

• 制剂工艺 •

益妇宁软胶囊的制备工艺研究

王洛临^{1*}, 宁德山², 陈路林², 邓虹珠³

(1. 广东省中医研究所, 广东 广州 510095; 2. 广州汉方现代中药研究开发有限公司, 广东 广州 510240; 3. 南方医科大学中医系, 广东 广州 510515)

[摘要] 目的: 对益妇宁软胶囊的制备工艺进行研究。方法: 采用药效学对莪术油及水提物进行筛选, 试验证明莪术油为有效部位, 以超临界萃取正交设计优化莪术油提取工艺条件; 采用低温粉碎蛤蟆油; 测定软胶囊的吸附基质数和量滴、考察助悬剂用量。结果: 以萃取温度 45℃、萃取压力 22 MPa, 萃取 2.5 h 可提高有效成分的提取率及疗效; 蛤蟆油粉碎工艺条件为 -20℃粉碎 20 min。结论: 该工艺科学合理, 质量稳定, 疗效确切。

[关键词] 益妇宁软胶囊; 制备工艺; 正交设计

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)04-0017-04

Study on Preparation of Yifuning Soft Capsule

WANG Luo-lin^{1*}, NING De-shan², CHEN Lu-lin², DENG Hong-zhu³

(1. Guangdong Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China;
2. Guangzhou Hanfang Modern Chinese Medicine Research & Development Co., Ltd., Guangzhou 510240, China;
3. Department of TCM, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To study the best preparation process for Yifuning soft capsule. **Methods:** Taking pharmacodynamics results as the evaluation indexes to screening effective ingredients extracted from Rhizoma Curcumae, it was shown that oleum curcumae wenchowensis was the active situs; the SFE-CO₂ extraction process of oleum curcumae wenchowensis were optimized by orthogonal design; subambient temperature technology was used to porphyzation Oviductus Ranae; the forming preparation parameters of soft elastic capsules, such as quantity of absorbing substance, suspending agent and minim were also determined. **Results:** The optimum preparation process of Yifuning soft capsule was following: the best extraction process of extracting Rhizoma Curcumae was 2.5 h, the temperature was 45℃ and the pressure was 22 MPa; the best porphyzation parameters were crashing Oviductus Ranae 20 min under the temperature -20℃. **Conclusions:** It was proved that this preparation process was reasonable and feasible.

[Key words] Yifuning soft capsule; preparation technology; orthogonal design

益妇宁软胶囊是治疗更年期综合征临床经验方, 由蛤蟆油和莪术组成, 具有补肾益精, 活血化瘀的功效。临床用于益精固本, 化浊通络。主治更年期综合征, 用于内分泌紊乱所致的心悸、失眠、多汗、

骨软、精神抑郁、月经不调、体倦乏力、性欲低下等症。

1 实验材料

1.1 药品与试剂 益妇宁软胶囊所用药材均由广东省药材公司购得; 所用化学试剂均为分析纯。

1.2 实验仪器 HA121-50-02G 型超临界流体萃取装置(南通)、BFM-6BIII 型研磨混炼机(济南)、JMS-

[收稿日期] 2006-07-17

[通讯作者] * 王洛临, Tel: (020) 83501292; E-mail: luolirw@163.com

200 型胶体磨。

2 实验方法

2.1 提取工艺路线的选择 根据对方中各药材所含成分的分析,取莪术提取有效部位。而蛤蟆油采用超微粉粉碎成极细粉直接加入制剂中。

2.1.1 莪术有效部位的提取 A.取莪术药材,用超临界 CO₂ 萃取挥发油; B.取提取挥发油后的药渣,加水提取水溶性成分,浓缩成 1:1。

2.1.2 莪术两组成分对大鼠抗血瘀的影响 取 SD 大鼠 70 只,雌雄各半,体重(180~220)g,分 7 组,每组 10 只。第 1、2 组灌胃给蒸馏水作正常及模型对

照组,第 3、4、5、6 组分别灌胃阿司匹林 0.1 g/kg,莪术挥发油 1.4、0.7 g/kg,莪术水提物 1.4、0.7 g/kg 每 d 1 次,连续 7 d。于给药第 5 d,除第 1 组外,所有动物皮下注射 0.1% 肾上腺素 0.2 mL/只,每 d 2 次,两次间隔时间为 6 h,第 1 次注射后 3 h,将大鼠放入 4℃ 冰水中 5 min,进行冷刺激,连续 2 d,造成大鼠血瘀。在末次注射肾上腺素 18 h 后,用 2.5% 戊巴比妥钠腹腔麻醉,腹主动脉取血,EDTA 二钠抗凝,采用 LG-R80 型血液黏度测试仪测定不同切变率(s⁻¹)的全血黏度,结果见表 1。

表 1 对血瘀大鼠血液流变学的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g/kg)	全血黏度/(mPa·s ⁻¹)			血浆黏度 (mPa·s ⁻¹)
		1	30	150	
正常对照	—	4.248 ± 0.494	4.776 ± 0.551	10.157 ± 1.189	1.566 ± 0.108
模型对照	—	5.493 ± 0.676	6.191 ± 0.682	12.372 ± 1.640	2.455 ± 0.337
阿司匹林	0.1	4.41 ± 0.753 ²⁾	4.956 ± 0.896 ²⁾	10.002 ± 1.211 ²⁾	1.902 ± 0.164 ²⁾
莪术挥发油	1.4	4.432 ± 0.978 ¹⁾	4.983 ± 1.370 ¹⁾	10.068 ± 1.947 ²⁾	2.032 ± 0.359 ¹⁾
莪术超挥发油	0.7	4.652 ± 0.444	5.259 ± 0.547	11.108 ± 1.901	1.900 ± 0.237
莪术水提物	1.4	4.871 ± 0.791	5.478 ± 0.93	11.705 ± 2.606	2.139 ± 0.310
莪术水提物	0.7	5.106 ± 0.907	5.859 ± 1.309	11.485 ± 1.664	2.163 ± 0.274

注:与模型对照组比较:¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01

结果显示,莪术挥发油大剂量组可以明显降低血瘀大鼠的全血高、中、低切全血黏度、血浆黏度,小剂量只有降低的趋势,提示莪术油为本制剂活血化瘀的有效部位,从减少服用量的角度考虑,其水提部分不再列入总处方中进行使用。

2.1.3 经上述实验 将益妇宁软胶囊的制备工艺路线定为:莪术药材采用超临界萃取挥发油,蛤蟆油粉碎成极细粉。

2.2 超临界 CO₂ 萃取工艺条件考察 以萃取温度、萃取压力和萃取时间为考察因素,采用正交实验,以收油量为评价指标,筛选最佳工艺条件。实验方案见表 2。

表 2 因素水平表

水平	因素		
	A 温度(℃)	B 压力(MPa)	C 时间(h)
1	40	18	1.5
2	45	22	2
3	50	26	2.5

取莪术药材,粉碎过 20 目筛,均分为 9 份,每份 500 g,按正交实验表 L₉(3)⁴ 安排实验,放入萃取缸

中,CO₂ 流速为 22 kg/h 进行动态萃取,分别收集萃取液,称量。结果见表 3、表 4。

表 3 L₉(3⁴) 正交设计实验数据

组别	A	B	C	D 空白	萃取液量(g)
1	1	1	1	1	4.41
2	1	2	2	2	4.72
3	1	3	3	3	5.93
4	2	1	2	3	5.64
5	2	2	3	1	7.10
6	2	3	1	2	5.57
7	3	1	3	2	6.51
8	3	2	1	3	5.94
9	3	3	2	1	5.71
K ₁	15.06	16.56	15.92	17.22	∑ \bar{Y} = 51.53/9 = 5.73
K ₂	18.31	17.76	16.07	16.80	
K ₃	18.16	17.21	19.54	17.51	
R	3.25	1.2	3.62	0.71	GT = 295.04
SS	2.24	0.24	2.79	0.08	

表 4 方差分析表

变异来源	离差平方和	自由度	方差	F	P
A	2.24	2.00	1.12	28	< 0.05
B	0.24	2.00	0.12	3	> 0.05
C	2.79	2.00	1.4	35	< 0.05
误差	0.08	2.00	0.04		

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

结果显示,影响提取效果的主要因素依次为 C > A > B, 萃取时间和萃取温度对萃取液量的影响,具有显著性差异,其次是萃取压力的影响。从直观分析表可以看出,最佳的提取条件为 A₂B₂C₃, 即药材粉碎过 20 目筛后放入萃取池中,萃取温度 45℃、萃取压力 22 MPa, 动态萃取 2.5 h, CO₂ 流速 22 kg/h 时提取效果最理想。

按上述工艺条件进行 3 批超临界 CO₂ 萃取验证实验,结果见表 5。

表 5 最佳提取工艺验证结果表

序号	药材投料量 (g)	收集挥发油量 (g)	挥发油提取率 (%)
1	500	7.001 2	1.40
2	500	7.051 1	1.41
3	500	7.017 6	1.40

结论:该工艺条件基本合理。

2.3 蛤蟆油粉碎工艺方法的确定 取蛤蟆油药材粗粉,均分为 9 份,每份各药材 600 g,于 0℃下分别粉碎 10, 20, 30 min,于 -10℃下分别粉碎 10, 20, 30 min,于 -20℃下分别粉碎 10, 20, 30 min,分别过九号筛,称重,计算通过九号筛的极细粉率。实验结果见图 1。

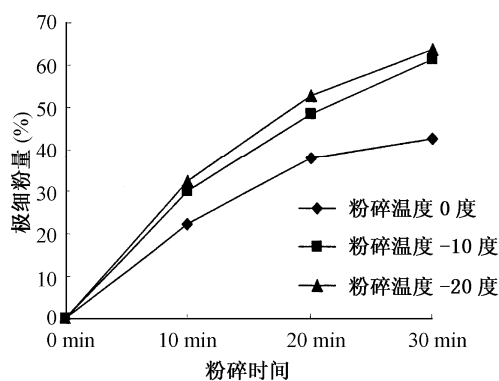


图 1 粉碎时间及温度对极细粉量的影响

结果显示,粉碎温度越低,在相同时间内粉碎的效果越好。当温度为 -20℃,粉碎时间达到 20 min

后,能通过九号筛的细粉量超过 60%,确定粉碎的温度为 -20℃,粉碎 20 min 作为蛤蟆油极细粉的粉碎工艺。

2.4 成型工艺条件考察

2.4.1 吸附基质数的测定 按处方比例称取蛤蟆油极细粉和莪术挥发油,混合均匀,取 3 份,分别在药刀的搅拌下,分次加入已知重量的基质,直至混合液能从液面成 45°角的药刀上稳定流下为止,流动均匀连贯而不呈现“小球”状滴下,当混合物趋向于停止流动时,流动物能很快地向药刀的刀身上收缩,计量加入的基质重量,按下式计算出处方的吸附基质数。结果见表 7。

$$\text{吸附基质数} = \frac{\text{基质重量(g)}}{\text{蛤蟆油+莪术油重量(g)}}$$

表 7 吸附基质数测定表

药材混合油重量(g)	50	50	50
基质重量(g)	50.01	49.4	50.15
吸附基质数	1.000	0.988	1.003
吸附基质数平均数	0.997		

2.4.2 助悬剂用量的确定 按上述工艺条件制备混悬液,均分为 7 份,分别加入助悬剂 0, 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5, 1.8%,加热融化,分别置带盖刻度离心管中,常温放置 72 h,读取上清液的体积,计算沉降比;重复测定 3 次,取平均值,结果见图 2。

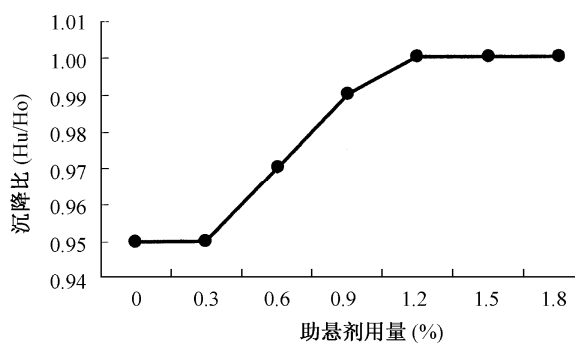


图 2 助悬剂用量与沉降比关系图 (n=3)

结果显示,按处方工艺计算,该基质的最低用量应不少于 272 g;加入 1.5% 的该助悬剂,可使混合料液在分装过程中,24 h 内混悬均匀。

2.4.3 量滴的测定 将上述混悬液研磨、均化,并在真空干燥箱内除去气泡,测定比重和滴量。量滴与体积 (mL) 之间的换算公式为: 1 量滴 = 1/16.23 mL,量滴的计算公式和测定结果如下:

$$\text{每粒胶囊的体积 (mL)} = \frac{\text{胶囊装量 (g)}}{\text{填充物密度 (g/mL)}} = 0.6 \text{ mL}$$

量滴= 每粒胶囊的体积(mL) × 16.23= 9.738 mL

结论: 根据量滴的测定, 软胶囊分装应选择 10 mL 的模具。

3 小结与讨论

根据药效学研究确定莪术有效成分为挥发油, 考虑到超临界 CO₂ 萃取法对挥发油成分保留较水蒸气法完全, 本工艺采用超临界 CO₂ 萃取法提取莪术油。处方中蛤蟆油为贵重药材, 且在处方中用量较小, 本工艺采用直接粉碎成极细粉加入。

按上述工艺条件制成的软胶囊外观、重量差异限度、崩解时限均符合《中国药典》规定。

[参考文献]

- [1] 聂小华, 敖宗华, 尹光耀, 等. 提取技术对温莪术挥发油化学成分及其体外抗肿瘤活性的影响[J]. 药物生物技术, 2003, 10(3): 152-154.
- [2] 陈晓, 魏福祥, 瞿延辉. 超临界 CO₂ 流体萃取莪术挥发油的工艺研究[J]. 化学世界, 2005, (10): 577.
- [3] 周欣, 李章万, 王道平, 等. 蓬莪术二氧化碳超临界萃取物的化学成分研究[J]. 中草药, 2004, 35(11): 1223-1225.
- [4] 候茂君, 李彤彤. 软胶囊药液处方的设计与胶囊量滴的计算[J]. 天津药学, 1999, 11(4): 55-56.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2005. 附录 II, 10.