

乳糖和甘露醇对骨疏灵颗粒吸湿性的影响

朱裕林^{1,2}, 张 兰², 彭祥雪², 产江平², 陈卫东^{2*}

1. 蚌埠医学院第一附属医院 药剂科, 安徽 蚌埠 233004

2. 安徽中医学院 药学院, 安徽 合肥 230031

摘要: 目的 考察以乳糖、甘露醇为辅料对骨疏灵颗粒吸湿性和成型性的影响。方法 考察单一辅料和混合辅料对骨疏灵颗粒的成型性、吸湿性的影响, 采用单因素试验优选浸膏与辅料的配比。结果 综合吸湿性、成型性和制粒难易程度, 以浸膏与混合辅料(乳糖、甘露醇比例为4:1)1:2的比例防潮效果最好。结论 乳糖和甘露醇通过适当配比能明显降低骨疏灵颗粒的吸湿性, 提高成型性。

关键词: 骨疏灵颗粒; 乳糖; 甘露醇; 吸湿性; 成型性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)03-0322-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.014

Effect of lactose and mannitol on hygroscopicity of Gushuling Granule

ZHU Yu-lin^{1,2}, ZHANG Lan², PENG Xiang-xue², CHAN Jiang-ping², CHEN Wei-dong²

1. Pharmacy Department, First Attached Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

2. Pharmacy College, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China

Abstract: Objective To study the influence of lactose and mannitol as excipients on formability and hygroscopicity of Gushuling Granule. **Methods** Effects of single and mixed excipients on formability and hygroscopicity of Gushuling Granule were studied and single factor test was carried out to optimize the ratio of extraction and excipients. **Results** The best damp-proofing excipients integrated with formability, hygroscopicity, and granulation difficulty degree were extraction-excipient (lactose-mannitol by 4:1 ratio) at 1:2 ratio. **Conclusion** Appropriate ratio of lactose-mannitol could reduce the hygroscopicity and improve the formability of Gushuling Granule.

Key words: Gushuling Granule; lactose; mannitol; hygroscopicity; formability

中药浸膏粉体通常吸湿性强, 对中药制剂的成型影响较大, 是长期困扰中药药剂生产的难题^[1]。吸湿导致中药制剂变软、化学成分发生变化、霉变, 使药品的质量和疗效受到影响, 并给生产和贮存带来困难^[2]。骨疏灵颗粒是安徽中医学院第一附属医院开发的院内制剂, 由淫羊藿、黄芪、牛膝、牡蛎4味中药组成, 具有益气、温阳、活血的功效, 临床用于治疗骨质疏松症, 有良好的延缓骨质疏松发展和改善临床症状的功效^[3]。骨疏灵浸膏含有黄芪多糖、牛膝多糖等易吸湿性成分, 吸湿后变硬结块甚至霉变, 影响药物的质量和疗效。乳糖和甘露醇

几乎不吸湿, 稳定性好, 容易干燥^[4-5]。本实验将乳糖和甘露醇作为辅料, 以吸湿率和成型性为指标, 研究两种辅料对骨疏灵颗粒的影响, 为该制剂成型工艺研究提供参考。

1 材料

AB—135S 十万分之一电子天平(德国梅特勒公司); DZF—6050 型真空干燥箱(上海博远医疗设备厂); HH—S2 数显恒温水浴锅(金坛市晶玻仪器厂)。

骨疏灵颗粒干浸膏粉(自制, 1g浸膏相当于生药3.3g); 乳糖(常州朗生生物工程有限公司, 批

收稿日期: 2013-03-12

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(1208085MH127)

作者简介: 朱裕林(1984—), 男, 主管药师, 安徽中医学院在职硕士生, 从事中药新药研究与开发。

Tel: 13965268580 E-mail: zhuyulin67782851@yahoo.com.cn

*通信作者 陈卫东, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新药研究与开发。Tel: (0551)65136810 E-mail: anzhongdong@126.com

号 20120304); 甘露醇 (广西南宁制药有限公司, 批号 20120620)。

2 方法和结果

2.1 颗粒的制备

将乳糖和甘露醇分别与骨疏灵颗粒干浸膏粉按一定比例混合均匀, 根据预实验, 85%乙醇作为润湿剂制软材时, 制得的颗粒成型性较高, 制粒较为容易, 为最佳乙醇体积分数。选择 85%乙醇为润湿剂制软材, 10 目筛制粒, 55 °C 烘箱中干燥 2 h, 14 目筛整粒后, 55 °C 烘箱中继续干燥 1 h。

2.2 吸湿率的测定

取约 2 g 骨疏灵颗粒平摊于干燥至恒质量的量瓶中, 开盖置于干燥器中 12 h 以上达到脱湿平衡, 备用。将底部盛有过饱和氯化钠溶液的干燥器在 25 °C 放置 48 h, 使其内部相对湿度为 75%。将装有药物的量瓶精密称定质量后置于干燥器中, 于 4、8、12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144、156、168 h 精确称量瓶和药物的质量, 计算吸湿率。以时间为横坐标, 吸湿率为纵坐标绘制吸湿曲线。

吸湿率 = (吸湿后药粉质量 - 吸湿前药粉质量) / 吸湿前药粉质量

2.3 成型性考察

将制备好的颗粒称定质量, 先过一号筛, 再过五号筛, 收集能通过一号筛但不能通过五号筛的颗粒, 称定质量。

成型率 = 过筛后颗粒质量 / 过筛前颗粒质量

2.4 辅料比例的考察

2.4.1 单一辅料的考察 综合文献以及前期预试的结果, 将乳糖、甘露醇分别与骨疏灵干浸膏粉按 1 : 1 混合均匀制粒, 以干浸膏粉为空白对照, 测定吸湿率, 绘制吸湿曲线, 结果见图 1。可见平衡吸湿率大小顺序为乳糖 < 甘露醇 < 干浸膏粉。吸湿加速度越大, 在相同时间内, 吸湿速度就越快。

干浸膏空白在 8 h 后结块, 最后全部液化; 乳糖制粒颜色深, 颗粒硬, 整粒困难, 颗粒成型性约 60%, 7 d 后颗粒液化; 甘露醇制粒困难, 颗粒较小, 成型性约 70%。综合考虑, 两者单独应用时制粒结果均不理想。

2.4.2 2 种辅料混合的考察 甘露醇的流动性好, 可改进颗粒剂流动性, 但加入量不能超过其他物质总量的 25%^[6]。以乳糖和甘露醇 (4 : 1) 为混合辅

料, 混合辅料加入量不超过干浸膏 2 倍^[7], 选择干浸膏、辅料比例分别为 1 : 1、1 : 1.5、1 : 2, 测定吸湿率, 绘制吸湿曲线, 结果见图 2。可见平衡吸湿率大小顺序为辅料配比 1 : 2 < 1 : 1.5 < 1 : 1。混合辅料能明显降低颗粒吸湿率。

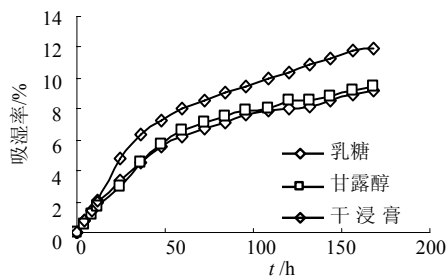


图 1 浸膏与单一辅料的吸湿率考察

Fig. 1 Hygroscopicity of extraction and single excipient

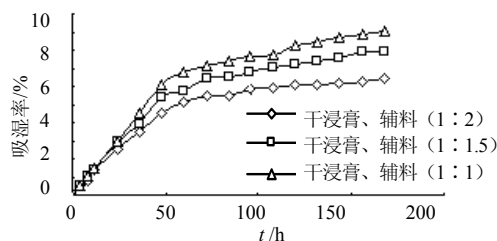


图 2 浸膏与混合辅料的吸湿率考察

Fig. 2 Hygroscopicity of extraction and mixed excipients

辅料比为 1 : 1, 制粒时容易粘黏, 颗粒易结块, 成型性约为 75%; 辅料比为 1 : 1.5, 制粒较容易, 细颗粒偏多, 成型性约为 80%; 辅料比为 1 : 2, 制粒容易, 颗粒大小适中, 成型性约 90%, 颗粒较为均匀。

2.5 吸湿数据分析比较

中药提取物吸湿时间曲线类似于一元二次方程 $Y = aX^2 + bX + c$ ($a < 0$)^[8], 因此对各样品的吸湿时间曲线数据二项式回归处理, 得到吸湿二项式方程 $W = at^2 + bt + c$, 求导 $r = dW/dt = 2at + b$, 求导 $r' = dr/dt = 2a$ 。Y 为吸湿率, t 为时间, r 为吸湿初速度, r' 为吸湿加速度, a、b、c 为常数。对不同辅料与药物混合的吸湿曲线回归处理, 结果见表 1。

可见, 以吸湿加速度为指标比较, 则混合辅料 (1 : 1) < 甘露醇 = 混合辅料 (1 : 1.5) = 混合辅料 (1 : 2) < 乳糖 < 空白, 吸湿初速度混合辅料 (1 : 2) 最小, 空白最大, 与平衡吸湿大小一致。混合辅料的能明显降低颗粒吸湿速度。

表 1 不同辅料配比的吸湿方程

Table 1 Hygroscopic equation of excipients with different ratio

处 方	吸湿方程	R^2	吸湿速度方程	吸湿初速度/ (%·h ⁻¹)	吸湿加速度/ (%·h ⁻²)
浸膏	$Y=-0.0017t^2+0.2388t+0.1719$	0.9989	$r=-0.0034t+0.2388$	0.2310	-0.0038
浸膏、乳糖(1:1)	$Y=-0.0090t^2+0.1624t+0.0983$	0.9986	$r=-0.0018t+0.1624$	0.1624	-0.0018
浸膏、甘露醇(1:1)	$Y=-0.0003t^2+0.1353t+0.0313$	0.9993	$r=-0.0006t+0.1353$	0.1353	-0.0006
浸膏、混合辅料(1:1)	$Y=-0.0002t^2+0.1167t+0.0491$	0.9997	$r=-0.0004t+0.1167$	0.1167	-0.0004
浸膏、混合辅料(1:1.5)	$Y=-0.0003t^2+0.1224t+0.0371$	0.9969	$r=-0.0006t+0.1224$	0.1224	-0.0006
浸膏、混合辅料(1:2)	$Y=-0.0003t^2+0.1043t+0.0175$	0.9963	$r=-0.0006t+0.1043$	0.1043	-0.0006

性最高、平衡吸湿率最低,容易制粒,为较为理想的辅料配比。

2.6 验证试验

取 3 批骨疏灵干浸膏粉,按照上述最优工艺条件制备颗粒,分别对其吸湿性、成型性进行考察,并观察吸湿后颗粒外观变化,结果见表 2。可见 3 批小试样品吸湿率约为 6%,成型率>90%,颗粒吸湿后外观形态完整,表明优选的制备工艺及辅料配比稳定可行。

表 2 验证实验结果

Table 2 Results of verification

批 号	吸湿性/%	成型性/%	颗粒外观
121222	6.41	95.5	保持颗粒状,颜色加深
121224	6.23	93.12	保持颗粒状,颜色加深
121228	5.96	94.43	保持颗粒状,颜色加深

3 讨论

中药干浸膏粉通常具有较强的吸湿性,特别是含有多糖类成分而吸湿性更强,且吸湿后易液化。直接制粒较为困难,加入适量的辅料能够降低吸湿性且易于制颗粒。乳糖易溶于水,性质稳定,吸湿性非常小,与大多数药物不起化学反应,对主药含量测定的影响较小,是很好的稀释剂,但乳糖一旦吸湿容易发黏,容易液化。甘露醇几乎不吸湿,但制成的颗粒较硬难于制粒。本实验结果表明,将乳糖和甘露醇以 4:1 的比例混合作辅料,骨疏灵干浸膏粉与辅料以 1:2 混合制粒比较容易,所制颗粒稳定,成型性好,吸湿率明显降低。

甘露醇作为颗粒剂辅料时最多不超过 1/4,考察甘露醇作为混合辅料比例时,投入量太小时对颗粒成型性及平衡吸湿大小无明显影响,乳糖与甘露醇为 4:1 时对颗粒的成型性及平衡吸湿大小影响较为明显。

混合辅料对颗粒剂制剂工艺影响非常重要。本实验主要考察乳糖、甘露醇对骨疏灵颗粒剂成型性及平衡吸湿大小的影响,结果较为满意。是否还有其他更优的辅料还有待进一步研究。对吸湿曲线二项式回归处理,可以得出不同辅料及配比的直观表征吸湿能力特性参数,为寻找适宜的防潮辅料提供依据。

参考文献

- [1] 金慧臻,狄留庆,汪 晶,等. 中药浸膏粉体吸湿及改性技术研究进展 [J]. 中成药, 2011, 33(11): 1960-1964.
- [2] 蒋且英,廖正根,赵国巍,等. 吸湿原理及中药制剂防潮方法研究概况 [J]. 中国药房, 2007, 18(33): 2626-2628.
- [3] 殷 弢,方朝晖. 骨疏灵防治绝经后骨质疏松症的临床观察 [J]. 安徽医药, 2008, 12(9): 863-864.
- [4] 李小芳,何倩灵,向永臣,等. 黄芪多糖颗粒防潮辅料的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 10-13.
- [5] 周礼玲. 不同辅料对阿司匹林片剂稳定性的影响 [J]. 黑龙江医药, 2008, 21(6): 42-43.
- [6] 詹天荣,采全明. 甘露醇的药用研究进展 [J]. 中国海洋药物, 2003, 22(3): 57-61.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 附录 I C. 2010.
- [8] 赵立杰,冯 怡,徐德生,等. 基于多元数据分析研究中药制剂原料吸湿性与其他物理特性的相关性 [J]. 药学报, 2012, 47(4): 517-521.