

DOI:CNKI:11-3495/R.20110314.0940.002

黄芪多糖颗粒防潮辅料的研究

李小芳*, 何倩灵, 向永臣, 李剑, 苏娟

(成都中医药大学 中药材标准化教育部重点实验室, 中药资源系统研究与开发
利用省部共建国家重点实验室教育基地, 成都 611137)

[摘要] 目的: 优选黄芪多糖颗粒的最佳防潮辅料及其配比。方法: 以黄芪多糖为模型药物, 单因素法考察单一辅料和混合辅料对黄芪多糖吸湿性的影响, 筛选出辅料的种类及配比, 并测定其临界相对湿度。结果: 综合吸湿性、成型性和外观性状, 以乳糖-微晶纤维素-甘露醇(2:1:1)的防潮效果最好, 并测其临界相对湿度为 66%。结论: 筛选出的防潮辅料能有效的降低多糖类成分的吸湿性。

[关键词] 中药固体制剂; 吸湿性; 防潮辅料

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0011-04

Study on Damp-proofing Excipients of APS Granules

LI Xiao-fang*, HE Qian-ling, XIANG Yong-chen, LI Jian, SU Juan

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicines, System of Traditional Chinese Medicine Resources and Development Utilization of Ministry of State Key Laboratory Breeding Base, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To select the best ratio of damp-proofing excipients for astragalus polysaccharides (APS) granules. **Method:** APS was chosen as a model drug. The influence of single and blended excipients on hygroscopicity of APS was studied with the method of single factor test to screen the kinds and ratio of the excipients and measure its critical relative humidity. **Result:** The best damp-proofing excipients integrated with hygroscopicity, formability and appearance were lactose, microcrystalline cellulose and mannitol by 2:1:1 ratio with polysaccharides and its critical relative humidity was 66%. **Conclusion:** Screened excipients were effective in reducing hygroscopicity of polysaccharide component.

[Key words] solid dosage of traditional Chinese medicine; hygroscopicity; damp-proofing excipients

一直以来, 防潮问题都是中药固体制剂的一大难题^[1], 吸湿性会影响中药固体制剂的成型、外观、稳定性、有效性、安全性等^[2], 在实际生产中, 因制剂的提取和精制工艺不便改动, 通常以筛选辅料的种类和用量来降低其吸湿性。

药物的吸湿是因为环境的相对湿度大于药物的临界相对湿度(CRH)而造成。如果能有效地提高药物的 CRH, 那么吸湿性就会显著降低。根据 Elder 假说, 水溶性药物混合物的 CRH 约等于各成分 CRH 的乘积, 而 $CRH < 1$, 即水溶性药物混合物的 CRH 比其中任何一种药物的 CRH 低, 更易于吸湿^[3]。提高主要吸湿性成分的 CRH, 针对此成分进行防潮处理, 将筛选出的防潮辅料再应用于药物中, 可以有效地提高整体药物的 CRH, 从而极大地降低药物的吸湿性。本实验从防潮原理入手, 为提高整体药物的 CRH, 选择吸湿较强的中药多糖类成分进行防潮辅

[收稿日期] 20100702(003)

[基金项目] 四川省教育厅科研项目(09ZA022)

[通讯作者] * 李小芳, 教授, 医学博士, 从事中药新剂型及中药新技术研究, Tel: 13808195110, E-mail: lixiaofang918@163.com

[网络出版时间] 2011-03-14 09:40

料的研究,希望为含此类有效组分的药物的防潮研究提供一种可借鉴的模式。

1 材料

DGG-9030 型电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司),DZG-6020 型真空干燥箱(上海森信实验仪器有限公司),BP61 型电子天平(感量 0.1 mg,德国 Satorius)。

黄芪多糖(四川什邡市科创众泰植物原料有限公司,含量 52.31%,批号 1003191),氯化钠、可溶性淀粉、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、 β -环糊精(成都市科龙化工试剂厂),糊精(天津市博迪化工有限公司)。

2 方法和结果

2.1 颗粒的制备 将辅料与黄芪多糖浸膏粉按一定比例混合均匀,以 80% 乙醇为润湿剂制软材,10 目筛制粒,60 °C 烘箱中干燥 1 h,14 目筛整粒后,60 °C 烘箱中继续干燥 3 h。

2.2 吸湿率的测定 取约 2 g 颗粒平摊于干燥至恒重的称量瓶中,开盖置于干燥器中 12 h 以上脱湿平衡,备用。将底部盛有过饱和氯化钠溶液的干燥器在 25 °C 放置 48 h,使其内部相对湿度为 75.28%。将装有药物的称量瓶精密称重后置于干燥器中(称量瓶盖打开),于 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156, 168 h 后精确称量瓶与药物的质量,平行做 2 份,按下式计算吸湿率,取均值。以时间为横坐标,吸湿率为纵坐标绘制出吸湿曲线。

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

2.3 成型性的考察 将制备好的颗粒称重,先过一号筛,再过五号筛,收集能通过一号筛但不能通过五号筛的颗粒,称重。

$$\text{成型率} = \frac{\text{过筛后颗粒质量}}{\text{过筛前颗粒质量}} \times 100\%$$

2.4 辅料的筛选

2.4.1 单一辅料的筛选

2.4.1.1 单一辅料与药物配伍吸湿率的测定 综合文献以及前期预试的结果,选取可溶性淀粉、微晶纤维素(MCC)、乳糖、 β -环糊精(β -CD)、糊精、甘露醇 6 种辅料分别与黄芪多糖按 1:1 的比例混合均匀制粒,测定吸湿率,并绘制吸湿曲线,结果见图 1。

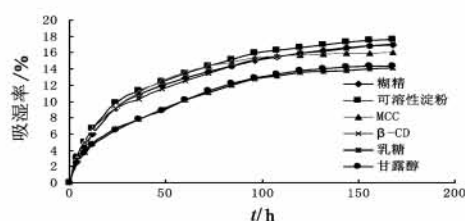


图 1 单一辅料与药物配伍的吸湿曲线

由图 1 可知,6 种辅料与药物配比,平衡吸湿率大小顺序为乳糖 < 甘露醇 < MCC < 糊精 < β -CD < 可溶性淀粉。吸湿加速度越大,在相同时间内,吸湿速度就越快。

2.4.1.2 吸湿数据回归分析 中药提取物吸湿时间曲线类似于二元二次方程 $y = ax^2 + bx + c (a < 0)$ 曲线中的左半段,因此对各样品的吸湿时间曲线数据二项式回归处理,得到吸湿二项式方程 $W = at^2 + bt + c$,求导 $r = dw/dt = 2at + b$,求导 $r' = dr/dt = 2a$ 。

y 为吸湿率, t 为时间, r 为吸湿速度, r' 为吸湿加速度, abc 为常数。

对不同辅料与药物混合的吸湿曲线回归处理,并记录药物的外观变化,结果见表 1。

从表 1 结果看出,各样品相对应的吸湿加速度顺序为乳糖 = 甘露醇 < 糊精 = β -CD < 可溶性淀粉 < MCC。与平衡吸湿率大小次序相比,除 MCC 排序略有不同外,其他均与平衡吸湿率大小次序基本一致,

表 1 单一辅料与药物配伍的吸湿方程

处方	吸湿方程	R^2	吸湿速度方程	吸湿初速度 / $\% \cdot h^{-1}$	吸湿加速度 / $\% \cdot h^{-2}$	外观变化
糊精	$y = -0.000 7t^2 + 0.215 2t + 2.540 8$	0.960 4	$r = -0.001 4t + 0.215 2$	0.215 2	-0.001 4	皱缩,大部分液化
可溶性淀粉	$y = -0.000 8t^2 + 0.221 4t + 2.937 3$	0.956 5	$r = -0.001 6t + 0.221 4$	0.221 4	-0.001 6	全部液化
MCC	$y = -0.000 9t^2 + 0.224 3t + 2.901 5$	0.951 8	$r = -0.001 8t + 0.224 3$	0.224 3	-0.001 8	保持颗粒状,颜色稍深
β -CD	$y = -0.000 7t^2 + 0.200 6t + 3.003 2$	0.959 5	$r = -0.001 4t + 0.200 6$	0.200 6	-0.001 4	全部液化
乳糖	$y = -0.000 6t^2 + 0.173 3t + 1.999 7$	0.979 7	$r = -0.001 2t + 0.173 3$	0.173 3	-0.001 2	全部液化
甘露醇	$y = -0.000 6t^2 + 0.178 t + 1.745 9$	0.985 6	$r = -0.001 2t + 0.17 8$	0.178	-0.001 2	全部液化

说明平衡吸湿大者,其吸湿速度也较大。MCC 开始的时候吸湿较大,但很快达到平衡,所以总体上吸湿量不大。

综合各方面因素, β -CD 制粒困难,很难过筛,且吸湿较大,故排除。乳糖吸湿性最小,但价格较贵,且吸湿后易于液化,使颗粒颜色加深、粘连,不宜单独使用,故将乳糖与其他辅料混合,考察吸湿性及成型性。

2.4.2 2种辅料的筛选 将乳糖分别与可溶性淀粉、糊精、MCC、甘露醇以 1:1 混合,药辅比为 1:1,制粒后测定吸湿率,并绘制吸湿曲线,见图 2。对颗粒的吸湿率、成型性及外观变化的考察结果见表 2。

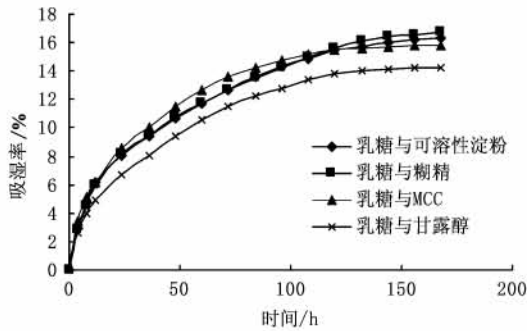


图 2 2种辅料混合的吸湿曲线

表 2 2种辅料的筛选

处方	评价指标		
	吸湿率/%	成型性/%	外观变化
乳糖+糊精	16.70	89.62	全部液化
乳糖+淀粉	16.35	87.39	全部液化
乳糖+MCC	15.85	85.20	呈颗粒状,颜色变深
乳糖+甘露醇	14.24	92.15	全部液化

由表 2 结果可知,乳糖与甘露醇配伍,吸湿性最小,成型性最好,但 7 d 后颗粒外观液化。乳糖与 MCC 配伍,吸湿性稍大,但 7 d 后颗粒形态完好。故将乳糖、MCC、甘露醇三者配比,以不同比例混合,考察其吸湿性大小、成型性及外观变化。

2.4.3 3种辅料配比用量的筛选 将乳糖、MCC、甘露醇按表 3 比例混合,药辅比为 1:1,制粒后测定吸湿率,并绘制吸湿曲线,结果见图 3。对颗粒的吸湿率、成型性及外观变化的考察结果见表 4。

由表 4 结果可知,当乳糖、MCC、甘露醇配比为 2:1:1 时,颗粒的吸湿性最小,成型性较好,故选此辅料种类和配比为黄芪多糖颗粒的防潮辅料。

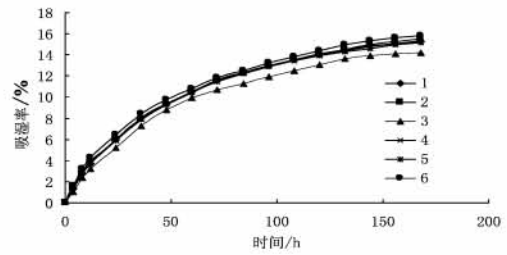


图 3 3种辅料不同配比的吸湿曲线

表 3 3种辅料的混合比例

处方号	乳糖	MCC	甘露醇
1	1	1	1
2	1	2	1
3	2	1	1
4	2	2	1
5	3	2	1
6	2	3	1

表 4 3种辅料配比的筛选

处方	评价指标		
	吸湿率/%	成型性/%	外观变化
1	15.28	92.08	部分液化
2	15.51	87.81	颗粒状,色深
3	14.26	95.21	颗粒状,色深
4	15.32	93.14	颗粒微湿
5	15.20	94.97	部分液化
6	15.82	85.58	颗粒状,色深

2.5 临界相对湿度的测定 称取颗粒 7 份,每份约 2 g 颗粒,平摊于干燥至恒重的称量瓶中,开盖置于干燥器中 12 h 以上脱湿平衡,备用。将底部盛有恒湿溶液的玻璃干燥器放置 48 h,使其达到平衡。将上述装有颗粒的称量瓶置于干燥器内,于 25 °C 下保存 7 d,取出称量瓶,精密称定,计算吸湿率,结果见表 5。以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图,作图中曲线两端的切线,两切线交点对应的横坐标即为临界相对湿度,结果见图 4。

试验结果表明:颗粒的 CRH 为 66%,因此在制粒过程中,环境湿度必须控制在 66% 以下,以减少水分对颗粒稳定性的影响,从而确保颗粒的质量。

3 讨论

黄芪多糖有很强的吸湿性,吸湿后流动性变差,黏性增强,导致制剂成型困难。加入一定的辅料制粒后,可明显改善其吸湿性以及外观性状。乳糖吸

表 5 颗粒 CRH 的测定结果

饱和盐溶液	RH/%	吸湿率/%
MgCl ₂	33	5.03
K ₂ CO ₃	43	5.91
NaBr	58	7.26
KI	69	9.65
NaAc	76	13.82
KCl	84	26.05
Na ₂ HPO ₄	98	42.93

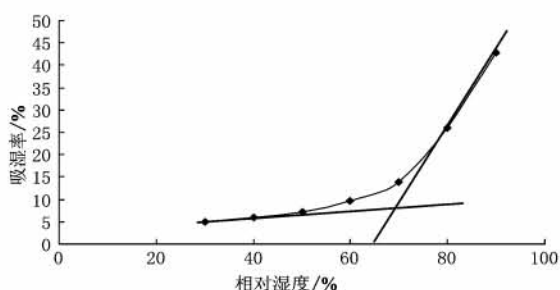


图 4 临界相对湿度

湿程度虽小,但单独用乳糖作辅料,制得的颗粒一旦吸湿不能维持药物的颗粒状而液化成半固体状。甘露醇吸湿性也小,但其价格较贵,且吸湿后颗粒较易

液化,用量不易过多。微晶纤维素吸湿程度稍大,但吸湿后药粉仍维持颗粒状,保持了良好的外观性状。为降低黄芪多糖颗粒的吸湿性,提高其成型性,降低产品成本,故将乳糖、MCC、甘露醇配比混合为黄芪多糖颗粒的防潮辅料。

本实验筛选出来的辅料种类和用量应用到人参多糖和柴胡多糖上,发现具有同样的防潮效能,验证了本实验数据的可靠性。能否推广到更多的中药多糖成分中,有待进一步研究。对吸湿曲线二项式回归处理,可以得出能直观表征吸湿能力的特性参数,从而客观地描述药物处方的吸湿特性和规律,为寻找适宜的防潮辅料以及对后续的防潮工艺提供实验依据和理论支持。

[参考文献]

- [1] 蒋且英,廖正根,赵国巍,等. 吸湿原理及中药制剂防潮方法研究概况[J]. 中国药房,2007,18(33):2626.
- [2] 陆彬. 固体制剂吸湿性研究进展[J]. 中国药师,2007,10(5):446.
- [3] 唐雪梅,徐超群,舒光明,等. 中药喷雾干燥粉末的沸腾制粒工艺[J]. 华西药理学杂志,2005,20(3):246.

[责任编辑 全燕]

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110314.0940.002.html>

欢迎订阅 2011 年度《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中药研究所和中国中西医结合学会中药专业委员会主办的学术刊物,已成为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、“中国中文核心期刊”;“中国学术期刊综合评价数据库来源”期刊、“中国期刊网、中国学术期刊光盘版”全文收录期刊;并被评为“中国中医药优秀期刊”及“中国学术期刊优秀期刊”。本刊创刊于1995年10月,本着提高为主,提高与普及相结合的办刊方针,主要设置:工艺与制剂、化学与分析、药理、临床、综述、学术交流、基层园地、消息等栏目,交流方剂的药效学、毒理学、药物动力学、药物化学、制剂学、质量标准、配伍研究、临床研究、学术专论以及方剂主要组成药物的研究结果与最新进展。本刊的读者对象是从事中西医药,尤其是方剂教学、科研、医疗、生产的高、中级工作者,以及中医药院校的高年级学生等。

本刊为半月刊,16开本,290页,标准刊号:ISSN1005-9903;CN11-3495/R。2011年每期定价25元,全年24期定价为600元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号:2-417;国外由中国国际图书贸易总公司办理发行,代号:BM4655。欢迎订阅。本编辑部也办理邮购。地址:北京市东直门内南小街16号,《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编:100700,联系电话:(010)84076882,电子邮件:czd@vip.sina.com,网址:www.syfjxzz.com