

刺五加胶囊成型工艺

牟洪, 刘树民*, 杨补科, 张翀, 范振群, 方圆
(黑龙江中医药大学中医药研究院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的: 探讨刺五加胶囊的成型工艺。方法: 考察不同辅料对主药吸湿性的影响; 以颗粒的合格率作为指标, 筛选最佳制粒成型工艺条件, 并考察颗粒的临界相对湿度, 休止角及堆密度。结果: 主药与可溶性淀粉、微晶纤维素按 40: 45: 15 的比例混匀, 加入 70% 乙醇制软材, 20 目筛制粒, 所得颗粒的休止角为 33.5°, 堆密度为 0.38 g·mL⁻¹, 临界相对湿度为 66%。结论: 该成型工艺合理、可行, 为大生产提供了科学依据。

[关键词] 刺五加胶囊; 成型工艺; 临界相对湿度; 休止角; 堆密度; 帕金森病

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0004-03

Formulation Progress of *Acanthopanax senticosus* Capsule

MU Hong, LIU Shu-min*, YANG Bu-ke, ZHANG Chong, FAN Zhen-qun, FANG Yuan
(Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the formulation procedure of *Acanthopanax senticosus* capsule. **Method:** The influence of different excipients on the hygroscopicity of the main medicines was investigated by screening the best processing technology conditions and inspecting the critical relative humidity, angle of repose, and bulk density. **Result:** The main medicines and soluble starch, microcrystalline cellulose were mixed by a ratio of 40:45:15, 70% ethanol was added to make materials soft, 20 mesh sieve granulation. The angle of repose of the

[收稿日期] 20110328(003)

[基金项目] 重大新药创制项目(2009ZX09103)

[第一作者] 牟洪, 硕士研究生, 从事中药临床药效物质基础研究及中药药性理论研究, Tel: 13674689875, E-mail: muhong19861214@163.com

[通讯作者] * 刘树民, 教授, 博士生导师, 从事中药临床药效物质基础研究及中药药性理论研究, Tel: 0451-82196163, Fax: 0451-82196181, E-mail: lsm@hljucm.net

重系数为 $1 \cdot c^{-2}$; 原花青素在皮肤内 $t_{1/2\alpha}$ 较小, 能较快渗透进入皮肤, 并在局部蓄积; $t_{1/2\beta}$ 大于 24 h, 表明在皮肤局部长时间有较强的蓄积作用, 有利于药物在皮肤深层局部长时间发挥药理作用。柔性纳米脂质体是原花青素局部皮肤给药的良好载体, 有望得到进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 谢悦良, 张毕奎. 柔性纳米脂质体的研究进展[J]. 中国药房, 2008, 19(25): 1983.
- [2] Cevc G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact

skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force [J]. Biochim Biophys Acta, 1992, 1104: 226.

- [3] 陈桐楷, 林华庆, 李园. 柔性纳米脂质体经皮给药新载体的研究进展[J]. 中国药师, 2009, 12(6): 732.
- [4] 陈燕军, 武惠斌, 袁军林, 等. 原花青素柔性纳米脂质体与普通脂质体体外释药评析[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(2): 169.
- [5] 王森, 朱卫丰, 陈丽华, 等. 良肤乳膏小鼠皮肤药物动力学研究[C]. 山西运城: 全国中药创新与研究论坛, 2009: 496.

[责任编辑 仝燕]

particles was 33.5°, the bulk density 0.38 g·mL⁻¹, the critical relative humidity 66%. **Conclusion:** The molding technology is reasonable and can provide reliable basis for large-scale production.

[**Key words**] *Acanthopanax senticosus* capsule; formation technology; critical relative humidity; angle of repose; bulk density; parkinson's disease

帕金森病 (parkinson's disease, PD) 是一种较常见的老年性疾病, 西医至今尚无有效的根治方法。最近人们将目光转向中医药治疗, 经过大量临床实践和药物实验研究, 证明刺五加有明显的预防和治疗帕金森病的作用^[1]。

由于帕金森病患者需长期服药, 且主要是老年人群, 从生物利用度和用药方便等方面考虑, 作者选择的剂型为胶囊。主要药效成分为刺五加提取物, 按照提取工艺制得的主药黏度较大, 吸湿性大, 流动性差, 不能直接填充胶囊, 因此作者对辅料种类、最优比例、制粒工艺及颗粒物理特性等进行了考察。

1 材料

DZF-6050 型真空干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司), AG135 型电子天平 (METTLER-TOLEDO 仪器有限公司), 标准药筛 (浙江上虞市道墟通用仪器筛具厂), 刺五加提取物 (由黑龙江中医药大学中医药研究院自制), 乳糖、可溶性淀粉、糊精、微晶纤维素均为药用级, 氯化钠、氯化钾、溴化钠、浓硫酸均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 处方的筛选

2.1.1 混合粉的制备 按表 1 所示称取主药与辅料 (均过 100 目筛), 混匀, 置干燥器内备用。

表 1 不同辅料与主药的配伍比例 g

处方	主药	乳糖	微晶纤维素	糊精	可溶性淀粉
1	5	-	-	-	-
2	2.5	2.5	-	-	-
3	2.5	-	2.5	-	-
4	2.5	-	-	2.5	-
5	2.5	-	-	-	2.5

2.1.2 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 电热恒温干燥箱内恒温 24 h, 此时干燥器内的相对湿度为 75%。在已恒重的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的药粉, 准确称量后置于氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器内 (称量瓶瓶盖打开), 定时称量 (m), 计算吸湿率, 结果见图 1。

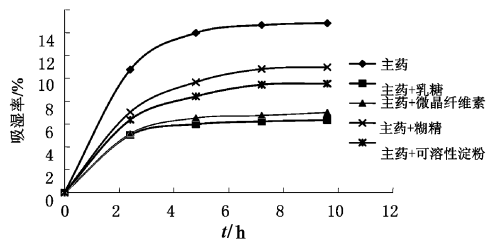


图 1 不同处方混合粉的吸湿率

由图 1 可知, 加乳糖或微晶纤维素后, 吸湿率均有大幅度降低, 由于微晶纤维素比乳糖便宜, 所以选择微晶纤维素, 改善吸湿状况。

2.1.3 休止角的测定^[3] 将漏斗固定于水平放置绘图纸的上方 2 cm 处, 小心地将药粉倒入漏斗中, 一直到漏斗下形成的圆锥体的尖端接触到漏斗的下口为止, 测出圆锥体底部的直径, 计算出休止角。处方见表 2。处方 1~5 的休止角分别为 49.3°, 47.9°, 47.1°, 48.6°, 45.3°。主药加可溶性淀粉后, 休止角显著减小, 即流动性变好。

表 2 主药与辅料比例对吸湿性及流动性的影响

处方号	主药	微晶纤维素	可溶性淀粉	吸湿率/%	休止角/α
1	2	4	4	11.1	45.1
2	2	2	6	12.3	44.6
3	2	6	2	10.9	45.3
4	4	3	3	11.7	45.9
5	4	1.5	4.5	12.6	45.3
6	4	4.5	1.5	11.3	46.8
7	6	2	2	12.8	46.2
8	6	1	3	13.4	45.9
9	6	3	1	12.5	46.6

以上试验结果可看出, 微晶纤维素有助于改善主药的吸湿情况; 可溶性淀粉有助于改善主药的流动情况。综合考虑, 选择可溶性淀粉和微晶纤维素的混合物为辅料。

2.1.4 主药与辅料比例的优化 取主药、微晶纤维素和可溶性淀粉, 分别按表 2 的比例混匀, 然后取不同配比的混合物, 分别按上述方法测定吸湿率和休止角, 结果见表 2。

由表 2 可知, 主药加不同比例微晶纤维素和可溶性淀粉后, 吸湿性和流动性均有不同程度的改善。经过试验, 7, 8, 9 号 3 个处方, 治软材较难, 颗

$$\text{吸湿率} = (m_{\text{吸湿后}} - m_{\text{吸湿前}}) / m_{\text{吸湿前}} \times 100\%$$

粒收得率较低。1, 2, 3 号 3 个处方, 载药量较小。综合考虑, 决定选择处方 5。

2.2 颗粒的制备 由于选定处方的药粉吸湿性仍很大, 且流动性欠佳, 因此考虑制粒后装胶囊。分别取主药 10 g, 共 5 份, 按已经筛选出的最佳比例加入辅料, 混合均匀, 分别以 60% 乙醇, 70% 乙醇, 80% 乙醇, 95% 乙醇和水为润湿剂制软材, 过 20 目筛, 60 °C 烘箱干燥, 20 目筛整粒, 60 目筛筛去细粉, 即得 20 ~ 60 目颗粒。

结果表明, 以 70% 乙醇作为润湿剂, 软材比较合适, 捏之成团触之即散, 颗粒收率较高, 颜色均匀, 成型较好, 成型容易, 所以选择 70% 乙醇作为润湿剂。

2.3 堆密度测定^[4]及空囊壳选择 堆密度采用量筒法, 取 3 份约 3 g 的颗粒, 精密称定, 填充于 10 mL 量筒中, 手置使量筒由 5 cm 高处垂直落在木板上, 反复 5 次振动后, 测定颗粒体积, 共测定 5 次, 计算堆密度, 结果见表 3。

表 3 胶囊内容物堆密度测定

No.	颗粒质量/g	体积/mL	堆密度/g·mL ⁻¹	平均值/g·mL ⁻¹
1	3.02	8.0	0.377 5	
2	3.11	8.2	0.379 3	
3	3.12	8.2	0.380 5	0.379 1
4	2.89	7.6	0.380 3	
5	3.25	8.6	0.378 0	

根据临床及药效学实验结果, 每天服用生药 9 ~ 27 g, 每日服用颗粒的体积根据堆密度为 0.028 ~ 0.083 mL, 3 号胶囊体积根据堆密度为 0.30 mL, 正好与之相匹配, 所以选择 3 号囊壳。

2.4 休止角测定 按 2.1.3 项下方法, 重复 3 次, 测定结果分别为 33.4°, 33.6°, 33.6°, 平均为 33.5°, 3 次测定结果均 < 40°, 表明本品流动性好, 易于分装, 可保证胶囊装量差异。

2.5 临界相对湿度测定^[5] 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), 于 25 °C 恒温培养箱中保持 7 d 后称重, 计算颗粒吸湿率, 见图 2。

由图 2 可知, 颗粒的吸湿性不强, 当相对湿度 < 66% 时, 其吸湿量变化不明显, 当 > 66% 时, 其

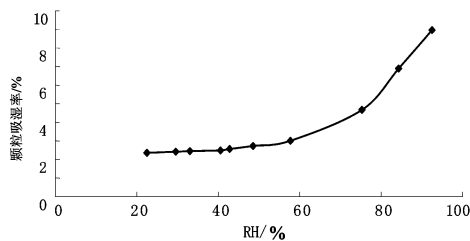


图 2 刺五加胶囊内容物的临界相对湿度

吸湿量明显增加, 因此车间的相对湿度应控制在 66% 以下。

经过本试验的考察, 得到了刺五加胶囊的最佳处方和制备工艺, 即主药 40%、可溶性淀粉 45%、微晶纤维素 15%, 70% 乙醇制成软材, 过 20 目筛制粒, 60 ~ 70 °C 干燥, 过 20 目筛整粒, 装入 3 号胶囊。

4 讨论

本处方由刺五加甘 B、刺五加甘 D、刺五加甘 E 和绿原酸等组成, 易吸湿。实验结果表明, 不同辅料对吸湿率均有不同程度影响, 其中以微晶纤维素和可溶性淀粉最佳, 流动性最好, 易制粒, 且成本较低, 有利于药物的大生产。

从选定的辅料来看, 由于粉末比表面积大, 吸附力较大, 其休止角仍较大, 因此考虑将粉末制成颗粒。从试验结果可看出, 粉末制成颗粒后, 不仅增加了流动性, 吸湿率也明显降低。

临界相对湿度反映了药物的吸湿情况, 同时也可以根据它确定生产时的环境湿度。由试验结果可知, 当相对湿度 < 66% 时, 颗粒的吸湿量变化不明显, 当 > 66% 时, 其吸湿量明显增加, 因此车间的相对湿度应控制在 66% 以下。

[参考文献]

- [1] 杨婷婷, 刘树民, 崔立然, 等. 刺五加有效部位对 C₅₇BL/6 小鼠 PD 模型 GABA、TH、GFAP 影响的实验研究 [J]. 中成药, 2009, 31(11): 1662.
- [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] 闫舒, 仰榴青, 赵婷, 等. 五味子多糖胶囊的制备工艺研究 [J]. 中成药, 2010, 32(9): 1617.
- [4] 张红果, 张汝学, 贾正平, 等. 地黄寡糖胶囊成型工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 9.
- [5] 段晓颖, 闫艳仓, 高卫芳, 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.

[责任编辑 全燕]