

葛根丹参胶囊成型工艺的研究

李燕燕, 边宝林, 杨 健*, 王宏洁
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 探讨葛根丹参胶囊的成型工艺条件。方法: 以吸湿百分率为评价指标, 筛选适当的辅料; 结果: 以乳糖为辅料所制的颗粒的抗潮性能强, 流动性好。结论: 该条件为葛根丹参胶囊大生产提供了试验依据。

[关键词] 葛根丹参胶囊; 成型工艺; 吸湿性

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)04-0022-02

葛根丹参胶囊由葛根和丹参 2 味药组成, 原方来源于《施今墨药对》, 具有扩张心脑血管, 改善血液循环, 活血化瘀, 去瘀生新的功效, 用于治疗冠心病、心绞痛^[1]。由于本处方的浸膏粉易吸湿, 黏度大, 易成团。本实验对该胶囊的成型工艺进行了研究。

1 仪器与试药

ROLLER COMPACTOR 型干法制粒机; 淀粉(中国医药集团上海化学试剂公司); 乳糖(湖南益阳生化试剂厂); 微晶纤维素(天津塘沽化工厂); 中药浸膏粉(自制)。

2 方法与结果

2.1 辅料筛选

2.1.1 辅料用量的确定 根据原处方量, 患者每日服用生药 20 g, 总出膏率平均为 11.0%, 即 20 g 生药可提取得到 2.2 g 浸膏粉。按 0 号胶囊可每粒填充 0.46 g 和每日服用 6 粒计算, 则可填充 2.76 g 药粉, 可加入辅料的用量为 0.56 g。

2.1.2 供试药粉的配制 选用淀粉、乳糖和微晶纤维 3 种常用辅料, 设计 7 个不同的处方(见表 1)。按表 1 中规定的量称取浸膏粉和辅料, 混合均匀, 过 100 目筛, 置五氧化二磷干燥器内恒重 48 h。

2.1.3 不同处方药粉的吸湿百分率 将底部盛有 NaCl 过饱和溶液的玻璃干燥放入恒温室内, 于 25 °C 恒温, 是干燥器内的相对湿度为 75%。在以恒重的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的药粉, 精密称重后置上述玻璃干燥器内(称量瓶盖打开, 25 °C 恒温), 分别于第 12, 24, 48, 72 h 称重, 按下式计算吸湿百分率,

结果见表 2。

吸湿百分率(%) =

$$\frac{\text{吸湿后药粉的重量} - \text{吸湿前药粉的重量}}{\text{吸湿前药粉的重量}} \times 100\%$$

表 1 处方组成(g)

编号	浸膏		辅料量(g)					
	粉量(g)	浸膏粉	淀粉	乳糖	微晶纤维	淀粉+乳糖(1:1)	淀粉+微晶纤维(1:1)	乳糖+微晶纤维(1:1)
1	11	11	-	-	-	-	-	-
2	22	-	5.6	-	-	-	-	-
3	22	-	-	5.6	-	-	-	-
4	22	-	-	-	5.6	-	-	-
5	22	-	-	-	-	5.6	-	-
6	22	-	-	-	-	-	5.6	-
7	22	-	-	-	-	-	-	5.6

注:“-”表示不含该成分。

表 2 不同处方药粉吸湿百分率(%)

编号	时间(h)			
	12	24	48	72
1	9.02	10.5	10.7	11.4
2	8.9	10.4	10.6	10.7
3	7.4	7.7	8.1	8.7
4	8.6	9.6	9.9	10.3
5	7.6	8.3	8.6	9.2
6	8.1	8.7	9.1	9.6
7	7.5	8.4	8.9	9.2

从表 2 可以看出, 处方 3 的药粉在各个时间点的吸湿百分率相对较小, 即选用乳糖作为该胶囊的辅料, 可以有效降低本品浸膏粉的吸湿性。

2.2 干法制粒 干法制粒是利用药粉的内在聚结力, 采用重压是药粉成块再粉碎过筛得相应细度的

[收稿日期] 2007-07-31

[通讯作者] * 杨健, Tel: (010) 84041249

颗粒。制粒过程中无液体加入,不需加热,更适合对热不稳定的药粉制粒。丹参中有效成分遇热不稳定,因此本实验采用干法制粒。结合干膏粉的性质、设备的性能及参考文献,以颗粒成型性为评价指标,对干法制粒机的压力进行了考察,结果见表 3。可见压力为 5 000、6 000 kPa 成型率高,但压力为 6 000 kPa 时,压出的药饼太硬,考虑节约时间和经济,取压力为 5 000 kPa。

表 3 干法制粒压力考察结果

压力(kPa)	成型率(%)	药饼性状
4 000	55.9	易制粒, 细分较多
5 000	62.2	容易制粒, 颗粒均匀
6 000	63.2	难制粒, 颗粒较均匀

2.3 颗粒的休止角测定 采用固定漏斗法^[2]测定本品颗粒休止角, 3 次测定结果分别为 33.34, 34.05, 33.87 度, 平均 33.75 度。3 次测定结果休止角均小于 45 度, 表明本品流动性好, 易于分装。

2.4 堆密度测定 称取一定量颗粒, 置 10 mL 量筒中, 使量筒由 10 cm 高处垂直落下, 重复 3 次, 测量颗粒体积, 有颗粒重量和体积之比求出堆密度, 3 次的测定结果分别为 0.683 4, 0.693 1, 0.699 1 g·mL⁻¹, 则堆密度的平均值为 0.691 9 g·mL⁻¹。0 号胶囊的容积约 0.67 mL, 本品颗粒堆密度为 0.691 9 g·mL⁻¹, 每粒胶囊可装 0.463 6 g, 故本品规格为每粒内容物为 0.46 g。

2.5 颗粒临界相对湿度(RH)测定^[3] 取 7 份干燥至恒重的颗粒 1 g, 平铺于已恒重的称量瓶底部, 精密称量后分别置于表 4 所列不同 RH 的干燥器内(称量瓶盖打开), 于 25 °C 恒温培养箱中保持 7 d 后称重, 计算吸湿百分率, 结果见表 4。由表 4 知当湿度大于 57% 时颗粒的吸湿率有明显的增加, 因此该颗粒的临界相对湿度为 57%。

因此, 葛根丹参胶囊的制备为: 在湿度小于 57% 的工作环境下, 药粉加乳糖辅料, 经干法制粒后装入 0 号胶囊壳, 每粒胶囊的装量为 0.46 g。

3 加速试验

药品的稳定性是药品质量的重要评价指标之一, 在放置过程中, 药物易受温度、湿度的影响, 本实

验中对 3 批样品采用模拟市售包装, 放置于恒湿箱中(温度: 40 °C, 湿度: 75%), 3 个月, 分别在 0、1、2、3 个月取样, 定时测量并计算制剂中葛根素、丹参酮 II A 和丹参酸 B 的百分含量, 结果见表 5。

表 4 不同湿度下颗粒的吸湿百分率

溶液	RH(%, 25 °C)	吸湿百分率(%)
54% 硫酸溶液	29	0.7
48% 硫酸溶液	40	1.2
44% 硫酸溶液	48	2.1
NaBr 溶液	57	3.2
NaCl 溶液	75	9.3
KCl 溶液	84	17.6
KNO ₃ 溶液	92	33.2

表 5 加速试验有效成分的百分含量(%)

有效成分	测定时间(月)				降解率(%)
	0	1	2	3	
葛根素	8.36	8.29	8.27	8.26	1.20
丹参酮 II A	1.21	1.20	1.18	1.16	4.13
丹参酸 B	11.21	11.18	11.16	11.09	1.07

4 讨论

通常中药浸膏粉吸湿性较强, 直接制粒比较困难, 选用适当的辅料及配比是改善其吸湿性的有效方法。本试验结果也表明, 常用的辅料对本品浸膏粉吸湿性的改善作用明显, 作用强度分别为: 乳糖>乳糖与淀粉混合物>乳糖与微晶纤维混合物>淀粉微晶纤维>微晶纤维>淀粉。

由加速试验可知所选辅料可有效防潮, 使药物在一定时间内相对较稳定。

[参考文献]

[1] 吕景山. 施今墨药对[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001. 110-111.

[2] 范碧亭. 中药药剂学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997. 75.

[3] 刘雪梅, 赵朝伟, 李果荣. 安乐胶囊的成型工艺条件研究[J]. 制剂技术, 2004, 13(12): 52-53.