

地黄寡糖胶囊成型工艺

张红果^{1,2}, 张汝学², 贾正平^{2*}, 邱建国², 李茂星²

(1. 兰州大学药学院, 兰州 730000; 2. 兰州军区兰州总医院国家
中医药管理局临床中药学重点学科, 兰州 730050)

[摘要] 目的: 探讨地黄寡糖胶囊的成型工艺条件。方法: 以吸湿百分率为主要评价指标, 筛选合适的辅料。结果: 以乳糖为辅料所制的颗粒的防潮性能强, 流动性基本满足生产需要。结论: 该条件为地黄寡糖胶囊大生产提供了依据。

[关键词] 地黄寡糖胶囊; 制备工艺; 吸湿百分率

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)04-0009-03

Optimization on preparation technics of *rehmannia glutinosa* oligosaccharide capsule

ZHANG Hong-guo^{1,2}, ZHANG Ru-xue², JIA Zheng-ping^{2*}, QIU Jian-guo², LI Mao-xing²

(1. College of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
2. Clinical Pharmacy Key Discipline of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command, PLA, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the procedure of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharide capsule. **Method:** To optimize excipients mainly by moisture absorption percentage. **Result:** Lactose was optimized as the excipients of the better damp proof function, and the fluidity of particle diameter can be satisfied the requirement of production. **Conclusion:** The preparation technics of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharide capsule can provides experiment basis for the industry.

[Key words] *Rehmannia glutinosa* oligosaccharide capsule; preparation technics; moisture absorption percentage

地黄在我国具有悠久的用药历史, 始载于《神农本草经》, 列为上品。生地黄具有清热凉血, 养阴, 生津的功效, 用于热病舌绛烦渴, 阴虚内热, 骨蒸劳热, 内热消渴等证^[1]。地黄提取物本身极易吸潮, 黏度大, 不易制粒。本实验对地黄提取物制成胶囊剂进行研究。

1 仪器与试药

BPZ-6033Lc 型真空干燥箱(上海一恒科技有限公司), PYX-DHS-40X50 型隔水式电热恒温培养箱(上海跃进医疗器械厂), BP210S 型电子天平(赛多利斯有限公司), H. H. S 21.4 型电热恒温水浴锅(国营红旗医疗器械厂), 地黄稠浸膏(本室自制),

可溶性淀粉(成都宏博实业有限公司), 微晶纤维素 101(台湾朋台公司), 羟丙甲纤维素 606(日本信越公司), 乳糖(新西兰乳糖公司), 微粉硅胶 N209(德国 WACKER 公司)。

2 方法与结果

2.1 辅料种类的选择 分别以乳糖、可溶性淀粉、不同比例的微晶纤维素和羟丙甲纤维素作为辅料制粒, 考察制成颗粒的休止角、堆密度和吸湿性, 选择最佳辅料, 见表 1。

2.2 制粒方法 分别称取 4 份地黄稠浸膏(密度为 $1.3 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 60℃ 热测), 每份约 20 g, 分别加入 6.67 g 乳糖, 6.67 g 可溶性淀粉, 3 g 微晶纤维素, 6 g 微晶纤维素, 混匀, 得处方 1, 2, 3, 4。分别称取 2 份稠浸膏, 每份约 20 g, 分别加入溶有 0.40 g 和 1.00 g HPMC 的水溶液, 混匀, 得处方 5, 6。将上述混匀后的药物于 60℃ 真空干燥。干燥好后粉碎成颗粒, 过

[收稿日期] 2009-09-27

[通讯作者] * 贾正平, Tel: (0931) 8994652; E-mail: empriqqq@public.lz.gs.cn

筛,取 40 ~60 目的颗粒装胶囊。

2.3 颗粒流动性的测定^[2] (休止角) 采用固定漏斗法,将 3 只漏斗串联并放置于水平固定的坐标纸上 1 cm 的高度处,小心地将不同辅料制成的颗粒分别沿漏斗壁倒入最上面的漏斗中直到最下面颗粒形成圆锥体尖端接触到最下面漏斗口为止,测出圆锥底部的直径(反复测定 5 次),根据 $tg \theta = H/R$, 计算出休止角,见表 2。

2.4 堆密度的测定^[3] 堆密度采用量筒法,取一定量颗粒,精密称定,置 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,堆密度 ($g \cdot mL^{-1}$) = 颗粒质量(g) / 容积(mL),见表 1。

表 1 不同处方试验

No.	颗粒休止角 / °	颗粒堆密度 / $g \cdot mL^{-1}$
1	34.7	0.394 2
2	34.2	0.334 2
3	34.6	0.339 1
4	33.9	0.383 1
5	33.9	0.462 2
6	35.0	0.458 9

休止角越小,说明摩擦力越小,流动性越好,一般认为 30° 时流动性好, 40° 时可以满足生产过程中流动性的需求。由以上数据可知,各处方颗粒可满足生产要求。

2.5 吸湿百分率的测定^[3] 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(每份样品平行称 2 份),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,分别于 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 h 后称定质量,计算吸湿百分率。平行操作 2 次,见图 1。

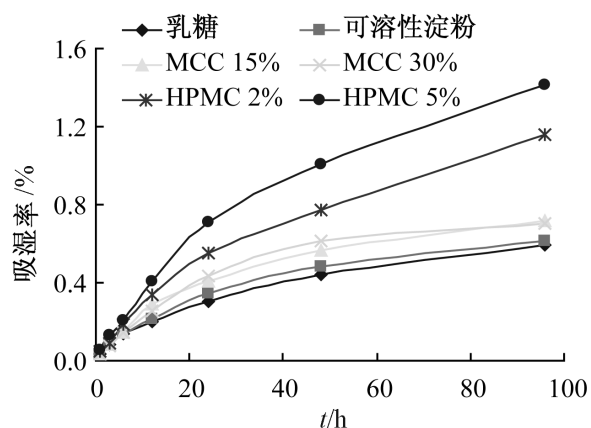


图 1 不同辅料制备颗粒的吸湿率图

图 1 结果以吸湿率为指标,不同辅料中以乳糖防潮性能最佳。

2.6 辅料用量的筛选 通过吸湿率实验可以确定乳糖为辅料时,地黄寡糖颗粒的防潮性能强,因此进一步进行试验确定乳糖的用量。根据药效试验中地黄寡糖的给药量及吸湿率试验,优选乳糖的加入量。试验结果如下图 2。

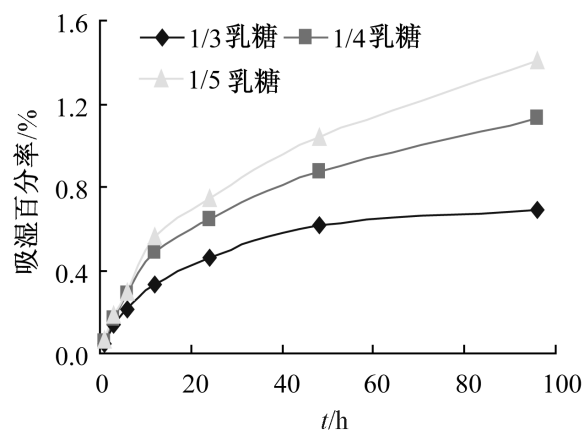


图 2 不同量乳糖制备颗粒的吸湿率

图 2 结果表明乳糖加入量为稠浸膏量的 1/3 时,吸湿率最小,因此确定乳糖加入量为稠浸膏量的 1/3。

2.7 地黄寡糖颗粒临界相对湿度(RH)的测定^[4] 将制备好的颗粒干燥至恒重后,在已恒重的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的颗粒,准确称量后置于分别盛有不同湿度的饱和盐溶液的干燥器中(称量瓶盖打开),于 25℃ 恒温培养箱中保持 7d 后称量,计算吸湿百分率,见表 2。

吸湿百分率(%) = (吸湿后颗粒质量 - 吸湿前颗粒质量) / 吸湿前颗粒质量 × 100%

表 2 不同湿度下颗粒的吸湿百分率

RH/(%) (25℃)	溶液	吸湿百分率 / %
29	54% 硫酸	- 0.04
40	48% 硫酸	- 0.03
48	44% 硫酸	- 0.02
57.7	NaBr 溶液	0.53
75.2	NaCl 溶液	1.19
84.3	KCl 溶液	1.74
92.5	KNO ₃ 溶液	2.60

以吸湿百分率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图,在吸湿曲线的两端作切线,两切线交点对应的横坐标即为临界相对湿度,见图 3。此颗粒临界相对湿度约为 60%。

2.8 地黄寡糖颗粒的影响因素试验^[5]

2.8.1 高温试验 供试品开口置适宜的洁净容器中,60℃ 温度下放置 10 d,于第 5、10 d 取样,按稳定

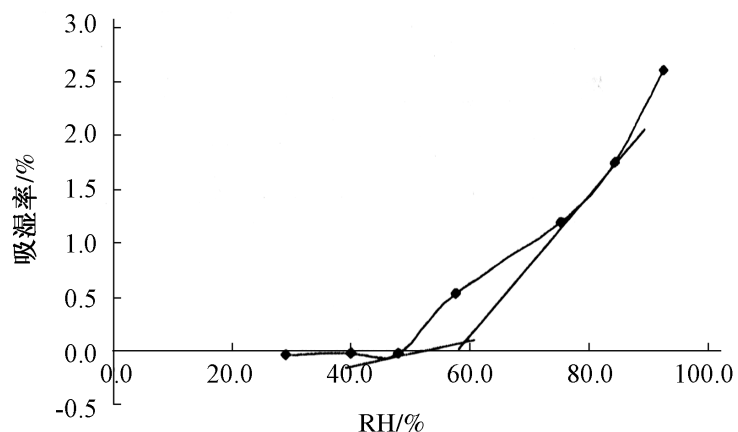


图 3 地黄寡糖颗粒的临界相对湿度

性重点考察项目(性状、内容物色泽、含量测定^[6]、降解产物和水分)进行检测,同时准确称量试验前后供试品的重量,以考察供试品风化失重的情况。结果处理性状及增重变化不明显,温度对地黄寡糖中的指标成分水苏糖影响较大,5 d, 10 d 与 0 d 相比较,水苏糖含量降低明显,质量分数 0 ~10 d 分别为 30.34%, 25.36%, 24.78%。

2.8.2 高湿试验 供试品开口置恒湿密闭容器中,在 25℃ 分别于相对湿度 75% ±5% 条件下放置 10 d,于第 5、10 d 取样,按稳定性重点考察项目要求检测,同时准确称量试验前后供试品的重量,以考察供试品的吸湿潮解性能。结果,地黄寡糖极易吸潮,5 d, 10 d 与 0 d 相比较水苏糖质量分数明显降低,0 ~10 d 分别为 30.34%, 26.99%, 23.25%。

3 讨论

地黄水提物中主要成分为寡糖类,本课题组测定结果表明其含量在 50% 以上(以提取物计),糖类成分极易吸潮且粘性很大,所以采用传统的制粒方法,很难制成合格的软材,并且颗粒的成品率极低。因此,本课题组经过多次试验,采用辅料加入稠浸膏中混匀,减压干燥制粒的方法。此方法简单易行,且成品率较高,适于大生产。

在选用辅料时考虑到羟丙甲纤维素(HPMC)是一种薄膜包衣材料,具有防潮性能,因此想利用 HPMC 将糖类分子包合起来,即采用 2%、5% HPMC 溶液,加入到地黄寡糖中混匀减压干燥制粒,但是吸湿性试验结果表明,HPMC 用量越多,颗粒的吸湿性越强,HPMC 具有防潮性能,采用此种方法制粒后吸湿性反而增强,本课题组将进一步研究其原因。

在试验过程中以辅料的防潮性能为主要考察指标,经试验确定乳糖相比其它辅料,其防潮性能最佳,并且颗粒的流动性可满足生产要求,所以没有使用润滑剂辅料增加其流动性,减小休止角,此外还可减少病人的服用量。

高温试验及高湿试验结果表明地黄寡糖中的指标水苏糖易受温度及湿度的影响,因此在实际操作时一定要控制干燥的温度。为了防止吸潮结块,应将药物包装在密封性好的包装袋中,并外压铝塑包装,且在干燥处贮存。

实验结果表明,乳糖作为辅料可明显改善地黄提取物的吸湿性,并且乳糖价格便宜,可降低大生产的成本。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 82.
- [2] 危华玲, 黄廷, 卢文胜. 复方野葛根胶囊剂的成型工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(8): 1886.
- [3] 程敏. 心脑血管通胶囊成型工艺研究[J]. 现代中医药, 2006, 11(26): 48.
- [4] 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.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2005 年版二部, 北京化学工业出版社, 2005: 附录 177.
- [6] 邱建国, 张汝学, 贾正平, 等. 地黄中寡糖含量的 HPLC 法测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(8): 8.