

宫炎平软胶囊制备工艺研究

刘彩云*(内蒙古自治区人民医院, 呼和浩特 010000)

中图分类号 R283.65;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-0999-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.14

摘要 目的:研究宫炎平软胶囊制备工艺。方法:以没食子酸提取量为指标,采用正交试验优选提取工艺;以没食子酸保留率、浸膏得率为指标,采用单因素试验优选分离、纯化工艺;以没食子酸提取量和收得率为指标,采用单因素试验优选浓缩、干燥工艺;以药液的稳定性和流动性为指标,对辅料的用量进行筛选。结果:优选的制备工艺为取处方量药材,加10倍量水煎煮2次,每次2h,浓缩至相对密度为1.25(55~60℃),加乙醇至含醇量达50%,静置时间24h,减压干燥,辅料用量为处方总量的72.5%,蜂蜡与单硬脂酸甘油酯用量比为1:1(m/m),羟苯乙酯用量为处方总量的0.25%。结论:所选工艺合理、可行,可用于制备宫炎平软胶囊。
关键词 宫炎平软胶囊;制备工艺;研究;没食子酸

Study on Preparation Technology of Gongyanping Soft Capsules

LIU Cai-yun(Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the preparation technology of Gongyanping soft capsules. METHODS: The extraction technology was optimized by orthogonal test with extraction amount of gallic acid as index. The separation and purification technology was optimized by single factor test with retention rate of gallic acid and the yield of extract as index. Concentration and drying process was optimized by single factor test with the extraction amount and yield of gallic acid as index. The amount of excipients was selected using stability and fluxility of solution as index. RESULTS: Optimal preparation technology was as follows: adding 10-fold water, decocting two times, 2 h per time, concentrated into 1.25(55-60℃), 50% ethanol, setting for 24 h, drying under reduced pressure, excipients accounting of 72.5%, ratio of beewax to glycerin monostearate of 1:1(m/m), ethylparaben of 0.25%. CONCLUSION: The technology is reasonable and practicable, and it is suitable for the preparation of Gongyanping soft capsules.

KEY WORDS Gongyanping soft capsules; Preparation technology; Study; Galic acid

保持10 min)。辛夷挥发油的总离子流图见图3。

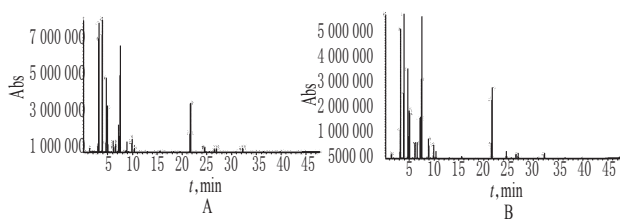


图3 辛夷挥发油的总离子流图

A. 包合前; B. 包合后

Fig 3 TIC of Magnoliae Flos volatile oil

A. before inclusion; B. after inclusion

由图3可见,Capsul改性淀粉包合前、后辛夷挥发油的成分基本一致,说明包合过程中辛夷挥发油成分没有改变,其结合不影响客体疗效。

3 讨论

本试验发现,Capsul改性淀粉对挥发油的利用率与包合物含油率显著优于 β -CD,并略高于N-LOK改性淀粉,可用于提高难溶性药物和挥发性药物的溶解度,从而提高药物在体内的生物利用度和稳定性,且可掩盖不良气味,降低药物的刺激性和不良反应发生率。

Capsul包合物经过X射线衍射、红外光谱分析证实,其不

是单纯的物理混合,而是以无定型粉末形式进行包合。Capsul改性淀粉包合前、后经GC-MS分析,辛夷挥发油的总离子流图无明显改变,说明Capsul改性淀粉在包合过程中没有与辛夷挥发油发生化学反应,化学成分没有显著性改变,但其长期的稳定性还有待进一步考察。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:169-170、附录63.
- [2] 王文魁,沈映君,齐云,等.辛夷抗炎作用的试验研究[J].成都中医药大学学报,2000,23(1):58.
- [3] 傅大立,赵东欣,孙金花,等.10种国产玉兰属植物挥发油成分及系统学意义[J].林业科学,2005,41(3):68.
- [4] 王亚莉,张焜,方岩雄,等.现代分离技术在挥发油提取中的应用研究[J].香料香精化妆品,2003,10(5):27.
- [5] 郑颖,刘汉清,薛明.干姜挥发油的N-LOK改性淀粉包合物制备工艺研究[J].江苏中医药,2003,24(4):42.
- [6] 陈晓玲,王璋,许时婴.辛烯基琥珀酸酯化淀粉在微胶囊化桔油中的应用[J].无锡轻工大学学报,2004,23(1):21.
- [7] 李光喜,宿爱山,王淑美,等.正交试验优选浊淋清胶囊中牡丹皮挥发油的提取工艺及 β -环糊精包合物的包合工艺[J].中国药房,2010,21(31):2905.
- [8] 吴江,阮克萍,张丽娟,等.吡罗昔康- β -环糊精包合物的制备和评价[J].中国医药工业杂志,2007,38(2):101.

(收稿日期:2012-03-29 修回日期:2012-06-06)

*副主任中药师。研究方向:中药调剂。电话:0471-6620458。

E-mail: liucaiyun1111@hotmail.com

胃炎平软胶囊是在胃炎平片(《药品标准中药成方制剂》第17册中收载)的基础上改剂型而得,由地稔、两面针、当归、五指毛桃、穿破石5味中药组成,具有清热利湿、祛瘀止痛、收敛止带的功效。临床上用于治疗急、慢性盆腔炎^[1]。软胶囊是近几年来应用于中成药的新剂型,其液状油性物可直接封入胶囊,无需使用吸附剂;摄取后,内容物迅速释放,其体内利用率、吸收率高且药物含量偏差低^[2],故软胶囊类药物越来越受到市场和患者的青睐。笔者对胃炎平软胶囊的工艺进行考察,旨在为后续研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器

HRS-100 软胶囊机(北京东方慧神科技有限公司);LC-10AT 高效液相色谱(HPLC)仪,包括SCL-10A紫外检测器(日本岛津公司)。

1.2 试剂

没食子酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110831-200302);甲醇(色谱纯)、四氢呋喃(分析纯)均购自天津市大茂化学试剂厂;磷酸、醋酸乙酯(分析纯,天津市广成化学试剂有限公司);大豆油(铁岭北亚药用油有限公司);蜂蜡(沧州森林蜡业有限公司);单硬脂酸甘油酯(天津市科密欧化学试剂开发中心);明胶(文登市明胶厂);甘油(浙江遂昌甘油厂);羟苯乙酯(广州市汉普医药有限公司);水为去离子水。

2 正交试验优选提取工艺

2.1 试验设计

根据笔者经验和预试验,采用水煎煮法提取处方中各药材,以溶媒量(A)、煎煮时间(B)、煎煮次数(C)为考察因素,以没食子酸提取量为评价指标,采用 $L_9(3^3)$ 正交试验表优选工艺^[3]。因素水平见表1。

表1 因素水平

Tab 1 Factors and levels

| 水平 | 因素 | | |
|----|-----|-----|-----|
| | A,倍 | B,h | C,次 |
| 1 | 12 | 1 | 1 |
| 2 | 10 | 2 | 2 |
| 3 | 8 | 3 | 3 |

2.2 没食子酸提取量的测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Inertsil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:四氢呋喃-甲醇-0.2%磷酸(0.5:0.5:99, V/V/V);流速:1 ml/min;检测波长:274 nm;进样量:10 μl。

2.2.2 供试品溶液的制备 量取提取液适量,加10%盐酸调pH值至1,置分液漏斗中,用醋酸乙酯提取6次(30、25、25、25、25、25 ml),合并醋酸乙酯液,浓缩至近干,残渣用甲醇适量溶解后转移至10 ml棕色量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.3 没食子酸含量的测定方法 精密称取没食子酸对照品13.98 mg,置50 ml棕色量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得对照品溶液。精密量取对照品溶液1.0、3.0、5.0、7.0、9.0 ml,分别置50 ml棕色量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,分别精密吸取10 μl,按上述色谱条件测定。以没食子酸质量浓度(c)为横坐标,峰面积积分值(A)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程为 $A=3.419 \times 10^4 c + 1.826 \times 10^3$ ($r=0.9996$)。结果表明,没食子酸质量浓度在5.6~50.3 μg/ml范围内与峰面积积分值呈良好线性关系。

2.2.4 没食子酸提取量的计算 根据回归方程,计算出各提

取液中没食子酸的质量浓度,根据公式(没食子酸提取量=各试验得到的提取液×各提取液中没食子酸质量浓度×10×10³/10)计算各试验下没食子酸提取量。

2.3 正交试验结果

称取处方量药材100 g,按表1安排进行试验,照“2.2”项下方法测定没食子酸提取量,并对数据进行方差分析。正交试验结果见表2;方差分析结果见表3。

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

| 试验号 | 因素 | | | | 没食子酸提取量,mg |
|----------------|-------|-------|-------|-------|------------|
| | A | B | C | D(误差) | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 15.92 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 24.94 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 24.47 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 21.78 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 25.37 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 18.01 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 18.53 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 16.67 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 21.61 |
| K ₁ | 21.78 | 18.74 | 16.87 | 20.97 | |
| K ₂ | 21.72 | 22.33 | 22.78 | 20.49 | |
| K ₃ | 18.94 | 21.36 | 22.79 | 20.97 | |
| R | 2.84 | 3.58 | 5.92 | 0.48 | |

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

| 方差来源 | 离差平方和 | 自由度 | 均方 | F | P |
|------|-------|-----|-------|--------|-------|
| A | 15.82 | 2 | 7.91 | 34.80 | <0.05 |
| B | 20.63 | 2 | 10.32 | 45.40 | <0.05 |
| C | 70.01 | 2 | 35.01 | 154.05 | <0.01 |
| D | 0.45 | 2 | 0.23 | | |

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$; $F_{0.01}(2,2)=99.00$

note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$; $F_{0.01}(2,2)=99.00$

由表2、表3可知,各因素影响大小顺序为 $C>B>A$,A₁、B₂、C₃较其他水平更优;但A、C因素如选用A₁、C₃,则工艺浓缩耗能增大,费时费工,且提取效果与A₂、C₂无显著性差异(极差值相差不大)。由于没食子酸性质不稳定,故从节能降耗、减少没食子酸受热时间等方面综合考虑,选取最佳工艺为A₂B₂C₂,即取处方量药材,加10倍量水煎煮2次,每次2 h。

3 分离、纯化工艺研究

根据笔者经验和处方中各药材性质,分别对分离、纯化工艺影响较大的药液相对密度、溶液含醇量和静置时间进行考察。

3.1 药液相对密度的考察

称取处方量药材1 500 g,加10倍量水煎煮提取2次,每次2 h,滤过,合并滤液,平均分为3份,分别减压浓缩至相对密度为1.20、1.25、1.30(55~60 ℃)的清膏,加乙醇至含醇量达50%,静置24 h,滤过,滤液加50%乙醇,定容至6 000 ml的量筒中,备用。分别精密量取量筒中的醇沉液100 ml,置表面皿中,于105 ℃烘干4 h,置干燥器中冷却30 min,得浸膏,迅速精密称定质量,计算浸膏得率[浸膏得率=浸膏质量(g)/药材质量(g)×100%]。精密量取醇沉液50 ml,减压回收乙醇至无醇味,加10%盐酸调pH值至1,置分液漏斗中,用醋酸乙酯提取6次(30、25、25、25、25、25 ml),合并醋酸乙酯液,浓缩至近干,残渣用甲醇溶解后转移至25 ml棕色量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜滤过,注入液相色谱仪,

按“2.2”项下方法测定没食子酸提取量,并计算没食子酸保留率[没食子酸的保留率=醇沉后没食子酸提取量(g)/醇沉前没食子酸提取量(g)×100%]和浸膏得率^[4],结果见表4。

表4 药液相对密度的考察结果

Tab 4 Relative density of solution

| 试验号 | 药液的相对密度(55~60℃) | 浸膏得率, % | 没食子酸保留率, % |
|-----|-----------------|---------|------------|
| 1 | 1.20 | 11.99 | 81.84 |
| 2 | 1.25 | 11.15 | 81.20 |
| 3 | 1.30 | 9.79 | 73.25 |

由表4可知,随着药液相对密度的增加,浸膏得率和没食子酸保留率降低,相对密度为1.20和1.25时,没食子酸保留率相当,但相对密度为1.20时,浸膏得率较高,说明其含杂质多,未沉淀完全。综上,确定将水煎液浓缩至相对密度为1.25时进行醇沉。

3.2 溶液含醇量的考察

称取处方量药材1 500 g,加10倍量水煎煮提取2次,每次2 h,滤过,合并滤液,减压浓缩为相对密度1.25(55~60℃)的清膏,平均分为3份,分别加乙醇为含醇量达40%、50%、60%,静置24 h,滤过,滤液分别加相应浓度的乙醇至6 000 ml量筒中,备用。按“2.2”项下方法测定没食子酸提取量,并计算没食子酸保留率和浸膏得率,结果见表5。

表5 溶液含醇量的考察结果

Tab 5 The content of ethanol in solution

| 试验号 | 溶液含醇量, % | 浸膏得率, % | 没食子酸保留率, % |
|-----|----------|---------|------------|
| 1 | 40 | 13.19 | 81.61 |
| 2 | 50 | 11.11 | 81.01 |
| 3 | 60 | 9.52 | 65.64 |

由表5可知,随着溶液含醇量的增加,浸膏得率和没食子酸保留率降低。在溶液含醇量为50%时,没食子酸保留率与含醇量为40%时相当,而浸膏得率较含醇量40%时小,说明杂质较少。综上,确定当溶液含醇量达50%时进行醇沉。

3.3 静置时间的考察

称取处方量药材2 000 g,加10倍量水煎煮提取2次,每次2 h,滤过,合并滤液,减压浓缩为相对密度1.25(55~60℃)的清膏,平均分为4份,加乙醇至含醇量达50%,分别静置6、12、24、36 h,滤过,滤液加50%乙醇至6 000 ml量筒中,备用。按“2.2”项下方法测定没食子酸提取量,并计算没食子酸保留率和浸膏得率,结果见表6。

表6 静置时间的考察结果

Tab 6 Investigation of holding time

| 试验号 | 静置时间, h | 浸膏得率, % | 没食子酸保留率, % |
|-----|---------|---------|------------|
| 1 | 6 | 11.94 | 65.44 |
| 2 | 12 | 11.58 | 72.60 |
| 3 | 24 | 11.15 | 81.80 |
| 4 | 36 | 11.14 | 79.52 |

由表6可知,随着静置时间的增加,没食子酸保留率先增加后降低。在静置24 h时,没食子酸保留率最高,浸膏得率也不再增加,再延长静置时间,没食子酸保留率有下降的趋势。综上,确定醇沉静置时间为24 h。

4 浓缩、干燥工艺的考察^[5]

取处方量药材500 g,共3份,分别加10倍量水煎煮2次,每次2 h,滤过,合并滤液,其中一份滤液加水定容至10 000 ml,备用;另两份分别在常压和减压条件下浓缩为相对密度1.25(55~60℃)的清膏,加乙醇至含醇量达50%,静置24 h,

滤过,滤液回收乙醇,在常压和减压条件下浓缩至稠膏状,分别常压烘干和真空干燥,粉碎成细粉,按“2.2”项下方法测定没食子酸提取量,并计算没食子酸收得率[没食子酸收得率=干燥后没食子酸提取量(g)/干燥前没食子酸提取量(g)×100%],结果见表7。

表7 浓缩、干燥工艺的考察结果

Tab 7 Investigation of concentration and drying process

| 方法 | 干膏质量, g | 没食子酸提取量, g | 没食子酸收得率, % |
|---------|----------|------------|------------|
| 减压浓缩、干燥 | 55.152 3 | 0.183 | 75.53 |
| 常压浓缩、干燥 | 54.898 6 | 0.150 | 61.79 |

5 处方筛选

5.1 试验设计

在预试验基础上,选用大豆油为基质,以羟苯乙酯为防腐剂,蜂蜡和单硬脂酸甘油酯为助悬剂。以1 000粒为一个处方量,拟定3个处方(见表8),以混悬体系的稳定性(以沉降比计:沉降比=静置后沉降的高度/分散相的原始高度。沉降比值越大,混悬体系越稳定)和流动性为指标,对方剂进行筛选。

5.2 制备工艺

取处方量药材,加10倍量水煎煮2次,每次2 h,滤过,合并滤液,浓缩为相对密度1.25(55~60℃)的清膏,加乙醇至含醇量达50%,静置24 h,滤过,滤液回收乙醇,浓缩至稠膏状,干燥,粉碎成细粉(过120目筛),加入蜂蜡、单硬脂酸甘油酯、羟苯乙酯和大豆油溶液中,加热使之溶解,放冷,制成混悬液,压制成软胶囊。

5.3 试验结果

将胶丸的内容物置于试管中充分搅拌,均匀,30℃保温,4 000 r/min离心3 h,测定静置后混悬体系的沉降比。结果,处方3的流动性和体系稳定性较好,故选择处方3为最佳处方。处方筛选结果见表8。

表8 处方筛选结果

Tab 8 Results of prescription selection

| 处方 | 浸膏, g | 辅料 | | | | 流动性 | 沉降比 |
|----|-------|--------|-------|------------|---------|-----|------|
| | | 大豆油, g | 蜂蜡, g | 单硬脂酸甘油酯, g | 羟苯乙酯, g | | |
| 1 | 110 | 200 | 6 | 6 | 1.0 | 一般 | 0.90 |
| 2 | 110 | 250 | 12 | 10 | 1.0 | 好 | 0.96 |
| 3 | 110 | 259 | 15 | 15 | 1.0 | 较好 | 1.00 |

6 讨论

刚刚压制而成的软胶囊由于含有较多的水分,胶皮较软,为了保持软胶囊的外型,必须对软胶囊进行初级干燥,增加胶皮的硬度及韧性,且制得的胶丸需用乙醇洗去表面的油迹,以保持胶丸光洁的外表。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准: 中药成方制剂: 第17册[S]. 1998: 181.
- [2] 梁汉明, 郭晓玲, 冯毅凡, 等. 调经止痛软胶囊成型工艺的研究[J]. 广东药学院学报, 2006, 22(5): 483.
- [3] 时军, 程怡. 辅料在软胶囊剂型中的应用[J]. 中医药学刊, 2003, 21(9): 1 429.
- [4] 何迅, 兰燕宇, 李勇军, 等. 高效液相色谱法测定宫炎平胶囊中没食子酸的含量[J]. 贵阳医学院学报, 2004, 29(4): 316, 321.
- [5] 彭红英, 周小源, 孙红. 中药软胶囊制剂研究技术探讨与展望[J]. 首都医药, 2006, 13(14): 30.

(收稿日期: 2012-11-05 修回日期: 2013-01-25)