

雪莲总黄酮胶囊的成型工艺优选[△]

何蕾^{1,2*}, 马慧萍^{1,2}, 何晓英², 董志臣², 贾正平², 彭晓霞^{1#} (1. 甘肃中医学院中药系, 兰州 730050; 2. 兰州军区兰州总医院药材科/全军高原环境损伤防治重点实验室, 兰州 730050)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0967-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.32

摘要 目的: 确定雪莲总黄酮胶囊最优成型工艺条件, 为其工业化生产提供依据。方法: 以休止角、吸湿率、堆密度、临界相对湿度为考察指标, 对辅料种类(乳糖、 β -环糊精、可溶性淀粉、微粉硅胶、微晶纤维素)及辅料加入量进行筛选, 确定最优成型工艺条件并进行验证试验。结果: 以微粉硅胶为辅料所制处方颗粒的休止角和吸湿率结果更符合要求, 其最佳加入量为10.0% (与雪莲总黄酮浸膏配比为1:9), 选用0号胶囊。颗粒的临界相对湿度为62%, 最优成型工艺条件所制3批样品颗粒的休止角为31.8°、堆密度为0.308 5 g/ml、临界相对湿度为62.13%、崩解时限为18.67 min、水分为7.8% (RSD \leq 1.15%, $n=3$), 均符合胶囊的质量要求。结论: 本试验确定的成型工艺操作简单、方便可行, 适合工业化生产。

关键词 雪莲总黄酮; 胶囊; 成型工艺; 休止角; 堆密度; 吸湿率; 临界相对湿度

Optimization of Molding Technology of *Saussurea involucrata* Total Flavonoids Capsule

HE Lei^{1,2}, MA Hui-ping^{1,2}, HE Xiao-ying², DONG Zhi-cheng², JIA Zheng-ping², PENG Xiao-xia¹ (1. Dept. of TCM, Gansu University of TCM, Lanzhou 730050, China; 2. Dept. of Medicinal Material, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command/Key Lab of the Prevention and Cure for the Plateau Environment Damage, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for industrial production of *Saussurea involucrata* total flavonoids capsule by determining the optimal molding technology. METHODS: Using angle of repose, moisture absorption rate, bulk density and critical relative humidity (CRH) as index, the types (lactose, β -cyclodextrin, soluble starch, micronization silica gel, microcrystalline cellulose) and amounts of excipients were screened to determine optimal molding technology, and validation test was also performed. RESULTS: The particles which were prepared using micronization silica gel as excipient were more in line with the requirements. The optimal technology was as follows as micronization silica gel 10.0% (ratio of it to *S. involucrata* total flavonoids extractum of 1:9), No. 0 capsule, CRH 62%. In the validation study of 3 batches of samples prepared by optimal molding technology, the following conditions all met the requirements of capsules. The angle of repose was 31.8°; the bulk density was 0.308 5 g/ml; CRH was 62.13%; disintegration time was 18.67 min; moisture was 7.8% (all RSDs \leq 1.15%, $n=3$). CONCLUSIONS: The molding technology is simple, convenient, feasible, and suitable for industrial production.

KEYWORDS *Saussurea involucrata* total flavonoids; Capsule; Molding technology; Angle of repose; Bulk density; Moisture absorption rate; Critical relative humidity

雪莲(*Saussurea involucrata* Kar et Kir)为菊科凤毛菊属植物, 主要活性成分为黄酮类化合物, 具有明显的清除自由基、镇痛、抗癌、抗炎、抗风湿、抗氧化、抗紫外吸收、抗疲劳及增强机体免疫功能的作用^[1]。全军高原环境损伤防治课题组前期研究发现, 雪莲黄酮类成分亦可用于防治由于高原环境不适而出现的头昏头痛、心悸气短、胸闷乏力、恶心、食欲不振等症。但雪莲总黄酮提取物吸湿性大、易于结块变质, 为了保证药物在制剂中的稳定性和含量的均一性, 故拟在前期研究的基础上, 将雪莲总黄酮制成胶囊。本试验中, 笔者以休止角、吸湿率、临界相对湿度、堆密度为主要考察指标, 对辅料种类、

辅料加入量进行考察, 研究雪莲总黄酮胶囊的最佳成型工艺。

1 材料

1.1 仪器

BP210S 型电子天平(德国赛多利斯有限公司); BPZ-6033Lc 型真空干燥箱(上海一恒科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

乳糖(荷兰DMV公司, 批号: 10480312); β -环糊精(宁夏康亚药业有限公司, 批号: 20130310); 可溶性淀粉(宁夏康亚药业有限公司, 批号: 20130405); 微粉硅胶(批号: 20120114)、微晶纤维素(批号: 20120723)均来源于山东聊城阿华制药有限公司; 雪莲总黄酮提取物(兰州军区总医院制剂室, 批号: 20140514, 总黄酮含量: $>50\%$); 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 辅料的筛选

雪莲总黄酮浸膏粉流动性差、吸湿性强, 本试验通过选择适当的单一辅料来改善其流动性和吸湿性。在参考文献[2-3]和预试验的基础上, 选择乳糖、 β -环糊精、可溶性淀粉、微粉硅

[△] 基金项目: 国家科技部重大专项资助项目(No.2008ZXJ09014-010); 甘肃省自然科学基金计划项目(No.1107R JZA 100); 全军医药卫生科研基金课题(No.CLZ11JA06)

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 新药研究与药物分析。电话: 0931-8975671。E-mail: heli800@163.com

通信作者: 教授, 硕士生导师。研究方向: 中药有效成分与质量标准。电话: 0937-8994671。E-mail: 360089525@qq.com

胶、微晶纤维素作为辅料,进行辅料的筛选试验。

按表1中各处方量称取雪莲总黄酮浸膏干粉与辅料(处方总量为100 g),混合均匀,考察各处方中休止角和吸湿率,根据试验结果,确定最佳辅料种类。

表1 不同辅料与雪莲总黄酮浸膏粉处方

Tab 1 The formulations of different excipients with *Saussurea involucrate* total flavonoids extractum

处方	总黄酮提取物,g	乳糖,g	β -环糊精,g	可溶性淀粉,g	微粉硅胶,g	微晶纤维素,g
1	100					
2	90	10				
3	90		10			
4	90			10		
5	90				10	
6	90					10

2.1.1 休止角的测定^[4] 采用经典固定漏斗法,将3只漏斗串联,放置于坐标纸上1 cm(H)的高度处,将不同处方颗粒沿壁倒入,至下端的颗粒恰好接触到漏斗口为止,由坐标纸测出圆锥底部的半径(R),每个处方平行测定3次,取平均值。根据 $\text{tg}\alpha = H/R$,计算出各处方颗粒的休止角(α),结果见表2。

表2 不同辅料处方颗粒的休止角测定结果

Tab 2 Measurement result of angle of repose in different excipients particle

处方号	$\alpha_1, ^\circ$	$\alpha_2, ^\circ$	$\alpha_3, ^\circ$	平均值, $^\circ$	SD
1	54.23	53.96	54.06	54.08	0.14
2	34.84	35.68	36.11	35.54	0.65
3	45.56	45.49	45.17	45.41	0.21
4	46.87	46.90	46.56	46.78	0.19
5	33.50	33.62	33.32	33.48	0.15
6	45.46	45.25	45.36	45.36	0.11

由表2可看出,加入辅料后,休止角均有减小的趋势,表明添加一定辅料可使流动性得到改善;其中以配方5的效果最佳,其休止角在35 $^\circ$ 以下,可满足胶囊生产要求。

2.1.2 吸湿率的测定^[5] 将底部盛有氯化钠饱和溶液的玻璃干燥器放入25 $^\circ\text{C}$ 恒温培养箱内放置24 h。当相对湿度达到75%时,在已恒质量的称量瓶内,加入精密称定后的不同处方颗粒,厚约2 mm,打开瓶盖,放入干燥器内,分别于放置1、3、6、12、24、48、96 h后称质量,并计算吸湿率,测定结果见图1[注:吸湿率=(吸湿后药粉质量-吸湿前药粉质量)/吸湿前药粉质量 $\times 100\%$]。

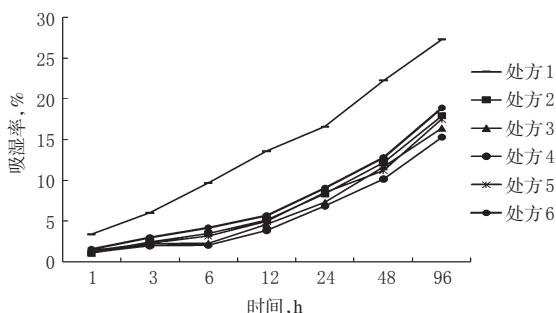


图1 不同辅料处方颗粒的吸湿率

Fig 1 Moisture absorption rate of different excipients particles

由图1可看出,加入辅料可明显降低浸膏的吸湿率,其中处方5在75%的湿度环境中放置6 h后仍呈粉末状。综合分析休止角和吸湿率的测定结果,选取微粉硅胶为辅料。

2.2 辅料用量的选择

将微粉硅胶与雪莲总黄酮浸膏粉按表3中不同配比,混合均匀,考察处方7~12号的休止角和吸湿率,结果见表3。

表3 微粉硅胶不同加入量所制处方颗粒的休止角和吸湿率测定结果

Tab 3 Angle of repose and moisture absorption rate of particles prepared with different amounts of micronization silica gel

处方号	微分硅胶加入量,%	$\alpha, ^\circ$	吸湿率,%				
			6 h	12 h	24 h	48 h	60 h
7	2.5	41.5	4.3	7.1	12.6	16.5	24.2
8	5.0	37.2	3.8	6.3	10.9	15.1	21.6
9	7.5	35.6	3.6	5.7	9.2	13.4	19.8
10	10.0	33.2	3.2	5.1	8.7	11.6	17.5
11	12.5	32.7	2.7	4.7	7.9	10.1	15.3
12	15.0	29.7	2.1	4.3	6.6	9.2	13.5

由表3可看出,随着微粉硅胶加入量的增加,休止角和吸湿率均有不同程度的改善。加入量在10.0%以上时,休止角均在35 $^\circ$ 以下,吸湿率在20%以下。综合分析休止角和吸湿率的测定结果,并从载药量和节约成本等方面考虑,选择微粉硅胶最佳加入量为10.0%。

2.3 临界相对湿度(CRH)的测定^[6]

将上述制备成的混合物干燥至恒质量后,在已恒质量的称量瓶底部放入厚约2 mm的混合物,准确称质量后置于分别盛有3种硫酸溶液(54%、48%、44%)和4种不同盐的饱和溶液(NaBr、NaCl、KCl、KNO₃)的干燥容器内(称量瓶打开),于25 $^\circ\text{C}$ 恒温培养箱中放置96 h后称量,计算吸湿率,结果分别为0.6%、2.7%、4.8%、8.6%、18.3%、26.5%、35.9%;相对湿度分别为29.5%、40.4%、48.4%、57.6%、75.2%、84.3%、92.6%。以吸湿率为纵坐标、相对湿度为横坐标,绘制曲线(见图2),曲线两端的切线交点对应的横坐标即为CRH。故该处方颗粒的CRH为62%。

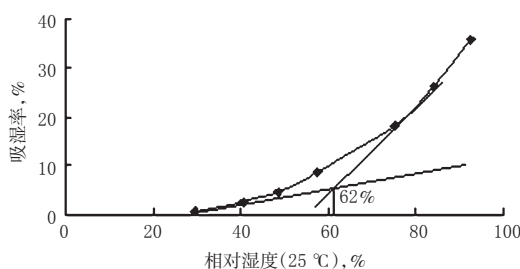


图2 临界相对湿度曲线

Fig 2 Critical relative humidity curve

2.4 堆密度的测定和胶囊型号选择^[6]

取5 ml量筒,称定其质量(m_1),再将一定量的颗粒置于量筒中,称定其质量(m_2),药粉质量即为 $m_2 - m_1$ 。上下振动,至体积不变,读取其体积,计算堆密度,结果分别为0.319 2、0.317 6、0.328 9 g/ml, RSD=1.90% ($n=3$)。堆密度 ρ =药粉质量/容积。根据药效学研究拟定的日服剂量及日服次数,拟装每粒胶囊0.22 g内容物,即其所占体积约为0.68 ml,与0号胶囊的体积0.67 ml接近,故选用0号胶囊。

2.5 验证试验

雪莲总黄酮浸膏粉与微粉硅胶按9:1(m/m)混合,在相对湿度45%的条件下,将制备好的颗粒灌装到0号胶囊内进行验证性试验,平行做3组样品。对样品进行休止角、堆密度和CRH的测定,并按2010年版《中国药典》(一部)附录胶囊剂的

聚乙二醇-蒙脱石/卡培他滨复合物的制备及工艺优化^Δ

孔令钰^{1*}, 陈灵芝², 杨萍¹, 王倩¹(1.天津市医药科学研究所, 天津 300020; 2.天津中医药大学药学院, 天津 300193)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0969-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.33

摘要 目的:制备聚乙二醇-蒙脱石/卡培他滨(PEG-MMT/CAP)复合物,并筛选其最优工艺。方法:先制备PEG-MMT复合物,再负载CAP制成PEG-MMT/CAP插层复合物。采用单因素考察和正交设计试验,以复合物中CAP的载药量为指标,以CAP初始质量浓度、磁力搅拌时间、反应温度、反应溶液pH为因素筛选处方工艺,并进行验证和体外释放度考察。结果:最优制备工艺为CAP初始质量浓度10.0 g/500 ml,磁力搅拌时间6 h,反应温度90 ℃,反应溶液pH 6。所制备复合物的CAP的载药量为(22.79 ± 0.43)%,在pH 7.4磷酸盐缓冲液中7 h内的释放度为52%。结论:成功制得PEG-MMT/CAP复合物,可为CAP的制剂开发提供一定的试验依据。

关键词 聚乙二醇;蒙脱石;插层复合物;卡培他滨;制备;工艺优化;正交设计试验

Preparation of Polyethylene Glycol-Montmorillonite/Capecitabine Compound and Optimization of Process Technology

KONG Ling-yu¹, CHEN Ling-zhi², YANG Ping¹, WANG Qian¹(1.Tianjin Institute of Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China; 2.College of Pharmacy, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Polyethylene glycol-montmorillonite/capecitabine (PEG-MMT/CAP) compound, and to screen its optimal technology. METHODS: PEG-MMT compound was prepared firstly, and loaded with CAP to form PEG-MMT/CAP intercalated compound. The process technology was optimized by single factor test and orthogonal experiment design with drug-loading ratio of CAP in compound as index, using the initial concentration of CAP, stirring time, response temperature, the pH of reaction solution as factors. The validation test was conducted and release rate of preparation was investigated *in vitro*. RESULTS: The preparation formulation was as follows as the initial concentration of CAP was 10.0 g/500 ml; stirring time was 6 h; the reaction temperature was 90 ℃; the pH of reaction solution was 6. The drug-loading ratio of CAP was (22.79 ± 0.43)%, and the release rate in phosphate buffer (pH 7.4) was 52% within 7 h. CONCLUSIONS: PEG-MMT/CAP compound is prepared successfully, and it provides theoretic basis for the development of capecitabine preparation.

KEYWORDS Polyethylene glycol; Montmorillonite; Intercalated compound; Capecitabine; Preparation; Optimization of technology; Orthogonal experiment

检测项目进行装量差异、崩解时限、水分检测(结果见表4),表明该成型工艺合理、可行。

表4 验证试验结果

Tab 4 Results of validation study

编号	$\alpha, ^\circ$	堆密度, g/ml	CRH, %	装量差异, g	崩解时限, min	水分, %
1	31.5	0.334 3	61.5	0.223 8	18	7.3
2	32.3	0.309 9	62.8	0.251 4	18	7.9
3	31.6	0.281 2	62.1	0.245 5	20	8.2
均值	31.8	0.308 5	62.13	0.240 2	18.7	7.8
SD	0.44	0.03	0.65	0.02	1.15	0.46

3 讨论

3.1 辅料的选择

中药提取物通常具有较强的吸湿性、较差的流动性,直接制成胶囊具有一定的难度,为了降低其吸湿性、增加流动性,一般加入适量的辅料与之混合。根据相关文献,选择乳糖、 β -环糊精、可溶性淀粉、微粉硅胶、微晶纤维素为辅料进行筛选试验^[2-3]。通过对其吸湿率和休止角进行考察,结果表明,淀粉

和 β -环糊精虽然抗湿性强,但一旦吸湿,其外观容易结块,成型率低、流动性差;而微晶纤维素价格较高,且试验表明其对雪莲总黄酮提取物流动性和吸湿性改善效果不明显;而微粉硅胶既能明显改善雪莲总黄酮提取物的吸湿性,又能显著提高其流动性,而且用量少,符合胶囊制剂的要求。

3.2 相对湿度的控制

由试验结果可知,雪莲总黄酮胶囊的CRH为62%,当CRH>62%时,其吸湿量明显增加。故在制备该制剂时,环境的相对湿度按常规要求控制在62%以下,以免影响产品的质量。

参考文献

- [1] 陈伟强, 杨泽民, 胡太平, 等. 人工培植雪莲黄酮含量测定及其抗炎作用的研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(4): 12.
- [2] 牟洪, 刘树民, 杨补科, 等. 刺五加胶囊成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 4.
- [3] 赖筱娟, 李俊松, 刘汉清, 等. 养精胶囊成型工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 18.
- [4] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 291, 294.
- [5] 崔福德. 药剂学实验指导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 187.

(收稿日期: 2014-07-25 修回日期: 2014-12-25)

(编辑: 刘萍)

^Δ 基金项目: 天津市卫生局科技基金资助项目(No.2012KY33)

* 助理研究员。研究方向: 药物制剂、药物分析。E-mail: lingyu_kong@163.com