

养精胶囊成型工艺研究

赖筱娟¹, 李俊松¹, 刘汉清^{1*}, 贾旋旋¹, 金保方²

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210046; 2. 南京中医药大学男科研究所, 南京 210046)

[摘要] 目的: 探讨养精胶囊的成型工艺条件。方法: 以吸湿率为主要评价指标, 筛选合适的辅料; 以颗粒的合格率作为指标, 筛选最佳干法制粒工艺条件; 并考察颗粒的休止角、堆密度和临界相对湿度。结果: 以糊精为辅料所制的颗粒的防潮性能强, 干法制粒的轧轮转速为 $7 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 喂料速度 $40 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 压轮间距 0.4 mm , 并采用 85% 乙醇作为润湿剂制。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] 养精胶囊; 成型工艺; 干法制粒

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0018-03

Study on Molding Technics of Yangjing Capsule

LAI Xiao-juan, LI Jun-song, LIU Han-qing*, JIA Xuan-xuan, JIN Bao-fang

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. Institute of Andrology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] Objective: To study the formation technology of Yangjing capsule. **Method:** Moisture absorption percentage and particles qualified rate were used as index to screen proper excipient and the best dry granulating technology conditions respectively. The inspected angle of repose, bulk density and the critical humidity were also investigated. **Result:** Dextrin as excipients had a good anti-wet performance. The best method to make granula was as follows: rollers speed at $7 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, transmission speed at $40 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 0.4 mm as the distance of two rollers and 80% ethanol as wet agent. **Conclusion:** The molding technology was reasonable, and can provide reliable basis for production.

[Key words] Yangjing capsule; molding technics; dry granulating

养精胶囊由制淫羊藿、熟地黄、黄芪、紫河车等组成, 具有滋阴补肾、活血通络、生精助阳的作用, 用于少精症、弱精症以及功能性性欲减退、勃起功能障碍等^[1]。按照本品提取工艺制得的浸膏粉具有一定的吸湿性, 易结块, 流动性差, 不能直接填充胶囊, 因

此须优选成型工艺以制得合格产品。本试验对辅料种类、制粒工艺及颗粒物理特性进行了研究。

1 仪器与试药

AG285 电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司); GL-5 干法制粒机(浙江明天机械有限公司); 养精胶囊浸膏粉(自制); 淀粉、微晶纤维素、糊精、微粉硅胶、硬脂酸镁均为药用级, 其他均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 辅料种类筛选

2.1.1 辅料对浸膏粉吸湿性的影响 分别以微晶纤维素、淀粉、糊精、微粉硅胶、硬脂酸镁为辅料, 设计全浸膏粉、紫河车粉、浸膏粉和紫河车粉的混合粉及辅料与混合粉配伍的 8 个不同处方, 取底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器, 放入 25 恒温培

[收稿日期] 20100705(002)

[基金项目] 江苏省中医药管理局重点立项课题(HZ0807KY)

[第一作者] 赖筱娟, 硕士研究生, 药剂学, Tel: 13951663869, E-mail: laixiaojuan12151@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 刘汉清, 博士生导师, 主要从事中药新剂型、新制剂研究, Tel: 025-85811517, E-mail: hqliu636@yahoo.com.cn

养箱内恒温 24 h, 此时干燥箱内的相对湿度为 75%, 在已恒重的称量瓶底部, 分别放入约 2 g 样品, 准确称量后置于氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器(称量瓶盖打开), 于 25 ℃ 恒温培养箱保存, 在各时间称定质量, 按下式计算药粉吸湿率, 平行操作 2 次, 结果见图 1。

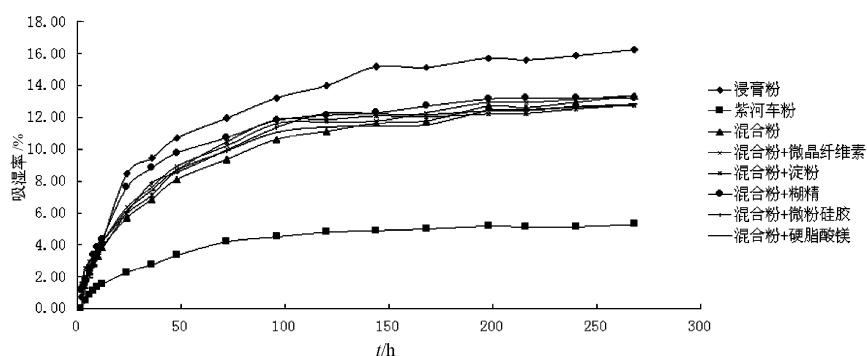


图 1 辅料对浸膏粉吸湿性影响曲线

吸湿率 = (吸湿后药粉质量 - 吸湿前药粉质量) / 吸湿前药粉质量 × 100%

由吸湿性曲线图可知, 纯浸膏粉有较强的吸湿性, 紫河车粉吸湿性较低, 3 d 内达吸湿平衡, 且可以较好地改善吸湿性, 微晶纤维素、糊精、淀粉、硅胶、硬脂酸镁等辅料的加入, 对浸膏粉吸湿性改善作用不大, 可起调节总量作用, 为减少服用剂量, 选择价廉的糊精, 用以调节剂量。

2.2 干法制粒工艺条件的筛选

2.2.1 干法制粒工艺参数优化^[2] 经预试验, 发现轧轮转数(A)、喂料速度(B)、压轮间距(C)对颗粒成品率有影响, 取浸膏粉 100 g, 加入糊精 4 g, 喷以 85% 乙醇, 混匀, 干法制粒, 称取颗粒 30 g, 以颗粒 1 次成品率(能过二号筛但不能通过四号筛的颗粒的得率)为指标, 采用正交设计 $L_9(3^4)$ 法, 采用 SPSS16.0 软件处理分析。因素水平表见表 1, 正交试验结果见表 2, 方差分析结果见表 3。

表 1 干法制粒正交因素水平

水平	A 轧轮转数 /r · min ⁻¹	B 喂料转数 /r · min ⁻¹	C 压轮间距 /mm
1	7	30	0.4
2	12	40	0.6
3	17	50	0.8

从表 2, 3 可以看出, 干法制粒过程中影响颗粒成品率最显著的因素是 A, 其次是 C, 影响最小的是 B, 即轧轮转数 > 压轮间距 > 喂料速度。所以最佳工艺为 $A_1 B_2 C_1$, 即轧轮转数为 7 r · min⁻¹, 喂料速度 40 r · min⁻¹, 压轮间距 0.4 mm。

表 2 干法制粒正交试验安排与结果

No	A	B	C	D(空白)	一次成品率/%
1	1	1	1	1	65.33
2	1	2	2	2	63.67
3	1	3	3	3	63.33
4	2	1	2	3	57.00
5	2	2	3	1	57.33
6	2	3	1	2	61.00
7	3	1	3	2	46.33
8	3	2	1	3	57.33
9	3	3	2	1	52.00
K_1	64.110	56.221	61.221	58.221	
K_2	58.444	59.444	57.556	57.000	
K_3	51.889	58.778	55.667	59.222	
R	12.221	3.223	5.554	1.221	

表 3 干法制粒成品率方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	224.511	2	112.255	30.271	< 0.05
B	17.371	2	8.685	2.342	
C	47.881	2	23.941	6.456	
误差	7.417	2	3.708		

2.2.2 润湿剂的选择 试验选用乙醇作为润湿剂, 乙醇浓度影响颗粒的成型。按 2.2.1 筛选的制粒参数, 以一次制粒的成品率和溶化性为指标, 分别考察不同乙醇浓度对颗粒成品率的影响。结果见表 4。

表 4 乙醇体积分数对成品率的影响

乙醇体积 分数/%	成品率 /%	颗粒性质及溶化性
95	49.30	细粉多, 难压制成片, 1 min 内溶化
85	65.00	颗粒均匀, 1 min 内溶化完全
75	53.67	易结大块, 粗颗粒较多难粉碎, 2 min 溶化完全

结果, 85% 乙醇作为润湿剂制得的颗粒均匀, 溶化性良好, 故选择 85% 的乙醇作为润湿剂。

2.3 验证试验 取 3 批混合物料, 按照优选的干法制粒工艺制备颗粒。测得过 20 目不过 60 目药筛的颗粒得率(颗粒一次成品率), 测定颗粒的合格率分别为 67.00%, 65.00%, 67.67%, 3 次试验平均成型率为 66.56%, 且结果稳定, 表明以该工艺制得的颗粒合格率较高, 重复性较好, 工艺科学合理。

2.4 颗粒检查 按工艺制备 1 批颗粒, 测定休止角、堆密度和临界相对湿度, 以考察生产过程中颗粒的流动性、环境湿度要求及胶囊装量。

2.4.1 颗粒的休止角测定^[3] 采用固定漏斗法,将漏斗固定于坐标纸之上,漏斗下口距纸高度为 H ,小心地将颗粒倒入漏斗,至锥体尖端接触到漏斗下口,测定锥体半径 R ,根据 $\text{tg} \theta = H/R$ 计算出 θ 。重复 3 次,测定结果分别为 36.39° ; 37.05° ; 37.19° ; 平均为 36.88° ; 3 次测定结果均小于 38° ; 表明本品流动性好,易于分装,可保证胶囊装量差异。

2.4.2 堆密度测定^[4] 采用量筒法测定颗粒堆密度,取颗粒 5 g,置 10 mL 量筒中,手持量筒由 5 cm 的高度落在木板上。重复 5 次振动后。共测定 3 批颗粒,每批 5 次,测量颗粒体积,颗粒质量与体积之比即为堆密度,3 次测定结果分别为 0.69, 0.68, $0.66 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均值为 $0.466 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, RSD 2.13%, 由堆密度结果可知,每粒填充 500 mg, 满足 0 号胶囊填充的要求。

2.4.3 颗粒临界相对湿度(RH)的测定^[5] 称取样品颗粒 2 g 置已恒重的称量瓶中,共 8 份样品,分别置于盛有不同饱和溶液的干燥容器内(称量瓶盖打开),于 25℃ 恒温培养箱中保持 168 h 后称重,计算颗粒吸湿率。分别以相对湿度为横坐标,吸湿率为纵坐标绘制吸湿曲线,求得颗粒及浸膏粉临界相对湿度,见图 2, 3。

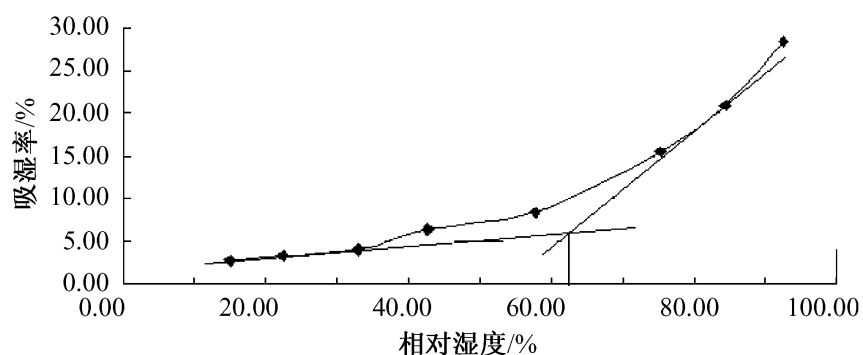


图 2 浸膏粉临界相对湿度

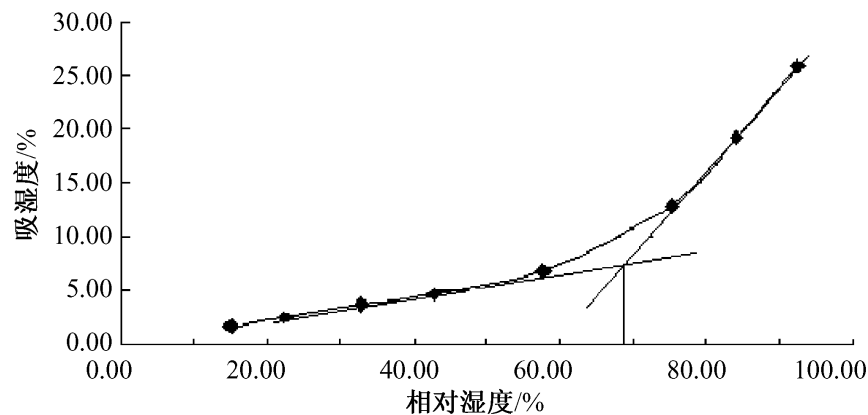


图 3 颗粒临界相对湿度

由图可知,浸膏粉及颗粒的临界相对湿度分别为 63%, 69%, 即制粒环境相对湿度应控制于 63% 以下,分装环境湿度应控制在 69% 以下,以减少水分对药物性质及稳定性等的影响。同时,浸膏粉经干法制粒后,临界相对湿度增大,提示制粒后浸膏吸湿性得到改善,制粒工艺合理。

3 讨论

养精胶囊处方中紫河车采用粉末入药,有腥气,直接口服难以下咽,本方将剂型定为胶囊剂,以掩盖不良气味,且服用携带方便、起效快。

试验结果表明,糊精作为辅料可改善浸膏粉的吸湿性,并且糊精价格便宜,可降低大生产的成本。

单纯加入辅料对浸膏粉性质的改善效果不明显,故考虑采用进一步制颗粒改善流动性,养精胶囊复方浸出率高,为减少服用剂量,制剂所允许加入的辅料量较少,故不宜使用湿法制粒及沸腾制粒;另一方面,浸膏粉吸湿性强,易吸湿黏结造成水分超标,常规制粒方法无法满足要求。干法制粒既减少胶囊填充物的表面积,降低制剂的吸湿性,增加稳定性。又提高胶囊填充物的流动性,确保了胶囊填充生产工序顺利进行及装量的准确性。综合考虑,采用干法制粒较为合适。

[参考文献]

- [1] 金保方,黄宇烽,陆晓和. 养精胶囊治疗男性功能障碍的临床观察[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(3): 272, 276.
- [2] 王宁,王建新,宋崎,等. 正交设计多指标综合评价法优化救心速释片处方[J]. 中成药, 2003, 25(3): 179.
- [3] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 69.
- [4] 奚念朱. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 246.
- [5] 李燕燕,边宝林,杨健,等. 葛根丹参胶囊成型工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(4): 22.

[责任编辑 仝燕]