

海松欣颗粒制备工艺的研究

刘新¹, 张绵松², 袁文鹏¹, 夏雪奎², 张永刚², 孟秀梅¹, 王小军¹, 贾爱荣¹, 刘昌衡^{1*}

(1. 山东省科学院生物研究所, 山东省生物传感器重点实验室, 山东 济南 250014;

2. 山东省科学院中日友好生物技术研究中心, 山东省应用微生物重点实验室, 山东 济南 250014)

摘要:为优化海松欣颗粒的制备工艺, 本文采用正交实验法, 以总糖含量、还原糖含量及干浸膏得率为指标, 筛选最佳提取工艺; 以颗粒的吸湿百分率、成型率和溶化率为指标, 筛选颗粒辅料的最佳配比。得到海松欣颗粒最佳提取工艺为: 加8倍量水, 提取3次, 每次1.5 h。制粒的最佳处方为: 1份浸膏粉与2份辅料(糖粉: 糊精=1:1)。实验结果证明, 该工艺科学、合理、可行。

关键词:海松欣颗粒; 正交实验; 提取工艺; 成型工艺

中图分类号: R284.2 文献标识码: A

Research on Haisongxin granules preparation process

LIU Xin¹, ZHANG Mian-song², YUAN Wen-peng¹, XIA Xue-kui²,
ZHANG Yong-gang², MENG Xiu-mei¹, WANG Xiao-jun¹, JIA Ai-rong¹, LIU Chang-heng¹

(1. Shandong Provincial Key Laboratory of Biosensors, Biology Institute, Shandong Academy of Sciences, Jinan 250014, China; 2. Shandong Provincial Key Laboratory of Applied Microbiology, Biotechnology Center, Shandong Academy of Sciences, Jinan 250014, China)

Abstract: We employed the orthogonal experimental approach and took the content of total sugar, reducing sugar and the yield of extraction as measurement indices to select the optimum extraction process of Haisongxin granules. We selected the optimum ingredient ratio of their excipients according to hygroscopicity, granulation and dissolubility. The acquired optimal extraction process of Haisongxin granules is adding eight times the amount of water and extracting three-times, 1.5 hours each time. The optimum formula is one portion of extract powder and two portions of excipients whose ingredient ratio is 50% sucrose and 50% dextrin. Experimental results show that this process is scientific, reasonable and feasible.

Key words: Haisongxin granule; orthogonal experiment; extraction process; formulation process

高血压是一种以体循环动脉收缩压和(或)舒张压升高为特征的临床综合征, 常伴有脂肪和糖代谢紊乱以及心、脑、肾和视网膜等器官功能性或器质性改变, 是以器官重塑为特征的全身性疾病。防治高血压已成为全球医务界面临的一项艰巨任务。我国人口高血压发病率已比十年前上升了25%, 患病人数高达2亿人。高血压的治疗主要是以药物治疗为主, 并辅以合理膳食、适量运动等, 从而达到有效控制的目的。但是

目前用于治疗高血压的药物都有一定的毒副作用。海蜇作为一种常见的海洋生物,在我国有广阔的资源分布和悠久的历史,海蜇营养丰富、药用价值高,古医籍中记载食用海蜇具有降血压作用,民间也有用食用海蜇治疗高血压的实例,效果明显,副作用很小。现代药理研究也发现,海蜇具有很好的降血压作用^[1-2]。海松欣颗粒是以海蜇为主要组分,配伍山楂,枸杞和大枣,采用现代制剂技术制成的复方制剂,具有降低血压,补益肝肾的功效,主要用于治疗高血压及其并发症。为了保证制剂的临床效果,本研究在前期确定了海蜇酶解工艺的基础上,对山楂,枸杞和大枣的提取工艺及海松欣颗粒的成型工艺进行了优化。

1 仪器与材料

UV754N 紫外可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司),FA1004N 电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。葡萄糖标准品(Sigma-Aldrich 公司)。其他试剂均为分析纯。

山楂、枸杞和大枣三味药材购自山东中医药大学中鲁医院,并由山东中医药大学中药学院周凤琴教授鉴定为蔷薇科落叶灌木山楂(*Crataegus pinnatifida* Bge.)的成熟果实;茄科落叶灌木植物宁夏枸杞(*Lycium barbarum* L.)的成熟果实;鼠李科落叶乔木植物枣(*Ziziphus jujuba* Mill.)的成熟果实。

2 方法与结果

2.1 提取工艺的研究

2.1.1 实验方案的设计

处方中海蜇按照本研究室前期的研究结果,通过两步酶解工艺,冷冻干燥得到干浸膏粉,粉碎,过 100 目筛,备用^[3]。以提取次数(A)、加水量(B)、提取时间(C)和提取溶剂的 pH 值(D)为考察因素,采用 $L_9(3)^4$ 正交表进行实验(表 1),以总糖含量、还原糖含量和干浸膏得率作为考察指标,优选山楂、枸杞和大枣的最佳提取工艺。

表 1 正交实验因素水平表

Table 1 Design for factors and levels of orthogonal experiment

因素	A	B	C	D
	提取次数/次	溶剂量/倍	提取时间/h	pH 值
1	1	6	1.0	3.0
2	2	8	1.5	7.0
3	3	10	2.0	9.0

按处方比例取山楂、枸杞和大枣共 22 g,共 9 份,按照正交表进行提取实验,将提取液过滤,浓缩定容至 100 mL,作为样品液备用。每组实验重复 2 次。

2.1.2 总糖含量的测定

采用硫酸-苯酚法^[4],以葡萄糖为标准品测定样品液的总糖含量,以每 mL 提取液所含葡萄糖的量计(mg/mL)。葡萄糖标准溶液的浓度为 0.108 mg/mL,以吸光度(A)为纵坐标,以浓度($\mu\text{g/mL}$)为横坐标,标准曲线为: $Y = 0.0129X + 0.0053$ ($R = 0.9997$),线性范围为:10.8 ~ 64.8 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.1.3 还原糖含量的测定

采用 DNS 法^[5],以葡萄糖为标准品测定样品液的还原糖含量,以每毫升提取液所含葡萄糖的量计(mg/mL)。葡萄糖标准溶液的浓度为 0.96 mg/mL,以吸光度(A)为纵坐标,以浓度(mg/mL)为横坐标,标准曲线为: $Y = 0.9652X - 0.0001$ ($R = 0.9996$),线性范围为:0.096 ~ 0.96 mg/mL。

2.1.4 干浸膏得率测定

精密量取样品液 5 mL,置已干燥至恒重的蒸发皿中,在水浴上蒸干后,于 105℃ 烘干至恒重,置干燥器中冷却 30 min,迅速精密称定重量,计算干浸膏得率^[6]。

2.1.5 正交实验结果及方差分析

表2 正交实验结果表

Table 2 Results of orthogonal experiment

试验号	A	B	C	D	总糖含量	还原糖含量	干浸膏得率
					/(mg/mL)	/(mg/mL)	/%
1	1	1	1	1	22.22	11.20	19.81
2	1	2	2	2	34.78	28.20	28.39
3	1	3	3	3	23.16	14.31	27.63
4	2	1	2	3	56.86	37.73	31.21
5	2	2	3	1	70.83	49.33	36.72
6	2	3	1	2	57.26	37.93	29.05
7	3	1	3	2	75.79	59.07	38.38
8	3	2	1	3	72.61	55.34	38.22
9	3	3	2	1	83.70	64.04	39.17
K ₁	26.720	51.623	50.697	58.917			
K ₂	61.650	59.407	58.447	55.943			
K ₃	77.367	54.707	56.593	50.877			
R ₁	50.647	7.784	7.750	8.040			
K ₁	17.903	36.000	34.823	41.523			
K ₂	41.663	44.290	43.323	41.733			
K ₃	59.483	38.760	40.903	35.793			
R ₂	41.580	8.290	8.500	5.940			

表3 总糖含量方差分析表

Table 3 Variance analysis of the content of total sugar

因素	偏差平方和	自由度	F	P
A	4032.203	2	43.744	<0.05
B	92.177	2	1.000	
C	98.268	2	1.066	
D	99.153	2	1.076	
误差	92.177			
$F_{(0.05)}(2, 2) = 19, F_{(0.01)}(2, 2) = 99$				

表4 还原糖含量方差分析表

Table 4 Variance analysis of the content of reducing sugar

因素	偏差平方和	自由度	F	P
A	2610.986	2	38.306	<0.05
B	106.923	2	1.569	
C	115.073	2	1.688	
D	68.161	2	1.000	
误差	68.161			
$F_{(0.05)}(2, 2) = 19, F_{(0.01)}(2, 2) = 99$				

正交实验结果及方差分析分别见表2,3和4。从以上数据可知,4个因素中提取次数(A)对提取工艺影响最大,从两个指标的方差分析来看都有显著性影响。以总糖含量为指标筛选的最佳工艺为A₃B₂C₂D₁;以还原糖含量为指标筛选的最佳工艺为A₃B₂C₂D₂,工艺基本一致,从实际生产出发,确定最佳的提取工艺为A₃B₂C₂D₂,即:加8倍量水,提取3次,每次1.5h。

2.1.6 工艺验证

处方比例取三味中药3份,按最佳工艺条件提取,测定总糖含量,还原糖含量和干浸膏得率分别为78.63 ± 0.85 mg/mL,53.61 ± 1.14 mg/mL和36.34 ± 0.18%,可知该工艺稳定可行。

2.2 成型工艺的研究

2.2.1 浸膏粉的制备

三味中药按照最佳工艺提取后,将提取液过滤,浓缩,减压干燥,浸膏粉碎,过100目筛后,按照处方的比例与海蜇浸膏粉混合均匀,备用。

2.2.2 辅料最佳配比的确定

取蔗糖与糊精,研细,过100目筛。按照浸膏粉与辅料1:2的比例,以90%乙醇为润湿剂制粒,60℃以下干燥,整粒。蔗糖与糊精的比例按表5取规定量制粒。

2.2.3 吸湿百分率、成型率和溶化率的测定^[7]

将按表5制备的颗粒,测定吸湿百分率,成型率和溶化率。

将底部盛有NaCl过饱和溶液的玻璃干燥器在室温放置48h,使其达到平衡,此时干燥器内的相对湿度为75%,在已经干燥至恒重的称量瓶底部放入约0.5g样品,轻摇使其分布均匀,精确称量后,置于盛有NaCl过饱和溶液的玻璃干燥器内(称量瓶盖揭开),24h后称量,计算吸湿百分率。

$$\text{吸湿百分率} = (\text{吸湿后质量} - \text{吸湿前质量}) / \text{吸湿前质量} \times 100\%$$

颗粒样品依次通过1号筛与4号筛,以合格颗粒(能通过1号筛但不能通过4号筛的颗粒)重除以样品

表5 浸膏粉与蔗糖、糊精的配伍处方

Table 5 Prescriptions of the extract, sucrose and dextrin

辅料	处方号						
	1	2	3	4	5	6	7
浸膏	6	6	6	6	6	6	6
蔗糖	12	9	8	6	4	3	0
糊精	0	3	4	6	8	9	12

重,再乘以 100% 即为成型率。

在干燥至恒重的 10 mL 离心管中,加入精密称定的样品颗粒 0.5 g,精密加入沸水 10 mL,搅拌震荡 5 min,以 3000 r/min 离心 15 min,弃去上清液,精密称定,计算溶化率。

$$\text{溶化率} = \text{溶化颗粒重} / \text{总颗粒重} \times 100\%$$

从表 6 可知,随着处方中糊精量的增加,吸湿百分率有下降的趋势,但是差别并不大,成型率与溶化率也相差不大,最终确定辅料处方为:蔗糖:糊精 = 1:1。

3 讨论

本文采用正交实验法,对海松欣颗粒的提取工艺和成型工艺,进行了优选。基于本方所治疗的疾病的性质和有效成分的特点,采用了水提法,没有采用醇沉的精制工艺,因此干浸膏得率比较高。由于本方中药味口感以酸甜为主,为了保留传统汤剂吸收快,显效迅速的特点,选择了颗粒剂。但是本品中所含的中药提取物浸膏以多糖类成分为主,露置于空气中易于吸湿,所以本品应密闭并阴凉干燥处贮存。

参考文献:

- [1]常颖,李先文. 酶解黄斑海蜇下脚料制备降血压肽的工艺条件优化[J]. 食品工业科技, 2009, 30(6): 285-288, 291.
- [2]刘景侠,仇宏伟,庄桂东,等. 酶解黄斑海蜇下脚料制备降血压肽的工艺条件优化[J]. 食品科学, 2009, 30(11), 227-231.
- [3]张绵松,袁文鹏,王小军,等. 海蜇皮水解条件的研究[J]. 食品工业科技, 2010, 31(2): 258-260.
- [4]DUBOIS M, GILLES K A, HAMITON J K, et al. Colorimetric method for determination of sugars and related substance [J]. Anal Chem, 1956, 28(3): 350-356.
- [5]赵凯,许鹏举,谷光焯. 3,5-二硝基水杨酸比色法测定还原糖含量的研究[J]. 食品科学, 2008, 29(8): 534-536.
- [6]席文胜,张艳玲. 正交试验优选补中益气汤提取工艺研究[J]. 中药材, 2009, 32(8): 1304-1306.
- [7]阎敏,肖炼红. 肝脾康颗粒成型工艺研究[J]. 中国药业, 2009, 18(9): 41-42.

表 6 浸膏粉与蔗糖、糊精的配伍处方结果

Table 6 The results of the different prescriptions of the extract, sucrose and dextrin

	处方号						
	1	2	3	4	5	6	7
吸湿百分率/%	15.83	15.70	16.11	15.04	14.50	15.57	11.80
成型率/%	92.08	92.58	91.71	94.78	93.21	93.09	94.79
溶化率/%	92.76	91.91	91.48	92.48	92.41	91.21	91.30