

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/353

A61K 9/48 A61P 3/06

A61P 9/10 A61P 35/00

A61P 39/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03132903.9

[43] 公开日 2004 年 2 月 25 日

[11] 公开号 CN 1476830A

[22] 申请日 2003.7.17 [21] 申请号 03132903.9

[71] 申请人 新疆特丰药业股份有限公司

地址 830054 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市
新医路 8 号

[72] 发明人 陶 亮 冯 崑 肖健民 云 琦

王玉龙

[74] 专利代理机构 乌鲁木齐合纵专利事务所

代理人 汤建武

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 茶多酚软胶囊及其制备工艺

[57] 摘要

一种茶多酚软胶囊，其包括囊心物和囊壳。其囊心物按重量百分比含有：5~60%的茶多酚、0~20%大豆磷脂、0~2%的维生素 E、0~15%的囊化稳定剂和余量的稀释剂。其囊壳按原料重量百分比含有 35~45%的明胶、0~3%的聚乙二醇 400、18~22%的增塑剂、0.08~0.11%的防腐剂、0~1%的遮蔽剂、0~0.35%的色素、0~0.1%的矫味剂和余量的水。上述茶多酚软胶囊的制备工艺包括囊壳制备、囊心物制备和软胶囊压制。本发明茶多酚软胶囊，产品质量稳定，相对其它剂型其生物利用度更高、吸收更好，在临床剂量条件下是安全的，具有降血脂、抗癌、抗自由基氧化、抗动脉粥样硬化、促进 VitC 的吸收，防治坏血病等作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种茶多酚软胶囊,包括囊心物和囊壳,其特征在于囊心物按重量百分比含有:5~60%的茶多酚、0~20%大豆磷脂、0~2%的维生素 E、0~15%的囊化稳定剂和余量的稀释剂。

2、一种茶多酚软胶囊,包括囊心物和囊壳,其特征在于囊心物按重量百分比含有:5~60%的茶多酚、2~20%大豆磷脂、0.5~2%的维生素 E、0~15%的囊化稳定剂和余量的稀释剂。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的茶多酚软胶囊,其特征在于稀释剂为花生油、豆油、红花油、沙棘油、茶油、色拉油、聚乙二醇 400、玉米油中的一种或一种以上;或/和,囊化稳定剂为蜂蜡、羊脂、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙二醇单硬脂酸脂、吐温-80、聚乙二醇 1000~6000、泊洛沙姆 188~407 中的一种或一种以上。

4、根据权利要求 1 或 2 所述的茶多酚软胶囊,其特征在于囊壳按原料重量百分比含有 35~45%的明胶、0~3%的聚乙二醇 400、18~22%的增塑剂、0.08~0.11%的防腐剂、0~1%的遮蔽剂、0~0.35%的色素、0~0.1%的矫味剂和余量的水。

5、根据权利要求 3 所述的茶多酚软胶囊,其特征在于囊壳按原料重量百分比含有 35~45%的明胶、0~3%的聚乙二醇 400、18~22%的增塑剂、0.08~0.11%的防腐剂、0~1%的遮蔽剂、0~0.35%的色素、0~0.1%的矫味剂和余量的水。

6、根据权利要求 4 所述的茶多酚软胶囊,其特征在于增塑剂是甘油、山梨醇中的一种或一种以上;或/和,防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯中的一种或一种以上;或/和,遮蔽剂是二氧化钛、硫酸钡、氧化铁、沉降碳酸钙中的一种或一种以上;或/和,色素是柠檬黄、苋菜红、胭脂红、可可棕、炭黑、果绿中的一种或一种以上;或/和,矫味剂是乙基香兰醛、香精油、薄荷脑中的一种或一种以上。

7、根据权利要求 5 所述的茶多酚软胶囊,其特征在于增塑剂是甘油、山梨醇中的一种或一种以上;或/和,防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯中的一种或一种以上;或/和,遮蔽剂是二氧化钛、硫酸钡、氧化铁、沉降碳酸钙中的一种或一种以上;或/和,色素是柠檬黄、苋菜红、胭脂红、可可棕、炭黑、果绿中的一种或一种以上;或/和,矫味剂是乙基香兰醛、香精油、薄荷脑中的一种或一种以上。

8、一种根据权利要求 1、2、5、6 或 7 所述的茶多酚软胶囊制备工艺,其特征在于按下述步骤进行:其包括囊壳制备、囊心物制备和软胶囊压制,其中:

囊壳制备:将所需量的水、增塑剂、聚乙二醇 400、防腐剂加入具有搅拌减压装置的

夹层不锈钢锅内搅拌均匀，做为第一液体；将所需量的明胶加入到盛有第一液体的不锈钢夹层锅内，温度控制在室温不断减压搅拌，待明胶粒膨胀后加热至 50~80℃使明胶粒全部融溶；在搅拌状态下加入所需量的遮蔽剂、色素，继续减压搅拌 30~120 分钟；均匀融溶液过滤，将滤液保温静置或减压脱气待用；

囊心物制备：将稀释剂加热至 25~85℃，加入大豆磷脂、稳定剂混合均匀；待温度降至 25~35℃时，加入维生素 E 搅拌均匀；将茶多酚加入混合液中搅拌均匀并使降至室温，过胶体磨放置使脱气；

软胶囊压制：将囊心物放入储液槽中，使用旋转模压法压制软胶囊；然后进行洗丸、干燥、包装得到茶多酚软胶囊。

9、一种根据权利要求 3 所述的茶多酚软胶囊制备工艺，其特征在于按下述步骤进行：其包括囊壳制备、囊心物制备和软胶囊压制，其中：

囊壳制备：将所需量的水、增塑剂、聚乙二醇 400、防腐剂加入具有搅拌减压装置的夹层不锈钢锅内搅拌均匀，做为第一液体；将所需量的明胶加入到盛有第一液体的不锈钢夹层锅内，温度控制在室温不断减压搅拌，待明胶粒膨胀后加热至 50~80℃使明胶粒全部融溶；在搅拌状态下加入所需量的遮蔽剂、色素，继续减压搅拌 30~120 分钟；均匀融溶液过滤，将滤液保温静置或减压脱气待用；

囊心物制备：将稀释剂加热至 25~85℃，加入大豆磷脂、稳定剂混合均匀；待温度降至 25~35℃时，加入维生素 E 搅拌均匀；将茶多酚加入混合液中搅拌均匀并使降至室温，过胶体磨放置使脱气；

软胶囊压制：将囊心物放入储液槽中，使用旋转模压法压制软胶囊；然后进行洗丸、干燥、包装得到茶多酚软胶囊。

10、一种根据权利要求 4 所述的茶多酚软胶囊制备工艺，其特征在于按下述步骤进行：其包括囊壳制备、囊心物制备和软胶囊压制，其中：

囊壳制备：将所需量的水、增塑剂、聚乙二醇 400、防腐剂加入具有搅拌减压装置的夹层不锈钢锅内搅拌均匀，做为第一液体；将所需量的明胶加入到盛有第一液体的不锈钢夹层锅内，温度控制在室温不断减压搅拌，待明胶粒膨胀后加热至 50~80℃使明胶粒全部融溶；在搅拌状态下加入所需量的遮蔽剂、色素，继续减压搅拌 30~120 分钟；均匀融溶液过滤，将滤液保温静置或减压脱气待用；

囊心物制备：将稀释剂加热至 25~85℃，加入大豆磷脂、稳定剂混合均匀；待温度降至 25~35℃时，加入维生素 E 搅拌均匀；将茶多酚加入混合液中搅拌均匀并使降至室温，过胶体磨放置使脱气；

软胶囊压制：将囊心物放入储液槽中，使用旋转模压法压制软胶囊；然后进行洗丸、干燥、包装得到茶多酚软胶囊。

茶多酚软胶囊及其制备工艺

技术领域

本发明涉及用于降血脂、抗癌及抗自由基氧化有关的疾病和症状的一种茶多酚软胶囊及其制备工艺。

背景技术

茶叶是仅次于水而被广泛消费的饮料，作为传统饮料在我国已有千年历史，是名符其实的“传统国饮”，主要有绿茶、红茶和乌龙茶。近30年来国内外科研工作者对茶叶进行了广泛研究，发现茶叶有防止紫外线照射、抗氧化、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、强心、抗心律失常、防治脑缺血再灌注损伤、抗龋护齿、抑菌等多种药理作用，起作用的主要成分是茶多酚。

茶多酚是一种新型的天然食品抗氧化剂，它具有优良的抗氧化、抗辐射、抗突变和抗动脉粥样硬化等多种生物活性。茶多酚类化合物的生物活性、保健功能、药效机理等方面的研究已受到国内外医学界、药学界和茶学界的极大关注。有关研究表明茶多酚具有如下药效：(1) 抗肿瘤、抗突变、预防癌症。(2) 增强微血管强韧性、降低血压和血糖、预防肝脏及冠状动脉粥样硬化。(3) 对病原菌及病毒的生长发育起抑制和杀灭作用。(4) 缓和肠胃紧张、消炎止泻和利尿作用。(5) 促进 VitC 的吸收、防治坏血病。(6) 抗脂质过氧化，对衰老有调控效应。(7) 重金属盐和生物碱中毒的抗解剂。

茶多酚具有强大的治疗、保健功能，现在已用于食品、药品、化妆品行业，仅限于片剂、颗粒剂、硬胶囊剂等固体中使用。茶多酚在溶液中不稳定，因此多制成固体制剂，但固体制剂都存在生物利用度低、口感差等缺陷。

发明内容

本发明提供了一种用于降血脂、抗癌及抗自由基氧化有关的疾病和症状的茶多酚软胶囊，其质量稳定，安全，使用方便。本发明还提供了一种茶多酚软胶囊制备工艺。

本发明的技术方案之一是这样来实现的：一种茶多酚软胶囊，包括囊心物和囊壳，其囊心物按重量百分比含有：5~60%的茶多酚、0~20%大豆磷脂、0~2%的维生素 E、0~15%的囊化稳定剂和余量的稀释剂。

本发明的技术方案之二是这样来实现的：一种茶多酚软胶囊，包括囊心物和囊壳，其囊心物按重量百分比含有：5~60%的茶多酚、2~20%大豆磷脂、0.5~2%的维生素 E、0~15%的囊化稳定剂和余量的稀释剂。

上述稀释剂为花生油、豆油、红花油、沙棘油、茶油、色拉油、聚乙二醇 400、玉米油等中的一种或一种以上。

上述囊化稳定剂为蜂蜡、羊脂、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙二醇单硬脂酸酯、吐温-80、聚乙二醇 1000~6000、泊洛沙姆 188~407 中的一种或一种以上。

上述囊壳按原料重量百分比含有 35~45%的明胶、0~3%的聚乙二醇 400、18~22%的增塑剂、0.08~0.11%的防腐剂、0~1%的遮蔽剂、0~0.35%的色素、0~0.1%的矫味剂和余量的水。

上述增塑剂是甘油、山梨醇中的一种或一种以上。

上述防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯中的一种或一种以上。

上述遮蔽剂是二氧化钛、硫酸钡、氧化铁、沉降碳酸钙中的一种或一种以上。

上述色素是柠檬黄、苋菜红、胭脂红、可可棕、炭黑、果绿中的一种或一种以上。

上述矫味剂是乙基香兰醛、香精油、薄荷脑中的一种或一种以上。

本发明的技术方案之三是这样来实现的：上述茶多酚软胶囊的制备工艺,其包括囊壳制备、囊心物制备和软胶囊压制，其中：

囊壳制备：将所需量的水、增塑剂、聚乙二醇 400、防腐剂加入具有搅拌减压装置的夹层不锈钢锅内搅拌均匀，做为第一液体；将所需量的明胶加入到盛有第一液体的不锈钢夹层锅内，温度控制在室温不断减压搅拌，待明胶粒膨胀后加热至 50~80℃使明胶粒全部融溶；在搅拌状态下加入所需量的遮蔽剂、色素，继续减压搅拌 30~120 分钟；均匀融溶液过滤，将滤液保温静置或减压脱气待用；

囊心物制备：将稀释剂加热至 25~85℃，加入大豆磷脂、稳定剂混合均匀；待温度降至 25~35℃时，加入维生素 E 搅拌均匀；将茶多酚加入混合液中搅拌均匀并使降至室温，过胶体磨放置使脱气；

软胶囊压制：将囊心物放入储液槽中，使用旋转模压法压制软胶囊；然后进行洗丸、干燥、包装得到茶多酚软胶囊。

本发明茶多酚软胶囊，产品质量稳定，相对其它剂型其生物利用度更高、吸收更好，在临床剂量条件下是安全的，具有降血脂、抗癌、抗自由基氧化、抗动脉粥样硬化、促进 VitC 的吸收，防治坏血病等作用。

具体实施方式

本发明不受下述实施例的限制，可根据上述本发明的技术方案和实际情况来确定具体的实施方式。

实施例 1,该茶多酚软胶囊的囊壳按重量百分比含有：明胶为 35%，聚乙二醇 400 为

2.5%，甘油为 18%，对羟基苯甲酸甲酯为 0.08%，水为 44.42%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 10%，聚乙二醇 400 为 79%，丙二醇为 8%，聚乙二醇 1000 为 3%。

实施例 2，该茶多酚软胶囊的囊壳按重量百分比含有：明胶为 45%，甘油为 22%，对羟基苯甲酸乙酯为 0.11%，二氧化钛为 1%，柠檬黄为 0.35%，乙基香兰醛为 0.07%，水为 31.47%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 50%，维生素 E 为 2%，茶油为 40%，蜂蜡为 5%，聚乙二醇单硬脂酸酯为 3%。

实施例 3，该茶多酚软胶囊的囊壳按重量百分比含有：明胶为 40%，甘油为 12%，山梨醇为 8%，对羟基苯甲酸甲酯为 0.08%，对羟基苯甲酸丙酯为 0.02%，硫酸钡为 0.5%，苋菜红为 0.1%，香精油为 0.05%，水为 39.25%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 30%，大豆磷脂为 10%，维生素 E 为 1%，红花油为 53%，蜂蜡为 4%，吐温-80 为 2%。

实施例 4，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 42%，聚乙二醇 400 为 3%，山梨醇为 19%，对羟基苯甲酸乙酯为 0.09%，氧化铁为 0.68%，可可棕为 0.28%，薄荷为 0.06%，水为 34.89%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 15%，大豆磷脂为 20%，维生素 E 为 0.5%，豆油为 51.5%，羊脂为 5%，泊洛沙姆 188 为 8%。

实施例 5，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 39%，甘油为 20%，对羟基苯甲酸丁酯为 0.1%，沉降碳酸钙为 0.78%，胭脂红为 0.12%，香精油为 0.01%，水为 39.99%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 30%，维生素 E 为 2%，玉米油为 58.5%，丙二醇为 2.5%，聚乙二醇 6000 为 7%。

实施例 6，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 40%，甘油为 18%，对羟基苯甲酸甲酯为 0.08%，对羟基苯甲酸丙酯为 0.02%，二氧化钛为 0.8%，炭黑为 0.28%，水为 40.82%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 34%，大豆磷脂为 10%，维生素 E 为 1.5%，沙棘油为 49.1%，蜂蜡为 5.4%。

实施例 7，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 45%，聚乙二醇 400 为 2%，甘油为 18%，对羟基苯甲酸乙酯为 0.1%，硫酸钡为 0.75%，果绿为 0.2%，水为 33.95%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 20%，大豆磷脂为 10%，维生素 E 为 0.8%，红花油为 22.4%，豆油为 20%，色拉油为 20%，甲基纤维素为 6.8%。

实施例 8，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 44%，甘油为 20%，对羟基苯甲酸丁酯为 0.08%，二氧化钛为 0.65%，炭黑为 0.18%，水为 35.09%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 26%，大豆磷脂为 8%，红花油为 35%，

茶油为 25%，蜂蜡为 6%。

实施例 9，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 45%，甘油为 21%，对羟基苯甲酸甲酯为 0.08%，对羟基苯甲酸丙酯为 0.02%，二氧化钛为 0.76%，苋菜红为 0.28%，乙基香兰醛为 0.03%，薄荷脑为 0.07%，水为 32.76%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 5%，维生素 E 为 2%，大豆磷脂为 20%，色拉油为 73%。

实施例 10，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 44%，甘油为 22%，对羟基苯甲酸乙酯为 0.11%，二氧化钛为 0.88%，可可棕为 0.24%，香精油为 0.04%，薄荷脑为 0.04，水为 32.69%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 60%，聚乙二醇 400 为 37%，泊洛沙姆 407 为 3%。

实施例 11，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 40%，聚乙二醇 400 为 2.5%，甘油为 17%，对羟基苯甲酸丁酯为 0.09%，硫酸钡为 0.8%，炭黑为 0.3%，水为 39.31%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 25%，聚乙二醇 400 为 60%，丙二醇为 5%，聚乙二醇 6000 为 10%。

实施例 12，该茶多酚软胶囊的囊壳中按重量百分比含有：明胶为 43%，聚乙二醇 400 为 3%，甘油为 19%，对羟基苯甲酸甲酯为 0.08%，对羟基苯甲酸丙酯为 0.02%，二氧化钛为 1%，胭脂红为 0.2%，水为 33.7%；该茶多酚软胶囊的囊心物按原料重量百分比含有：茶多酚为 16%，聚乙二醇 400 为 66%，丙二醇为 6%，泊洛沙姆 237 为 12%。

上述实施例中的茶多酚软胶囊可通过以下制备工艺得到：该制备工艺包括囊壳制备、囊心物制备和软胶囊压制，其中：

囊壳制备：将所需量的水、增塑剂、聚乙二醇 400、防腐剂加入具有搅拌减压装置的夹层不锈钢锅内搅拌均匀，做为第一液体；将所需量的明胶加入到盛有第一液体的不锈钢夹层锅内，温度控制在室温不断减压搅拌，待明胶粒膨胀后加热至 50℃或 60℃或 70℃或 80℃使明胶粒全部融溶；在搅拌状态下加入所需量的遮蔽剂、色素，继续减压搅拌 30 分钟或 50 分钟或 70 分钟或 90 分钟或 110 分钟或 120 分钟；均匀融溶液过滤，将滤液保温静置或减速压脱气待用；

囊心物制备：将稀释剂加热至 25℃或 35℃或 45℃或 55℃或 65℃或 75℃或 85℃，加入稳定剂、大豆磷脂混合均匀；待温度降至 25℃或 30℃或 35℃时，加入维生素 E 搅拌均匀；将茶多酚、加入混合液中搅拌均匀并使降至室温，过胶体磨放置使脱气；

软胶囊压制：将囊心物放入储液槽中，使用旋转模压法压制软胶囊；然后进行洗丸、干燥、包装得到茶多酚软胶囊。

下面对上述实施例所得产品即茶多酚软胶囊进行药效学试验、毒理学实验和稳定性实验如下：

一、药效学试验：降血脂试验

1.1 实验设计：选取雄性 Wistar 大鼠 50 只，体重 160-180g，基础饲料适应性喂养一周

后, 取尾血, 测定血清胆固醇。根据胆固醇水平和体重将大鼠分为 5 组, 每组 10 只。设基础饲料对照组、高脂饲料对照组以及低、中、高三个剂量组, 茶多酚软胶囊推荐的人每日摄入量为 1.0g/60kg, 由此计算出大鼠各剂量组每日应摄入茶多酚软胶囊分别为: 低剂量组, 0.083g/kgBW; 中剂量组, 0.167g / kgBW; 高剂量组, 0.500g/kgbw。分别相当于人每日每公斤体重摄入量的 5 倍、10 倍和 30 倍。实验开始后, 除基础饲料对照组大鼠喂饲基础饲料外, 其余各组大鼠均喂饲高脂饲料。由于受试物水溶性差, 将受试物以 3% 淀粉溶液配制成灌胃液, 每日经口灌胃给予受试物, 灌胃量为 1ml/100gbW。基础饲料对照组和高脂饲料对照组给予等体积的 3% 淀粉溶液灌胃, 连续灌胃 30 天, 每周称体重。各组动物自由进食、饮水。30 天后, 股动脉取血, 分离血清。

1.2 检验指标: 血清总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 采用酶法在日立 7020 全自动生化分析仪上测定, 试剂采用英国朗道(Randox)生化试剂。

1.3 检验结果

1.3.1 茶多酚软胶囊调节血脂实验大鼠体重(见表 1)

表 1 茶多酚软胶囊调节血脂实验大鼠体重情况(g, $\bar{X} \pm SD$)

组别	n	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
基础饲料对照组	10	181.8±5.2	245.9±9.1	298.4±8.1	352.9±18.4	400.8±29.0
高脂饲料对照组	10	180.8±5.1	250.9±9.8	301.6±19.5	352.1±28.5	396.8±30.8
0.083g/kgbw 组	10	180.0±4.1	249.2±11.7	301.9±17.2	363.2±25.3	400.1±23.1
0.167g/kgbw 组	10	181.9±6.2	249.4±13.7	305.9±12.3	366.7±18.2	404.0±25.3
0.500g/kgbw 组	10	181.8±5.6	243.4±8.8	290.4±10.1	338.5±16.4	369.5±20.8

茶多酚软胶囊各剂量组大鼠体重与高脂饲料对照组比较无明显差异。

1.3.2 茶多酚软胶囊对大鼠血脂的影响(见表 2)

1.3.2.1 基础饲料对照组大鼠血清 TC 和 TG 含量显著低于高脂饲料对照组, 表明高脂模型的建立。

1.3.2.2 茶多酚软胶囊各剂量组大鼠血清 TC 水平低于高脂饲料对照组, 差异具有显著性($P < 0.05$)。

1.3.2.3 茶多酚软胶囊低、中剂量组大鼠血清 TG 低于高脂饲料对照组, 差异具有显著性($P > 0.05$)。

1.3.2.4 茶多酚软胶囊各剂量组大鼠血清 HDL-C 与高脂饲料对照组相比无明显变化($P > 0.05$)。

表 2 茶多酚软胶囊对大鼠 TC、TG 和 HDL-C 的影响(mmol/L, $\bar{X} \pm SD$)

组别	动物数	TC	TG	HDL-C
基础饲料对照组	10	1.63±0.17*	1.37±0.31*	1.20±0.11*
高脂饲料对照组	10	3.54±0.42	2.11±0.31	1.36±0.22
0.083g/kgbw 组	10	2.82±0.31*	1.29±0.26*	1.32±0.11
0.167g/kgbw 组	10	3.02±0.50*	1.88±0.73	1.31±0.16
0.500g/kgbw 组	10	2.84±0.45*	1.54±0.55*	1.31±0.19

*表示与高脂饲料对照组相比有显著差异 ($P < 0.05$)

1.4 结果小结：经口连续 30 天给予大鼠茶多酚软胶囊送检样品，在高脂血症模型成立的前提下，茶多酚软胶囊各剂量组血清总胆固醇(TC)均明显低于高脂饲料对照组，低、中剂量组甘油三酯(TG)明显低于高脂饲料对照组，高密度脂蛋白胆固醇在高脂饲料对照组与茶多酚软胶囊各剂量组之间无明显差异。可认为茶多酚软胶囊具有辅助降血脂的功能。

二、毒理学实验：

1、剂量设计、样品性状及处理：样品人体最大推荐剂量为每日 1.6g/60kg. bw, 除急性经口毒性试验外, 其它各项动物试验均按人体推荐剂量的 25、50、100 倍即 0.67、1.33、2.67g/kg. bw. 给予。分别称取样品 13.4、26.8、53.4g 加葵花籽油定容至 100ml, 配制成 13.4%、26.7%、53.4%的溶液。葵花籽油为阴性对照组, 各剂量组均按 5ml/kg. bw 等容积灌胃。Ames 试验受试物配制：取 1g 受试物用灭菌植物油稀释至 20ml, 此为最高浓度组, 再按 5 倍依次稀释 4 组浓度受试物分别为 50、10、2、0.4、0.08mg/ml 溶液, 每皿加受试物 0.2ml, 则从高至低各组剂量为 10、2、0.4、0.08、0.016mg/皿。

2. 实验动物：昆明种小白鼠、Wistar 大白鼠及全价颗粒饲料均由新疆医科大学实验动物中心提供（合格证号：医动字 16—003）。

3、实验方法与结果：

3.1 急性经口毒性试验：取昆明种小白鼠 20 只，体重（19—22 克），Wistar 大白鼠 20 只，体重（180—218 克），雌雄各半。采用最大一次限量法, 剂量为 10.0g/kg. bw。取样品原液大、小鼠按 10ml/kg. bw 灌胃一次, 观察两周, 灌胃后出现轻度腹泻, 24 小时内恢复正常, 动物无其它不良症状, 无一死亡。大、小鼠急性经口 LD₅₀ 均大于 10g/kg. bw。

3.2 微核试验：取昆明种小白鼠 50 只（25-31 克），随机分 5 组，每组 10 只，雌雄各半。采用二次给样法, 各剂量组按 5ml/kg. bw 给予 13.4%、26.7%、53.4%的浓度的受试物, 阳性对照组（环磷酰胺 50mg/kg）腹腔注射, 予未次给样后 6 小时, 按常规取材、制片、镜检, 每鼠计数 1000 个骨髓嗜多染红细胞的微核率。（详见表 3）。

表 3 样品骨髓微核试验结果

组别	动物数 (只)	受检 PCE 数	含微核 PCE 数	微核率 (%)	P 值
阴性对照	5	5×1000	3	0.6±0.89	
低剂量组	5	5×1000	2	0.4±0.55	0.6547
中剂量组	5	5×1000	3	0.6±0.55	1.0000
♀高剂量组	5	5×1000	3	0.6±0.89	1.0000
阳性对照	5	5×1000	48	9.6±6.31	0.0000
阴性对照	5	5×1000	4	0.8±0.84	
低剂量组	5	5×1000	3	0.6±0.89	0.7055
中剂量组	5	5×1000	2	0.4±0.55	0.4142
♂高剂量组	5	5×1000	5	1.0±1.22	0.7389
阳性对照	5	5×1000	52	10.4±4.67	0.0000

由上表可见，样品各剂量组小鼠嗜多染红细胞微核率与阴性对照组相比较，经泊松分布检验（P>0.05），差异无统计学意义；而阳性组与阴性组比较（P<0.01），差异有统计学意义；即样品微核试验结果为阴性。

3.3 精子畸形试验：取雄性小鼠 25 只(26 至 30 克)，随机分为 5 组，每组 5 只。样品各剂量组及阴性对照组均同微核试验，阳性组剂量(环磷酰胺 40mg/kg 腹腔注射)。连续灌胃 5 天，于第一次灌胃后 35 天按常规取材、制片、镜检。每鼠计数分析 1000 个精子的畸变率。(详见表 4)。

表 4 样品精子畸形试验结果

组别	动物数 (只)	畸变精子数						畸变精子 (个)	畸变率 (%)	P 值
		不定形	无钩	香蕉	胖头	双头尾	尾折			
阴性对照	5	74	36	11	9	7	9	146	2.92	
低剂量组	5	69	41	10	15	3	4	142	2.84	0.814
中剂量组	5	87	40	15	6	5	8	161	3.22	0.392
高剂量组	5	74	45	11	18	2	3	153	3.06	0.686
阳性对照	5	235	152	60	15	11	11	484	9.68	0.000

由上表可见，样品各剂量组小鼠的精子畸形率与阴性对照组相比较，经泊松分布检验 ($P>0.05$) 差异无统计学意义；而阳性组与阴性组比较 ($P<0.01$) 差异有统计学意义，即样品精子畸形试验结果为阴性。

3.4 Ames 试验

3.4.1 试验菌种：组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌 TA97、TA98、TA100、TA102 及大鼠肝匀浆均由中国预防医学科学院劳卫所分子毒理室提供，其生物学性状经鉴定合格。

3.4.2 阳性剂：-S9：TA97 及 TA98 均为 2.4.7-三硝基苄酮 (0.4ug/皿)、TA100 为叠氮钠 (1.5ug/皿)、TA102 为丝裂霉素 C (1ug/皿)。

+S9：TA97、TA98、TA100 为 2-氨基苄 (20ug/皿)。TA102 为 1.8-二羟基蒽醌 (50ug/皿)。

3.4.3 方法：采用标准平皿掺入法，在加与不加 S9 活化系统的情况下剂量以样品胶囊内容物计，设 0.016、0.08、0.4、2.0、10.0mg/皿、自发回变、溶剂对照及阳性对照 8 个剂量组进行致突变试验。在试验条件和试验菌株完全相同的情况下重复做两次实验结果详见表 5。

表 5 样品 Ames 试验结果 (一)

剂量 (mg/皿)		TA97	TA98	TA100	TA102
自发回变	-S9	193±13.0	35±9.5	193±24.3	247±38.6
	+S9	209±6.20	49±13.4	143±38.0	239±17.1
溶剂对照	-S9	186±20.1	38±9.0	194±20.4	291±30.8
	+S9	200±3.5	46±11.5	179±36.8	280±29.1
0.016	-S9	191±14.6	51±10.8	172±24.6	293±15.9
	+S9	184±8.60	44±8.0	175±15.4	282±31.8
0.08	-S9	175±36.3	40±8.50	200±22.6	296±9.90
	+S9	177±24.4	35±7.00	198±14.7	184±15.6
0.4	-S9	206±9.00	37±0.6	190±10.1	278±4.40
	+S9	203±2.10	34±6.00	151±44.1	262±55.8
2.0	-S9	179±30.2	61±6.4	178±28.2	281±15.7
	+S9	215±5.60	57±10.7	188±35.8	258±10.8
10.0	-S9	145±63.0	55±8.1	182±34.5	259±34.5
	+S9	157±44.4	42±17.0	161±5.70	258±17.7
阳性对照	-S9	3723±466.5	3941±220.1	971±76.2	1022±123.1
	+S9	1077±66.20	2954±487.0	4042±1156.5	822±98.9

剂量 (mg/皿)		TA97	TA98	TA100	TA102
自发回变	-S9	181±25.0	38±14.0	197±23.2	272±21.1
	+S9	184±19.5	47±14.1	160±20.2	246±25.1
溶剂对照	-S9	174±22.5	45±8.90	176±12.1	299±19.5
	+S9	181±12.2	46±16.0	168±17.0	268±15.7
0.016	-S9	181±26.1	43±8.70	176±10.0	280±12.1
	+S9	174±14.6	47±8.70	181±30.3	282±19.3
0.08	-S9	177±20.3	45±14.2	175±15.5	281±8.10
	+S9	188±12.5	45±10.8	178±24.3	268±17.5
0.4	-S9	176±25.7	52±10.80	186±20.0	282±12.0
	+S9	180±20.7	45±9.30	173±19.2	291±10.5
2.0	-S9	183±7.40	45±6.60	167±22.5	289±18.0
	+S9	174±33.1	45±13.1	180±15.5	269±14.4
10.0	-S9	172±18.6	47±12.1	172±19.0	290±13.2
	+S9	184±17.2	44±8.0	175±25.4	277±9.80
阳性对照	-S9	3797±259.4	3869±273.4	978±58.7	1016±152.9
	+S9	1051±56.0	2838±296.5	4051±1130.8	827±114.0

由上表可见, 样品各剂量组回变菌落数均未超过菌种本身自发回变菌落数的两倍, 而阳性组明显大于自发回变菌落数, 表明样品 Ames 试验结果为阴性。

3.5 30 天喂养试验

3.5.1 剂量设计: 样品的人体推荐剂量为每日 1.6g/60kg.bw。本试验按人体推荐剂量的 25、50、100 倍设计剂量, 分别为 0.67、1.33、2.67g/kg.bw。分别称取样品配制成 13.4%、26.7%、53.4% 的溶液备用。各剂量组均按 5ml/kg 等容积灌胃, 另设阴性对照组。

3.5.2 实验方法与结果: 取 Wistar 大白鼠 80 只 (体重 ♂ 77-126、♀ 84-113), 随机分为 4 组, 每组 20 只、雌雄各半。每周称一次体重和剩食, 计算其食物摄入量及食物利用率; 连续喂养 30 天后, 禁食 12-16 小时眼球取血, 进行血液学 (东亚 KX-21 型全血细胞计数仪)、生化学检查 (贝克曼 CX9 型全自动生化仪及配套试剂), 解剖取肝、肾、脾、睾丸等脏器称重, 计算脏体比, 并对主要脏器进行病理组织学检查。整个试验数据统计采用《中国医学百科全书—医学统计学》统计软件包, 进行统计分析。

3.5.2.1 生长情况及食物利用率 (见表 6、表 7):

表 6 各实验组动物体重增长情况 (单位 g)

组别	动物数	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
♂ 对照组	10	100.8±8.9	137.3±11.8	181.4±12.6	223.7±13.8	270.4±16.9
低剂量	10	103.9±13.8	144.9±18.1	187.3±29.3	228.6±33.5	277.3±29.0
中剂量	10	103.3±15.9	140.3±18.8	182.3±21.4	220.8±20.7	264.2±25.2
高剂量	10	106.1±8.4	145.4±11.1	187.2±19.4	225.2±20.7	267.9±21.1
♀ 对照组	10	98.3±9.9	130.0±11.7	156.2±11.1	175.7±8.5	196.7±9.4
低剂量	10	102.4±7.5	130.8±7.5	153.6±6.3	171.6±7.5	186.9±13.6
中剂量	10	98.4±9.5	125.0±11.0	149.9±12.6	170.2±12.2	195.5±13.5
高剂量	10	102.8±10.1	129.9±10.1	152.4±12.0	167.6±12.0	187.0±11.8

由上表结果表明, 各试验组与对照组相比较, 经方差分析 ($P>0.05$), 差异无统

计学意义。

表7 各实验组动物食物利用率结果:

组别	动物数 (只)	总增重 (g)	总进食 (g)	食物利用率 (%)
对照组	10	169.6±11.96	527.8±28.61	32.12±1.20
♂ 低剂量	10	173.4±20.53	537.3±65.49	32.41±1.36
中剂量	10	160.9±15.54	519.5±31.93	30.94±2.71
高剂量	10	161.8±18.03	525.4±35.55	30.70±1.84
对照组	10	98.4±10.64	423.8±26.44	23.17±3.31
低剂量	10	84.5±14.56	406.6±28.37	21.61±2.28
♀ 中剂量	10	97.1±8.31	403.5±25.97	23.39±1.74
高剂量	10	84.2±11.86	412.4±29.96	20.39±2.58

上表结果表明,各试验组与对照组相比较,经方差分析($P>0.05$),差异无统计学意义。

3.5.2.2 血液学检查(见表8、表9):

表8 血常规测定结果

组别	动物数	WBC($10^9/L$)	RBC($10^{12}/L$)	HGB(g/L)	PLT($10^9/L$)
对照组	10	8.44±2.28	6.50±0.58	139.8±6.7	840.9±69.0
低剂量	10	7.34±1.53	6.13±0.85	132.6±10.9	821.2±162.7
♂ 中剂量	10	7.18±1.24	5.52±1.52	133.0±9.33	853.1±146.4
高剂量	10	6.97±2.05	6.87±0.26	144.7±9.63	903.0±58.9
对照组	10	5.92±2.81	6.09±1.16	135.9±7.09	864.7±237.1
低剂量	10	4.98±1.11	5.77±0.66	127.5±6.34	885.0±84.8
♀ 中剂量	10	6.84±1.61	6.39±0.46	134.3±8.57	921.7±132.7
高剂量	10	6.49±3.12	6.13±0.51	132.3±9.07	846.9±122.0

以上结果可见,各实验组与对照组大鼠的各项指标相比较,经方差分析($p>0.05$),差异无统计学意义。

表9 白细胞分类结果

组别	动物数(只)	LYM(%)	NEUT(%)
对照组	10	0.84±0.07	0.16±0.07
♂ 低剂量	10	0.87±0.09	0.13±0.09
中剂量	10	0.84±0.12	0.16±0.12
高剂量	10	0.81±0.11	0.19±0.11
对照组	10	0.93±0.07	0.07±0.07
♀ 低剂量	10	0.86±0.12	0.14±0.12
中剂量	10	0.91±0.11	0.09±0.11
高剂量	10	0.80±0.14	0.20±0.14

以上结果可见,各实验组与对照组大鼠的白细胞分类指标,经方差分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5.2.3 生化学检查:

表10 生化检测结果

组别	动物数	ALT (IU/L)	BUN (mmol/L)	Gr (umol/L)	BG (mmol/L)	AST(U/L)
对照组	10	54.20±6.34	5.75±1.11	41.80±2.74	5.45±0.68	107.60±10.24
低剂量	10	51.90±9.23	5.12±1.08	40.70±2.11	5.28±0.42	98.00±8.27
♂中剂量	10	50.30±8.96	4.60±0.56	41.20±3.56	5.01±0.38	105.40±14.17
高剂量	10	45.60±4.90	4.57±0.58	42.30±3.13	5.62±0.64	85.50±4.84
对照组	10	43.80±6.44	5.40±0.70	42.00±2.62	6.09±0.80	100.10±15.19
低剂量	10	42.90±9.10	5.00±0.76	42.50±4.40	6.08±0.35	75.50±11.77
♀中剂量	10	39.50±8.95	5.43±0.94	38.30±4.42*	5.43±0.94	89.00±7.83
高剂量	10	37.30±6.41	5.02±0.59	36.60±1.84**	6.20±0.68	79.80±8.30

表11 生化检测结果

组别	动物数	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	甘油三脂 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
对照组	10	59.40±1.58	18.40±0.52	0.78±0.16	0.98±0.09
低剂量	10	55.80±1.48*	17.50±0.85	0.83±0.12	0.90±0.11
♂中剂量	10	58.00±2.36	18.00±1.76	0.87±0.13	0.90±0.12
高剂量	10	59.80±3.22	18.80±1.03	0.91±0.26	0.95±0.10
对照组	10	58.60±3.53	20.20±1.13	0.68±0.25	0.74±0.11
低剂量	10	55.90±2.88	19.30±1.25	0.75±0.45	0.66±0.13
♀中剂量	10	57.10±3.69	19.50±1.35	0.66±0.16	0.65±0.09
高剂量	10	55.70±3.13	18.90±1.20	0.36±0.08	0.60±0.07

以上生化结果表明,除雌性中、高剂量组肌酐值高于对照组,雄性低剂量组总蛋白低于对照组,经方差分析($P<0.05$)其余生化值各实验组与对照组相比较,经方差分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5.2.4 脏器比结果(见表12):

表12 各剂量组小鼠脏器比值

组别	动物数 (只)	肝体比 (%)	肾体比 (%)	脾体比 (%)	睾丸体比 (%)
对照组	10	3.44±0.27	0.67±0.05	0.26±0.03	0.96±0.07
低剂量	10	3.62±0.26	0.70±0.04	0.28±0.07	0.93±0.09
♂中剂量	10	3.33±0.15	0.71±0.02	0.27±0.04	1.01±0.10
高剂量	10	3.25±0.24	0.72±0.06	0.25±0.01	0.99±0.06
对照组	10	3.20±0.19	0.67±0.03	0.27±0.03	
低剂量	10	3.22±0.23	0.65±0.03	0.29±0.03	
♀中剂量	10	3.18±0.17	0.67±0.06	0.28±0.03	
高剂量	10	3.19±0.24	0.70±0.10	0.29±0.03	

以上结果表明。各实验组大鼠主要脏器比与对照组相比较,经方差分析($P>0.05$),差异无统计学意义。

3.5.2.5 病理组织学检查:

各组动物大体检查未见异常,肝、肾、脾、胃、肠、睾丸、等脏器的病理组织学检查结果未见到与实验因素(受试物)有关的病变。

各组大鼠肝脏皆可见到小胆管轻度增生,但在程度和范围上组间无明显差异。

小结:

样品对雌雄大、小白鼠的急性经口 LD_{50} 均大于 10g/kg;微核试验、精子畸形试验和 Ames 试验结果均为阴性,无致突变作用;30 天喂养试验结果,实验动物生长情况正常,血液学检查、生化检查、主要脏器比及病理组织学检查结果与对照组相比较,无异常。综上所述,样品按以上剂量给予动物,对大、小鼠的各项观察指标未产生明显毒性作用。

三、稳定性实验:

三批茶多酚软胶囊供试样品,在 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\%\pm 5\%$ 条件下,在保存时间为零月、一月、二月、三月时分别抽样,做零月批次、一月批次、二月批次、三月批次的稳定性实验。实验结果表明茶多酚、大豆磷脂、维生素 E、酸价、过氧化值、羰基价、黄曲霉素 B1、菌落总数、大肠杆菌、霉菌、酵母菌、致病菌均符合质量标准要求。