

可溶性大豆多糖作为淫羊藿颗粒成型辅料的研究

丁冬梅¹, 严红梅^{1,2}, 袁嘉瑞^{1,2}, 孙 娥¹, 贾晓斌^{1,2*}, 张振海^{1*}

1. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

摘要: **目的** 评价可溶性大豆多糖作为淫羊藿颗粒辅料的适用性, 并对制剂成型工艺进行优化。 **方法** 以可溶性大豆多糖作为单一辅料, 采用湿法制粒制备淫羊藿颗粒, 通过正交设计试验, 对制剂成型工艺进行优化, 并与糊精所制备的颗粒比较, 考察其溶化性和吸湿性。 **结果** 正交试验筛选出的优化工艺为浸膏比重 1.33、浸膏温度 60 ℃、浸膏辅料质量比为 1 : 3.5, 此时所制备的淫羊藿颗粒具有较高的成型率和流动性, 临界相对湿度为 73%, 与糊精制备的颗粒相比, 其表现出更好的溶化性。 **结论** 以可溶性大豆多糖作为辅料制备的淫羊藿颗粒具有良好的适用性, 提示可溶性大豆多糖有望成为具有一定应用前景的颗粒辅料。

关键词: 可溶性大豆多糖; 淫羊藿颗粒; 辅料; 溶化性; 临界相对湿度

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)01-0046-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.01.009

Study on soluble soybean polysaccharides as excipient for *Epimedium* Granules

DING Dong-mei¹, YAN Hong-mei^{1,2}, YUAN Jia-rui^{1,2}, SUN E¹, JIA Xiao-bin^{1,2}, ZHANG Zhen-hai¹

1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Objective To evaluate the applicability of soluble soybean polysaccharide (SSPS) as excipient for *Epimedium* Granules (EG) and to optimize the molding preparation technology. **Methods** SSPS was added as excipient for the preparation of EG and the molding preparation technology was optimized by orthogonal design. SSPS was compared with dextrin as excipient for EG by investigating their melting and hygroscopicity. **Results** When the specific gravity of extract was 1.33, the temperature of extract was 60 ℃, the proportion of extract and SSPS was 1 : 3.5, the EG prepared by this way had higher granulation and dissolubility, and the critical relative humidity was 73%. Compared with the granules prepared by dextrin, they showed better dissolubility. **Conclusion** The EG prepared by SSPS shows good applicability, which promises that SSPS may be a new excipient for granules.

Key words: soluble soybean polysaccharide; *Epimedium* Granules; excipient; melting; critical relative humidity

近年来,随着我国经济的快速发展和现代化进程的不断深入,人口老龄化现象已日益凸显,糖尿病的发病率呈逐年上升的趋势,该类人群对葡萄糖较敏感。颗粒是常用的中药剂型,其成型辅料有蔗糖、淀粉和糊精等^[1-2],在体内都会转化为葡萄糖,从而影响糖尿病患者血糖的波动,故考虑寻找更适宜的辅料。可溶性大豆多糖(soluble soybean polysaccharide, SSPS)是一种从大豆中提取的水溶

性多糖,其相对分子质量在 60 万左右,由半乳糖(Gal)、阿拉伯糖(Ara)、半乳糖醛酸(GalA)、鼠李糖(Rha)、岩藻糖(Fuc)、木糖(Xyl)和葡萄糖(Glc)等组成,其中葡萄糖的量较低,约为 2.2%^[3],故作为药用辅料时不会影响患者的血糖,并且其对糖尿病患者还具有一定的保健功能^[4-5]。可溶性大豆多糖在食品中已经得到广泛应用,多用作日常膳食纤维的补充和食品添加剂^[6],未见报道用作颗粒辅

收稿日期: 2013-08-04

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划(2008BAI51B03); 江苏省中医药科技项目(LZ11065)

作者简介: 丁冬梅, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂剂型研究。Tel: (025)85608672 E-mail: yx07ddm@163.com

*通信作者 贾晓斌 Tel/Fax: (025)85637809 E-mail: jiaxiaobinpharmacy@163.com

张振海 Tel/Fax: (025)83271102 E-mail: davidpharm@yeah.net

料。故本实验选择淫羊藿水提物为模型药物,以可溶性大豆多糖作为辅料,通过湿法制粒,得到淫羊藿颗粒,筛选最优成型工艺,并进一步考察可溶性大豆多糖作为淫羊藿颗粒辅料的适用性。

1 仪器与材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪(包括四元泵,自动进样器, DAD 二极管阵列检测器); BP—211D 分析电子天平(德国 Sartorius 公司); PL1502—S 便携式电子天平(上海 Mettler Tledo 仪器有限公司); DMG—9070A 电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); HH—4 数显恒温水浴锅(国华电器有限公司); BT—1000 粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司); HTC—1 电子湿度计(常州市瑞明仪表厂)。

淫羊藿饮片(亳州沪谯药业有限公司,批号 20120618),经南京中医药大学吴德康教授鉴定为小檗科淫羊藿属朝鲜淫羊藿 *Epimedium koreanum* Nakai。淫羊藿苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110737-200415);可溶性大豆多糖(上海百奥特植物蛋白科技有限公司,批号 20130617);糊精(北京双旋微生物培养基制品厂,批号 20080328);溴化钠(批号 20130406)、碳酸钾(批号 20130325)、溴化钾(批号 20130222)均购于上海凌峰化学试剂有限公司;氟化钾(国药集团化学试剂,批号 20130204);氯化镁(西陇化工股份有限公司,批号 120913);碘化钾(批号 13012220052)、氯化钠(批号 12051510786)均购于南京化学试剂有限公司;甲醇为色谱纯,水为双蒸水。

2 方法与结果

2.1 淫羊藿颗粒的制备

2.1.1 淫羊藿水提物浸膏的制备 称取淫羊藿饮片 1 000 g,加 20 倍量的水,煎煮 3 次,每次 1 h,滤过,提取液浓缩至一定比重(比重为相对密度,是药液与水的比值),得浸膏。按文献方法^[7]测定,得到浸膏中淫羊藿苷的质量分数为(7.51±0.28) mg/g。

2.1.2 淫羊藿颗粒的制备 称取 100.0 g 淫羊藿水提物浸膏,加入一定量的可溶性大豆多糖或糊精,混合均匀,制粒,60℃烘箱内干燥,定时翻动,即得淫羊藿颗粒。

2.2 颗粒成型工艺优化

2.2.1 成型率 取出干燥后的颗粒于药筛内,保持水平状态,轻筛 3 min,除去不能过 1 号筛的颗粒

和能过 4 号筛的粉末,剩余的即为合格颗粒,以合格颗粒质量(m)除以颗粒总质量(M),即得成型率(成型率= m/M)。

2.2.2 流动性 取待测颗粒样品适量,在测量温度(20±2)℃、湿度(50±5)%条件下,采用粉体综合特性测试仪测定并计算休止角(θ)。 θ 计算方法:由粉体综合特性测试仪得出圆锥体高(H)和半径(r),按公式 $\tan\theta=H/r$ 计算 θ 。

2.2.3 正交试验优化颗粒成型工艺 根据相关文献报道^[8-9]以及预试验结果,确定以浸膏比重(A,60℃热测)、浸膏温度(B)、辅料浸膏质量比(C)为 3 个因素,每个因素 3 个水平,采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行正交试验。效果通过 2 个指标考察:成型率和颗粒流动性,并按成型率为 0.5, θ 为 0.5 的权重系数对这 2 个指标进行综合加权评分,即将成型率 100%规定为 50, θ 最大测定值(θ_{\max})规定为 50,则综合评分=成型率/100%×50- θ/θ_{\max} ×50。正交试验设计与结果见表 1,方差分析见表 2。

对正交试验结果进行直观分析和方差分析,结果表明各因素对综合评分的影响顺序为 C>A>B,最佳成型工艺为 $A_3B_3C_3$,即浸膏比重为 1.33,浸膏温度为 60℃,辅料为 3.5 倍浸膏量。该工艺条件下制备的淫羊藿颗粒具有良好的成型率和流动性。

2.2.4 验证试验 考虑到试验误差和实际生产,尚需对试验结果加以验证。按照上述正交试验优化结果制得 3 批淫羊藿颗粒样品,考察其成型率和流动性,并进行综合评分。结果 3 批颗粒的成型率分别为 94.72%±2.02%、94.01%±1.96%、93.86%±1.91%, θ 分别为 17.6°±0.3°、17.4°±0.3°、18.2°±0.4°,综合评分分别为 12.56±0.88、12.31±0.85、12.83±0.78($n=3$),与正交试验结果相符,说明优选的成型工艺条件可靠且稳定。

2.3 溶化性考察

分别取 100.0 g 不同辅料制备的淫羊藿颗粒,各平行 5 份,置烧杯内,加 200 mL 热水,搅拌 5 min,观测溶解时间和澄清度,判断是否全部溶化,允许有轻微浑浊,但不得有焦屑等异物;在干燥至恒定质量的 10 mL 的离心管中加入精密称定的样品颗粒 0.5 g,加入沸水 10 mL,搅拌振荡 5 min,3 000 r/min 离心 15 min,弃去上清液,80℃下将残渣烘干至恒定质量,精密称定,根据公式,溶化率=溶化颗粒质量/总颗粒质量,计算溶化率。结果分别以可溶性大豆多糖和糊精为辅料制备的淫羊藿颗粒的溶

表 1 正交试验设计与结果

Table 1 Design and result of orthogonal test

试验号	A	B / °C	C	D (误差)	成型率 / %	$\theta / (^\circ)$	综合评分
1	1.24 (1)	40 (1)	2.5 (1)	(1)	85.38	24.20	-7.21
2	1.24 (1)	50 (2)	3.0 (2)	(2)	88.43	22.40	-2.07
3	1.24 (1)	60 (3)	3.5 (3)	(3)	91.76	20.30	3.77
4	1.29 (2)	40 (1)	3.0 (2)	(3)	89.07	18.50	6.31
5	1.29 (2)	50 (2)	3.5 (3)	(1)	94.35	17.40	11.22
6	1.29 (2)	60 (3)	2.5 (1)	(2)	86.15	20.10	1.54
7	1.33 (3)	40 (1)	3.5 (3)	(2)	91.12	16.70	11.06
8	1.33 (3)	50 (2)	2.5 (1)	(3)	85.43	19.60	2.22
9	1.33 (3)	60 (3)	3.0 (2)	(1)	90.29	18.50	6.92
K_1	-5.51	10.16	-3.45	10.93			
K_2	19.07	11.37	11.16	10.53			
K_3	20.20	12.23	26.05	12.30			
R	25.71	2.07	29.50	1.77			

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	140.717	2	245.152	$P < 0.01$
B	0.721	2	1.256	
C	145.046	2	252.693	$P < 0.01$
D (误差)	0.574	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

解时间均为 2 min, 澄清度分别为澄清和基本澄清, 溶化率分别为 $(96.34 \pm 0.56)\%$ 和 $(92.32 \pm 0.48)\%$ 。以可溶性大豆多糖为辅料制备的淫羊藿颗粒在 2 min 内能全部溶解, 且相比糊精制备的颗粒更澄清, 溶化率更高, 这一方面是由于可溶性大豆多糖在热水中有很高的溶解性; 另一方面可溶性大豆多糖还具有一定的乳化增溶作用^[3]。

2.4 吸湿性考察

2.4.1 吸湿速率的测定 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入恒温培养箱中恒温 (25 °C) 24 h, 此时干燥器内的相对湿度为 75%。根据《中国药典》2010 年版附录 XIX J 药物引湿性试验指导原则, 在已恒定质量的称量瓶中分别放入干燥至恒定质量的 2 种辅料制备颗粒适量 (约 2 mm 厚), 平行 5 份样品, 准确称定质量后置于干燥器中, 25 °C 恒温保存, 于 2、4、6、8、10、12、24 h 定时称量, 计算吸湿率 [吸湿率 = (吸湿后质量 - 吸湿前质量) / 吸湿前质量]。结果见图 1。以可溶性大豆多糖制备

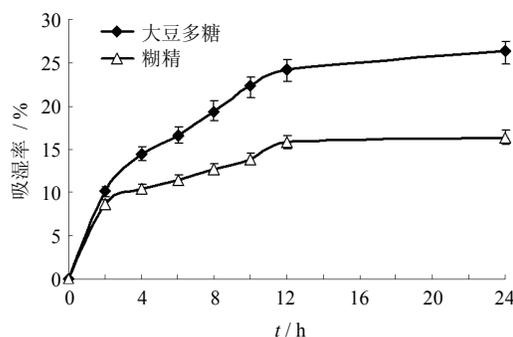


图 1 可溶性大豆多糖或糊精制备的淫羊藿颗粒的吸湿平衡曲线

Fig. 1 Moisture equilibrium curves of EG prepared by SSPS or dextrin

的淫羊藿颗粒在 24 h 内的吸湿率和吸湿速率均较糊精制备的淫羊藿颗粒高, 说明可溶性大豆多糖的吸湿性略强于糊精, 这可能与二者的分子结构有关, 具体原因有待进一步研究^[3,10]。从图 1 中还可以看出, 可溶性大豆多糖制备的淫羊藿颗粒在 24 h 后基本达到吸湿平衡。

2.4.2 临界相对湿度 (critical relative humidity, CRH) 的测定 将已干燥的以可溶性大豆多糖或糊精制备的淫羊藿颗粒分别装入已干燥至恒定质量的称量瓶内 (约 2 mm 厚), 准确称量。置不同湿度的保干器中, 与 25 °C 条件下保存 24 h, 定时称量, 计算吸湿率。结果显示, 相对湿度为 33%、43%、57%、69%、75%、82%、86% 时的吸湿率分别为 2.03%、3.32%、6.28%、19.08%、26.31%、34.56%、

42.62% ($n=3$)。用吸湿率为纵坐标、相对湿度 (relative humidity, RH) 为横坐标作图, 得图 2。作图 2 曲线两端的切线, 两切线交点的横坐标即为 CRH, 由此可见, 可溶性大豆多糖制备的淫羊藿颗粒的 CRH 为 73%, 同样的方法分析得到由糊精制备的淫羊藿颗粒的 CRH 为 76%。

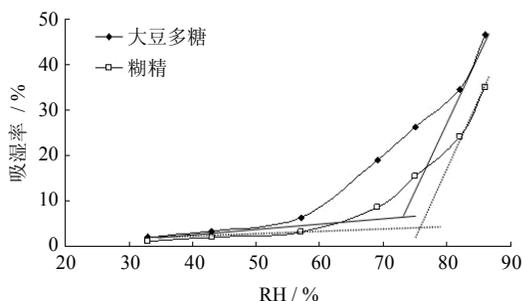


图 2 可溶性大豆多糖或糊精制备的淫羊藿颗粒的 CRH
Fig. 2 CRH of EG prepared by SSPS or dextrin

2.5 稳定性考察

在加速试验 (40 °C、RH 75%) 条件下, 将最佳成型工艺制成的 3 批 (批号分别为 20130507、20130508、20130509) 可溶性大豆多糖淫羊藿颗粒适量密封放置 3 个月, 按文献方法^[6]分别测定放置 0 个月和 3 个月后样品中淫羊藿苷的量, 分别为 (1.67±0.39) %、(1.67±0.62) %、(1.67±0.44) %、(1.67±0.53) %、(1.67±0.51) %、(1.67±0.55) % ($n=3$)。结果表明, 颗粒中淫羊藿苷的量无明显变化, 说明可溶性大豆多糖淫羊藿颗粒质量稳定。

3 讨论

本实验选用可溶性大豆多糖作为辅料制备淫羊藿颗粒, 并优化了其成型工艺。可溶性大豆多糖成本低廉, 易得, 制粒成型工艺稳定, 相比于糊精, 以可溶性大豆多糖制备的淫羊藿颗粒具有更好的溶化性, 说明其更适用于淫羊藿颗粒的制备, 但以可溶性大豆多糖制备的颗粒吸湿性较强, 故生产中应注意选择合适的包装材料, 并严格控制环境湿度, 使其低于颗粒的 CRH, 从而有效防止其吸潮^[11]。

糖尿病患者和糖耐量异常的人群较易受食物或药物中的葡萄糖影响而发生血糖波动, 长期的不正常血糖波动会导致诸如炎症、认知能力降低和视网膜病变等糖尿病并发症的出现^[12-13]。可溶性大豆多糖被用作药物辅料, 因其葡萄糖的量非常低, 比较

适合该类人群服用, 并且大豆多糖膳食纤维高达 80%^[5], 具有防治糖尿病等多种保健功能。淫羊藿颗粒剂临床上多用于治疗骨质疏松等症, 患有此类疾病的多为中老年患者, 而这类人群中相当比例患有糖尿病类疾病, 可溶性大豆多糖作为药用辅料不会造成患者的血糖波动。因此将可溶性大豆多糖作为淫羊藿颗粒剂的成型辅料具有实际应用价值。

参考文献

- [1] 王宏顺, 熊学敏. 中药颗粒辅料筛选的研究 [J]. 江西中医药, 2010, 41(7): 65-67.
- [2] 蔡伟庆. 中药颗粒的研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2008, 21(3): 89-90.
- [3] Wang Q, Huang X, Nakamura A, et al. Molecular characterization of soybean polysaccharides an approach by size exclusion chromatograph, dynamic and static light scattering methods [J]. *Carbohydr Res*, 2005, 340(17): 2637-2644.
- [4] Anwar S H, Weissbrodt J, Kunz B. Microencapsulation of fish oil by spray granulation and fluid bed film coating [J]. *J Food Sci*, 2010, 75(6): E359-E371.
- [5] 张秀娟, 孙向菊, 严松, 等. 大豆多糖对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠免疫调节作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(6): 420-422.
- [6] Chen W, Duizer L, Corredig M, et al. Addition of soluble soybean polysaccharides to dairy products as a source of dietary fiber [J]. *J Food Sci*, 2010, 75(6): C478-C484.
- [7] 张振海, 陈玲玲, 贾晓斌, 等. β -葡萄糖苷酶解淫羊藿苷制备宝藿苷 I 的工艺研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(43): 4059-4061.
- [8] 张卫兵, 杨保彦. 桂枝颗粒成型辅料的优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 45-47.
- [9] 王莘, 丛向梅. 皮炎颗粒的筛选 [J]. 中草药, 2006, 37(4): 546-547.
- [10] Sun J, Zhao R, Zeng J, et al. Characterization of dextrans with different Dextrose Equivalents [J]. *Molecules*, 2010, 15(8): 5162-5173.
- [11] 杨凌宇, 季巧遇, 张楠楠, 等. 防潮技术在中药颗粒中的应用进展 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(2): 150-152.
- [12] 刘洁, 王尧. 血糖波动与糖尿病并发症的关系 [J]. 现代医学, 2010, 38(2): 200-203.
- [13] 徐志伟, 寿旗扬, 李守业, 等. 血糖波动对 2 型糖尿病大鼠认知功能及海马 Bax/Bcl-2 的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(1): 62-65.