

宁参胶囊制备工艺的研究

李 祥 陈建伟 陈 亮 (南京中医药大学 南京 210029)

摘 要 以天门冬酰胺含量、浸膏得率为指标,对七种提取方法进行了考察,确定了宁参胶囊制备工艺路线;并经正交实验优选了制备工艺条件。结果表明,以 12 倍的水为溶媒,煎煮 1h 并只煎 1 次的制备工艺为最佳。

关键词 宁参胶囊 制备工艺 天门冬酰胺 正交试验

Study on Pharmaceutical Technology of Ningshen Capsule

Li xiang, Chen Jianwei, Chen Liang(Nanjing University of TCM, Nanjing, 210019)

Abstract: The pharmaceutical technology of Ningshen capsule was determined by observing seven extraction methods with the indexes of the content of asparagine and of the yield of extract. The optimal technology was choiced as decocting in twelfefold water one time for one hour by orthogonal test.

Key words: Ningshen capsule, pharmaceutical technology, asparagine, orthogonal test

宁参方由明党参单味中药组成,具有补气生津,润肺化痰的功效。自明党参药材中分得的L-天冬酰胺^[1],为宁参胶囊止咳、平喘、祛痰主要有效成分^[2]。分得的明党参多糖,具有显著免疫促进作用^[3~5]。明党参水提取物还具有抗血小板聚集以及清除自由基活性^[6]。鉴于此,可将宁参方提取物制成治疗阴虚型肺虚证的制剂,以填补目前尚无此类中成药的空白。本文用天冬酰胺、明党参浸膏对宁参胶囊制备工艺进行初步研究,为其发展成一种新型的中药制剂提供实验依据。

1 实验材料与仪器

明党参药材,购自江苏省药材公司。经本校中药鉴定学教研室王春根教授鉴定为伞形科植物明党参 *Changium smyrnioides wolff* 的干燥根。L-天冬酰胺(L-Asparagine),自明党参中提得,为白色斜方结晶,经 mp、IR、UV、MS、X-衍射鉴定,经高效液相色谱分析,只显一个单峰,无杂质峰,归一化法计算,纯度为 100%。明党参多糖,自明党参中提得,经 TLC、GC、IR、旋光鉴定^[7]。

仪器,CS-930 型双波长薄层扫描仪(日本岛津公司)。

2 制备工艺路线

2.1 选择溶媒 明党参中天冬酰胺及明党参多糖是经药理试验证明的方中重要有效成分。天冬酰胺可溶于水、酸或碱,不溶于甲醇、乙醇、苯^[1]。明党参多糖分子量 52000,其溶解性受溶媒影响较大,故以多糖能否溶解作选择溶媒的标准。取明党参多糖 8 份各 0.1g,分别加入表 1 中所示的溶媒,先冷浸 0.5h,若不能完全溶解则加热回流 0.5h,观察其溶解情况,再使回流液冷至室温,观察有无沉淀析出,结果见表 1。由表 1 可知,水、10%~45%的乙醇均可作为提取溶媒。回流提取,趁热过滤。

2.2 制备工艺路线的选择 选择水煎煮,10%、20%、30%、45%乙醇回流,45%乙醇渗漉,水煎醇沉 7 种方法提取。

表 1 明党参多糖在不同溶媒中溶解性比较

方法	水		乙醇浓度(10ml,%)					
	5ml	10ml	10	20	30	45	50	60
冷浸 0.5h	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
回流 0.5h	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
热溶后冷置	—	—	—	—	↓	↓	↓	↓

注:全溶↑↑,部分溶↑,析沉↓,无沉淀—

2.2.1 水煎煮法 称取明党参药材粗粉(20目)约 50g,加水 600ml,煎煮 30min,尼龙布过滤。残渣再加 400ml 水煎煮 30min,过滤。合并滤液,置水浴上加热浓缩至稠膏状,于 70℃ 下真空干燥。精密称定重量。同法制备 3 份,计算平均浸膏得率,见表 2。

表 2 不同提取方法的天门冬酰胺含量和浸膏得率

编号	提取方法	(W/W,%)					
		天门冬酰胺含量			浸膏得率		
		测得值	\bar{x}	RSD(%)	测得值	\bar{x}	RSD(%)
A	10%乙醇回流	2.70			37.80		
		2.59	2.67	2.62	36.75	37.41	1.47
		2.72			37.55		
B	20%乙醇回流	2.81			36.05		
		2.69	2.76	2.33	35.59	35.80	0.64
		2.79			35.77		
C	30%乙醇回流	2.96			31.74		
		2.85	2.93	2.27	31.55	31.51	0.80
		2.97			31.24		
D	45%乙醇回流	4.98			17.47		
		4.87	4.96	1.65	17.63	17.56	0.47
		5.03			17.58		
E	水煎醇沉	5.02			14.28		
		5.10	5.12	2.28	14.41	14.30	0.68
		5.25			14.22		
F	水煎煮	4.18			24.40		
		4.33	4.25	1.78	24.45	24.48	0.40
		4.24			24.59		
G	45%乙醇渗漉	2.80			15.44		
		2.91	2.85	2.00	15.35	15.40	0.29
		2.83			15.40		

2.2.2 乙醇回流法 称取药材粉末(60目)各约 50g,分别加 10%、20%、30%和 45%乙醇 600ml,加热回流提取 1h,布氏漏斗抽滤。残渣再加以上浓度乙醇 400ml,加热回流 0.5h,滤过。合并 2 次滤液,减压回收乙醇,水浴浓缩至稠膏状,按水煎煮法干燥,称重,计算,见表 2。

2.2.3 醇渗漉法 称取药材粉末(60目)约50g,加45%乙醇60ml,湿润4h,定量移至渗漉筒中,加45%乙醇150ml,浸渍48h,按渗漉法收集渗漉液1500ml,减压回收乙醇,水浴浓缩至稠膏状,按水煎煮法干燥,称重,计算,见表2。

2.2.4 水煎醇沉法 称取药材粉末(20目)约50g,加水600ml,煎煮30min,尼龙布过滤。残渣再加水400ml,煎煮30min,过滤。合并2次滤液,水浴浓缩至300ml,加95%乙醇调乙醇浓度至45%,静置过夜,使沉淀完全。倾取上清液,残留物离心(3000rpm),离心液

并入上清液,减压回收乙醇,水浴浓缩至稠膏状,按水煎煮法干燥、称重,计算,见表2。

将上述提取法制备所得浸膏,按文献法^[1]用高效薄层扫描法分别测定天冬酰胺含量,见表2。

2.3 各种提取物及提取工艺间的性质比较,见表3~5。

表3 各种提取物的性质比较

干燥难易	E<G<D<C<B<A<F
吸湿性大小	G>E>D>C>B>A>F
水溶性大小	A<B<F* <C<D<E<G

* F的不溶物经镜检为淀粉类物质

表4 不同提取方法所得粉末吸湿情况比较

提取方法	A	B	C	D	E	F	G
敞口(相对湿度65%,23℃)	2d内变粘	1d内变粘	1d内变粘	2d内凝成块状	1d内凝成块状	8周内基本无变化,只稍具粘性	12h内凝成块状
装入胶囊(同上)	—	—	—	2周内形成团块	1周内变粘 2周内成块	8周内无变化	1周内形成团块

表5 各种提取工艺的性质比较

生产成本高低	F<A<B<C<D=E<G
生产工序难易	F<A=B=C=D<E<G

参照各种提取工艺的浸膏得率,天冬酰胺含量及各种提取物、提取工艺间的性质比较,拟选择以水为溶媒的提取工艺。

3 制备工艺条件

采用正交试验法优选制备工艺条件,以溶剂量和煎煮时间作为正交因子(见表6)。各个试验均取样品5g,方法按表7所示数据进行。

据上分析,溶剂量的多少对试验结果影响极大,由 $IV_j > II_j > III_j > I_j$,故选 A_4 ;加热

表6 因素水平表

因素	A	B
水平	溶剂量(倍数)	煎煮时间(h)
1	20	1
2	18	0.5+0.5
3	15	1+1
4	12	1.5+1.5

注:“0.5+0.5”表示先煎0.5h,溶媒用总量的3/5,过滤后再煎0.5h,溶媒用总量的2/5,合并滤液。“1+1”、“1.5+1.5”同法。

表7 正交试验表 $L_{16}(4^5)$

因素	A	B	A×B	X	Y	综合
列号	1	2	3	4	5	浸膏得率(%) 天冬酰胺含量(%) 指标 y_i
1	1	1	1	1	1	23.5 4.47 1.05
2	1	2	2	2	2	24.2 4.34 1.02
3	1	3	3	3	3	26.3 3.95 0.94
4	1	4	4	4	4	28.5 3.61 0.86
5	2	1	2	3	4	22.7 4.54 1.08
6	2	2	1	4	3	23.2 4.48 1.06
7	2	3	4	1	2	25.7 4.09 0.96
8	2	4	3	2	1	27.2 3.82 0.90
9	3	1	3	4	2	22.4 4.55 1.09
10	3	2	4	3	1	23.3 4.42 1.05
11	3	3	1	2	4	25.4 4.09 0.97
12	3	4	2	1	3	27.0 3.74 0.90
13	4	1	4	2	3	21.7 4.70 1.12
14	4	2	3	1	4	22.0 4.55 1.09
15	4	3	2	4	1	23.3 4.21 1.02
16	4	4	1	3	2	26.2 3.85 0.92
I_j	3.871	4.311	4.006	4.007	4.030	
II_j	4.007	4.227	4.019	4.018	3.996	
III_j	4.002	3.890	4.019	3.989	4.014	
IV_j	4.159	3.581	3.995	4.025	3.999	
R_j	0.288	0.760	0.024	0.036	0.031	
SS_j	0.018	0.036	0.000036	0.000018	0.000072	

$$\sum_{i=1}^{16} y_i = 16.039$$

$$\frac{(\sum_{i=1}^{16} y_i)^2}{16} = 16.07809$$

* *为 $\bar{x}/x \times 10\% + Y/Y \times 60\%$ 之值

表8 方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F值	显著性
A	$SS_A=0.018$	3	0.006	240	**
B	$SS_B=0.036$	3	0.012	480	**
A×B	$SS_{A×B}=0.000036$	3	0.000012	0.48	
误差 e	$SS_e=0.00015$	6	0.000025		
Σ	0.05451	15			

式中“**”为差异极显著

$$F_{1-0.05}(3,6)=4.76 \quad F_{1-0.01}(3,6)=9.78$$

时间的长短和分次与否对试验结果影响很大,由 $I_j > II_j > III_j > IV_j$, 故选 B_1 。综合分析, A_4B_1 为提取最优工艺条件,即溶剂量为 12 倍,煎煮时间为 1h,煎煮次数 1 次。按 A_4B_1 最佳工艺条件,制备 3 份进行验证试验,结果表明,工艺稳定可行(见表 9)。

表9 A_4B_1 工艺验证试验结果

试验号	浸膏得率 (%)	\bar{x}	RSD (%)	天冬酰胺含量 (%)	\bar{x}	RSD (%)
1	21.55			4.62		
2	21.72	21.63	0.39	4.69	4.66	0.77
3	21.63			4.67		

4 小结与讨论

本文通过用 7 种提取方法选择宁参胶囊制备工艺,经正交法优选工艺条件,最终选用 12 倍水煎煮的制备工艺。水煎煮的工艺流程较简单,成本较低,浸膏率适宜(21.7%),天

冬酰胺含量较高(4.70%),吸湿性较小(装入胶囊中两个月之内仍呈干燥粉末状),适宜于制备成胶囊及其它固体剂型。若要制成液体制剂,则可根据需求加入不同的溶剂即可。

参考文献

- 1 李祥,陈建伟,孙骏,等. 明党参中水溶性活性成分的分离、鉴定及定量分析. 天然产物研究与开发,1995,7(2):1
- 2 胡小鹰,陈建伟,陈汝炎. 明党参水提液及结晶 VI 的镇咳祛痰平喘作用. 南京中医药大学学报,1995,11(6):28
- 3 陈建伟,赵智强,许益民,等. 明党参煎液及多糖对小鼠腹腔巨噬细胞 C_{3b} 受体的影响. 中国中药杂志,1992,17(9):561
- 4 陆平成,陈建伟,许益民. 明党参对小鼠 NK 活性的调节作用. 南京中医学院学报,1991,7(1):37
- 5 黄泰康,李祥,陆平成,等. 明党参水煎液及多糖的药理研究. 中成药,1994,16(7):31
- 6 陈建伟,李祥. 中药明党参化学和药理研究. 全国医药学术论文大奖赛论文集. 北京:警官教育出版社,1994.28
- 7 王亚淑,许益民,陈建伟. 明党参多糖的分离、纯化及其理化性质. 中国野生植物,1992,(3):35

(收稿:1997-04-07)