h; 水提部分用适量水浸泡1.0 h, 第1次用12倍量水回流提取1.5 h, 第2次加10倍量水回流提取1.0 h。制备工艺为按一定比例加入相对密度为1.35(60℃)的醇提物和相对密度1.13(60℃)的水提物、药材细粉, 混匀, 真空干燥, 粉碎, 过孔径0.18 mm(80目)筛, 用90%乙醇做润湿剂, 加适量淀粉制软材, 过孔径0.85 mm(20目)筛, 装0号胶囊。临界相对湿度44.2%, 堆密度为0.659 9 g·(cm³)⁻¹。**结论** 所选择的制备工艺合理, 稳定可行。

关键词 三康胶囊; 制备工艺; 正交设计

中图分类号 R286; R943

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)09-1190-06

Study on Preparation Process of Sankang Capsules

TU Hong-hai¹, JIA Zheng-ping², SHENG Jie², ZHANG Quan-long², LAN Jian-guo¹, LI Ying¹ (1. Institute of Drug & Instrument Test of Xinjiang Military Command, Urumqi 830063, China; 2. Department of Pharmacy, Lanzhou General Hospital of PLA, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT **Objective** To study the optimal preparation process of Sankang capsules. **Methods** The optimum extraction process of shengxue capsules was determined by the orthogonal design with paste-forming rate and contents of the special ingredients. The preparation process was optimized through the selection of formulation, materials, wetting agents and conditions for granulation, and investigation of flowability of particles, hygroscopicity, relative humidity and bulk density of the granules. **Results** The best extraction technology was as follows: the ethanol extraction was carried out twice, with 10 times volume of 70% ethanol for 2.0 h circumfluence reflux and 8 times of it for 1.5 h, respectively. The water extracted parts were soaked with some water for 1.0 h, refluxed with 12 times volume of water first for 1.5 h and 10 times water for 1.0 h later. The preparation technology was that mixed the ethanol extract with 1.13 relative density, water extract with 1.35 relative density and powder at a certain proportion, vacuumly dried, ground and passed through 80 mesh sieve, and formed soft materials by using 90% ethanol as wetting agent, then crushed through 20 mesh sieve and loaded into No. 0 capsules. The bulk density was 0.659 9 g·(cm³)⁻¹ and the critical relative humidity was 44.2%. **Conclusion** The preparation process is reasonable, stable and practicable.

KEY WORDS Sankang capsules; Preparation process; Orthogonal design

三康胶囊为国家发明专利(专利号:01115211.7), 药理实验研究表明, 本品具有抗缺氧、抗疲劳、抗辐射作用^[1-4]。根据中药组方原则及处方中药材的理化特性, 尽可能保留药味中有效成分, 提高药效, 同时减小服用剂量, 制成安全、高效、质量可控的胶囊剂。

笔者介绍该胶囊的制备工艺, 为生产提供实验数据。

1 仪器与材料

1.1 仪器 Waters 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); Lambda35 紫外-可见分光光度计(美国 PE 公司); METTLER AL204 型电子天平(瑞士梅特勒公司); METTLER AE163 型电子天平(瑞士梅特勒公司); 电热恒温水浴锅(北京科伟永兴仪器有限公司); KQ-250B 型超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司); HTN-0.3/2.0 提取罐(陕西三原宏达实业公司制造); HTN-3 真空浓缩锅(陕西三原宏达实业公司制造); KF-II 可倾搅拌式反应锅(江苏常熟中药制药机械总厂); CH10 槽型混合机(中外合资上海天祥健台制药机械有限公司); YK60 摇摆式颗粒剂(中外合资上海

收稿日期 2011-11-21 修回日期 2012-03-14

基金项目 * 全军医学科学技术研究“十一五”计划重大专项课题项目(06D005-5)

作者简介 涂宏海(1955-), 女, 安徽合肥人, 硕士生导师, 主任药师, 硕士, 研究方向: 生药学。电话: (0)13309482196, E-mail: tuhhai@263.net。

通讯作者 贾正平(1957-), 男, 山东忻州人, 博士生导师, 主任药师, 博士, 研究方向: 药理学。电话: 0931-8994652, E-mail: Jiazp166@sina.com。

天祥健台制药机械有限公司);M612A 灭菌干燥箱(常熟中药制药机械总厂);CFM-800 全自动胶囊充机(丹东市金丸集团有限公司);DPB210L 泡罩包装机(锦州欧仕包装机械有限公司)。

1.2 材料 黄芪甲苷对照品(中国食品药品检验研究院,批号:0781-200311);D-无水葡萄糖(批号:110833-200302);淀粉(安徽山河药用辅料有限公司)。

2 提取工艺的筛选

2.1 醇提部分

2.1.1 醇提次数的确定 按处方量称取黄芪、丹参等中药,粉碎,加入 10 倍量 70% 乙醇回流提取 3 次,每次 2 h,分别收集每次提取液,回收乙醇,浓缩,测定醇提浸膏得率^[5-8],结果以同样条件提取 3 次,其浸膏得率为 29.1%,其中第 1 次占 59.1%,第 2 次占 35.1%,第 3 次占 5.8%。考虑到第 3 次提取量不大,为方便操作,减少能耗,从工厂的生产效益出发,采用醇提 2 次工艺。

2.1.2 正交实验因素水平的选择 根据预实验和文献报道,采用正交实验设计优选提取工艺,选取乙醇浓度、乙醇用量和提取时间为考察因素,每个因素选择 3 个水平,按 L₉(3⁴) 正交实验表安排实验,以出膏率和黄芪甲苷含量为考察指标。因素水平表见表 1。

表 1 因素水平表

Tab.1 Factors and levels

| 水平 | 乙醇浓度 (A)/% | 溶媒用量 (B)/倍 | 提取时间 (C)/h |
|----|---------------|---------------|---------------|
| 1 | 90 | 10,8 | 2.0,1.5 |
| 2 | 70 | 8,6 | 1.5,1.0 |
| 3 | 50 | 6,6 | 1.0,1.0 |

2.1.3 正交实验的方法与结果 按处方量称取黄芪、丹参等中药,粉碎,按 L₉(3⁴) 正交实验表安排的方案提取,测定浸膏得率及黄芪甲苷的提取率。结果见表 2,方差分析见表 3,4。

由实验结果可以知,对于黄芪甲苷的含量而言,B(溶媒用量)、A(乙醇浓度)、C(提取时间)3 个因素的影响依次减小;对于乙醇浸出物而言,A(乙醇浓度)、B(溶媒用量)、C(提取时间)3 个因素的影响依次减小。兼顾出膏率和黄芪甲苷两个控制指标,C(提取时间)两者优化结果一致取 1 水平(2.0,1.5 h);B(溶媒用量)两者优化结果不一致,取 1 水平(10,8 倍量),用最大量的溶媒用量可以保证有效成分提取完全,而且 B 对出膏率有显著性影响但是对黄芪甲苷含量无显著性影响,所以主要

兼顾出膏率的影响取 1 水平;A(乙醇浓度)两者优化结果不一致,由统计结果表 3 可以看出,乙醇浓度越高,黄芪甲苷含量越高,但是出膏率越低,乙醇浓度太低时虽然出膏率较高,但是是一些无效成分提取出来的也越多,相应的给药剂量也越大,所以这里取 2 水平(70% 乙醇),这个时候出膏率和黄芪甲苷两个指标都处于中间水平。最后的工艺参数定位 A₂B₁C₁。

表 2 正交实验设计与结果

Tab.2 Orthogonal experimental design and results

| 实验号 | 因素 | | | 黄芪甲苷含量 | 出膏率 |
|----------------|--------|--------|--------|--------|-------|
| | A | B | C | % | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 0.094 | 23.13 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 0.093 | 20.18 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 0.089 | 18.15 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 0.076 | 25.47 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 0.075 | 24.34 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 0.113 | 22.83 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 0.087 | 28.69 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 0.069 | 28.12 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 0.082 | 25.77 |
| H ₁ | 276.00 | 257.00 | 276.00 | | |
| H ₂ | 264.00 | 237.00 | 251.00 | | |
| H ₃ | 238.00 | 284.00 | 251.00 | | |
| R | 38.00 | 47.00 | 25.00 | | |
| C ₁ | 61.46 | 77.29 | 74.07 | | |
| C ₂ | 72.64 | 72.64 | 71.43 | | |
| C ₃ | 82.58 | 66.76 | 71.18 | | |
| R | 21.12 | 10.54 | 2.89 | | |

表 3 黄芪甲苷含量方差分析结果

Tab.3 The results of variance analysis of astragalus content

| 方差来源 | SS | ν | MS | F | P 值 |
|------|-----------|---|--------|------|-------|
| A | 251.555 6 | 2 | 125.78 | 0.41 | >0.05 |
| B | 370.888 9 | 2 | 185.44 | 0.60 | >0.05 |
| C | 138.888 9 | 2 | 69.44 | 0.23 | >0.05 |
| 误差 | 614.888 9 | 2 | 307.44 | | |

$F_{0.05(2,2)} = 19.00, F_{0.01(2,2)} = 99.00$

为便于直观分析数据,在统计数据时做了一些合理的处理,黄芪苷含量均乘以 1 000,处理到同一个数量级。

2.1.4 最佳工艺验证 按处方量称取药材,按照最优水平组合 A₂B₁C₁,即用 10 倍量 70% 乙醇回流提取 2.0 h,过滤,药渣再用 8 倍量 70% 乙醇回流提取 1.5 h,合并滤液,回收乙醇,浓缩,真空干燥,平均出膏

率为 $(26.37\pm0.55)\%$ ($n=3$), 黄芪甲苷含量平均为 $(0.10\pm0.01)\%$ ($n=3$)。

表 4 乙醇提取出膏率方差分析结果
Tab.4 Variance analysis of the extract rate of ethanol extraction

| 方差来源 | SS | ν | MS | F | P 值 |
|------|----------|-------|-------|--------|-------|
| A | 74.415 7 | 2 | 37.21 | 146.52 | <0.01 |
| B | 18.586 8 | 2 | 9.29 | 36.60 | <0.05 |
| C | 1.714 0 | 2 | 0.86 | 3.37 | >0.05 |
| 误差 | 0.507 9 | 2 | 0.25 | | |

$F_{0.05(2,2)} = 19.00, F_{0.01(2,2)} = 99.00$

2.1.5 黄芪甲苷含量测定的测定 色谱柱:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,色谱柱选用大连伊利特 C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm 5 μm);流动相:乙腈-水(38:62~36:64);蒸发光散射检测器;柱温:室温;流速:1.0 mL·min⁻¹ [9]。

样品溶液制备:称取约 4 g,精密称定,加甲醇 40 mL,加热回流 2 h,过滤,滤渣用甲醇洗 2 次,每次 10 mL,合并甲醇液,蒸干,残渣加水 20 mL 微热使溶解,用水饱和正丁醇提取 4 次,每次 40 mL,合并正丁醇液,用氨试液充分洗涤 2 次,每次 40 mL,弃去氨液,正丁醇液蒸干,残渣用甲醇溶解并转移至 5 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得。

对照品溶液的制备:称取黄芪甲苷对照品,加甲醇溶解制成 0.3 mg·mL⁻¹ 的溶液,即得。

测定方法:精密吸对照品 10 和 20 μL、样品溶液 5 μL 进样,注入液相色谱仪,测定,以外标两点法对数方程计算,即得。

2.2 水提部分

2.2.1 水提次数的确定 按处方量称取生地、仙鹤草等中药,粉碎,合并乙醇提取药渣加入 10 倍量水回流提取 3 次,每次 2 h,分别收集每次提取液,浓缩,测定水提浸膏得率。

结果以同样条件提取 3 次,其浸膏得率为 15.9%,其中第 1 次占 66.0%,第 2 次占 27.7%,第 3 次占 6.3%。考虑到第 3 次提取量不大,为方便操作,减少能耗,从工厂的生产效益出发,采用水提 2 次工艺。

2.2.2 正交实验因素水平的选择 根据预实验和文献报道,采用正交实验设计优选提取工艺,选取浸泡时间、加水量和提取时间 3 个因素为考察因素,每个因素选择 3 个水平,按 L₉(3⁴) 正交实验表安排实验,以出膏率和总多糖含量为考察指标。因素水平表见表 5。

| 表 5 因素水平表 Tab.5 Factors and levels | | | |
|---------------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| 水平 | 加水量 (A)/倍 | 浸泡时间 (B)/h | 提取时间 (C)/h |
| 1 | 12,10 | 0.5 | 2.0,1.5 |
| 2 | 10,8 | 1.0 | 1.5,1.5 |
| 3 | 8,6 | 2.0 | 1.5,1.0 |

2.2.3 正交实验的方法与结果 按处方量称取生地、仙鹤草等中药,粉碎,按 L₉(3⁴) 正交实验表安排的方案加入适量水浸泡一定时间,合并醇提部分的药渣,加入适量水回流提取两次,过滤,合并滤液,浓缩,真空干燥 24 h。测定浸膏得率及总多糖含量。测定结果见表 6,方差分析见表 7,8。

表 6 正交实验设计与结果
Tab.6 Orthogonal experimental design and results

| 实验号 | 因素 | | | 总多糖含量 | 出膏率 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | A | B | C | % | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 9.6 | 13.36 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 10.1 | 14.91 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 7.7 | 15.27 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 10.3 | 11.97 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 12.1 | 12.64 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 9.0 | 12.85 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 10.5 | 11.45 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 8.8 | 10.58 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 9.5 | 11.77 |
| Z ₁ | 27.40 | 30.40 | 27.40 | | |
| Z ₂ | 31.40 | 31.00 | 29.90 | | |
| Z ₃ | 28.80 | 26.20 | 30.3 | | |
| R | 4.0 | 4.80 | 2.90 | | |
| C ₁ | 43.55 | 36.78 | 36.79 | | |
| C ₂ | 37.45 | 38.13 | 38.65 | | |
| C ₃ | 33.80 | 39.89 | 39.37 | | |
| R | 9.74 | 3.11 | 2.58 | | |

表 7 总多糖含量方差分析结果
Tab.7 The results of variance analysis of total polysaccharide content

| 方差来源 | SS | ν | MS | F | P 值 |
|------|---------|-------|------|------|-------|
| A | 2.746 7 | 2 | 1.37 | 0.83 | >0.05 |
| B | 4.560 0 | 2 | 2.28 | 1.38 | >0.05 |
| C | 1.646 7 | 2 | 0.82 | 0.50 | >0.05 |
| 误差 | 3.306 7 | 2 | 1.65 | | |

$F_{0.05(2,2)} = 19.00$

由实验结果可知,对于总多糖含量而言,B(浸泡

时间)、A(加水量)、C(提取时间)3 个因素的影响依次减小;对于水浸出物而言,A(加水量)、B(浸泡时间)、C(提取时间)3 个因素的影响依次减小。兼顾出膏率和总多糖含量两个控制指标,C(提取时间)两者优化结果一致取 3 水平(1.5,1.0 h);B(浸泡时间)两者优化结果不一致,取 2 水平(1.0 h),用适当的时间浸泡可以在保证有效成分提取完全的基础上减少提取时间,缩短生产周期,提高工作效率,并相应减少遇热不稳定的有效成分的失活,而且 2 水平对出膏率和总多糖含量的影响与 3 水平很接近,所以取 2 水平;A(加水量)两者优化结果不一致,由统计结果表 8 可以看出,对于总多糖含量,1,2,3 水平之间结果很接近,分别为 27.40% ,31.40% ,28.80% ,但是对于出膏率来说,1,2,3 水平之间有显著性差异,结果分别为 43.55% ,37.45% ,33.80% ,所以取 1 水平。最后的工艺参数定位 A₁B₂C₃。

表 8 水提出膏率方差分析结果
Tab.8 Variance analysis of the extract rate of water extraction

| 方差来源 | SS | <i>ν</i> | MS | <i>F</i> | <i>P</i> 值 |
|------|----------|----------|------|----------|------------|
| A | 16.156 6 | 2 | 8.08 | 36.49 | <0.05 |
| B | 1.618 5 | 2 | 0.81 | 3.66 | >0.05 |
| C | 1.180 4 | 2 | 0.59 | 2.67 | >0.05 |
| 误差 | 0.442 8 | 2 | 0.22 | | |

$F_{0.05(2,2)} = 19.00, F_{0.01(2,2)} = 99.00$

2.2.4 最佳工艺验证 按处方量称取药材,按照最优水平组合 A₁B₂C₃,即用适量水浸泡 1.0 h,用 12 倍量水回流提取 1.5 h,过滤,药渣再加 10 倍量水回流提取 1.0 h,合并滤液,浓缩,真空干燥,平均出膏率为 (14.47±1.10)% (*n* = 3)。总多糖的平均含量为 (10.70±0.56)% (*n* = 3)。

2.2.5 总多糖的测定 对照品溶液的制备:精密称取在 105 ℃干燥至恒重,D-无水葡萄糖对照品 0.03 g 置 50 mL 量瓶,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得^[10]。

标准曲线的制备:精密吸取对照品溶液 0.5,1.0,1.5,2.0,2.5 与 3.0 mL,分别置 50 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀。精密量取上述溶液 2 mL,置具塞试管中,分别加入 4% 苯酚溶液 1 mL,混匀,迅速加入硫酸 7.0 mL,摇匀,于 40 ℃水浴中保温 30 min,取出,置冰水浴中 5 min,取出,以相应试剂为空白,按紫外-可见分光光度法,在 490 nm 波长处测定吸光度。以吸光度为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线。

样品测定:取供试品约 0.5 g,精密称定,置 50 mL

量瓶中,加水适量,超声处理 15 min 溶解,放冷,加水至刻度。取上清液 1 mL,加乙醇 9 mL 离心 (1 500 r · min⁻¹) 10 min,取沉淀加水溶解,置 50 mL 量瓶中,并稀释至刻度,精密量取 2 mL,置具塞试管中,加入 4% 苯酚溶液 1 mL,混匀,迅速加入硫酸 7.0 mL,摇匀,于 40 ℃水浴中保温 30 min,取出,置冰水浴中 5 min,取出,以相应试剂为空白,按紫外-可见分光光度法,在 490 nm 波长处测定吸光度。根据标准曲线方程计算出供试品溶液中无水葡萄糖的含量。

2.3 出粉率考察 分别按处方量称取阿胶、人参等药材,粉碎,过孔径 0.15 mm (100 目)药筛,实验 3 次。实验结果各药材经粉碎后出粉率均>90%,符合要求。制剂中可用净粉投料。

3 制剂工艺的筛选

3.1 剂型的选择 在固体制剂中片剂崩解时间较长,生物利用度低;散剂、颗粒剂不易掩盖中药的不良口味而且容易吸潮,不易保存;胶囊剂生物利用度较高,而且大工业化程度较高,易于保存,患者乐于接受,故选择胶囊剂。

3.2 物料形式的选择 人参、鹿茸等属于贵重药材,采用直接粉碎的形式加入,可以避免损失,也可以充当一部分稀释剂,减少辅料的用量,减少给药剂量;由于两部分提取物,分别干燥后粉碎,再与原粉混合制粒后的外观性状的颜色不均匀,且由于干燥过程时间较长,为了缩短操作时间,简化工艺,决定不采用膏粉加入,以流浸膏形式入药,与药材细粉搅拌均匀后真空干燥。

3.3 润湿剂的选择 由于醇提部分和水提部分的流浸膏都有一定黏性,所以考虑加入淀粉与润湿剂制做软材、制粒;选择水、70% 乙醇、90% 乙醇做润湿剂,实验过程中发现用水制软材时黏性太大,有大量团块出现,制软材困难;70% 乙醇制软材时黏性也较大,虽然较水有所改善,但制软材仍很困难,欲制成适宜的软材需加入大量的辅料,而且制得的颗粒疏松,干燥时间较长;最终以 90% 乙醇的条件下制软材较容易,而且干燥时间短,故选择用 90% 乙醇作为润湿剂。

3.4 制粒工艺条件的选择 按一定比例加入相对密度为 1.35 (60 ℃)的醇提物和相对密度 1.13 (60 ℃)的水提物、药材细粉,混匀,真空干燥,粉碎,过孔径 0.18 mm (80 目)药筛,用 90% 乙醇做润湿剂,加适量淀粉制软材,过孔径 0.85 mm (20 目)药筛制粒。

3.5 颗粒流动性考察 颗粒在胶囊填充过程中的流动性直接影响着其装量和含量,因此,对其流动性进行考察,流动性常用休止角表示。结果见表 9。

表9 休止角的测定

Tab.9 The determination of the angle of repose

| 序号 | R | H | tgθ | θ | 平均 |
|----|-----|-----|---------|------|------|
| | cm | | | | |
| 1 | 3.9 | 2.5 | 0.641 0 | 32.7 | 32.0 |
| 2 | 4.0 | 2.5 | 0.625 0 | 32.0 | |
| 3 | 4.1 | 2.5 | 0.609 8 | 31.4 | |

3.6 颗粒吸湿性考察 中药浸膏大多都有吸湿性,吸湿性浸膏会吸湿变软,结块,严重影响产品质量和储存期,因此,对其吸湿性进行考察。吸湿性用吸湿百分率表示。

将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入25℃恒温干燥箱中24 h,此时干燥器内相对湿度75%,在表面皿中放入精密称重的颗粒,恒温保存,分别于6,12,18,24,48,72 h取出,精密称质量,计算得其吸湿百分率,分别为2.12%,3.58%,4.76%,6.37%,7.70%,8.35%。

3.7 颗粒临界相对湿度的测定 将干燥的颗粒放入以恒重的表面皿中,精密称质量,分别放置于下表中所列的盛有7种不同浓度硫酸或不同盐的饱和溶液的玻璃干燥器中,于25℃恒温保存72 h取出,精密称重,计算其吸湿百分率^[11]。以相对湿度为纵坐标,吸湿百分率为横坐标,用线性回归进行拟合,求得临界相对湿度为44.2%。结果见表10。

表10 颗粒临界相对湿度

Tab.10 Critical relative humidity of particle %

| 项目 | 临界相对湿度 | 吸湿百分率 |
|--------|--------|-------|
| 54% 硫酸 | 29.55 | -2.28 |
| 48% 硫酸 | 40.52 | -1.25 |
| 44% 硫酸 | 48.52 | -0.61 |
| 溴化钠 | 57.70 | 5.15 |
| 氯化钠 | 75.28 | 8.35 |
| 氯化钾 | 84.26 | 13.55 |
| 硝酸钾 | 92.48 | 18.07 |

临界相对湿度为在44.2%。在颗粒贮存和装胶囊的生产车间应控制相对湿度<44.2%,以防止颗粒吸潮,影响其稳定性和后续的生产过程。

3.8 颗粒堆密度的测定 将一定量的颗粒装在量筒中,固定的振动条件下测量其体积和质量,求得堆密度。结果表明颗粒的堆密度为0.659 9 g·(cm³)⁻¹(n=3)。

3.9 空胶囊号码的选择 按药物剂量所占容积选用最小的空胶囊,每粒0.4 g,用0号和1号胶囊试装,确定选择0号胶囊。

3.10 3批中试技术数据 根据上述正交实验优选研究结果,将原处方量扩大10倍投料进行中试,3批投料量均为10.02 kg,3批样品的醇浸膏收率依次为40.9%,43.6%,42.8%;水浸膏总收率依次为35.1%,36.0%,38.4%;成品收率分别为97.5%,100.6%,101.1%。表明本工艺重复性好,简便、易行,从而为工业化连续生产提供了依据。3批样品批号为20061021,20061022,20061023,按质量标准草案对样品进行全检,结果表明该工艺生产的制剂质量均一,工艺稳定。

中试实验委托兰州和盛堂制药有限公司生产,3批中试均按标准处方量10倍投料,理论产量为30 000粒(每粒质量0.4 g)。

4 讨论

醇提及水提部分的正交实验中,由于两个考察指标优化结果不一致,在一个工艺中要同时兼顾出膏率和指标成分的含量两个指标,所以在确定工艺参数时候根据统计分析采取折中方法,优选提取工艺。

为保证中试样品质量,3批样品所用黄芪原药材质量上乘,含量达到《中华人民共和国药典》合格黄芪药材含量限度的2~3倍,因此中试样品的黄芪甲苷含量较高,若以样品实测值制定含量限度,会造成以合格的黄芪原料投料而成品含量不一定合格的情况。考虑可在将来生产实践中积累数据后进一步修改含量限度。

临界相对湿度反映了药物的吸湿情况,同时可以根据它确定生产时的环境湿度。由实验结果可知,颗粒贮存和装胶囊的生产车间应控制相对湿度<44.2%,防止颗粒吸潮。

参考文献

[1] 涂宏海,张汝学,贾正平,等.三康胶囊对减压缺氧小鼠心肌和脑组织的保护作用[J].解放军药学报,2008,24(4):323-326.

[2] 涂宏海,张汝学,贾正平.三康胶囊抗疲劳作用与糖代谢的关系[J].中国疗养医学,2008,17(1):50-53.

[3] 涂宏海,谢艳华,王四旺,等.三康胶囊对放射性损伤小鼠造血功能的影响[J].中药材,2011,34(5):772-776.

[4] 王伟,李彬,张芳,等.三康胶囊对高原移居青年PWC170的影响[J].中国应用生理学杂志,2008,24(1):76-80.

[5] 俞金,崔佰吉,张秀荣,等.正交实验法优化五味子醇溶性有效成分的提取分离工艺[J].医药导报,2010,29(9):1192-1194.

[6] 张金龙,夏培元.复方地龙胶囊浸膏粉制备工艺的研究[J].浙江中医学院学报,2002,26(1):65-67.

[7] 文红梅,李伟.止眩颗粒剂的提取工艺研究[J].中草药,2003,34(6):508-510.

[8] 李杜军,刘明生,张鹏威,等.天杞颗粒的制备工艺[J].

- 医药导报, 2011, 31(4): 505-507.
- [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, 2010: 58, 212.
- [10] 陆彬. 中药颗粒剂处方组成的探讨[J]. 华西药学杂志, 1995, 10(4): 229-233.
- [11] 殷恭宽. 物理学[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 453-454.
- DOI 10.3870/yydb.2012.09.029

镰形棘豆黄酮类成分提取工艺与体外抗氧化活性研究

李茂星, 尉丽力, 邱建国, 张泉龙, 邱宜农

(兰州军区兰州总医院全军高原环境损伤防治重点实验室, 730050)

摘要 目的 用正交实验法对镰形棘豆提取工艺进行优化, 体外实验评价镰形棘豆总黄酮提取物的抗氧化活性。方法 以镰形棘豆总黄酮的提取率和出膏率为评价指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交实验设计法, 优化镰形棘豆水提取工艺。选择清除羟自由基的 Fenton 法、清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基法及还原能力, 检测镰形棘豆总黄酮的体外抗氧化能力。结果 镰形棘豆最佳水提取工艺为用药材 10 倍量体积的水, 80 ℃ 热回流提取 3 次, 每次 1.0 h。该水提取物中总黄酮含量达到 $(72.92 \pm 5.04) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。镰形棘豆总黄酮提取物对羟自由基、DPPH 自由基具有良好的清除能力, 达到 50% 清除率所需药物的浓度(EC_{50})分别为 $1.10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $262.57 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。结论 该工艺可以显著提高提取物中黄酮类成分的含量, 方法可靠, 简便易行。富集后的镰形棘豆总黄酮具有良好的抗氧化活性, 且活性与剂量呈正相关。

关键词 镰形棘豆; 正交实验; 抗氧化; 总黄酮

中图分类号 R282.71; R284

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)09-1195-05

Study on the Extraction Process and Antioxidant Activities of Total Flavonoids in *Oxytropis falcata* Bunge in vitro

LI Mao-xing, WEI Li-li, QIU Jian-guo, ZHANG Quan-long, QIU Yi-nong (Department of Pharmacy, Lanzhou General Hospital of PLA; Key laboratory of the Prevention and Cure for the Plateau Environment Damage, PLA, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT Objective To study the optimal extraction process through orthogonal test and evaluate the antioxidant activities of total flavonoids in *Oxytropis falcata* Bunge in vitro. **Methods** The optimum extraction process was established by the orthogonal design method, with extraction efficiency and paste-forming rate as assessment standards. The antioxidant activities of the total flavonoids extract were evaluated by Fenton assay, DPPH assay and reduction capability in vitro. **Results** The optimum extraction process was conducting thermal reflux 1 h at 80 ℃ for three times with 10 times volume of water. The total flavonoids of *Oxytropis falcata* Bunge extracts was $(72.92 \pm 5.04) \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. The flavonoids extract of *Oxytropis falcata* Bunge strongly eliminated hydroxyl radical, DPPH free radical, with EC_{50} as $1.10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $262.57 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively.

Conclusion This process significantly increases total flavonoids in extracts and the method is reliable and simple. The flavonoids extract exhibits a strong antioxidant activity in vitro in a dose-dependent manner.

KEY WORDS *Oxytropis falcata* Bunge; Orthogonal design; Antioxidant activity; Total flavonoids

镰形棘豆(*Oxytropis falcata* Bunge)为豆科棘豆属植物的干燥全草, 具有清热解毒、生肌镇痛的作用, 用于治疗流行性感、扁桃体炎、痢疾、便血、刀伤等。该药广泛分布于我国青藏高原, 是我国藏族常用藏药之

一, 有“草药之王”的美称^[1-2]。本课题组前期建立了从镰形棘豆水提取物中提取总黄酮的大孔吸附树脂富集工艺, 并获得国家发明专利^[3]。细胞及大鼠体内实验表明, 棘豆黄酮类成分具有很好的急性紫外线损伤保护作用^[4-5]。经 SPF-290 型防晒系数分析仪测定, 镰形棘豆防晒乳膏剂防晒系数达到 7.95^[6]。因此, 提高黄酮类成分的提取率对于进一步的新药研究与开发具有十分重要的意义。笔者以镰形棘豆水提取物中总黄酮的含量为主要考察指标, 结合水提取物的出膏率, 采用 $L_9(3^4)$ 正交实验设计法, 优化镰形棘豆提取工艺。同时采用已有专利技术富集总黄酮类成分, 利用

收稿日期 2012-02-29 修回日期 2012-04-08

基金项目 * 甘肃省科技攻关项目(1011FKDA131); 全军医药卫生“十一五”课题面上项目(06MB100); 南京军区医药卫生科研课题(06MA-95)

作者简介 李茂星(1973-), 男, 江苏江都人, 副主任药师, 博士, 研究方向为天然药物化学和中药新药研究与开发。电话: 0931-8994676, E-mail: limaox2005@yahoo.com.cn。