

心脉通复方提取工艺优化及颗粒成型性考察*

朱荣荣,李玲,王靖,张莉莉,王琪,王冰,张伟荣**

(上海中医药大学中药学院教学实验中心 上海 201203)

摘要:目的:心脉通颗粒的水提工艺优化与颗粒剂制备工艺的筛选。方法:采用正交试验,以干膏得率、原花青素和总生物碱的含量为指标,对心脉通颗粒的水提工艺进行优化;以颗粒的成品率与外观为指标对颗粒的成型工艺进行筛选。结果:确定处方水提工艺为取处方量药材,加8倍量水,浸泡90 min,煎煮提取1.5 h,共2次。过滤,合并水提液,离心,于80℃真空减压浓缩,60℃真空干燥,粉碎,过100目筛,得干浸膏粉。以糊精为稀释剂,干浸膏粉与辅料比例1:1,加入0.2 mL·g⁻¹的5% PVP乙醇溶液作为粘合剂制软材,过12目筛制粒,60℃干燥,整粒。制得的心脉通颗粒在外观、粒度、水分、溶解性等方面均符合要求。结论:本心脉通复方水提工艺以及颗粒制备工艺稳定可行。

关键词:心脉通复方 提取工艺 原花青素 益母草总生物碱

doi:10.11842/wst.2018.02.024 中图分类号:R91 文献标识码:A

冠心病(Coronary heart disease, CHD)是造成世界死亡的主要原因之一^[1]。根据WHO,截至2008年,世界范围内7 254 000例死亡由冠心病造成^[2]。冠心病是冠状动脉粥样硬化或(和)功能性改变致使血管腔狭窄或阻塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病。缺血再灌注造成的心肌损伤是冠状动脉疾病原发性病理表现的原因^[3]。现代医学治疗的不良反应、复发率及致死率居高不下;而中医药从整体的观点出发,辨证施治,通过补气活血^[4]等方法,可克服现代医学治疗的不足。

中药复方心脉通为临床多年应用的有效验方,全方由君药茶树根,臣药益母草,以及三七、川芎、瓜蒌五味药材组成,具有强心利尿,活血化瘀,开胸散结之功效,临床上用于治疗冠心病心肌缺血,效果明确。为了克服传统汤剂单次口服剂量大、服用与携带不便的缺

点,拟将本处方制备成便于携带、保存与服用的颗粒剂。本文采用正交试验优化复方水提工艺,以单因素实验初步考察颗粒剂成型工艺,并测定颗粒剂中主要有效成分的含量,对颗粒剂中有关药材进行薄层鉴别并检查颗粒剂的粒度、水分、溶化性。通过复方提取优化及颗粒剂主要辅料筛选实验,本文将为后续心脉通复方药效研究提供提取物制备工艺,为制剂工艺优选实验提供辅料选择的前期数据,并为该复方新药的开发及应用提供一定依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent Cary 8454 紫外-可见分光光度计(安捷伦科技有限公司);JH202 电子天平(上海精密仪器仪表有限公司);X105BDU 梅特勒-托利多电子精密天平(北京欧信胜科技有限公司);ZNHW-II 型2000毫升

收稿日期:2017-10-07

修回日期:2018-01-20

* 上海中医药大学第9期大学生科创项目:验方心脉通水提工艺正交优选,负责人:朱荣荣。

** 通讯作者:张伟荣,教授,主要研究方向:中医临床及实验教学研究。

电热套(巩义市予华有限责任公司);TDL-50B离心机(上海精密仪器仪表有限公司);RE-52AA型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);IKA®Vortex 3型圆周振荡器(上海莱贝科学仪器有限公司)。

1.2 试剂与药材

原花青素对照品(批号:wkq16051402,四川省维克奇生物科技有限公司);盐酸水苏碱对照品(批号:16072510,北京普天同创生物科技有限公司);人参皂苷Rg1(批号:22427-39-0,上海诗丹德生物技术有限公司);阿魏酸(批号:1135-24-6,上海诗丹德生物技术有限公司);乳糖、可溶性淀粉、糊精(玉米)、聚乙烯吡咯烷酮K-30等辅料与甲醇、乙醚、硫酸、盐酸、95%乙醇等试剂为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司;蒸馏水为实验室自制。

茶树根为山茶科山茶属植物茶 *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze 的干燥根。益母草为唇形科植物益母草 *Leonurus Japonicus* Houtt. 的干燥地上全草。三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk) F.H.Chen 的干燥根。川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort 的根茎。瓜蒌为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim. 的干燥成熟果实。药材饮片均购自上海康桥中药饮片有限公司。

2 实验方法

2.1 正交试验优化复方水提工艺

2.1.1 吸水率测定

称取茶树根、益母草等1倍处方量的药材,称重,加8倍量的水浸泡90 min使透心,滤去药材表面的水后,称重并计算增加的质量占总药材质量的比例,平行3次,经计算吸水率为91.96%($n=3$, RSD=1.0%)。因此,在后续浸泡时,按药材吸水率补足加水总量。

2.1.2 正交实验优化提取工艺

选择正交试验考察复方水提工艺,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验表,对加水量(A)、提取时间(B)、提取次数(C)三个因素进行考察,各因素水平设计见表1。称取1倍处方量饮片,按正交试验设计方案,加水(补足吸水量)浸泡90 min,煎煮,过滤,合并提取液,离心(4 000 rpm, 10 min)取上清液,结合有关文献^[5-9],采用80℃减压真空浓缩,浓缩液加蒸馏水定容至1 g生药·mL⁻¹,作为样品溶液。用UV法测定君药茶树根有效成分原花青素、臣药益母草有效成分总生物碱的含量,对原花青素含量、总生物碱含量、干膏得率三个指标进行综合评

表1 因素水平表

| 水平 | 因素 | | |
|----|--------|---------|---------|
| | A加水量/倍 | B提取时间/h | C提取次数/次 |
| 1 | 8 | 1 | 1 |
| 2 | 10 | 1.5 | 2 |
| 3 | 12 | 2 | 3 |

分,得到复方最优水提工艺。取最优处方水提工艺条件进行验证试验。

2.2 颗粒剂成型工艺考察

参考有关文献^[10],结合预实验结果,以颗粒剂的成品率与外观性状为指标,对稀释剂的种类、用量以及粘合剂的浓度进行考察。

2.2.1 稀释剂考察

按最优水提工艺提取该复方,于80℃减压浓缩药液浓度至约1 g生药·mL⁻¹,60℃真空干燥,粉碎,过100目筛,备用。取等质量干浸膏粉若干份,加入不同比例的乳糖、可溶性淀粉或糊精等常用稀释剂,再加入0.2 mL·g⁻¹的乙醇溶液润湿与分散物料,加入0.2 mL·g⁻¹的5% PVP乙醇溶液制软材,以12目筛制粒。湿颗粒于60℃干燥1 h,以12目筛整粒,即得。

2.2.2 粘合剂考察

该复方浸膏粉易于吸湿,预实验表明乙醇溶液无法诱发干浸膏粉产生适合制软材、制粒的适宜粘性,而采用5%PVP的乙醇溶液制粒效果较好。因此,对不同浓度的PVP乙醇溶液对软材制备与颗粒成型性的影响进行考察。取等质量干浸膏粉3份,加入筛选的稀释剂,加入0.2 mL·g⁻¹的乙醇润湿物料,再分别加入0.2 mL·g⁻¹的10% PVP乙醇溶液、5% PVP乙醇溶液及95%乙醇溶液作为粘合剂按照2.2.1中的方法制粒、干燥、整粒,即得。

2.3 颗粒剂的质量评价

2.3.1 含量测定方法

(1)原花青素的含量测定

取原花青素标准品约5 mg,精密称定,置于25 mL容量瓶中,加甲醇适量,超声至完全溶解,加甲醇定容至刻度,摇匀得原花青素对照品溶液^[11]。精密移取对照品溶液0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mL分别置于10 mL容量瓶中,加甲醇定容至刻度,摇匀。以甲醇为空白对照,于280 nm处测吸光度A。以质量浓度(mg·mL⁻¹)为横坐标,吸光度为纵坐标,绘制标准曲线。回归方程为: $Y = 13.079X - 0.0029$, $r = 0.9994$,线性范围为0.01028-0.05140 mg·mL⁻¹。

取样品溶液适量,离心(4000 rpm, 10 min),精密移取上清液 0.15 mL, 80℃水浴蒸干,精密加入 5 mL 甲醇,超声 20 min(功率 250 W, 频率 40 kHz),离心(4 000 rpm, 10 min),取上清液用甲醇定容至 50 mL,即得。以甲醇为空白对照,于 280 nm 处测吸光度 A,代入标准曲线,计算复方中原花青素的含量。

分别取 3 批颗粒剂各约 0.3 g,精密称定,加入甲醇 10 mL 超声 20 min,离心(4 000 rpm, 10 min),重复提取 3 次,合并上清液至 50 mL 容量瓶中,以甲醇定容,摇匀,精密吸取溶液 1 mL,以甲醇定容至 10 mL,即得供试品溶液。按照 2.1.3 项下的原花青素含量测定方法,测吸光度 A,代入标准曲线,计算颗粒剂中原花青素含量。

(2) 总生物碱的含量测定

益母草取盐酸水苏碱标准品约 5 mg,精密称定,置于 10 mL 棕色容量瓶中,加入 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液适量,超声至溶解完全,继续加入 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液至刻度线,摇匀,得盐酸水苏碱对照品溶液^[11]。精密加入对照品溶液 0, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 2.4 mL 置于 25 mL 容量瓶,再依次精密加入 2% 硫氰酸铬铵溶液 3 mL,以 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液定容至刻度线,摇匀,置暗处冰浴 1 h,滤过,取续滤液,以 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液为空白,在 525 nm 处测定吸光度。以空白试剂吸光度减去各对照品溶液的吸光度得 ΔA ,以质量浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标, ΔA 为纵坐标绘制标准曲线。回归方程为 $Y = 2.9 \times 10^{-3}X - 4.6 \times 10^{-3}$, $r = 0.9939$,线性范围 0-56.064 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。精密移取样品溶液 1 mL 至于干燥蒸发皿中,80℃水浴蒸干,60℃真空干燥,得干膏。加入 70% 乙醇 5 mL 溶解干膏,转移至 15 mL 离心管内,再以 70% 乙醇 5 mL 润洗蒸发皿并合并入离心管内,超声(功率 250 W, 频率 40 kHz)提取 20 min,离心(4 000 rpm, 10 min),吸取上清液,向沉淀物中加入 10 mL 新鲜溶剂再重复提取 2 次。合并提取液,水浴蒸干,得残渣。以 20 mL 的 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液溶解残渣并洗涤容器,洗涤液转入 25 mL 锥形瓶中,加入活性炭 0.5 g,沸水浴 30 min,冷却至室温,过滤至 25 mL 棕色容量瓶中。以少量 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液洗涤烧杯与滤器,洗涤液合并入容量瓶中。按上述方法测定吸光度并计算 ΔA ,带入标准曲线计算复方中益母草总生物碱的含量。

2.3.2 薄层色谱鉴别

(1) 三七药材薄层色谱鉴别

取人参皂苷 Rg1 适量,加甲醇制制含人参皂苷

Rg1 浓度为 1 mg·mL⁻¹ 的对照品溶液。取三七对照药材适量,加甲醇 25 mL 超声 15 min,滤过,滤液挥干,残渣加甲醇 1 mL 使溶解,即得对照药材溶液。取复方颗粒剂与缺三七阴性颗粒剂适量,同法制得供试品溶液与阴性样品溶液。

分别取对照品溶液、药材溶液、供试品溶液及阴性样品溶液 2 μL , 2 μL , 8 μL , 8 μL , 点于同一硅胶 G 薄层板上,以氯仿-甲醇-水(13:7:2) 10℃以下放置的下层溶液展开。待展开完全后取出。晾干,喷以 10% 的硫酸乙醇溶液(1→10),立即于 105℃加热至斑点显色清晰^[13]。

(2) 川芎药材薄层色谱鉴别

取阿魏酸适量,加甲醇配制含阿魏酸 1 mg·mL⁻¹ 的溶液,作为对照品溶液。取川芎对照药材适量,加 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液 10 mL 溶解,以乙醚提取 3 次,每次 30 mL。合并乙醚层,蒸干,残渣加乙醇溶解得对照药材溶液。取复方颗粒与缺川芎阴性颗粒剂,同法制得供试品溶液与阴性样品溶液。

分别取上述四种溶液 2 μL , 4 μL , 10 μL , 10 μL , 点于同一硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上,以苯-乙酸乙酯-甲酸(6:1:0.5)展开,展开完全后取出,晾干,置紫外光 365 nm 与 254 nm 下检视^[14]。

2.3.3 检查

参照 2015 版《中国药典》第四部通则(0104 颗粒剂)项下的相关规定^[15],取 3 批复方颗粒剂分别进行性状、粒度、水分、溶化性等有关检查。

3 结果与讨论

3.1 复方的提取工艺

茶树根为方中君药,具有强心利尿、抗菌消炎、收敛止泻的功效,临床上用于治疗风湿性、高血压性及肺原性心脏病,冠心病,心律不齐等疾病^[16]。研究表明^[17],原花青素具有抗氧化和消除自由基的生理活性与抗高血压、内皮依赖性血管舒张活性、抗缺血-再灌注损伤等作用。益母草为臣药,总生物碱是益母草抗心肌缺血的有效部位之一^[18]。故将原花青素与总生物碱的含量作为水提工艺优选的指标。

该复方在临床上以煎汤剂的形式服用,醇沉操作可能造成有效成分的损失,为保证与临床使用方式一致,采用水提法进行提取。本研究采用正交试验优选水提工艺,采用单因素实验筛选制剂成型工艺,并采用综合评分的方法以做出客观、全面的评价。直观分析结果见表 2,方差分析见表 3。

各因素对水提工艺的影响顺序为C>B>A,最佳工艺搭配为A₂B₂C₂。其中因素B、C对提取效果有显著性影响($P<0.05$),因素A对提取效果则无显著性影响,见表3。结合生产成本考虑,确定最佳水提工艺为A₁B₂C₂,即加8倍量水,提取2次,每次1.5 h。

取1倍处方量药材共3份,按所优选的水提工艺条件进行验证实验,3批样品中平均原花青素含量为21.81 mg·g⁻¹(RSD = 4.3%),平均总生物碱含量为345.36 μg·g⁻¹(RSD = 2.9%),平均干膏得率为17.25%(RSD = 1.3%)。结果表明,所确定的提取工艺稳定可行、重复性较好。

3.2 颗粒剂的成型性考察

本方临床用药剂量较大,浸膏得率较高(17.25%),服用量较大(1倍处方得膏9.5 g),将其制成颗粒剂以外的剂型难度较大,因此将本方制成颗粒剂。中药湿法制粒传统的稀释剂有糖粉、糊精、淀粉^[19],其中糖粉有明显吸湿性,会干扰某些药物成分,降低疗效,而且使许多老年和糖尿病患者用药受到限制^[20];淀粉水溶性较差,不适合作为颗粒剂的稀释剂。而新开发的优良稀释剂乳糖、甘露醇、木糖醇等,由于其来源有限、价格较高等原因,目前使用还不太广泛。实验结果显示,以乳糖和可溶性淀粉为稀释剂制得的软材过粘,颗粒吸湿性强,尤其是乳糖,所制颗粒明显粘结成块。根据表4中的1-3号实验结果,选用吸湿性小、可溶于热水、价格低廉的玉米糊精作为稀释剂;3-5号实验结果,确定干浸膏粉与糊精的最佳质量比为1:1。预试验确定润湿剂为0.2 mL·g⁻¹的乙醇溶液,根据表4中5-7号实验结果,确定粘合剂为0.2 mL·g⁻¹的5% PVP乙醇溶液。

按照上述筛选结果,颗粒剂处方及制备工艺为:称取1份糊精,加入1份浸膏粉,充分混合,加入0.2 mL·g⁻¹的乙醇溶液润湿与分散物料,加入0.2 mL·g⁻¹的5% PVP乙醇溶液制粒,60℃干燥1 h,以12目筛整粒,即得。

3.3 颗粒剂质量评价

3.3.1 茶树根中原花青素含量测定

以最优工艺制备得的颗粒剂中的原花青素含量,结果见表5。

3.3.2 三七与川芎药材的薄层色谱鉴别

三七成分供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上显相同颜色的斑点,阴性样品无干扰,结果见图1。川芎成分供试品色谱中,在与对照药材色谱和对照

表2 正交试验统计结果及极差分析

| 编号 | A | B | C | D | 干膏得率/% | 原花青素/mg·g ⁻¹ | 总生物碱/μg·g ⁻¹ | 评分 ¹ |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10.20 | 15.69 | 147.45 | 59.59 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 16.13 | 20.10 | 359.80 | 93.88 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 18.24 | 16.93 | 112.70 | 68.20 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 16.19 | 19.42 | 270.95 | 84.96 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 16.80 | 19.06 | 265.00 | 84.29 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 12.24 | 15.66 | 174.43 | 63.96 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 11.05 | 20.28 | 118.90 | 68.76 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 13.57 | 18.11 | 118.28 | 66.37 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 18.62 | 21.59 | 113.20 | 79.44 |
| K ₁ | 73.890 | 71.103 | 63.307 | 74.440 | | | | |
| K ₂ | 77.737 | 81.513 | 86.093 | 75.533 | | | | |
| K ₃ | 71.523 | 70.533 | 73.750 | 73.177 | | | | |
| R | 6.214 | 10.980 | 22.786 | 2.356 | | | | |

注:¹综合评分 = I/II_{max}×50 + III/III_{max}×30 + IIII/IIII_{max}×20,其中I,II,III分别代表干膏得率(%),原花青素含量(mg·g⁻¹)与益母草总生物碱含量(μg·g⁻¹)。

表3 正交试验方差分析表

| 因素 | 偏差平方和 | 自由度 | F比 | 显著性 |
|------|---------|-----|--------|-----|
| 加水量 | 59.003 | 2 | 7.070 | |
| 提取时间 | 229.253 | 2 | 27.472 | * |
| 提取次数 | 780.653 | 2 | 93.547 | * |
| 误差 | 8.35 | 2 | | |

注:* $P<0.05$, $F_{0.05}(2,2)=19.0$, $F_{0.01}(2,2)=99.0$

表4 心脉通颗粒的成型工艺研究(n=2)

| 序号 | 因素 | | 指标 | |
|----|------------------|---------|-------|-------------|
| | 原辅料配比 | 粘合剂 | 成品率/% | 外观 |
| 1 | 浸膏粉:乳糖(1:0.6) | 5% PVP | 49.20 | 色泽不均,砂粒状,棕色 |
| 2 | 浸膏粉:可溶性淀粉(1:0.6) | 5% PVP | 57.60 | 易结块,棕色 |
| 3 | 浸膏粉:糊精(1:0.6) | 5% PVP | 48.70 | 不结块,棕黑色 |
| 4 | 浸膏粉:糊精(1:0.8) | 5% PVP | 50.10 | 不结块,棕色 |
| 5 | 浸膏粉:糊精(1:1) | 5% PVP | 75.65 | 不结块,棕色 |
| 6 | 浸膏粉:糊精(1:1) | 10% PVP | 62.90 | 不结块,棕色 |
| 7 | 浸膏粉:糊精(1:1) | 95%乙醇 | 56.33 | 细粉较多,棕色 |

注:¹成品率评分=颗粒质量×(1-含水量)/总物料质量×100%。

表5 心脉通颗粒中原花青素的含量(n=3)

| 批号 | 原花青素含量/mg·g ⁻¹ | 原花青素均值/mg·g ⁻¹ | RSD/% |
|------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| 2017050901 | 68.89 | 70.38 | 2.4 |
| 2017050902 | 70.04 | | |
| 2017050903 | 72.20 | | |

品色谱相应的位置上,显相同颜色的蓝色斑点,阴性样品无干扰,结果见图2。

复方水提物不同于单味药材,脂溶性成分含量少,

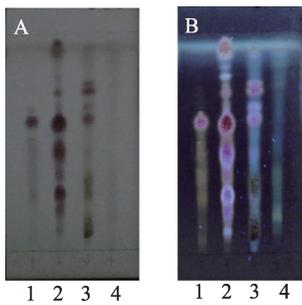


图1 在日光(A)和紫外光365 nm(B)条件下三七的薄层色谱图
注:1. 人参皂苷Rg1;2. 三七对照药材;3. 复方颗粒;4. 阴性样品

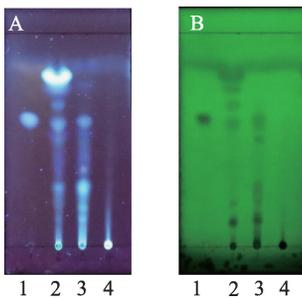


图2 在紫外光365 nm(A)和254 nm(B)条件下川芎的薄层色谱图

注:1. 阿魏酸;2. 川芎对照药材;3. 复方颗粒;4. 阴性样品

表6 心脉通颗粒检查项结果 (n = 3)

| 批号 | 粒度/% | 水分/% | 溶化性 |
|------------|------|------|-----|
| 2017050901 | 14.9 | 5.34 | 合格 |
| 2017050902 | 12.7 | 5.42 | 合格 |
| 2017050903 | 13.3 | 5.16 | 合格 |

其薄层鉴别如完全按照药典中单味药材的方法就有可能不能复现。由于薄层鉴别是为了确认复方中的是否投入待鉴别药材,因此使用药材中专属性较强的成分及对照药材对复方颗粒进行控制即可。2015版《中国药典》在三七的薄层鉴别中采用的显色剂为10%的硫

酸水溶液,经试验发现该溶液粘度较低,雾化效果不佳;按照有关文献更换显色剂为(10%的硫酸乙醇溶液)与展开剂[氯仿-甲醇-水(13:7:2)10℃以下放置的下层溶液]后,显色效果较好,斑点圆整清晰。2015版《中国药典》在川芎的薄层鉴别中所使用的对照品为欧当归内酯A,提取方法为乙醚回流提取,该成分在水提物中无法鉴别出。结合有关文献的报道,改用0.1 mol·L⁻¹盐酸酸化后乙醚提取,使用对照品阿魏酸,能够顺利对水提物中的川芎药材进行鉴别。

3.3.3 检查项

以最优工艺制备得的颗粒剂的水分、溶化性、粒度等指标均符合2015版《中国药典》第四部通则项下的相关规定,结果见表6。

经实验研究,本文的临床验方的最优提取工艺为:取处方量药材,加8倍量水(按吸水率补足吸水量),提取2次,每次提取1.5 h,过滤,合并水提液,于80℃浓缩,于60℃真空干燥,得干浸膏。将干浸膏粉碎,过100目筛,加入1份玉米糊精,充分混匀,加入0.2 mL·g⁻¹的乙醇润湿,再加入0.2 mL·g⁻¹的5% PVP乙醇溶液制粒,60℃干燥,12目筛整粒,即得。所得颗粒外观较好,粒度、水分、溶化性均符合2015年版《中国药典》第四部制剂通则有关规定。按照处方量计算,复方颗粒的服用剂量为18.78 g·天⁻¹。

4 结论

本文将临床治疗冠心病心肌缺血的有效验方,通过水提工艺优化、湿法制粒技术制备为颗粒剂,不仅解决了汤剂煎煮不便的问题,而且为后续动物药效试验提供了原料制备工艺,为颗粒剂处方及工艺参数的优选、质量标准研究、稳定性考察等提供前期研究数据,并为本复方后期的新药研发提供借鉴。

参考文献

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2095-2128.
- Hausenloy D J, Yellon D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92-100.
- Li X, Liu M, Sun R, et al. Protective approaches against myocardial ischemia reperfusion injury. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3823.
- 胡川海, 胡志希, 马丽, 等. 中医补气活血法在冠心病心肌缺血治疗中的应用效果. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(2): 82-83.
- 余雄鹰, 周军, 陈美兰, 等. 茶树根的抗炎镇痛作用研究. *现代中药研究与实践*, 2012, 26(4): 39-41.
- 鄢星, 魏惠珍, 林苗苗, 等. 基于正交试验优选益母草配方颗粒提取工艺. *中国医院药学杂志*, 2018, (2):1-6.
- 党晓芳, 曹飒丽, 林龙飞, 等. 三七提取液中皂苷类成分的热稳定性分析. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(1): 31-34.
- 吕维, 吴恋, 罗红丽, 等. 星点设计-效应面法优化川芎提取工艺. *药物评价研究*, 2014, 37(1): 53-57.

- 9 王新新. 瓜蒌多糖的提取、纯化及其抗氧化、斑马鱼心脏保护活性研究. 青岛: 山东农业大学硕士学位论文, 2016.
- 10 冯丽莉, 田民强, 张东星, 等. 多指标综合优化复方柴胡颗粒提取工艺及其颗粒剂制备研究. 时珍国医国药, 2014(11): 2670-2672.
- 11 牟宗慧. 山东玫瑰花原花青素含量测定及质量标准研究. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2009.
- 12 王文彤, 马雪梅, 朱永智. 不同溶剂提取对益母草中生物碱含量的影响. 天津药学, 2003, 15(3): 5-6.
- 13 赵振霞, 王敏, 王钰宁, 等. 心可舒丸中三七的薄层色谱鉴别和6种物质的含量测定. 华西药学杂志, 2016, 31(6): 656-659.
- 14 金红宇, 王京辉. 中药复方制剂中川芎的薄层色谱鉴别. 首都医药, 1999, (6): 21-22.
- 15 国家药典委员会. 中国药典(2015年版四部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 7-8.
- 16 中药辞海组编. 中药辞海. 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 1287-1287.
- 17 Álvarez E, Rodiño-Janeiro B K, Jerez M, *et al.* Procyanidins from grape pomace are suitable inhibitors of human endothelial NADPH oxidase. *J Cell Biochem*, 2012, 113(4): 1386-1396.
- 18 李素云, 姜水印, 卫洪昌, 等. 益母草生物碱和黄酮成分抗大鼠心肌缺血药效学研究. 上海中医药大学学报, 2006, (1): 61-63.
- 19 把把, 徐玲玲, 年华. 中药颗粒剂制粒技术综述. 中国药师, 2010, 13(5): 733-736.
- 20 唐建华. 新型矫味剂在药物口服制剂中的应用. 中国药业, 2007, 16(18): 59-60.

Optimized Extraction Process of Compound *Xin-Mai-Tong* and Investigation for Molding Technological Conditions of Its Granules

Zhu Rongrong, Li Ling, Wang Jing, Zhang Lili, Wang Qi, Wang Bing, Zhang Weirong
(*Experiment Center for Teaching and Learning, School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: This study was aimed to optimize the extraction technology and preparation process of *Xin-Mai-Tong* (XMT) granules. The extraction process was optimized by orthogonal design using contents of procyanidins, total alkaloids, and the yield of dry extract as the indices. The preparation process of XMT granules was studied with the characteristics of formability ratio and appearances of granules as indices. The results showed that the optimal water-extraction conditions were as follows: adding 8 times amount water of the prescribed amount of herbs, soaking for 90 min and decocting for 2 times with 1.5 h each time. The water extract was collected, filtrated, centrifuged, concentrated in vacuum decompression at 80°C, dried in vacuum at 60°C, crushed and sieved with 100 mesh to get the dried extract powder. The ratio of dried extract powder and dextrin was 1 : 1, 5% PVP ethanol solution (0.2 mL · g⁻¹) as adhesive was added to make the soft material, which was then pushed over 12 mesh sieve for granulation, dried at 60°C and adjusted to obtain the granules. The prepared XMT granules were qualified in appearance, size, moisture and solubility. It was concluded that the optimized preparation procedure of XMT granules was stable and feasible.

Keywords: Compound *Xin-Mai-Tong*, extraction process, procyanidins, total alkaloids of *Leonurus Japonicus* Houtt.

(责任编辑:郭嫦娥,责任译审:王晶)