

鹿参补肾片提取工艺及成型工艺研究

王伟婷¹, 刘爽², 林茂铨², 熊登科³, 曾倩¹, 李崇明³, 黄志军¹

1. 武汉理工大学化学化工与生命科学学院 (武汉 430070)
2. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心 (北京 100044)
3. 健民药业集团股份有限公司 (武汉 430052)

【摘要】目的 筛选鹿参补肾片的最优提取工艺和成型工艺。方法 以浸膏得率、淫羊藿苷含量及转移率为指标, 采用正交试验优化处方中淫羊藿水提醇沉工艺参数。以毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量为指标, 采用正交试验优化黄芪等药材水提工艺参数。以片剂成型外观、硬度、崩解时限等为指标确定鹿参补肾片最佳成型工艺。**结果** 淫羊藿最佳提取工艺条件为加 15 倍量水, 煎煮提取 3 次, 每次 2 h, 浓缩至相对密度为 1.16~1.18 (60℃), 加乙醇使含醇量为 70%, 静置 24 h。黄芪等药材最佳水提工艺条件为加 10 倍量水, 煎煮提取 2 次, 每次 2 h, 浓缩至相对密度为 1.30~1.35 (50~60℃) 的浸膏。最优成型工艺为淀粉作填充剂, 浸膏与辅料比例为 0.6:1, 90% 乙醇为润湿剂, 崩解剂加入方法为外加法。**结论** 优选后的提取工艺能提高中间产品有效成分的含量。优选后的成型工艺稳定可行、成型率高、压片顺利, 方便生产。

【关键词】 鹿参补肾片; 单因素试验; 正交试验; 提取工艺; 成型工艺

Study on extraction and molding technology of Lushen Bushen tablets

Wei-Ting WANG¹, Shuang LIU², Mao-Quan LIN², Deng-Ke XIONG³, Qian ZENG¹, Chong-Ming LI³, Zhi-Jun HUANG¹

1. School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China

2. Food and Drug Inspection Center, State Drug Administration, Beijing 100044, China

3. Jianmin Pharmaceutical Group Co.Ltd., Wuhan 430052, China

Corresponding author: Zhi-Jun HUANG, Email: huangzhijun@whut.edu.cn

【Abstract】Objective To screen the optimal extraction process and molding process of Lushen Bushen tablets. **Methods** The extraction rate, icariin content and transfer rate were used as indexes to optimize the extraction and alcohol precipitation process parameters of Epimedium in aqueous solution by orthogonal test. With calycosin glucoside content as the index, the process parameters of water extraction of Astragalus membranaceus and other medicinal materials were optimized by orthogonal test. The optimal molding process of Lushen Tonifying kidney tablet was determined by the appearance, hardness and disintegration time of the tablet. **Results** The optimum extraction conditions were as follows: add 15 times of water, decoction and extract for 3 times, 2 h each time, concentrate to a relative density of 1.16~1.18 (60℃), add ethanol to make the alcohol content 70%, and stand for 24 h. The optimal water

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303005

通信作者: 黄志军, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: huangzhijun@whut.edu.cn

extraction conditions of *Astragalus membranaceus* and other herbs were as follows: add 10 times of water, decoction and extract twice, 2 hours each time, concentrate to the extract with a relative density of 1.30~1.35 (50~60°C). The optimal molding process was starch as filling agent, the ratio of extract to auxiliary material was 0.6:1, 90% ethanol as wetting agent, and the addition method of disintegrating agent was additive method. **Conclusion** The preferred extraction process can improve the content of active ingredients in the intermediate product. The preferred molding process is stable and feasible, with high molding rate, smooth tablet pressing and convenient production.

【Keywords】 Lushen Bushen tablets; Single factor experiment; Orthogonal experiment; Extraction process; Molding process

鹿参补肾片是由鹿茸、淫羊藿、黄芪、人参、菟丝子、肉苁蓉六味药材组成的 1.1 类复方制剂, 本方中鹿茸、淫羊藿、菟丝子、肉苁蓉具有补肾益气、壮阳固精的功效, 再以人参、黄芪固表补中^[1-5]。主要用于治疗由肾阳亏虚引起的腰膝酸软、失眠健忘、精神疲倦、头晕耳鸣等症状。中药复方制剂治疗肾虚不良反应小, 适合长期温补, 制成片剂便于患者携带和服用。鹿参补肾片处方中鹿茸、人参直接粉碎入药; 淫羊藿制备成淫羊藿干膏粉入药; 黄芪、菟丝子、肉苁蓉经水提浓缩成浸膏。中药提取方法一般应有较高提取率且有效成分转移率高、质量稳定、经济环保^[6]。本研究采用正交试验对鹿参补肾片提取工艺条件进行筛选优化, 并根据片剂的外观及成型指标, 完成单因素试验考察, 筛选鹿参补肾片成型工艺配方, 确定鹿参补肾片的最优成型工艺, 为鹿参补肾片的开发提供依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1100 高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司, UV 检测器); ME104E 电子天平 (梅特勒-托利多仪器有限公司); BJ-2 崩解时限测试仪 (天津市国铭医药设备有限公司); AJX180016 硬度测试仪 (山东博科科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

淫羊藿苷对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 110737-201516, 含量按 94.2% 计); 毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 11920-201907, 含量按 96.8% 计); 鹿茸、淫羊藿、黄芪、人参、菟丝子、肉苁蓉药材均购于安徽旭松中药饮片有限公司, 经武汉理

工大学黄志军副教授鉴定, 质量符合中国药典 2020 年版规定; 甲醇、乙腈 (色谱纯); 水为纯化水; 其余试剂为分析纯, 辅料均购于安徽山河药用辅料股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 鹿参补肾片的制备

鹿茸、人参、菟丝子 (1/2 处方量)、黄芪 (1/2 处方量) 粉碎成细粉, 过 80 目筛, 混匀; 其余黄芪、菟丝子、肉苁蓉加水煎煮, 滤过, 合并滤液, 浓缩至相对密度为 1.30~1.35 (50~60°C) 的浸膏, 取处方量上述药材粉末和淫羊藿干膏粉, 混匀, 加入适量浸膏和辅料, 加乙醇制软材, 过 14 目筛制粒, 干燥, 整粒, 加 0.5% 硬脂酸镁混合压片, 制成每片约 0.57g 的片剂。

2.2 淫羊藿苷含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水 (30:70); 柱温: 30°C; 检测波长: 271 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 进样量: 5 μL^[7]。

2.2.2 对照品溶液的制备

精密取淫羊藿苷对照品适量, 加甲醇制成 0.1325 mg·mL⁻¹ 的溶液, 即得。

2.2.3 供试品溶液的制备

精密称取淫羊藿干膏粉成品 0.4 g, 精密加甲醇 50 mL, 称重, 超声处理 (400 W, 50 kHz) 30 min, 放冷, 再称重, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 即得。

2.2.4 系统适应性

将供试品溶液、对照品溶液按“2.2.1”项下色谱条件注入液相色谱仪, 色谱图见图 1。

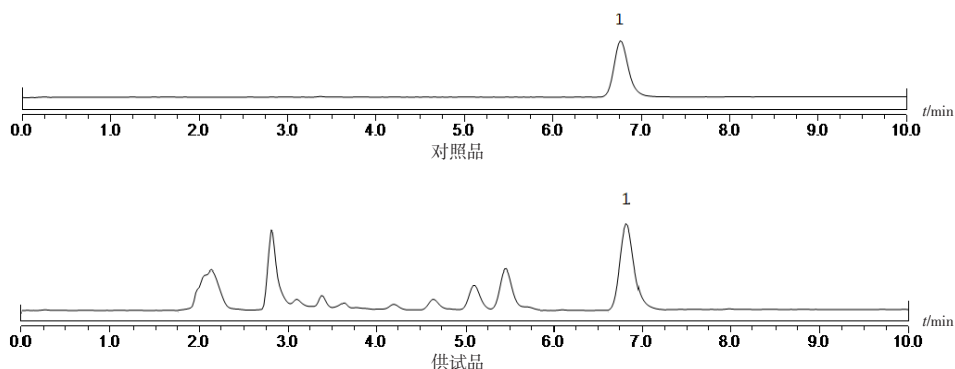


图1 淫羊藿苷含量测定 HPLC色谱图

Figure 1. HPLC chromatogram of icariin content determination

注：1.淫羊藿苷

2.2.5 线性关系考察

精密取淫羊藿苷对照品溶液($0.6625 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.2, 0.5, 1, 2, 4, 8 mL, 加甲醇定容至 10 mL, 每份取 5 μL , 注入液相色谱仪检测, 以对照品浓度为横坐标 ($X, \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 峰面积为纵坐标 (Y), 制作标准曲线, 回归方程为 $Y=143.03X-0.7192$ ($r=0.9996$), 对照品溶液线性范围为 $13.25\sim 530.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.2.6 重复性试验

照“2.2.3”项下条件制备的供试品溶液 6 份, 分别取 5 μL , 依法注入液相色谱仪, 测定, 含量平均值为 $56.7 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 含量 RSD 为 0.79% ($n=6$), 结果显示重复性良好。

2.2.7 精密度试验

精密吸取对照品溶液 5 μL 共 6 份, 依法注入液相色谱仪, 测定, 对照品峰面积 RSD 为 1.50% ($n=6$), 结果显示精密度良好。

2.2.8 稳定性试验

精密量取供试品溶液 5 μL , 分别于 0, 2, 4, 6, 12, 24 h 依法注入液相色谱仪, 测定, 峰面积 RSD 为 1.03% ($n=6$), 供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.9 回收率试验

取已知含量的淫羊藿干膏粉 0.2 g, 平行 9 份, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 分成三组, 另分别精密称取 3 份淫羊藿苷对照品适量于容量瓶中, 每份含量约为样品含量的 80%, 100%, 120%, 定容至刻度, 每个浓度各取 3 份加入锥形瓶中, 密塞, 称重, 超声 30 分钟, 放冷, 再称重, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 各取 5 μL 注

入液相色谱仪, 测定, 得淫羊藿苷平均回收率为 98.32% , RSD 为 2.06% ($n=9$)。

2.3 毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量测定

2.3.1 色谱条件

色谱柱: Agilent Eclipse XDB- C_{18} 柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈 (A) -0.2% 甲酸 (B), 梯度洗脱 (0~20 min, 15%~40%A, 20~30 min, 40%A); 柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$; 检测波长: 260 nm; 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 进样量: 10 μL ^[8]。

2.3.2 对照品溶液的制备

精密称取毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品适量, 加甲醇制成 $0.1302 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 即得。

2.3.3 供试品溶液的制备

取本品 2 g 于圆底烧瓶中, 加 50 mL 甲醇, 记录重量, 放入水浴锅中加热回流 4 h, 取出, 放冷, 称重, 加甲醇补足减失的重量, 过滤, 取续滤液 25 mL 于蒸发皿中蒸干, 残渣加甲醇溶解, 定容至 10 mL 量瓶中, 即得。

2.3.4 阴性样品溶液的制备

称取处方量除黄芪外其他药材, 按工艺制成浸膏, 取浸膏 2 g, 照“2.3.3”项下方法制备, 即得。

2.3.5 系统适应性与专属性考察

将供试品溶液、对照品溶液、阴性样品溶液按“2.3.1”项下条件注入液相色谱仪, 色谱图见图 2。

2.3.6 线性关系考察

精密取毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品 16.2570 mg 加甲醇定容至 25 mL, 分别取 0.2, 0.5, 1, 2, 4, 8 mL, 加甲醇定容至 10 mL, 每份取 10 μL , 依法测定, 以对照品浓度 ($X, \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标,

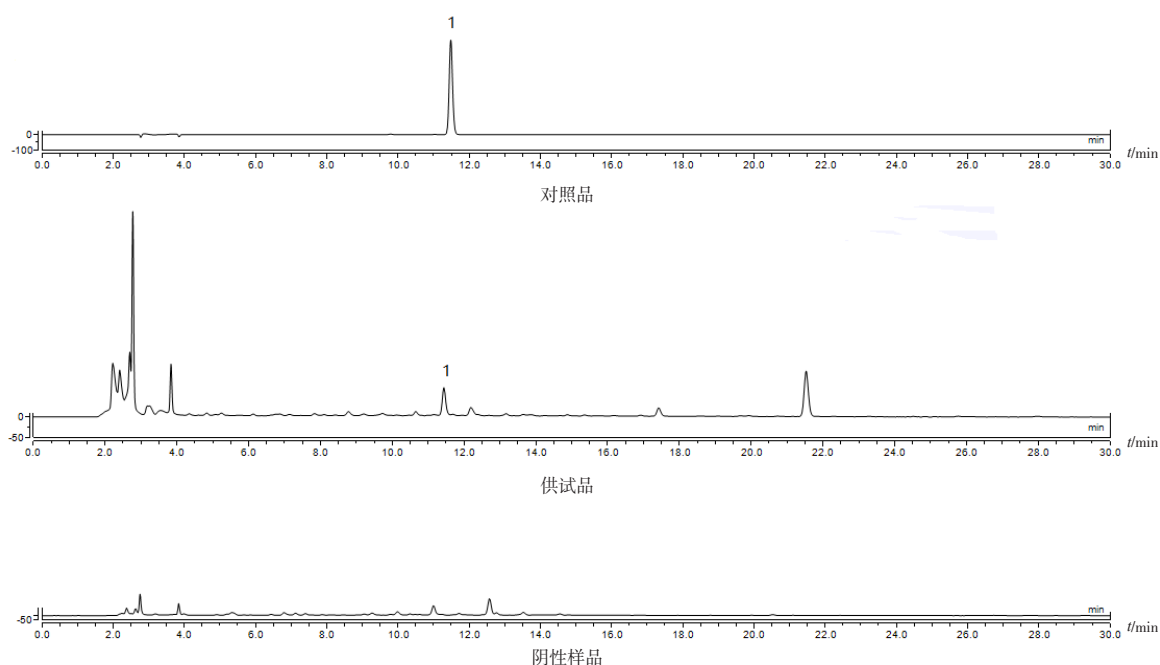


图2 毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量测定HPLC色谱图

Figure 2. HPLC chromatogram for determination of the content of calyx isoflavone glucoside

注：1.毛蕊异黄酮葡萄糖苷

峰面积 (Y) 为纵坐标, 制作标准曲线, 回归方程 $Y=609.4X-3.4087$ ($r=0.9992$), 对照品溶液线性范围为 $13.02\sim 520.80\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.3.7 重复性试验

照“2.3.3”项下条件制备的供试品溶液 6 份, 分别取 $10\ \mu\text{L}$, 依法测定其平均含量为 $0.5750\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 其 RSD 为 0.58% ($n=6$), 结果显示重复性良好。

2.3.8 精密度试验

精密取对照品溶液 $10\ \mu\text{L}$ 共 6 份, 依法注入液相色谱仪, 测定, 对照品峰面积 RSD 为 1.50% ($n=6$), 结果显示精密度良好。

2.3.9 稳定性试验

精密量取供试品溶液 $10\ \mu\text{L}$, 分别于 0, 2, 4, 6, 12, 24 h 依法注入液相色谱仪, 测定, 峰面积 RSD 为 1.21% ($n=6$), 结果显示供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.3.10 回收率试验

取已知含量本品 $1\ \text{g}$, 平行 9 份, 精密称定, 分成三组, 置于锥形瓶中, 另分别精密称取 3 份毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品适量于容量瓶中, 每份含量约为样品含量的 80% , 100% , 120% , 定容至刻度, 每个浓度各取 3 份加入锥形瓶中, 密塞, 称重, 按供试品溶液方法制备, 将所得溶液

各取 $10\ \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪, 测定, 得平均回收率为 99.85% , RSD 为 2.76% ($n=9$)。

2.4 淫羊藿提取工艺优化

干膏粉的制备及相关计算: 取淫羊藿药材, 加适量水煮沸后转小火加热提取, 过滤, 滤液减压浓缩至一定相对密度, 加入适量乙醇醇沉, 静置除杂, 浓缩为浸膏, 烘干、粉碎, 过 80 目筛, 即得淫羊藿干膏粉。浸膏得率计算公式: $W/W_1 \times 100\%$ 。其中 W 为所得浸膏质量, W_1 为药材质量。转移率计算公式: $(\text{产物含量} \times \text{产物质量}) / (\text{原药材含量} \times \text{投料量}) \times 100\%$, 其中产物含量、原药材含量单位为 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

本品中淫羊藿药材采用水提醇沉的提取方法制备得淫羊藿干膏粉入药, 本试验以淫羊藿苷含量、转移率、浸膏得率为指标考察水提醇沉工艺参数, 确定最优提取工艺条件。

2.4.1 水提工艺正交试验

以干膏粉淫羊藿苷含量和浸膏得率为检验标准, 选取提取次数 (次)、提取时间 (h)、加水倍数 (倍) 为考察因素设计 $L_9(3^4)$ 水提正交试验表, 随机安排进行优化试验, 结合结果多因素分析。试验安排及结果见表 1~ 表 3。

由表中数据可得, 3 个因素对成品淫羊藿苷含量影响顺序为 $B > A > C$, 最优组合是

表1 水提工艺因素与水平

Table 1. Water extraction process factors and levels

水平	因素			
	A/提取时间 (h)	B/加水量 (倍)	C/提取次数 (次)	D/空白
1	1.5	10	1	1
2	2	12	2	2
3	2.5	15	3	3

表2 水提工艺正交试验方案与结果

Table 2. Orthogonal test scheme and results of water extraction process

序号	A提取时间 (h)	B加水量 (倍)	C提取次数 (次)	D空白	淫羊藿苷含量 ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	浸膏得率(%)
1	1	1	1	1	55.83	19.3
2	1	2	2	2	55.69	15.4
3	1	3	3	3	57.85	17.9
4	2	1	2	3	56.57	19.1
5	2	2	3	1	57.42	29.8
6	2	3	1	2	57.91	23.0
7	3	1	3	2	56.77	19.9
8	3	2	1	3	56.79	18.2
9	3	3	2	1	57.35	18.5
淫羊藿苷含量						
K ₁	169.37	169.17	170.53	170.60		
K ₂	171.90	169.90	169.61	170.37		
K ₃	170.91	173.11	172.04	171.21		
R	0.8433	1.3133	0.8100	0.2800		
浸膏得率						
K ₁	52.6	58.3	60.5	67.6		
K ₂	71.9	63.4	53	58.3		
K ₃	56.6	59.4	67.6	55.2		
R	6.4333	1.7000	4.8667	4.1333		

表3 水提工艺正交试验方差分析结果

Table 3. Results of variance analysis of orthogonal test of water extraction process

指标	因素	偏差平方和	自由度	均差	F	P
淫羊藿苷含量	提取时间	1.084	2	0.542	8.626	>0.05
	加水量	2.929	2	1.464	23.316	<0.05
	提取次数	1.003	2	0.502	7.988	>0.05
	误差	0.126	2	0.063		
浸膏得率	提取时间	69.176	2	34.588	2.492	>0.05
	加水量	4.802	2	2.401	0.173	>0.05
	提取次数	35.536	2	17.768	1.280	>0.05
	误差	27.762	2	13.881		

注: $F_{1-0.10}(2,2)=9.0$, $F_{1-0.05}(2,2)=19.0$, $F_{1-0.01}(2,2)=99.0$

A₂B₃C₃。各因素对浸膏得率的影响顺序为 A > C > B, 最优组合是 A₂B₂C₃。从方差分析表可得, 加水量 (B) 对水提工艺有显著影响 ($P < 0.05$), 其他均无显著影响, 综合分析可知, 最优条件为 A₂B₃C₃, 即加水 15 倍, 提取 3 次, 提取时间为 2 h。

2.4.2 水提工艺验证试验

取淫羊藿药材, 按以上正交试验的最佳提取条件进行提取, 重复 3 批次, 进行验证对比研究。每批次淫羊藿含量分别是 56.43, 56.17,

55.79 mg · g⁻¹, 浸膏得率分别是 21.2%, 20.7%, 19.9%, 结果表明该方法稳定可靠。

2.4.3 醇沉工艺正交试验

取水提液, 浓缩至一定的相对密度, 加入乙醇使达到一定的浓度, 静置, 浓缩成浸膏, 干燥后得淫羊藿干膏粉成品, 以淫羊藿苷转移率 (%) 为指标, 以水提液浓缩后的相对密度、含醇量 (%)、醇沉时间 (h) 为考察因素设计 L₉(3⁴) 醇沉正交试验表, 随机安排进行优化试验, 结合结果多因素分析。试验安排及结果见表 4~ 表 6。

表4 醇沉工艺因素与水平

Table 4. Process factors and levels of alcohol precipitation

水平	因素			
	A/相对密度	B/含醇量 (%)	C/醇沉时间 (h)	D/空白
1	1.04~1.06	50	12	1
2	1.10~1.12	70	18	2
3	1.16~1.18	90	24	3

表5 醇沉工艺正交试验方案与结果

Table 5. Orthogonal test scheme and results of alcohol precipitation process

序号	A/相对密度	B/含醇量 (%)	C/醇沉时间 (h)	D/空白	转移率 (%)
1	1	1	1	1	90.9
2	1	2	2	2	89.4
3	1	3	3	3	85.6
4	2	1	2	3	77.3
5	2	2	3	1	93.5
6	2	3	1	2	88.1
7	3	1	3	2	96.7
8	3	2	1	3	91.4
9	3	3	2	1	88.6
K ₁	265.90	264.90	270.40	273.00	
K ₂	258.90	274.30	255.30	274.20	
K ₃	276.70	262.30	275.80	254.30	
R	5.9333	4.0000	6.8333	6.6333	

表6 醇沉工艺正交试验方差分析结果

Table 6. Analysis of variance of orthogonal test for alcohol precipitation process

因素	偏差平方和	自由度	均差	F	P
相对密度	53.609	2	26.804	0.646	>0.05
含醇量	26.569	2	13.284	0.320	>0.05
醇沉时间	75.269	2	37.634	0.907	>0.05
误差	83.016	2	41.508		

注: F_{1-0.10}(2,2)=9.0, F_{1-0.05}(2,2)=19.0, F_{1-0.01}(2,2)=99.0

由表中数据可得, 3个因素对转移率影响大小为 $C > A > B$, 最优组合是 $A_3B_2C_3$ 。从方差分析表可得, 3个因素对醇沉工艺均无显著影响 ($P > 0.05$), 综合分析可知醇沉工艺最优条件为 $A_3B_2C_3$, 水提液浓缩至相对密度 1.16~1.18, 醇沉 24 h, 加入乙醇使含醇量为 70%。

2.4.4 醇沉工艺验证试验

以淫羊藿苷含量 1.32% 的药材进行试验, 在水提工艺完成后, 按上面正交试验的最佳条件进行醇沉工艺, 重复 3 批次, 进行验证对比研究。3 批转移率为 92.3%, 89.4%, 93.7%, 试验结果

表明, 该方法稳定可靠。

2.5 浸膏提取工艺优化

方中黄芪、人参、菟丝子、肉苁蓉经过水提工艺制备得浸膏, 本试验以黄芪中主要有效成分之一的毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量为指标考察水提工艺参数, 确定最优提取工艺条件。

以毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量 ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$) 为指标, 选取提取次数 (次)、提取时间 (h)、加水倍数 (倍) 为考察因素设计 $L_9(3^4)$ 水提正交试验表, 随机安排进行优化试验, 结合结果多因素分析。试验安排及结果见表 7~ 表 9。

表7 浸膏水提工艺因素与水平

Table 7. Water extraction process factors and levels

水平	因素			
	A/提取时间 (h)	B/加水量 (倍)	C/提取次数 (次)	D/空白
1	1	8	1	1
2	2	10	2	2
3	3	12	3	3

表8 浸膏水提工艺正交试验方案与结果

Table 8. Orthogonal test scheme and results of extract water extraction process

序号	A/提取时间 (h)	B/加水量 (倍)	C/提取次数 (次)	D/空白	毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量 ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
1	1	1	1	1	0.32
2	1	2	2	2	0.57
3	1	3	3	3	0.49
4	2	1	2	3	0.61
5	2	2	3	1	0.53
6	2	3	1	2	0.39
7	3	1	3	2	0.41
8	3	2	1	3	0.50
9	3	3	2	1	0.55
K_1	1.38	1.34	1.21	1.40	
K_2	1.53	1.60	1.73	1.37	
K_3	1.46	1.43	1.43	1.60	
R	0.0500	0.0867	0.1733	0.0767	

表9 浸膏水提工艺正交试验方差分析结果

Table 9. Results of variance analysis of orthogonal test for water extraction process of extract

指标	因素	偏差平方和	自由度	均差	F	P
毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量	提取时间	0.004	2	0.002	0.360	>0.05
	加水量	0.012	2	0.006	1.115	>0.05
	提取次数	0.045	2	0.023	4.358	>0.05
	误差	0.010	2	0.005		

注: $F_{1-0.10}(2,2)=9.0$, $F_{1-0.05}(2,2)=19.0$, $F_{1-0.01}(2,2)=99.0$

由表中数据可得，3 个因素对成品毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量影响顺序为 C > B > A，最优组合是 A₂B₂C₂。从方差分析表可得，3 个因素对醇沉工艺均无显著影响 (P > 0.05)，综合以上分析，最优条件为 A₂B₂C₂，即提取时间为 2 h，加水 10 倍，提取 2 次。

提取工艺验证试验：取处方量各药材，按以上正交试验的最佳提取条件进行提取，重复 3 批次，进行验证对比研究。每批次毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量分别是 0.59, 0.62, 0.60 mg · g⁻¹，结果表明该方法稳定可靠。

2.6 成型工艺配方优化

2.6.1 填充剂筛选

选取淀粉、微晶纤维素、糊精等辅料作为填充剂进行考察，将药粉和辅料按照处方用量以药辅比为 2 : 1 的比例混合，加一定量浸膏和乙醇，过 18 目筛，干燥后加入 0.5% 硬脂酸镁压片，记录软材性状、片剂外观，测定并计算颗粒成型率 (过筛后颗粒质量 / 过筛前颗粒质量 × 100%) 和休止角。结果如表 10。由结果可知，填充剂选用淀粉时颗粒成型率较好，片剂光滑均匀，故选用淀粉作为鹿参补肾片制备的填充剂。

2.6.2 润湿剂筛选

本试验选取乙醇作为润湿剂，加入 50%，

70%，90% 3 种浓度的乙醇，并对浸膏与辅料比例进行考察，记录软材性状、制粒情况，并测定颗粒成型率。结果如表 11。由表中数据可知，乙醇浓度较低时，软材容易结团，制粒较难，乙醇浓度为 90%，浸膏与辅料比例为 0.6 : 1 时，制粒容易，成型情况最好，故选用 90% 浓度乙醇，且浸膏与辅料比例为 0.6 : 1。

2.6.3 崩解剂筛选

为了保证成品崩解时限合格，本工艺选择羧甲基淀粉钠为崩解剂，对崩解剂的加入进行了考察。分别采用内加法、外加法、内外加法加入羧甲基淀粉钠，测定并记录每份成品的硬度和崩解时限。结果见表 12。由表 12 中数据可知，不同的加入方法对片剂硬度的影响不大，但外加法加入崩解剂时崩解时间最快，故加入方法选用外加法。

2.6.4 成型工艺验证试验

取 3 批处方量药材粉末，以淀粉为填充剂，加入浸膏：淀粉比例为 0.6 : 1，加 90% 乙醇，混匀，过 18 目筛，烘干，整粒，加入 0.5% 硬脂酸镁和羧甲基淀粉钠，压片，测定每份片剂平均硬度分别为 18,12,13 N，崩解时限分别为 27,25,25 min，该方法稳定可靠。

表10 填充剂种类考察

Table 10. Investigation of filler types

填充剂种类	软材性状	颗粒成型率 (%)	休止角(度)	片剂外观
淀粉	松散，少量结团	81.32	32.94	颜色较浅，较光滑均匀
微晶纤维素	较松散，少量结团	75.41	30.56	颜色较深，不光滑
糊精	较黏，有结团	67.98	36.27	不光滑，有裂片

表11 乙醇浓度及辅料比例考察

Table 11. Comparison of ethanol concentration and excipients

乙醇浓度	浸膏与辅料比例	软材性状	制粒情况	成型率 (%)
50%	0.6 : 1	较黏，有结团	制粒较难，未完全过筛	62.87
	0.7 : 1	黏湿，有结团	制粒较难，未完全过筛	57.33
	0.8 : 1	黏湿，有结团	制粒较难，未完全过筛	52.04
70%	0.6 : 1	较松散，少量结团	制粒较简单，少量未过筛	72.87
	0.7 : 1	较松散，少量结团	制粒较简单，少量未过筛	70.49
	0.8 : 1	较黏，有结团	制粒较难，未完全过筛	63.28
90%	0.6 : 1	松散，无结团	制粒简单，完全过筛	83.29
	0.7 : 1	松散，无结团	制粒简单，完全过筛	79.30
	0.8 : 1	较松散，少量结团	制粒较简单，少量未过筛	77.95

表12 崩解剂加入方法考察
Table 12. Investigation on the adding method of disintegrant

加入法	硬度 (N)	崩解时限 (min)
内加法	17.2	32
外加法	15.9	26
内外加法	16.7	29

3 讨论

中药有效部位是中药疗效的物质基础,是中药安全性和质量控制的关键,中药有效部位的提取和选择对中药新药的开发和临床应用具有重要影响^[9]。淫羊藿是补肾壮阳之要药,由于淫羊藿中主要含黄酮及生物碱类物质,故以乙醇为溶剂进行浸膏液的分离纯化,黄芪等药材含有黄酮类、皂苷类水溶性成分,故采用水提工艺^[10]。用HPLC法对淫羊藿中有效成分淫羊藿苷及黄芪中有效成分毛蕊异黄酮葡萄糖苷进行检测,并以此作为指标考察药材最优提取工艺参数。本研究通过试验证实最佳的加水量、提取时间、提取次数、醇沉前的相对密度、含醇量、醇沉时间可以保证提取物中间品有效成分的转移率,优化后的提取工艺可以去除灰分、叶绿素等大部份杂质,提高中间产品有效成分的含量。

本品中含有黄酮类、糖类等黏性大、流动性差的成分,为了提高产品成型率,降低浸膏吸湿性,常需添加合适的辅料^[11],选取淀粉作为填充剂时片剂表面光滑,硬度适中,浸膏和淀粉比例为0.6:1,加入90%浓度乙醇作为润湿剂最合适,浓度过低时浸膏会因为吸湿性较高而在制软材过程中结团,部分药物难以通过筛网。崩解剂的加入方式为外加法。按照优化后的工艺制得的产品成型率高、硬度适中,崩解较快,符合中国药典2020年版相关规定,能适应大生产。

参考文献

- 1 胡艳红, 颜鑫, 雷燕, 等. 鹿茸的化学成分、药理作用与临床应用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 47-52. [Hu YH, Yan X, Lei Y, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical application of Lurong [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(9): 47-52.] DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.09.010.
- 2 张新轩. 菟丝子的药学研究进展 [J]. 海峡药学, 2021, 33(3): 56-59. [Zhang XX. Advances in pharmaceutical research of Dodder seed [J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2021, 33(3): 56-59.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2021.03.016.
- 3 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 76-82. [Hu NN, Zhang XJ. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of astragalus membranaceus [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2021, 38(1): 76-82.] DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.210118.
- 4 罗露, 袁志鹰, 黄惠勇, 等. 淫羊藿化学成分及药理研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(6): 190-194. [Luo L, Yuan ZY, Huang HY, et al. Advances in the chemical constituents and pharmacology studies of Epimedium [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2019, 15(6): 190-194.] DOI: 10.11954/ytctyy.201906067.
- 5 龙玉婷, 孙志会, 王志文, 等. 人参大补元气的功效内涵浅析 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1679-1682. [Long YT, Sun ZH, Wang ZW, et al. Analysis of the efficacy connotation of ginseng in invigorating vital energy [J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2019, 28(9): 1679-1682.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.09.051.
- 6 殷明阳, 刘素香, 张铁军, 等. 复方中药提取工艺研究概况 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3279-3283. [Yin MY, Liu SX, Zhang TJ, et al. Overview of extracting technique of compound Chinese materia medica [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2015, 46(21): 3279-3283.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.21.027.
- 7 中国药典 2020 年版. 一部 [S]. 2020: 340-341.
- 8 陈莉, 王盛, 孟楣. HPLC 法测定含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量 [J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2041-2045. [Chen L, Wang S, Meng M. Content determination of calycosin glycoside in TCM preparations containing astragalus membranaceus by HPLC method [J]. China Pharmacy, 2018, 29(15): 2041-2045.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2018.15.027.

- 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.06.
- 9 张志轩, 崔树婷, 朱中博, 等. 中药有效部位提取技术与筛选方法应用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 132-136. [Zhang ZX, Cui ST, Zhu ZB, et al. Research progress in application of extraction technology and screening method of effective parts of Chinese materia medica[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2021, 28(5): 132-136.] DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202011181.
 - 10 付鹏, 李争艳, 李江, 等. 芪黄栓制备工艺研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5160-5163. [Fu P, Li ZY, Li J, et al. Preparation process research of Qihuang suppository[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2020, 35(10): 5160-5163.] <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-BXY202010109.htm>.
 - 11 王鹤, 刘磊, 任立焕, 等. 西洋参淫羊藿片的制备及稳定性研究 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(8): 51-54. [Wang H, Liu L, Ren LH, et al. Study on preparation and stability of quinquefolius-Epimedium brevicornu tablets[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2020, 16(8): 51-54.] DOI: 10.11954/ytctyy.202008014.
- 收稿日期: 2022 年 09 月 20 日 修回日期: 2023 年 01 月 31 日
 本文编辑: 周璐敏 钟巧妮