

在 10 mL/min 流量下,转速对分辨率、洗脱体积的影响见图 4。在 308 r/min 的转速下,流量对分辨率、洗脱体积的影响见图 5。结果表明,在 10 mL/min 流量下在实验的转速范围内,随着转速的增加,洗脱体积增加,分辨率先增加后下降,转速为 339 r/min 时,分辨率达到最大;在实验流量范围内,随着流量的增加,分辨率下降,茶碱的洗脱体积降低,在流量为 10.0 mL/min 时,既能保证咖啡因和茶碱的基线分离,又能使完成分离所需的溶剂用量最小,此时完成分离所需的时间也最短。

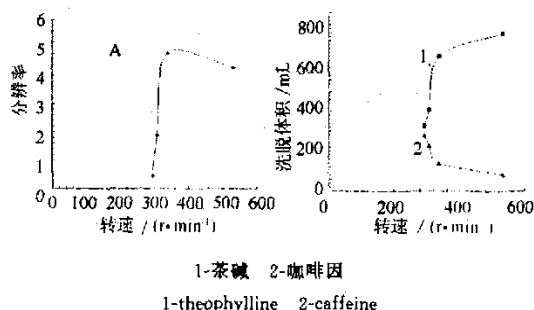


图 4 转速对咖啡因与茶碱分辨率(A)和洗脱体积(B)的影响

Fig. 4 Effects of revolution speed on resolution (A) and elution volume (B) of caffeine and theophylline

综合以上,选择氯仿-水(1:1),流量 10 mL/min,转速 339 r/min 作为分离咖啡因、茶碱的色谱条件。另外在此选定的色谱条件下,高速逆流色谱仪对咖啡因和茶碱的分离有很强的分离能力,从色谱图上咖啡因和茶碱的分离情况看,进样量还可以大

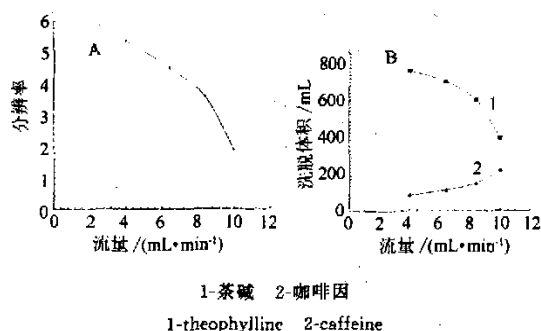


图 5 流量对咖啡因与茶碱分辨率(A)和洗脱体积(B)的影响

Fig. 5 Effect of flow rate on resolution (A) and elution volume (B) of theophylline and caffeine

大提高,这是其他色谱所不能及的。

3 讨论

高速逆流色谱作为新型的分离技术,对天然产物有效成分的分离具有很大的优势,它具有处理量大、适应性强、产品损失小等优点。

References:

- [1] Pukhovskaya V M, Maryutina T A, Grebneva O N, et al. Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopic determination of rare earth elements in geological samples after preconcentration by countercurrent chromatography [J]. *Spectrochim Acta (Part B)*, 1993 48 B (11): 1365-1370.
- [2] Hitoshi A, Shigekazu U, Shoichi T. Characteristics of centrifugal partition chromatography for Lanthanoid separation in Hdehp extraction system [J]. *J Liq Chromatogr*, 17 (8): 1821-1835.
- [3] Lee S S. Application of centrifugal partition chromatography to the separation of Lauraceous alkaloids [J]. *J Chromatogr A*, 1994, 667 (1-2): 332-326.

安宫胶囊的成型工艺研究

刘艳菊,李水清

(湖北中医学院,湖北 武汉 430061)

安宫胶囊由益母草、香附等中药组成。益母草活血调经、利尿消肿,香附能行气解郁、调经止痛。该处方是临床使用多年的经验方,具活血化瘀、调经止痛的作用,疗效确切可靠。通过对该方药物提取制得干浸膏和挥发油的包合物,制得安宫胶囊原料药。为了制备出质量稳定,满足大生产需要的制剂,对其成型工艺作了进一步研究。笔者根据临床给药量,以吸湿

率、休止角为指标筛选不同辅料,并对其流动性和临界相对湿度进行进一步评价。

1 仪器与材料

SHH-150 恒温恒湿培养箱(重庆华茂仪器有限公司),分析天平(北京赛多利斯天平有限公司)。安宫胶囊原料由湖北中医学院制剂实验室制备,各辅料均符合药用标准。

2 方法与结果

2.1 辅料量的确定:根据处方量药材 70 g,其提取率为 6.4%,即 70 g 生药可提取 4.5 g 全浸膏粉。香附油提取率为 0.8%,即每毫升香附油可得包合物 0.5 g,每处方量 10 g 香附可得包合物 0.4 g。按填充 0#胶囊(每粒装 0.48 g)和每日服用 12 粒计算,可填充 5.76 g 药粉,即每粒可填充辅料 0.86 g。

2.2 辅料处方的选择^[1]:选择微晶纤维、玉米淀粉、乳糖和 CMC-Na 为辅料。根据可填充量,药粉(4.5 g)与辅料(0.85 g)配比约为 5:1,考察药粉与混合药粉的吸湿性和休止角的大小。处方见表 1。

表 1 辅料与浸膏的配伍

Table 1 Compatibility of auxiliary substances and extracts

处方号	处方量/g				
	浸膏粉	微晶纤维	玉米淀粉	乳糖	CMC-Na
1	30				
2	25	5			
3	25		5		
4	25			5	
5	25				5

2.2.1 药粉的制备:按表 1 称取规定量的浸膏粉与辅料(过 80 目筛)混合均匀,置五氧化二磷干燥器内恒重 48 h。

2.2.2 吸湿率的测定:将底部盛有 NaCl 过饱和溶液的干燥器放入 25℃ 恒温培养箱内恒温 24 h,此时干燥器内的相对湿度为 75%,在已恒重的称量瓶底部放入厚 2 mm 的药粉,准确称量后,置于 NaCl 过饱和溶液的玻璃干燥器内(称量瓶盖打开),于 25℃ 恒温培养箱内保存,定时称量,计算吸湿率,结果见表 2。

表 2 不同处方的吸湿率 (n=3)

Table 2 Moisture sorption of different prescriptions (n=3)

处方号	吸湿率/%			
	12 h	24 h	48 h	60 h
1	7.96	13.32	19.82	21.94
2	6.20	10.05	14.05	15.62
3	7.24	10.75	14.75	16.45
4	5.42	8.54	13.11	15.15
5	6.91	10.93	13.52	17.23

2.2.3 休止角的测定:采用固定漏斗法^[2]。将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm 高度处,小心地将不同辅料制成的药粉沿漏斗壁倒入最上的漏斗中直到最下面漏斗形成的药粉圆锥尖端接触到漏斗口为止,由坐标纸测出圆锥底部的直径(重复 5 次),计算休止角($\text{tg}\alpha = h/r$),结果见表 3。表 2、3 的数据表明:微晶纤维和乳糖作辅料吸湿性较小,

流动性较好,故以微晶纤维和乳糖为辅料较佳。鉴于微晶纤维成本较高,乳糖吸湿以后成型效果较差。故选择微晶纤维与乳糖 1:1 的混合物为辅料,即药粉与微晶纤维、乳糖的比例为 5:0.5:0.5。

表 3 不同处方药粉的休止角

Table 3 Angles of powder in different prescriptions

处方号	休止角/(°)
1	48.3
2	38.5
3	41.5
4	38.8
5	39.0

2.2.4 处方的吸湿率、流动性考察:按药粉、微晶纤维、乳糖配比为 5:0.5:0.5 混合均匀,测定吸湿率和休止角。结果休止角为 38.63°,12、24、48、60 h 的吸湿率分别为 5.83%、8.95%、13.64%、15.37%。

2.3 制粒:称取 50 g 药粉加入微晶纤维 5 g,乳糖 5 g,以 85%乙醇(10 mL)为湿润剂制软材,过 40 目筛制成湿颗粒,60℃ 干燥,60 目筛整粒,即得。

2.4 颗粒的休止角和临界相对湿度的测定:测定颗粒的休止角 $\alpha = 34.6^\circ$ 。

将制备好的颗粒干燥至恒重后,在恒重的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的颗粒,准确称量后置于硫酸或盐过饱和溶液的干燥器内(称量瓶盖打开)于 25℃ 恒温培养箱保持 72 h 后称量后,计算吸湿率。以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图,根据曲线斜率确定。临界相对湿度为 60%。

表 4 硫酸或盐的过饱和溶液在 25℃ 的相对湿度和吸湿率

Table 4 Relative humidity and moisture sorption of H_2SO_4 or salt supersaturated solution at 25℃

环境	相对湿度/%	吸湿率/%
54% H_2SO_4	29.55	0.15
48% H_2SO_4	40.52	0.42
44% H_2SO_4	48.52	1.48
NaBr	57.70	15.27
NaCl	75.28	21.21
KCl	84.26	27.90
KNO_3	92.48	35.78

2.5 确定装量:将颗粒装入 0#胶囊 200 粒,随机抽 20 粒称重,平均质量为 0.4816 g,胶囊最后装量可定为 0.48 g。

3 讨论

该制剂选择两种辅料的混合物为最佳辅料,既充分发挥了各辅料优势,又避免其缺点。从而使制剂保持了较好的成型效果,且节约了成本。

药物加辅料后粉末流动性较好,通过制粒,流动性有所增加,所以该制剂成型工艺中未加助流剂。

临界相对湿度是药物吸湿与否的临界值,可以根据它确定生产环境的湿度。实验结果表明,安宫胶囊临界相对湿度为60%,在生产中控制湿度,以免影响产品质量。

九州虫草中核苷类成分的HPLC法测定

罗珊珊,陈 杨,史艳秋,孙迎节,张长铠*

(山东大学 微生物技术国家重点实验室,山东 济南 250100)

References:

- [1] Li T L, Jia Y R, Wei B. The Influence of different vehicles on humectation in granules of Chinese medicine [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药科学杂志), 1993, 8 (2): 80-83.
- [2] Lu B. *Pharmaceutics Experiment* (药剂学实验) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994.

虫草属[Cordyceps (Fr.) Link]真菌是一大类昆虫病原真菌,迄今记载的已有360多种,在我国分布的有70多种^[1]。冬虫夏草为我国传统的名贵药材,具有很好的强壮滋补功效和多种医疗保健作用。由于其生长环境独特,加之人们盲目挖采,资源已临近枯竭。因此寻找冬虫夏草的替代品以满足市场需求已刻不容缓。九州虫草 *Cordyceps kyushuensis* Kob. 采自山东蒙山,现已通过无性型菌株回接天然寄主获得了人工栽培成功^[2]。根据现有的对该虫草与冬虫夏草的化学成分监测、生物药效、体外抑瘤试验及抗氧化性能研究,表明其具有较高的药用价值,有望替代价格昂贵的冬虫夏草应用于临床^[3,4]。

核苷类物质为虫草属真菌中重要的药用成分之一,具有广泛的生理功能。如改善心脑血管的血液循环、防止心律失常、抑制神经递质的释放和调节腺苷酸环化酶的活性等。虫草素(3'-脱氧腺苷)为含氮配糖体的核酸衍生物,属于嘌呤类生物碱,最先从蛹虫草中提取到的,并且在少数种类的冬虫夏草中存在,具有广谱的抗菌活性,具有抑制肿瘤、抗疟原虫和抑制mRNA翻译的作用。目前对虫草核苷类成分研究多采用TLC和CZE法。但是,TLC只能用作定性分析和半定量分析^[5];CZE则存在准确度不高^[6],大部分成分分离不开等缺点;HPLC法现在已广泛用于样品的定性和定量分析中,它具有分离效果好,准确度高等诸多优势。因此本实验采用HPLC法对九州虫草中核苷类活性成分进行了测定。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 型液相色谱仪(惠普公司);2487 UV 双波长检测器;3K-18 型超速冷冻离心机

(Sigma 公司);KQ-218 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);RE-52A 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂)。

九州虫草通过无性型菌株回接天然寄主获得,本校生命科学学院菌种室提供,经中国科学院微生物研究所郭英兰确认。冬虫夏草购自西藏自治区药材公司;腺苷(A)、鸟苷(G)、尿苷(U)、2'-脱氧腺苷(2'-dA)和3'-脱氧腺苷(3'-dA)对照品均购自Sigma公司,乙腈及其他试剂均为国产色谱纯。

2 方法与结果

2.1 流动相的选择:根据文献报道^[7],对核苷类成分进行色谱分离时,其流动相为乙腈-水(1:99)洗脱5 min后过渡为乙腈-水(3:97)至洗脱完全。但由于样品中成分的差异,分离效果不好,重叠峰和拖尾现象明显。设计流动相分别采用①乙腈-水(1:99)洗脱5 min后,增加流动相中乙腈的比例最终至乙腈-水(3:97);②乙腈-水(1:99)洗脱5 min后,增加流动相中乙腈的比例最终至乙腈-水(4:96);③乙腈-水(1:99)洗脱5 min后,梯度增加流动相中乙腈的比例最终至乙腈-水(5:95);每次实验重复3次,得出最佳流动相组成。将样品平行配置3份分别在不同条件下进行洗脱,根据色谱图峰形及分离状态表明,乙腈-水(1:99)洗脱5 min后过渡为乙腈-水(4:96)具有较好的分离作用。

2.2 色谱条件:色谱柱:YWG-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),RESTEK Pinnacle ii 型;检测波长:260 nm;体积流量:1.0 mL/min;灵敏度:1.0 AUFS;进样量:5 μL;柱温为室温。

2.3 标准回归方程的建立:精密称取腺苷、鸟苷、尿

收稿日期:2004-12-24

基金项目:山东省科技攻关计划项目(012100104)

作者简介:罗珊珊(1981—),女,河南平顶山人,硕士研究生,主要从事微生物制药方面研究。

*通讯作者 张长铠 Tel: (0531) 86364427 E-mail: ckzhang@sdu.edu.cn