

筋菜胶囊的成型工艺考察

江森¹, 何燕², 李冬利², 张元², 王真史², 张焜^{1,2*}, 杜志云²

(1. 五邑大学化学与环境工程学院, 广东 江门 529020; 2. 广东工业大学轻工化工学院, 广州 510006)

[摘要] 目的: 优选筋菜胶囊的成型工艺条件。方法: 以吸湿性、临界相对湿度(CRH)、休止角、堆密度等为指标, 筛选筋菜胶囊处方, 采用 ABTS 和 DPPH 考察筋菜胶囊的清除自由基能力。结果: 选用二氧化硅、磷酸氢钙、 β -环糊精(β -CD)与预分散浸膏复配作为胶囊芯材, 最佳处方二氧化硅-磷酸氢钙- β -CD-预分散浸膏质量比 1:1:1:1, CRH 81.40%。筋菜胶囊内容物对 ABTS 和 DPPH 自由基的 IC_{50} 分别为 2.3, 4.9 $g \cdot L^{-1}$ 。结论: 制备的筋菜胶囊质量稳定, 具有较高的抗氧化活性且呈量效关系。

[关键词] 筋菜胶囊; 陈皮; 吸湿性; 临界相对湿度; 抗氧化活性; 量效关系

[中图分类号] R283.6; R914.2; R944.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0012-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130012

Investigation of Molding Process of Lecai Capsules

JIANG Sen¹, HE Yan², LI Dong-li², ZHANG Yuan², WANG Zhen-shi², ZHANG Kun^{1,2*}, DU Zhi-yun²

(1. School of Chemical and Environmental Engineering, Wuyi University, Jiangmen 529020, China;

2. Faculty of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize molding process of Lecai capsules. **Method:** Taking hygroscopicity, critical relative humidity (CRH), angle of repose and bulk density as index to screen the best prescription, antioxidant activity for radical scavenging capacity was determined by DPPH and ABTS. **Result:** Selection of silica, calcium hydrogen phosphate, β -cyclodextrin (β -CD) and dispersing extract as wall material of Lecai capsules, optimum prescription was silica: calcium hydrogen phosphate- β -CD-dispersing extract 1:1:1:1, CRH 81.40%. IC_{50} of Lecai capsules on ABTS and DPPH were 2.3 and 4.9 $g \cdot L^{-1}$, respectively. **Conclusion:** Lecai capsules had stable quality and high antioxidant activity with a dose-effect relationship.

[Key words] Lecai capsules; Citri Reticulatae Pericarpium; hygroscopicity; critical relative humidity; antioxidant activity; dose-effect relationship

筋菜又称白筋、鹅掌筋、三叶五加等, 味苦、辛, 性凉, 具有清热解毒、祛风利湿、舒筋活血、止咳平喘之功效, 民间一直作为鲜食蔬菜和保健药材食用^[1-2]。其药效成分包括黄酮、皂苷、香豆素、多糖、强心苷等, 以黄酮类成分含量较高。现代研究证实

筋菜具有抗菌、消炎、抗肿瘤、清热解毒等生物活性, 属于急性无毒植物^[3]。前期研究显示筋菜和陈皮配伍时活性较好, 具有抗炎、抗菌、抗氧化等功效。

筋菜胶囊是根据中医药理论组方并经现代工艺提取的全浸膏粉末制成的中药复方制剂, 但前期研究发现该浸膏粉吸湿性大, 吸湿后外观变黑, 易于结块液化, 且流动性差, 给生产和储存带来困难。故本实验以临界相对湿度、吸湿曲线、休止角、堆密度等为指标, 通过单因素试验筛选筋菜胶囊的成型工艺, 考察其体外抗氧化活性, 为该制剂的临床开发提供参考。

[收稿日期] 20140118(003)

[基金项目] 广东省科技计划项目(20120203); 广东省教育厅创新重点项目(2012CXZD0030)

[第一作者] 江森, 在读硕士, 从事天然产物研究, Tel: 13672883257, E-mail: 819347311@qq.com

[通讯作者] * 张焜, 博士, 教授, 从事化学化工研究, Tel: 0750-3296113, E-mail: kzhang@gdut.edu.cn

1 材料

KDC-40 型低速离心机(上海恒科学仪器有限公司), ML203E 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司), BCD-694WADV 型冰箱(青岛海尔股份有限公司), UV-2450 型紫外分光光度计(日本岛津)。筋菜、陈皮分别购自广东江门恩平和新会, 经中国科学院华南植物园叶华谷研究员鉴定为五加科植物筋菜 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr. 的叶片, 芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 的干燥成熟果皮; 麦芽糊精, 甘露醇(100SD, 200SD), β -环糊精(β -CD), 部分预胶化淀粉均购自法国罗盖特公司, 羧甲基淀粉钠、抗坏血酸(国药集团化学试剂有限公司), 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 浸提液的制备 称取一定量新鲜干筋菜洗净后沥干, 与洗净并已处理^[4]好的陈皮按设计的不同比例混合, 分别装于圆底烧瓶中, 加入 12 倍量 75% 乙醇于 80 °C 浸泡 1 h, 放入加热套中, 浸提 2 h, 用 3 层纱布过滤, 重复 2 次, 合并浸提液, 减压浓缩至一定体积, 于 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 去渣取上清液, 即得。

2.2 原料配比考察 根据 2010 年版《中国药典》可知, 陈皮日服量 3~10 g^[5], 《食物本草》中筋菜日服鲜用 1~2 两, 干用 5 钱~1 两。结合胶囊配方中筋菜用量考虑, 控制筋菜日服最大量 10 g, 以浸膏中总黄酮和总多酚提取量为目标值, 考察陈皮与筋菜的配比^[6], 结果见表 1, 表明筋菜-陈皮(5:1)为最佳配方。

表 1 筋菜胶囊中原料配方考察

筋菜-陈皮	总黄酮/mg·g ⁻¹	总多酚/μg·g ⁻¹
3:1	3.14	54.46
5:1	3.19	58.25
8:1	3.09	49.54
10:1	3.05	45.78
14:1	2.45	41.88

2.3 辅料筛选

2.3.1 吸湿性考察 为达到服用量小、颗粒吸湿性低、贮存稳定性高的要求, 需对辅料用量进行考察。设定日服用剂量为生药量 10 g, 即浸膏 1.8 g。0 号胶囊每粒平均可装浸膏粉 0.60 g, 按每日服 12 粒, 每粒含浸膏 0.15 g 计算, 每粒胶囊还可装辅料 0.45 g, 即辅料-浸膏(3:1)。分别采用 8 种辅料对筋菜醇提浸膏进行分散^[7], 干燥, 粉碎, 得中间体。

在已干燥至恒重的称量瓶中平铺厚约 2 mm 的药粉, 精密称定质量, 置于盛有 KNO₃ 饱和溶液的玻璃干燥器中, 相对湿度(RH)93.58%, 于 25 °C 恒温放置 72 h, 定时精密称重, 计算吸湿率, 结果见图 1 和表 2。表明二氧化硅和磷酸氢钙能较好地改善浸膏吸湿性, 可作为复配辅料选择; 甘露醇 100SD, β -CD, 甘露醇 200SD 和部分预胶化淀粉对浸膏吸湿性亦有一定改善作用, 而麦芽糊精、羧甲基淀粉钠对浸膏吸湿性基本无改善。

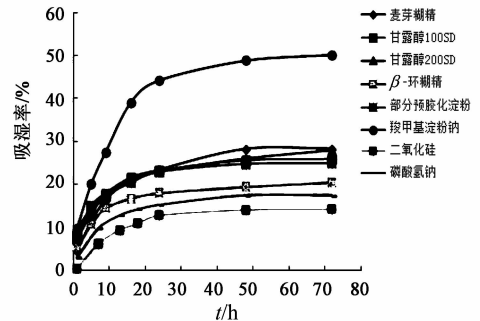


图 1 不同处方筋菜胶囊 72 h 内吸湿曲线

表 2 不同处方筋菜胶囊的物理参数测定

No.	辅料	72 h 吸 湿率/%	CRH /%	休止角 /°	堆密度 /g·mL ⁻¹
1	麦芽糊精	28.28	74.50	36.03	0.67
2	甘露醇 100SD	25.85	75.50	30.29	0.57
3	甘露醇 200SD	27.96	74.10	24.98	0.68
4	β -CD	20.44	76.40	25.15	0.60
5	部分预胶化淀粉	24.92	73.50	23.11	0.49
6	羧甲基淀粉钠	50.17	73.80	27.73	0.69
7	二氧化硅	14.23	78.80	26.57	0.63
8	磷酸氢钙	17.41	77.60	28.42	0.67

2.3.2 临界相对湿度(CRH)的测定^[8] 将不同饱和盐溶液分别置于玻璃干燥器底部, 于 25 °C 恒温放置 48 h, 以达到内部湿度平衡, 构成不同相对湿度环境。将药粉约 1 g 平铺于已干燥至恒重的称量瓶中, 厚约 2 mm, 精密称定质量, 移至不同饱和盐溶液的玻璃干燥器中, 于 25 °C 吸湿至恒重, 精密称定质量, 计算吸湿率, 测定 RH, 以吸湿率为纵坐标, RH 为横坐标, 绘制吸湿曲线, 见图 2, 计算 CRH, 见表 2。结果显示当 RH 在 75.0% 时, 8 种辅料颗粒的吸湿率明显增加, 为减少生产过程中环境水分对颗粒性质及稳定性等的影响, 选用 CRH 较高的辅料。

2.3.3 休止角的测定 采用固定漏斗法。将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸高度 2 cm 处,

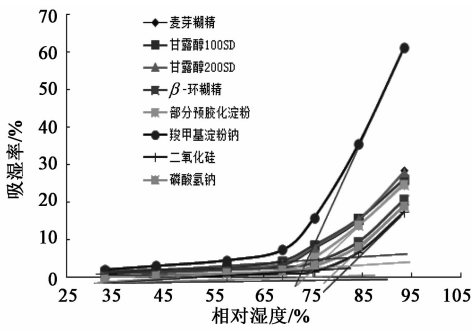


图 2 不同处方筋菜胶囊的吸湿平衡曲线

小心地将不同处方药粉分别沿漏斗壁倒入最上面的漏斗,直到最下面形成的药粉圆锥体尖端接触到最下面漏斗口为止,测定圆锥底部的直径,计算休止角 ($n=3$),见表 2。休止角 (α) 越小,说明摩擦力越小,流动性越好,一般认为 $\alpha \leq 30^\circ$ 时流动性好, $\alpha \leq 40^\circ$ 时可满足生产过程中流动性的需求。结果显示除处方 1,2 外,其他处方的 α 均 $< 30^\circ$,说明加入微晶辅料后,休止角有所改善,流动性增加,各处方颗粒均可满足生产要求。

2.3.4 堆密度的测定 堆密度越大,药粉中空隙越小,胶囊装量越大。将足量的样品过 60 目筛,以去

除存储时可能形成的大块,称取各处方样品约 5 g,置于 10 mL 量筒,小心铺平样品粉末,不要压实,读取体积,计算堆密度,见表 2,结果显示部分预胶化淀粉的胶囊装量较小,其余 7 种辅料的胶囊装量均较大,但均符合筋菜胶囊的生产要求。

2.4 辅料联用对吸湿性的影响 预试验证实在湿浸膏中加入二氧化硅、磷酸氢钙后,不但利于浸膏干燥,而且能改善浸膏吸湿性能。为同时满足胶囊装量和稳定性问题,采用二氧化硅、磷酸氢钙与其他质量较重的辅料联合使用,考察辅料联用对筋菜胶囊吸湿性的影响,结果见图 3 和表 3。

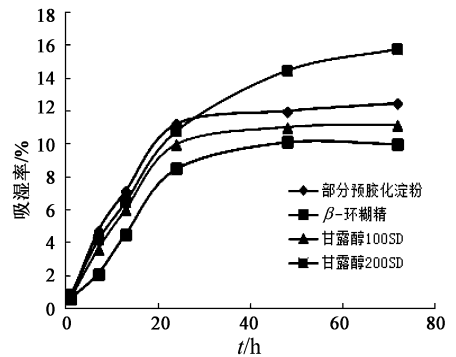


图 3 不同辅料联用筋菜胶囊的吸湿曲线

表 3 辅料配伍使用对筋菜胶囊质量的影响

No.	处方	装量 /g	浸膏粉 /g	72 h 吸湿率 /%	CRH /%
9	磷酸氢钙-二氧化硅-甘露醇 100SD-预分散膏粉	0.59	0.15	11.17	80.37
10	磷酸氢钙-二氧化硅-β-CD-预分散膏粉	0.60	0.15	9.99	81.40
11	磷酸氢钙-二氧化硅-甘露醇 200SD-预分散膏粉	0.60	0.15	15.75	76.95
12	磷酸氢钙-二氧化硅-预胶化淀粉-预分散膏粉	0.61	0.16	12.45	77.45

注:性状均无变化。

由图 3 可知,表明随着时间的延长,辅料联用的吸湿率均呈现先增大后稳定的趋势,在同一时刻,处方 10 的吸湿率明显比其他处方低,说明处方 10 更易成型。由表 3 可知,加入 3 种辅料后药粉抗湿性大有改善,处方 9,10 的 CRH 相差不大,较纯浸膏粉的 CRH 有所增加,且药粉吸湿后对胶囊外观几乎无影响,处方 10 为最优,即筋菜胶囊在生产中应控制环境的 $RH < 81\%$ 。

2.5 抗氧化活性考察

2.5.1 清除 ABTS 自由基能力的测定^[9] 称取 ABTS 0.038 4 g 置于 10 mL 量瓶中,加水溶解并定容;另取过硫酸钾 0.013 4 g 置于 10 mL 量瓶中,加水定容至刻度。将上述 2 种溶液混合,于室温黑暗

中静置 12 ~ 16 h,加无水乙醇稀释至于 734 nm 处吸光度 (A) 0.70 ± 0.02 。精密量取 ABTS 溶液 900 μL 与无水乙醇反应液 100 μL 混匀,于 30 $^\circ\text{C}$ 反应 6 min,作为空白对照组,于 734 nm 处测定,记为 A_0 。取一定体积的待测溶液与 ABTS 反应液 900 μL 混合,用无水乙醇补足至 1 mL,于相同条件下测定,记为 A_c 。依照上述方法重复 3 次,取平均值,按公式 $(1 - A_s/A_c) \times 100\%$ 计算 ABTS 的清除率。将胶囊内容物溶于 5 mL 乙醇中,配成胶囊质量浓度 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列溶液,以 10 $\text{g} \cdot 300\text{L}^{-1}$ 抗坏血酸 (V_c) 为阳性对照,结果见图 4,表明随着胶囊内容物质量浓度的增加,清除自由基的能力逐渐加强,ABTS 的颜色呈逐渐降

低的趋势, 胶囊内容物 $2.3 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 V_c $4.6 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 IC_{50} 相当, 说明蒟菜胶囊具有较强的抗氧化性能, 且呈量效关系。

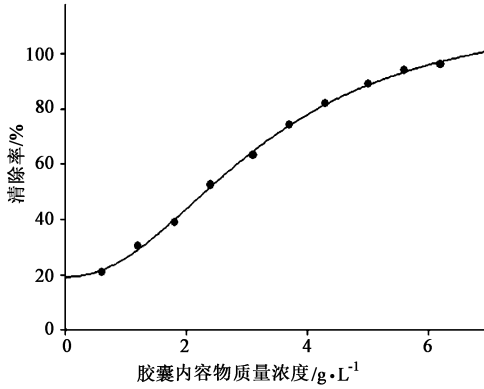


图4 蒟菜胶囊对 ABTS 自由基清除率与质量浓度的量效关系

2.5.2 清除 DPPH 自由基能力的测定 配制 $0.16 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 DPPH 溶液, 加甲醇溶解。将胶囊内容物溶于 5 mL 乙醇中, 配成 0.5, 1.2, 3.1, 4.6, 6.2, 7.8, 9.3, 10.8, 12.4, 14.0, 15.5 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列溶液, 取不同质量浓度的胶囊溶液 2 mL 和 DPPH 溶液 2 mL 混合摇匀, 室温黑暗放置 30 min, 用甲醇调零, 于 517 nm 处测定 $A_{\text{样品}}$; 精密量取水与 DPPH 溶液各 2 mL, 混合摇匀, 同法处理, 于 517 nm 处测定 $A_{\text{对}}$; 以甲醇 2 mL 代替 DPPH, 加入待测液 2 mL 中, 作为空白组, 摇匀, 于 517 nm 处测定 $A_{\text{空白}}$, 每个质量浓度平行 3 次, 取平均值。以 $10 \text{ g}\cdot 300 \text{ L}^{-1} V_c$ 作阳性对照, 依上述方法测定, 按 $[1 - (A_{\text{样}} - A_{\text{空白}}) / A_{\text{对}}] \times 100\%$ 计算清除率, 结果见图 5, 表明随着胶囊内容

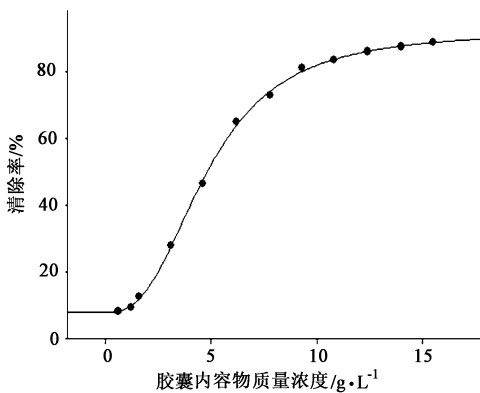


图5 蒟菜胶囊 DPPH 自由基清除率与质量浓度的量效关系

物质量浓度的增加, 清除自由基的能力逐渐加强, DPPH 的颜色呈逐渐降低的趋势, 胶囊内容物 $4.9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 V_c $6.3 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 IC_{50} 相当, 说明蒟菜胶囊具有较强的抗氧化性能且呈量效关系。

3 讨论

蒟菜胶囊极易吸潮且黏性很大, 采用传统的制粒方法很难制成合格产品, 且颗粒的成品率极低, 经预试验发现, 向浸膏中加入辅料混匀, 减压干燥制粒的效果较好。以蒟菜为主要原料, 经辅料调配, 确定蒟菜胶囊的最佳配方为磷酸氢钙-二氧化硅- β -CD-浸膏粉质量比 1:1:1:1, 从物理外观性状观察, 药粉吸湿后仍能保持固体状, 对胶囊的外观亦几乎无影响, 故蒟菜胶囊在生产过程中 RH 应控制 $< 81\%$, 宜严密防潮包装。

[参考文献]

- [1] 中国科学院植物研究所. 中国高等植物图鉴. 第 2 册 [M]. 北京: 科学出版社, 1985: 1037.
- [2] 梁明标, 吴青, 孙远明. 保健野蔬——蒟菜 [J]. 蔬菜, 2005(1): 38.
- [3] 林春华, 林伟君, 谭雪, 等. 野生蔬菜蒟菜品质及急性毒性试验研究 [J]. 现代食品科技, 2009, 25(2): 201.
- [4] 王卫东, 赵志鸿, 张小俊, 等. 陈皮提取物中黄酮类化合物及抗氧化的研究 [J]. 食品工业科技, 2007, 28(9): 98.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 177.
- [6] 向进乐, 李志西, 李欢, 等. 枳椇果梗不同极性多酚及抗氧化活性研究 [J]. 食品科学, 2011, 32(15): 25.
- [7] 孙淑萍, 狄留庆, 黄耀洲, 等. 不同辅料对中药全浸膏制剂防潮效果的比较研究 [J]. 中成药, 2006, 28(6): 897.
- [8] 曹兰, 王英利, 詹先成, 等. 饱和溶液法和粉末吸湿法测定临界相对湿度的研究 [J]. 华西药学杂志, 2010, 25(1): 103.
- [9] Re R, Pellegrini N, Proteggente A, et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay [J]. Free Radical Bio Med, 1999, 26(9/10): 1231.

[责任编辑 刘德文]