

中药软胶囊崩解迟缓及抗氧化剂干预的初步研究

田 军*, 邹莹莹, 李刘辉, 刘 永

(安徽省药物研究所/安徽省中药研究与开发重点实验室, 安徽 合肥 230022)

[摘要] **目的:** 通过对明胶胶片中氨基酸残基含量与明胶老化的关系的考察, 对软胶囊崩解迟缓的机理进行初步的研究。并筛选合适的抗氧化剂, 观察其对明胶胶片老化的缓解作用。**方法:** 制备明胶胶片及甲醛处理的明胶老化模型, 测定氨基酸残基含量及平衡膨胀量, 考察高温放置后加入不同抗氧化剂明胶胶片中氨基酸残基的含量及溶解时间。**结果:** 甲醛浓度与氨基酸残基含量及平衡膨胀量有一定的相关性, 加入 TBHQ 等抗氧化剂可缓解明胶胶片中氨基酸残基含量的降低, 促进明胶胶片的溶解。**结论:** 抗氧化剂 TBHQ 有抑制明胶交联反应的作用, 对明胶胶片的老化有一定的缓解作用。

[关键词] 软胶囊; 崩解迟缓; 氨基酸残基含量; 溶解时间; 抗氧化剂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)12-0029-03

中药软胶囊为近年来迅速发展的一种制剂^[1], 本文用甲醛处理明胶胶片, 制备明胶老化模型, 测定明胶胶片中氨基酸残基含量及明胶平衡膨胀量。并在明胶胶片中加入不同种类的抗氧化剂并高温放置, 测定胶片中氨基酸残基含量, 考察抗氧化剂对明胶交联反应的影响, 以筛选合适的抗氧化剂, 用于缓解软胶囊的崩解迟缓。

此外, 明胶胶片的溶解性也和软胶囊的崩解密切相关, 囊壳的主要材料明胶不能在规定时间内溶解也是导致软胶囊崩解迟缓的因素, 因此, 我们将明胶胶片的溶解时间作为一个指标以考察抗氧化剂对软胶囊崩解迟缓的干预。

1 仪器与试药

UV-9000 紫外分光光度计(日本岛津公司); LB-881B 六管崩解仪(无锡科达仪器厂); 明胶(青海明胶股份有限公司); 5% 三硝基苯磺酸(TNBS)溶液(Sigma 公司)。甲醛溶液(上海化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 明胶胶片的制备及甲醛处理^[2] 取明胶适量在水中溶胀, 65℃恒温减压脱气, 刮去上层气泡后,

[收稿日期] 2008-05-26

[基金项目] 安徽省自然科学基金资助项目(07041311)

[通讯作者] * 田军, Tel: (0551) 3641694, E-mail: tianjun222@hotmail.com

胶体应为澄清透明无气泡的溶液,趁热将胶体倒于玻璃板上摊平,胶皮厚度约为 1 mm,冷却,分割成 2 cm × 1.5 cm × 1 cm,将所得胶片置 25 °C、相对湿度 75% 的干燥器中平衡 72 h,胶皮含水量约为 40%,取出,室温下干燥至含水 15%,于相对湿度 20% 干燥器中室温保存备用。

取胶片精密称重,分别置系列浓度的甲醛溶液中浸泡 15 min,取出,擦干,精密称重。处理后的胶片于相对湿度 20% 干燥器中室温保存。

2.2 胶片中氨基酸残基含量的测定^[2] 将甲醛处理的明胶胶片粉碎,称取粉末 11 mg 浸入 4% 碳酸氢钠溶液-0.5% TNBS 溶液(1:1) 2 mL 中,40 °C 保温 4 h,加入 6 mol·L⁻¹ 盐酸 3 mL,于 120 °C(减压)加热 1 h,加水 5 mL 稀释,用乙醚萃取 3 次(10、10、8 mL),分取水相 5 mL,置水浴(37 °C)加热 15 min,冷至室温,加水 100 mL 后,在 346 nm 处测定吸收度 A₃₄₆,按氨基酸残基含量 $Y = m \times A_{346}$ 计算,其中 m 为公式简化常数,在光通路为 1 cm,样品重量为 11 mg 时取值为 1.83×10^{-4} ,结果见表 1。

表 1 甲醛处理明胶胶片的氨基酸残基含量

甲醛浓度 mg·mL ⁻¹	$Y/\times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{mL}^{-1}$
3.67	20.89
4.59	16.81
7.35	15.20
8.26	13.84

结果可见甲醛浓度越高,明胶胶片中氨基酸残基含量越低,甲醛浓度和氨基酸残基含量呈一定的相关性。

2.3 明胶的平衡膨胀量的测定 取明胶胶片各 6 片,精密称重,于 20 °C 水 500 mL 中溶胀,分别于 1, 2, 3, 3.5 和 4 h 取出胶片,擦干,精密称重,按文献方法^[2] 计算 Seq,结果见表 2。

表 2 甲醛处理明胶胶片的平衡膨胀量(Seq) (n=8)

甲醛浓度 mg·mL ⁻¹	Seq
3.67	3.302 5
4.59	2.683 8
7.35	1.706 2
8.26	1.489 4

结果可见甲醛浓度越高,明胶胶片的平衡膨胀量 Seq 值越低,甲醛浓度和明胶胶片的平衡膨胀量呈一定的相关性。

2.4 抗氧化剂对明胶中氨基酸残基含量的影响 按

“2.1”项下方法制备加入不同抗氧化剂的明胶胶片,在 40 °C,相对湿度 75% 条件下放置 3 个月,测定氨基酸残基的含量,结果见表 3。

表 3 抗氧化剂对于氨基酸残基含量的影响(n=8)

抗氧化剂种类	抗氧化剂含量 (%)	$Y/\times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{mL}^{-1}$
空白胶片(0月)	—	26.04
空白胶片(放置3个月)	—	14.78
甘氨酸	2	21.27
BHT	0.01	13.52
	0.02	13.89
TBHQ	0.04	24.74
	0.06	24.46
植酸	0.02	24.59
	0.05	22.74
焦亚硫酸钠	1	23.68
	2	25.77

从上述数据可以看出,高温放置 3 个月后,空白明胶胶片和加入抗氧化剂的明胶胶片中氨基酸残基含量有不同程度的下降,按降幅由小到大依次排列为焦亚硫酸钠、TBHQ、植酸、甘氨酸、空白胶片、BHT。

2.5 明胶胶片溶解时间的测定 分别取明胶胶片,置崩解仪中,记录其溶解时间,以胶片全部溶化所需时间和胶片的重量的比值为指标,考察加入抗氧化剂后明胶胶片的溶解情况,结果见表 4。

从上述数据可以看出,加入 BHT, TBHQ, 植酸、甘氨酸的明胶胶片的数值均比空白明胶的数值小,而加入焦亚硫酸钠的明胶胶片的数值比空白明胶数值大。

表 4 高温条件下放置 3 个月胶片溶解时间的测定(n=8)

抗氧化剂种类	抗氧化剂含量 (%)	溶解时间/胶片重量 (min·mg ⁻¹)
空白胶片	—	1.203
甘氨酸	2	1.087
BHT	0.01	0.943
	0.02	1.009
TBHQ	0.04	0.955
	0.06	1.046
植酸	0.02	1.043
	0.05	1.102
焦亚硫酸钠	1	1.611
	2	1.549

3 讨论

软胶囊崩解迟缓主要是明胶交联反应造成,而明胶中氨基酸残基含量以及明胶的平衡膨胀量为明胶交联反应的指标,本实验用甲醛处理明胶胶片制备明胶老化模型,以探讨软胶囊崩解迟缓机理。结果表明甲醛浓度和氨基酸残基含量呈一定的相关性,即甲醛浓度越大,氨基酸残基含量越低。同时甲醛浓度也和胶片的平衡膨胀量有相关性,甲醛浓度越高,胶片的平衡膨胀量越低,上述试验证实了甲醛的浓度和明胶老化的有一定的相关性。

本研究中加入的焦亚硫酸钠和 TBHQ 等抗氧化剂的明胶胶片的溶解时间比空白胶片溶解时间缩短,同时高温放置 3 个月后,空白明胶胶片和加入抗氧化剂的明胶胶片中氨基酸残基含量有不同程度的下降,且加入抗氧化剂后,明胶胶片中氨基酸残基含量下降的幅度小于未加抗氧化剂的空白明胶胶片。可能系所加入的抗氧化剂阻止了明胶的交联反应。但是焦亚硫酸钠也系抗氧化剂,加入胶片中反而其溶解时间比空白明胶胶片溶解时间长,其原因尚待进一步研究探讨。

本研究所用 TBHQ, BHT 等酚类抗氧化剂属链终止型抗氧化剂,作为氢的来源与过氧自由基反应,生成稳定的自由基,终止了链的延长即明胶的交联。从上述研究结果中,我们似认为,从对氨基酸残基含量的

影响以及对明胶胶片溶解时间的影响来看, TBHQ 均有较明显的抑制明胶交联反应作用,有望作为抗氧化剂用于软胶囊样品的制备。

TBHQ 作为国际上公认最好的食品抗氧化剂之一,已在几十个国家和地区广泛应用于油脂和含油脂食品工业中,并且迅速取代了传统的抗氧化剂,其抗氧化效果十分理想,比 BHT, PG 强 5~7 倍。而 TBHQ 在中药软胶囊的制备中作为抗氧化剂使用尚未见报道,为此, TBHQ 作为抗氧化剂应用到软胶囊的制备中,对于缓解中药软胶囊的崩解迟缓应有一定的可行性。其对软胶囊崩解迟缓的干预作用的进一步研究,有待在今后的试验中进行。

[参考文献]

- [1] 张亚中, 张 彤, 陶建生. 中药软胶囊的研究进展 [J]. 中成药, 2006, 28(6): 871-874.
- [2] 刘建平, 马 旭, 翁麟骧. 软胶囊崩解迟缓现象机理的初步研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(2): 81-83.
- [3] 马 旭, 刘建平, 翁麟骧, 等. 软胶囊崩解迟缓现象影响因素研究 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(5): 420-427.
- [4] 梁 斌. 抗氧化剂新品种开发与应用 [J]. 塑料科技, 2005, 5(10): 35-40.