

## 常见药用辅料对毛冬青总黄酮吸湿性的影响

刘志刚<sup>1</sup>, 李雪玲<sup>1</sup>, 李沙沙<sup>1</sup>, 刘莉<sup>1</sup>, 翁立冬<sup>1</sup>, 刘强<sup>1\*</sup>, 黄德浩<sup>2</sup>, 黄志刚<sup>2</sup>

(1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515; 2. 九惠制药股份有限公司, 广东惠州 516007)

**[摘要]** **目的:**探讨常用制剂辅料对毛冬青总黄酮吸湿性的影响。**方法:**采用粉末吸湿法测定毛冬青总黄酮的吸湿率;以吸湿初速度、吸湿加速度、平衡吸湿时间、平衡吸湿量、临界相对湿度等参数为指标,考察辅料种类和用量毛冬青总黄酮吸湿性的影响。**结果:**毛冬青总黄酮临界相对湿度78.1%,乳糖、硬脂酸镁、滑石粉、磷酸氢钙均增大了样品的临界相对湿度。交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、淀粉和糊精均加速了样品的吸湿过程,增加了样品的平衡吸湿量,作用顺序为交联聚维酮>羧甲基淀粉钠>交联羧甲基纤维素钠>糊精>淀粉;磷酸氢钙、滑石粉、乳糖、硬脂酸镁、微粉硅胶、微晶纤维素均不同程度地降低了样品的吸湿加速度和平衡吸湿量,作用顺序为磷酸氢钙>滑石粉>乳糖>硬脂酸镁>微粉硅胶>微晶纤维素。**结论:**合理的使用辅料能改善毛冬青总黄酮的吸湿性和稳定性。

**[关键词]** 毛冬青总黄酮; 药用辅料; 吸湿性; 吸湿曲线; 临界相对湿度

**[中图分类号]** R283.6;R283.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)01-0024-04

**[doi]** 10.11653/syjf201401000

## Effects of Common Pharmaceutical Excipients on Moisture Absorption of Total Flavonoids from *Ilex pubescens*

LIU Zhi-gang<sup>1</sup>, LI Xue-ling<sup>1</sup>, LI Sha-sha<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1</sup>, WENG Li-dong<sup>1</sup>,  
LIU Qiang<sup>1\*</sup>, HUANG De-hao<sup>2</sup>, HUANG Zhi-gang<sup>2</sup>

(1. School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;  
2. Jiuhui Pharmaceutical Co. Ltd, Huizhou 516007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate effects of pharmaceutical excipients on moisture absorption of total flavonoids from *Ilex pubescens*. **Method:** Moisture absorption percent of total flavonoids from *I. pubescens* was determined by powder moisture absorption method; Taking initial velocity of moisture absorption, moisture absorption accelerated speed, equilibrium moisture absorption time, equilibrium hygroscopicity, critical relative humidity and others parameters as indexes, effects of pharmaceutical excipients on moisture absorption of total flavonoids from *I. pubescens* were investigated. **Result:** The critical relative humidity of total flavonoids from *I. pubescens* was 78.1%, and it was increased by lactose, magnesium stearate, talc powder and calcium hydrogen phosphate. Moisture absorption process and equilibrium hygroscopicity of samples all accelerated treating by some excipients in order of PVPP > CMS-Na > croscarmellose sodium > dextrin > starch; Moisture absorption accelerated speed and equilibrium hygroscopicity of samples all reduced to different degrees treating by other excipients in the order of calcium hydrogen phosphate > talc powder > lactose > magnesium stearate > aerosil > MCC. **Conclusion:** Rational usage of excipients could improve moisture absorption and stability of total flavonoids from *I. pubescens*.

**[Key words]** total flavonoids from *Ilex pubescens*; pharmaceutical excipients; moisture absorption; moisture curve; critical relative humidity

**[收稿日期]** 20130606(024)

**[基金项目]** 广东省省部产学研项目(2012B090600024)

**[第一作者]** 刘志刚, 硕士, 从事中药中药新制剂与新剂型研究, Tel:020-62789408, E-mail:liuzhigang\_8810@126.com

**[通讯作者]** \* 刘强, 博士, 教授, 从事中药中药新制剂与新剂型研究, Tel:020-61648264, E-mail:gzlq2002@163.com

毛冬青总黄酮是从冬青科植物毛冬青 *Llex pubescens* Hook. et Arm. 干燥根中醇提纯化的有效部位<sup>[1]</sup>,可通过改善血液循环、改善能量代谢、减少自由基、减轻神经细胞损伤等药理活性达到抗脑缺血损伤作用,临床应用前景广阔<sup>[2]</sup>。在药物生产过程中,吸湿会引起药物外观颜色变深、霉变、结块,生产时颗粒流动性降低、黏冲、质量差异不合格,有效成分易氧化水解而致使物理、化学和生物稳定性降低,甚至产生毒性,严重影响了中药提取物的质量和疗效<sup>[3]</sup>。本实验通过考察单因素试验考察常用制剂辅料对毛冬青总黄酮吸湿性的影响,为毛冬青总黄酮制剂的生产提供参考。

### 1 材料

101-3A 型数显式电热恒温干燥箱(上海沪越实验仪器有限公司),DZF-6020 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),BP110S 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司)。毛冬青总黄酮(西安草翠芯生物科技有限公司,批号 20130205,纯度 50.1%),交联聚维酮(德国巴斯夫股份公司),羧甲基淀粉钠(台湾永日化学工业股份有限公司),交联羧甲基纤维素钠(德国 JRS 集团药用辅料公司),磷酸氢钙(上海凌峰化学试剂有限公司),硬脂酸镁、乳糖、微晶纤维素、滑石粉、糊精、微粉硅胶、硝酸钾、溴化钠、氯化镁、氯化钠、氯化钾均购自天津市大茂化学试剂厂,淀粉、碳酸钾均购自广州市化学试剂厂。

## 2 方法与结果

### 2.1 毛冬青总黄酮的吸湿性考察

**2.1.1 数学模型建立<sup>[4]</sup>** 中药提取物吸湿曲线的的数据类似于二元二次方程  $Y = aX^2 + bX + c$  ( $a < 0$ ) 曲线中的左半段,因此对各样品的吸湿曲线的数据进行二项式回归处理,得吸湿方程为  $w = at^2 + bt + c$  (式中  $w$  为吸湿率,  $t$  为时间,  $a, b, c$  均为常数)。对吸湿方程进行一阶求导得到吸湿速度( $r$ )方程  $r = dw/dt = 2at + b$ ,吸湿刚开始时  $t = 0$ ,吸湿初速度( $r_0$ ) =  $b$ 。吸湿平衡时间( $t'$ ) =  $-b/2a$ ,样品的平衡吸湿率( $w'$ ) =  $at'^2 + bt' + c$ 。对吸湿速度方程一阶求导得到加速度( $r'$ )方程  $r' = dr/dt = 2a$ ,计算不同样品的加速度。

**2.1.2 吸湿-时间曲线的绘制** 精密称取在干燥器中平衡脱湿 48 h 的毛冬青总黄酮 0.3 g,置于恒重的称量瓶中,置于 25 ℃,相对湿度(RH)75%(氯化钠饱和溶液)的环境中,分别于 0.5,1,2,3,4,6,8,24 h 取样称重,平行 3 份,以吸湿率为纵坐标,时间为横坐标,绘制吸湿曲线,见图 1,二项式回归分析见表 1。结果吸湿方程为  $w = -0.022 1t^2 + 0.732 8t + 1.269 4$ ,  $r' = -0.044 2 g \cdot h^{-2}$ ,  $r_0 = 0.732 8 g \cdot h^{-1}$ ,毛冬青总黄酮约在 16 h 达吸湿平衡,  $w' = 7.34\%$ 。

$$\text{吸湿率} = \frac{\text{样品的增重}}{\text{该样品的初始质量}} \times 100\%$$

表 1 不同辅料种类对毛冬青总黄酮吸湿性的影响(吸湿量按 100 g 样品计,  $n = 3$ )

辅料	外观变化	吸湿方程	相关系数	吸湿速度方程	吸湿初速度 /g·h <sup>-1</sup>	吸湿加速度 /g·h <sup>-2</sup>	平衡吸湿时间/h	平衡吸湿量 /g
交联聚维酮	皱缩	$w = -0.039 6t^2 + 1.380 7t + 2.844 7$	0.986	$r = -0.079 2t + 1.380 7$	1.380 7	-0.079 2	17.43	14.88
羧甲基淀粉钠	皱缩	$w = -0.029 6t^2 + 1.100 7t + 2.289 1$	0.994	$r = -0.059 2t + 1.100 7$	1.100 7	-0.059 2	18.59	12.52
交联羧甲基纤维素钠	皱缩	$w = -0.032 8t^2 + 1.120 4t + 2.231 3$	0.980	$r = -0.065 6t + 1.120 4$	1.120 4	-0.065 6	17.08	11.80
硬脂酸镁	微皱缩	$w = -0.011 5t^2 + 0.364 4t + 1.478 1$	0.949	$r = -0.023t + 0.364 4$	0.364 4	-0.023	15.84	4.36
乳糖	微皱缩	$w = -0.012 7t^2 + 0.395 9t + 1.245 6$	0.954	$r = -0.025 4t + 0.395 9$	0.395 9	-0.025 4	15.59	4.33
微晶纤维素	微皱缩	$w = -0.018 3t^2 + 0.568 8t + 1.808 7$	0.968	$r = -0.036 6t + 0.568 8$	0.568 8	-0.036 6	15.54	6.23
滑石粉	微皱缩	$w = -0.011 8t^2 + 0.356 1t + 1.607 7$	0.924	$r = -0.023 6t + 0.356 1$	0.356 1	-0.023 6	15.09	4.29
淀粉	微皱缩	$w = -0.025 7t^2 + 0.846 7t + 1.6140$	0.984	$r = -0.051 4t + 0.846 7$	0.846 7	-0.051 4	16.47	8.59
磷酸氢钙	微皱缩	$w = -0.013t^2 + 0.393 7t + 1.271 9$	0.907	$r = -0.026t + 0.393 7$	0.393 7	-0.026	15.14	4.25
糊精	微皱缩	$w = -0.026 2t^2 + 0.909 6t + 0.872 3$	0.996	$r = -0.052 4t + 0.909 6$	0.909 6	-0.052 4	17.36	8.77
微粉硅胶	微皱缩	$w = -0.017 5t^2 + 0.559 7t + 1.454 4$	0.971	$r = -0.035t + 0.559 7$	0.559 7	-0.035	15.99	5.93
毛冬青总黄酮	微皱缩	$w = -0.022 1t^2 + 0.732 8t + 1.269 4$	0.986	$r = -0.044 2t + 0.732 8$	0.732 8	-0.044 2	16.58	7.34

注:颜色均无变化。

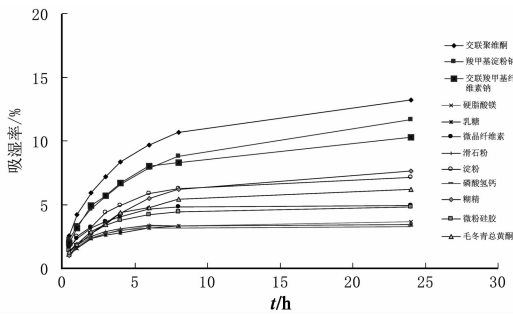


图 1 不同辅料对毛冬青总黄酮的吸湿曲线

**2.1.3 临界相对湿度 (CRH) 的测定**<sup>[8]</sup> 精密称取在干燥器中平衡脱湿 48 h 的毛冬青总黄酮 0.3 g, 置于恒重的称量瓶中, 分别置于 RH 为 33.0% (氯化镁饱和溶液), 43.2% (碳酸钾饱和溶液), 57.7% (溴化钠饱和溶液), 75.3% (氯化钠饱和溶液), 84.3% (氯化钾饱和溶液), 93.6% (硝酸钾饱和溶液) 的玻璃干燥器中, 于 25 °C 恒温干燥箱中保存 24 h 后取出, 冷却放置后称定质量<sup>[5-7]</sup>, 平行做 3 份, 绘制 CRH 曲线见图 2, 表明毛冬青总黄酮 CRH 为 78.1%。

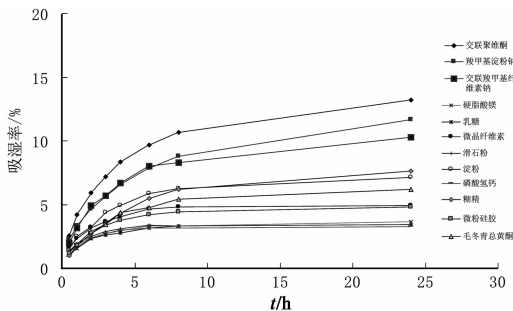


图 2 毛冬青总黄酮临界相对湿度测定

## 2.2 辅料对毛冬青总黄酮吸湿性的影响

### 2.2.1 不同辅料对毛冬青总黄酮吸湿速度的影响

分别称取毛冬青总黄酮与不同种类辅料 (交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、乳糖、微晶纤维素、滑石粉、可溶性淀粉、磷酸氢钙、糊精、微粉硅胶) 各 0.5 g, 混合均匀, 置于干燥器中平衡 48 h 脱湿, 按 2.1.2 项下方法测定吸湿率 ( $n = 3$ ), 绘制吸湿曲线见图 1, 二项式回归分析见表 1。结果表明交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、淀粉和糊精均显著增加了毛冬青总黄酮的平衡吸湿量和吸湿加速度, 作用顺序为交联聚维酮 > 羧甲基淀粉钠 > 交联羧甲基纤维素钠 > 糊精 > 淀粉; 其余辅料则在不同程度上降低了毛冬青总黄酮的吸湿加速度、平衡吸湿量和平衡吸湿时间, 作用大小为磷酸氢钙 > 滑石粉 > 乳糖 > 硬脂酸镁 > 微

粉硅胶 > 微晶纤维素, 其中磷酸氢钙、滑石粉、乳糖、硬脂酸镁的防潮作用效果较好。

### 2.2.2 辅料种类对毛冬青总黄酮 CRH 的影响

分别称取毛冬青总黄酮与不同种类辅料 (磷酸氢钙、滑石粉、乳糖、硬脂酸镁) 各 0.5 g, 混合均匀, 按 2.1.3 项下方法测定, 绘制 CRH 曲线见图 3, 结果发现磷酸氢钙、滑石粉、乳糖、硬脂酸镁与毛冬青总黄酮按 1:1 比例混合后, CRH 分别为 80.68%, 80.16%, 81.36%, 80.84%, 说明各辅料均能提高毛冬青总黄酮的 CRH。

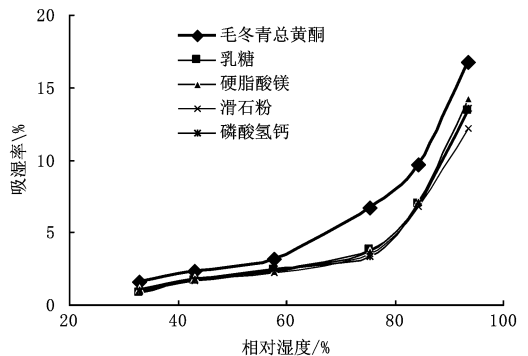


图 3 辅料种类对毛冬青总黄酮影响的临界相对湿度曲线

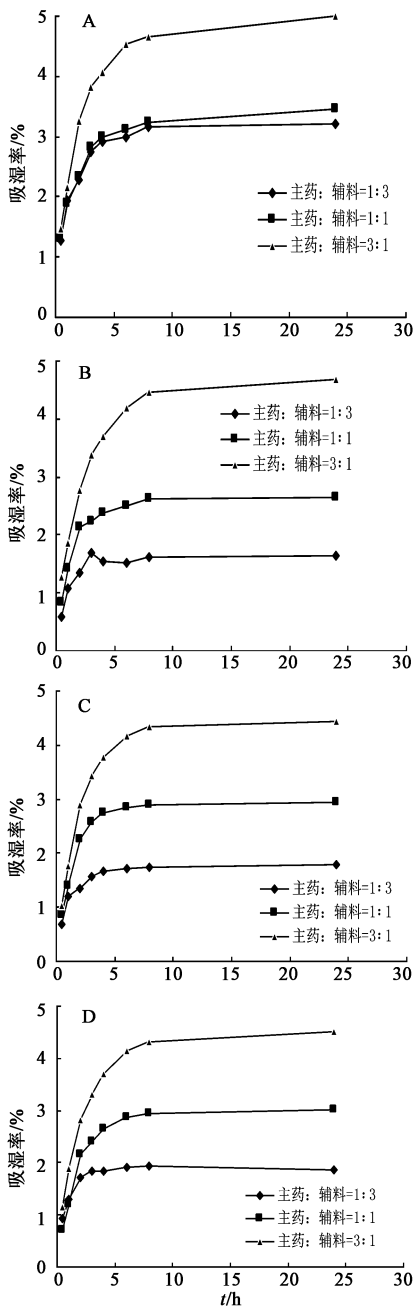
### 2.2.3 辅料用量对毛冬青总黄酮吸湿速度的影响

称取毛冬青总黄酮适量, 按主药-辅料比例 1:3, 1:1, 3:1 分别加入不同辅料 (磷酸氢钙、滑石粉、乳糖、硬脂酸镁), 混合均匀, 依 2.1.2 项下方法测定不同时间的吸湿率, 绘制吸湿曲线, 结果见图 4, 表明随着辅料用量的增加, 毛冬青总黄酮的平衡吸湿量均降低。

## 3 讨论

毛冬青总黄酮为毛冬青根醇提后纯化得到的有效部位, 经大孔吸附树脂纯化后去除了大量吸湿性强的杂质, 提高了 CRH, 降低了吸湿速度, 但本身的吸湿性较未经纯化处理的醇提物弱。试验中分别考察了吸湿曲线的双指数、Higuchi、零级方程、一级方差等模型<sup>[9-11]</sup>, 但拟合效果均比二项式回归模型差, 故最终选择了二项式回归方程对吸湿曲线进行拟合分析。

不同药用辅料对毛冬青总黄酮吸湿性的影响各不相同, 交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠作为片剂中常用的崩解剂, 由于其纤维孔状结构的毛细管作用, 显著增加了毛冬青总黄酮的平衡吸湿量和吸湿加速度。淀粉是一种多糖, 糊精为淀粉经酶法或化学方法水解得到的降解产物, 均能增加毛冬青总黄酮的吸湿性, 提示多糖类能增加中



A. 磷酸氢钙;B. 滑石粉;C. 乳糖;D. 硬脂酸镁

图4 辅料用量对毛冬青总黄酮吸湿速度影响的吸湿曲线

药提取物的吸湿性。磷酸氢钙、滑石粉、乳糖、硬脂酸镁能显著降低毛冬青总黄酮的平衡吸湿量及吸湿加速度,不同程度提高了 CRH,在热力学与动力学方面均起到了改善作用,且用量越大效果越好。

[参考文献]

[1] 冯素香,苗明三,苗晋鑫,等. AB-8 大孔吸附树脂同时分离纯化毛冬青总黄酮、总皂苷工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(3):5.

[2] 张帆,张小磊,苗明三. 毛冬青总黄酮对大鼠血瘀合并脑缺血模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):187.

[3] 熊耀坤,冯怡,肖飞艳,等. 从热力学和动力学角度探讨中药吸湿机制[J]. 中华中医药杂志,2011,26(5):1189.

[4] 彭淑娟,王亚静,田慧,等. 番泻叶提取物的吸湿性及辅料对其影响的研究[J]. 中国药房,2012,23(3):225.

[5] 桂卉,严航,李静,等. 乙肝宁水提取物中糖类成分吸湿性考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):32.

[6] 林祖武,刘建涛,何金梅. 阿莫沙平马来酸盐混粉吸湿性研究[J]. 中国药房,2011,22(45):4271.

[7] 王璐璐. 抗急性白血病创新药物 SX004 的药剂学处方前研究[D]. 郑州:河南大学,2011.

[8] 皮佳鑫,高旭,于悦,等. 赤芍提取物的吸湿性及不同提取工艺和辅料对其吸湿性的影响[J]. 天津中医药大学学报,2012,31(4):221.

[9] 林婷婷,何雁,肖雄,等. 中药浸膏粉吸湿过程模型及应用研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(7):847.

[10] 刘晓燕,何雁,韩修林,等. 中药浸膏粉吸湿动力学曲线模型适应性评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(6):1.

[11] 杜若飞,冯怡,刘怡,等. 中药提取物吸湿特性的数据分析与表征[J]. 中成药,2008,30(12):1767.

[责任编辑 全燕]