

正交试验优选复方雪莲胶囊辅料

王玲¹, 张文文², 刘斌^{2*}

(1. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830002; 2. 国药集团新疆制药有限公司, 乌鲁木齐 830032)

[摘要] 目的: 优选复方雪莲胶囊辅料及其用量。方法: 以吸湿率为评价指标, 采用正交试验法对硬脂酸镁、氧化镁和磷酸氢钙等疏水性辅料进行筛选, 并考察其用量。结果: 复方雪莲胶囊的辅料为 1.5% 硬脂酸镁。结论: 加入疏水性辅料后, 复方雪莲胶囊的吸湿性大大改观, 适应于生产实际。

[关键词] 复方雪莲胶囊; 辅料; 吸湿性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0042-03

Optimization of Accessories for Compound Xuelian Capsule by Orthogonal Test

WANG Ling¹, ZHANG Wen-wen², LIU Bin^{2*}

(1. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830022, China;

2. Xinjiang Pharmaceutical Co., Ltd of Sinopharm Group, Urumqi 830032, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize accessories and its dosage of compound Xuelian capsule. **Method:** With moisture percentage as index, orthogonal test was used to optimize accessories from three kinds hydrophobic property excipients (magnesium stearate, magnesium oxide and calcium hydrogen phosphate), and to investigate its dosage. **Result:** Optimized accessories of compound Xuelian capsule was magnesium stearate and its dosage is 1.5%. **Conclusion:** Hygroscopicity of compound Xuelian capsule was improved after added hydrophobic accessories, it adapted to actual production.

[Key words] compound Xuelian capsule; accessories; hygroscopicity

复方雪莲胶囊是由国药集团新疆制药有限公司生产, 是用于治疗类风湿性关节炎、风寒湿性关节炎、强直性脊柱炎和各类退行性骨关节病的复方中成药胶囊剂^[1]。该方由雪莲、延胡索、羌活等 8 味药组成, 经提取、精制、浓缩、干燥后制粒直接装入硬胶囊。该制剂在北方地区销售时未出现质量问题, 但进入南方地区后由于环境相对湿度较大, 胶囊内容物吸潮后结块, 影响了产品的外观质量和稳定性。为此, 本试验通过对辅料的筛选, 优选与复方雪莲胶囊相适宜的辅料, 以解决产品的吸湿问题。

1 材料

HY35 型隔水式电热恒温培养 (浙江绍兴县医

疗器械厂), TG328A 型分析天平 (上海天平仪器厂), 乙醇为药用规格, 其他试药均为化学纯。

2 方法与结果

2.1 浸膏粉的制备^[1] 处方中天山雪莲用 60% 乙醇回流提取 3 次, 合并提取液, 滤过, 滤液减压回收乙醇, 浓缩至稠膏, 减压干燥成干膏。延胡索等其余 7 味药加水煎煮 2 次, 每次 2 h, 合并煎液, 滤过, 滤液减压浓缩至 1:1, 浓缩液用 3 倍量 40% 乙醇沉淀 24 h, 取上清液回收乙醇, 浓缩, 减压干燥成干膏。将上述 2 种干膏混合, 粉碎, 过筛, 即得。

2.2 颗粒的制备 取浸膏粉 100 g, 以 95% 乙醇为润湿剂制成软材, 过 40 目筛制成颗粒, 于 60 °C 以下温度烘干, 整粒, 过 80 目筛, 筛去细粉, 即得粒度为 40 ~ 80 目的干颗粒。

2.3 吸湿率的测定^[2] 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入 25 °C 恒温培养箱内, 恒温 24 h, 此时干燥器内相对湿度 75%。在已恒重的称

[收稿日期] 20120522(007)

[第一作者] 王玲, 硕士, 讲师, 从事药物新制剂研究, Tel: 0991-4362442, E-mail: 447673762@qq.com

[通讯作者] * 刘斌, 初级工程师, 从事医药制造研究, Tel: 18999100696, E-mail: liubin_1994@163.com

量瓶底部放入厚约 2 mm 的药粉,准确称重后置于氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器内(称量瓶盖打开)于 25 ℃ 恒温箱保存 6 h,定时称量。按下式计算吸湿率。

$$\text{吸湿率} = (\text{吸湿后药粉质量} - \text{吸湿前药粉质量}) / \text{吸湿前药粉质量} \times 100\%$$

2.4 正交试验设计 在初步确定所加疏水性辅料的基础上,选择药粉状态、辅料及辅料用量为考察因素,每个因素设 3 个水平,其中药粉状态中颗粒水平经多次试验认为是较重要的水平,因此重复 1 次,使 A 药粉状态变成三水平因子,采用 $L_9(3^4)$ 正交表设计正交试验,因素水平见表 1,以吸湿率为评价指标,优选复方雪莲胶囊的辅料工艺。试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 复方雪莲胶囊辅料优选正交试验因素水平

水平	A 药粉状态	B 辅料种类	C 辅料用量/%
1	细粉	硬脂酸镁	1
2	颗粒	氧化镁	1.5
3	颗粒	磷酸氢钙	2

表 2 复方雪莲胶囊辅料优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	吸湿率/%
1	1	1	1	1	9.1
2	1	2	2	2	9.6
3	1	3	3	3	9.2
4	2	1	2	3	6.1
5	2	2	3	1	6.8
6	2	3	1	2	8.2
7	3	1	3	2	5.2
8	3	2	1	3	7.4
9	3	3	2	1	8.0
K_1	27.9	20.4	24.7	23.7	
K_2	21.1	23.8	23.7	23	
K_3	20.6	25.4	21.2	22.7	
R	2.4	1.7	1.2		

表 3 方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	11.09	2	5.54	42.65	<0.05
B	4.35	2	2.18	16.73	
C	2.17	2	1.08	8.35	
D(误差)	0.26	2	0.13		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

直观分析表明,各因素影响顺序为 $A > B > C$,

最佳工艺条件为 $A_3B_1C_3$ 。方差分析表明,A 因素对试验结果有显著影响,B 因素对试验结果有一定影响,C 因素对试验结果影响不显著,从节约、减少辅料用量的原则考虑,本试验选择辅料用量 1.5%。故最终确定最佳工艺为 $A_3B_1C_2$,即以 1.5% 硬脂酸镁为辅料制成颗粒。

2.5 验证试验 按优化条件进行 3 次验证试验,即加入 1.5% 硬脂酸镁作为辅料制成颗粒,测定 24 h 吸湿率分别为 5.6%、5.3%、5.5%。表明优选的疏水性辅料稳定、工艺可行。

2.6 临界相对湿度测定^[3-6] 在已恒重的称量瓶底部平铺厚度约 2 mm 的颗粒,在干燥器中放置至恒重,共制备 7 份样品,分别置于盛有不同浓度硫酸和不同盐过饱和溶液的干燥容器内(称量瓶盖打开,相对湿度依次为 22.45%、33.00%、42.76%、47.05%、57.70%、75.28%、84.26%、92.48%),于 25 ℃ 恒温培养箱中保持 7 d 后称重,计算颗粒吸湿率,结果分别为 2.61%、3.90%、5.10%、5.82%、7.56%、14.59%、18.92%、24.36%。以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标,曲线两端做切线,两切线交点的横坐标即为临界相对湿度,结果见图 1,临界相对湿度为 65%,即当相对湿度 < 65% 时,其吸湿量变化不明显,当 > 65% 时,其吸湿量明显增加。

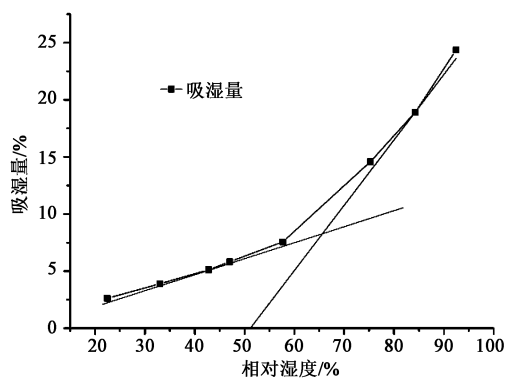


图 1 复方雪莲胶囊内容物颗粒的临界相对湿度曲线

2.7 吸湿性对比试验 分别将按 2.2 项下制备的颗粒和上述正交试验筛选出的工艺制备的颗粒进行吸湿性对比,温度 25 ℃,相对湿度 75%,考察不同时间段(2,4,6,8,10,12,14,16 h)复方雪莲胶囊内容物颗粒吸湿率变化情况,结果不加辅料的复方雪莲胶囊 4 h 颗粒已结块,随时间变化,吸湿率分别为 7.69%、10.16%、11.38%、13.01%、14.32%、15.53%、16.06%、17.74%。加入疏水性辅料的复方雪莲胶囊在吸湿性试验中,16 h 时颗粒虽有结块,但轻磕即散,随时间变化吸湿率分别为 3.65%、

烘箱烘烤对附子中酯型生物碱的影响

邓文伟, 侯大斌*, 蒋荡

(西南科技大学生命科学与工程学院, 四川 绵阳 621010)

[摘要] **目的:**探讨烘箱烘烤对附子中双、单酯型生物碱含量的影响。**方法:**采用切片→护色→烫漂→烘烤的方式对附子进行加工,以双、单酯型生物碱含量作为检测指标,通过正交设计考察烫漂时间、烘烤温度、烘烤时间对附子中两类生物碱含量的影响。**结果:**随各因素强度的增加,双酯型生物碱含量减少,单酯型生物碱含量增加。10个加工品中单酯型生物碱含量均满足2010年版《中国药典》中对白附片、黑顺片、淡附片的限量要求,其中6个加工品中双酯型生物碱含量满足2010年版《中国药典》中对白附片、黑顺片的要求。**结论:**烘箱烘烤加工附子能满足2010年版《中国药典》对双、单酯型生物碱限量的要求。

[关键词] 附子; 烘箱烘烤; 正交设计; 双酯型生物碱; 单酯型生物碱

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0044-03

Effect of Oven Baking on Ester Alkaloids from *Aconitum carmichaeli*

DENG Wen-wei, HOU Da-bin*, JIANG Dang

(College of Life Science and Engineering, Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621010, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss influence of oven baking on double and single ester type alkaloids from *Aconitum carmichaeli*. **Method:** *A. carmichaeli* were processed as follows: cut into slices→protect color→hot drift→baking, with the content of double and single ester type alkaloids as evaluation indexes, orthogonal test was used to investigate influence of hot drift time, baking temperature, baking time on the content of two type alkaloids. **Result:** With increase of each factor level, the content of double ester type alkaloids decreased, but the content of

[收稿日期] 20120524(010)

[基金项目] 国家“十二五”科技支撑计划项目(2010BAE00406)

[第一作者] 邓文伟, 硕士, 从事天然药物化学研究, Tel:15881620241, E-mail:denwenweiswust@126.com

[通讯作者] * 侯大斌, 博士, 教授, 从事植物分子生物学及药用植物学研究, Tel:0816-6089523, E-mail:dbhou@126.com

4.09%, 5.68%, 8.37%, 9.26%, 10.87%, 11.56%, 12.11%。

3 讨论

加入疏水性辅料后,复方雪莲胶囊的吸湿性大大改观,能明显改善在较高相对湿度环境中储存稳定性。本试验加入辅料量为1.5%,加入量完全在装量差异限度内(胶囊剂装量差异应在标示装量的±10%以内),理论上可用于实际生产。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国卫生部药品标准. 中药成方制剂[S].

第19册,1998:117.

[2] 周滢,谭澈,段恒. 石斛明目胶囊成型辅料的选择与工艺研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(2):367.
[3] 段晓颖,闫艳仓,高卫,等. 乳疾宁胶囊成型工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):4.
[4] 汤沛然,张梅,陈胡兰. 百部止咳胶囊成型工艺研究[J]. 成都中医药大学学报,2009,32(4):57.
[5] 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.
[6] 五艳宏,赵文静,菅原颖,等. 仙鹿消癥胶囊成型工艺研究[J]. 时珍国药杂志,2011,22(12):2969.

[责任编辑 仝燕]