

宫瘀净胶囊成型工艺研究*

秦雪梅 漆小梅 王知平¹(太原 030001 山西医科大学药学院;¹ 山西省职工医学院)

摘要 目的:优选除杂工艺;确定胶囊型号和装量,提供封装车间的相对湿度数据。方法:比较研究不同除杂工艺浸膏的物理性质,测定药粉的堆密度和临界相对湿度。结果:高速离心法处理后的浸膏易干燥,其药粉流动性较好,吸湿率较低。结论:选择高速离心法作为本品的除杂方法,确定选用 0 号空心胶囊,装量规格 0.45g,封装车间的相对湿度应控制在 54% 以下。

关键词 胶囊;吸湿性;流动性;堆密度;临界相对湿度

Study on the technology of Shaping in Gongyujing capsule

Qin Xue mei(Qin XM), Qi Xiaomei(Qi XM), Wang Zhiping(Wang ZP) (Department of Pharmaceutical Sciences of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To choose the best process to clear impurity. To fix the type and filling capacity of capsule. To provide the relative humidity of workshop. **METHODS:**The nature of extract prepared with different methods were studied. The pile-density and critical relative humidity were determined. **RESULTS:**The extract that was prepared by high-speed centrifuge was easier to dry. The fluidity of the powder was better. The hygroscopicity of the powder was lower. **CONCLUSION:**The high-speed centrifugal method was chosen. The type of capsule was defined as 0[#]. The package was 0.45 gram for each capsule. The relative humidity of workshop was below 54%.

KEY WORDS capsule, hygroscopicity, fluidity, pile-density, critical relative humidity

宫瘀净胶囊由黄芪 27g,当归 18g,益母草 30g,炮姜 9g 组成,为山西医科大学第一临床医学院在临床验方基础上研制的医院制剂,用于药物流产后出血期过长、出血量过多症,疗效显著。药学、药效学试验表明,该方经水煎煮提取后,经醇沉处理的浸膏,多糖等有效成分的含量和药效均明显降低,但未经任何除杂的浸膏粘性过大,难以干燥,且临床有效单服剂量增大,患者不易接受。文献报道,高速离心除杂,可保留较多的皂苷、多糖等有效成分^[1-4]。为此,我们对该方水提液,分别采用板框式压滤和高速离心法除杂,考查其浸膏的性状、干膏粉的吸湿性和流动性,以确定除杂方法,并进一步测定药粉的堆密度和临界相对湿度,为批量生产提供实验数据。

1 仪器与材料

电热恒温干燥箱(101 A-1 型,上海实验总厂),高速离心机(HSC-20 R A 型,吉林图门市离心机厂),板框式压滤机(G-Y,浙江海宁郭店联丰过滤设备厂),电子天平(ShangPing MD110-2,上海分析仪器厂)。

所用试剂均为分析纯;药材购于山西省药材公司,经鉴定均为正品。

2 方法与结果

2.1 工艺步骤及浸膏性状研究

按处方量四倍称取药材共 336g,水煎煮提取,合并煎煮液过滤,滤液浓缩并定容于 1000 ml 量瓶中。取浓缩液 250 ml,

经板框式压滤机过滤,滤液浓缩至相对密度 1.36~1.38(60~80℃)的浸膏 I,烘干,得干浸膏 I,粉碎,过筛,得干浸膏细粉 I;另取浓缩液 250 ml,经高速离心机以 1.5 万 r/min 的转速,离心 10 min,离心液浓缩至上述相对密度,得浸膏 II,烘干,粉碎,过筛,得干浸膏细粉 II;再取浓缩液 250 ml 于蒸发皿中,水浴浓缩至上述相对密度时,转移至干燥箱中烘干,得干浸膏 III,粉碎,过筛,得干浸膏细粉 III。各种处理方法测定 3 次。

分别记录上述三种方法的浸膏干燥时间,干浸膏性状及重量,干膏粉碎难易程度,并计算出干膏率。

$$\text{出干膏率}(\%) = \frac{\text{干膏重} \times 4}{\text{药材重}} \times 100\%$$

结果见表 1。

t 检测,两种方法的比较,置信限 90%, $t_{0.10,4} = 2.132$

干燥时间 I 和 II:S=0.539,t=18.860;II 和 III:S=0.675,t=29.575

出膏率 I 和 II:S=1.151,t=4.788;II 和 III S=1.151,t=7.874

由表 1 可见,采用高速离心法处理后的浸膏,粘性较小,干燥时间明显缩短(t 检验),所得的干浸膏块质地松脆,易于

* 山西省科技攻关项目,编号 963221

秦雪梅,女,35 岁。中科院新疆生土所药用植物学专业,硕士毕业,现任山西医科大学教师,副教授,从事生药学教学与科研工作

表 1 不同除杂方法的浸膏性状

	干燥时间/h					出干膏率/%					粉碎	干浸膏性状
	η_1	η_2	η_3	$\bar{X}$	S	η_1	η_2	η_3	$\bar{X}$	S		
I	53.0	54.1	53.4	53.5	0.557	26.6	28.1	28.7	27.8	1.082	较难	浸膏粘性大,干膏块质硬紧密
II	45.5	44.6	45.5	45.2	0.520	24.1	21.9	23.9	23.3	1.217	容易	浸膏粘性小,干膏块质松软
III	60.7	62.3	61.5	61.5	0.8	29.5	31.0	31.6	30.7	1.082	难	浸膏粘性大,干膏块质硬紧密

粉碎,出膏率降低,可减少服用剂量。

2.2 干浸膏药粉物理性质研究

2.2.1 休止角测定 采用固定漏斗法^[2],将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上 1cm 处,最下一只漏斗出口磨平,小心将药粉沿漏斗壁倒入最上的漏斗口中,直到坐标纸上形成的药粉圆锥体尖端接触到漏斗为止,由坐标纸测出圆锥体底部的直径(反复测定 5 次),计算休止角: $\text{tg}\alpha = \frac{H}{R}$

结果见表 2。

表 2 不同药粉的休止角/ α°

	I	II	III
η_1	48.1	43.6	51.8
η_2	48.6	42.9	52.4
η_3	48.3	43.1	52.5
η_4	48.8	43.4	51.6
η_5	48.7	43.0	52.3
$\bar{X}$	48.5	43.2	52.1
S	0.292	0.291	0.396

方法比较 I 与 II: $S=0.292, t=28.699, t_{0.10,8}=1.860$; II 与 III: $S=0.347, t=40.554$; I 和 II 均不能代替 II

由表 2 可见,三种处理方法制备的浸膏粉休止角均大于 40° ,流动性不佳,但高速离心法制备的干膏粉 II,其休止角明显小于另两种方法,且接近 40° 。

2.2.2 吸湿百分率的测定^[2] 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入 25°C 的恒温培养箱内恒温 24h,此时干燥器内的相对湿度为 75.28%,在已恒重的称量瓶底部放 4g 药粉,精密称定,置于氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器内(称量瓶盖打开),于 25°C 恒温培养箱保存,定时称量,计算吸湿百分率。

吸湿率(%) = $\frac{\text{吸湿后药粉重量} - \text{吸湿前药粉重量}}{\text{吸湿前药粉重量}} \times 100\%$
(每种方法平行 3 份),结果见表 3。

由表 3 可见,吸湿率以干膏粉 II 最小,且在一个工作班内(8h),吸湿率仅为 4.11%。

2.3 干浸膏活性成分的保留

依据奉建芳^[4]对古方归脾汤的研究,该方由黄芪、党参、白术、当归、远志等组成,富含皂苷及多糖活性成分。比较研究了醇沉法,高速离心法及多级过滤法,三种除杂工艺对总多糖和黄芪甲苷的保留,分别采用酚-硫酸法测定上清液的多糖含量,薄层扫描法测定上清液中黄芪甲苷的含量。结果表明,在多糖的保存上,3 种方法的优劣依次为:高速离心法 > 多级过滤法 > 醇沉法;在黄芪甲苷的保存上,高速离心法

表 3 不同药粉的吸湿率/%

时间/h		I	II	III
8	η_1	6.77	4.08	9.30
	η_2	6.71	4.13	9.21
	η_3	6.72	4.12	9.24
	$\bar{X}$	6.75	4.11	9.25
	S	0.032	0.026	0.046
24	η_1	10.15	6.23	12.05
	η_2	10.19	6.22	11.98
	η_3	10.20	6.27	11.98
	$\bar{X}$	10.18	6.24	12.01
	S	0.026	0.026	0.040
48	η_1	13.25	8.89	15.18
	η_2	13.18	8.94	15.25
	η_3	13.23	8.90	15.20
	$\bar{X}$	13.22	8.91	15.21
	S	0.036	0.026	0.036
84	η_1	15.47	10.92	18.10
	η_2	15.40	10.88	18.15
	η_3	15.45	10.86	18.11
	$\bar{X}$	15.44	10.89	18.12
	S	0.036	0.031	0.026

明显高于醇沉法($P < 0.01$)。宫瘀净处方的君药为黄芪,另含当归,益母草和炮姜,其活性成分也为黄芪甲苷和多糖,由文献可知,高速离心法在保留本方的活性成分上,优于醇沉法。

2.4 高速离心法药粉的性质研究

2.4.1 堆密度测定及装量试验 堆密度采用量筒法^[2],取药粉 5g,精密称定,置量筒中,手置量筒由 5cm 的高度落在木板上,反复 5 次振动后,测定药粉的容积,共测定 5 次,计算堆密度,结果见表 4。

堆密度 $\rho(\text{g/ml}) = \frac{\text{药粉重量}(\text{g})}{\text{容积}(\text{ml})}$

表 4 药粉的堆密度及理论装量

平均堆密度 / $\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	0 号胶囊 容积/ml	1 号胶囊 容积/ml	0 号理论 装量/g	1 号理论 装量/g
0.63	0.75	0.55	0.473	0.347

手工装胶囊试验,取同一型号空心胶囊 100 粒于胶囊板中,称取定量粉末试装至满,测其实际装入的粉末量,计算其每粒的装入量,测定 5 次,结果见表 5。

由表 5 可见,用 0 号空心胶囊装干膏药粉 II,实际平均装量为 0.458g,则可确定其装量规格为每粒装 0.45g。

表 5 药粉的实际装量

	0 号	1 号
η_1	0.472	0.311
η_2	0.428	0.342
η_3	0.457	0.297
η_4	0.481	0.338
η_5	0.452	0.287
$\bar{X}$	0.458	0.315
S	0.0204	0.0244

2.4.2 临界相对湿度的测定^[3] 将干膏药粉 II 干燥至恒重后,取 4g,精密称定,置于已恒重的称量瓶中,分别置于盛有 7 种不同浓度硫酸或不同盐的过饱和溶液的干燥器内(称量瓶打开),于 25℃恒温培养箱中保持 84h 后称量,计算吸湿率。结果见表 6。

表 6 不同相对湿度下药粉在 25℃的吸湿率

硫酸浓度及过饱和盐溶液	相对湿度/25℃, %	吸湿率/ %
54 % H ₂ SO ₄	29.55	- 0.24
48 % H ₂ SO ₄	40.52	- 0.06
44 % H ₂ SO ₄	48.52	- 0.34
NaBr	57.70	7.57
NaCl	75.28	10.89
KCl	84.26	12.18
KNO ₃	92.48	15.65

以吸湿率数据为纵坐标,相对湿度数据为横坐标作图,结果见图 1。

由图 1 可见,该药粉的临界相对湿度为 54%,故在生产时,分装车间的相对湿度应控制在 54% 以下。

3 讨论

3.1 实验结果显示,中药水提液经高速离心机除杂后,浸膏的粘性降低,便于干燥,节省时间,干浸膏质地松脆,易于粉碎,其浸膏粉有较好的流动性,吸湿百分率明显降低,非常便

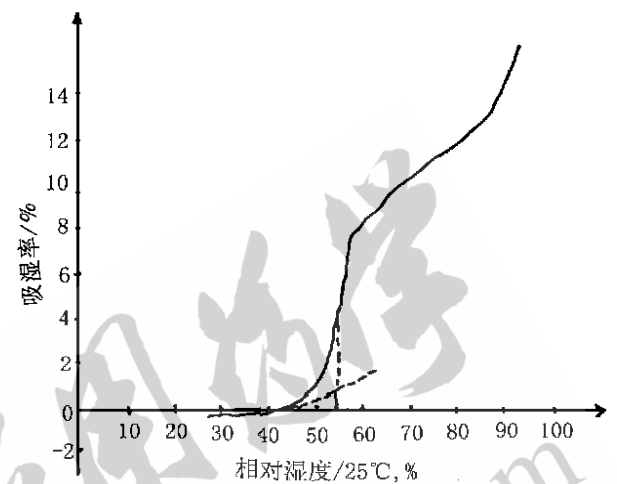


图 1 不同相对湿度下药粉的吸湿百分率

于大生产。本品生产选用高速离心法除杂。通过药粉休止角和吸湿率的测定,对考查除杂方法,有一定意义。

3.2 药粉堆密度的测定,为生产中确定装量规格提供可靠的实验数据。本品选用 0 号胶囊,确定每粒装 0.45g。

3.3 临界相对湿度是药物吸湿与否的临界值,可根据它确定生产时的环境湿度,本实验结果显示,经高速离心除杂的药粉,其临界相对湿度为 54%。车间环境的相对湿度则应控制在 54% 以下,同时对包装材料和贮存条件也提出了相应的要求。

参考文献

- 1 奉建芳,罗杰英.高速离心法制备归脾口服液工作条件选择.中成药,1997,19(1): 1.
- 2 奚念朱主编.药剂学.北京:人民卫生出版社,1995: 246.
- 3 刘中秋,周华,苏子仁,等.生脉成骨胶囊制剂成型工艺研究.中成药,1998,20(4): 2.
- 4 奉建芳,罗杰英.高速离心法制备中药口服液比较研究.中成药,1996,18(12): 7.