

金荞麦总黄酮软胶囊的处方研究

董焱¹, 李巍¹, 生依灵², 张向荣^{1*}

1. 沈阳药科大学 中药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 目的 优化金荞麦总黄酮软胶囊内容物的处方。方法 以内容物沉降体积比、重新分散性为考察指标, 通过对基质、助悬剂和润湿剂的筛选, 确定金荞麦总黄酮软胶囊内容物的处方。结果 以大豆油为稀释剂, 金荞麦总黄酮粉末过 120 目筛, 加大豆油用量为金荞麦总黄酮 1.5 倍, 单硬脂酸甘油酯 1%, 司盘 80 为 0.5%, 所得金荞麦总黄酮软胶囊内容物混悬液最为稳定。结论 所得处方合理, 制得的金荞麦总黄酮软胶囊外形分散均匀, 软硬适中, 装量差异符合规定。

关键词: 金荞麦总黄酮软胶囊; 沉降体积比; 重新分散性; 处方

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)11-1231-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.009

Prescription of Jinqiaomai Total Flavonoids Soft Capsule

DONG Yan¹, LI Wei¹, SHENG Yi-ling², ZHANG Xiang-rong¹

1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective To optimize the prescription of Jinqiaomai Total Flavonoids Soft Capsule. **Methods** Diluent, suspending agent, and moistening agent were screened and sedimentation volume ratio and redispersion were used as indexes to obtain the optimized prescription of Jinqiaomai Total Flavonoids Soft Capsule contents. **Results** Soybean oil was chosen as the diluent and total flavonoids powder was passed through 120-mesh sieve. The prescription of Jinqiaomai Total Flavonoids Soft Capsule containing soybean oil with 1.5 times amount of total flavonoids, 1% glyceryl monostearate as suspending agent, and 0.5% Span 80 as moistening agent showed the best stability. **Conclusion** The prescription is reasonable for Jinqiaomai Total Flavonoids Soft Capsule with uniform dispersion, moderate hardness, and good content uniformity.

Key words: Jinqiaomai Total Flavonoids Soft Capsule; sedimentation volume ratio; redispersion; prescription

金荞麦是蓼科植物金荞麦 *Fagopyrum dibotrys* (D. Don) H. Hara 的干燥根茎^[1], 又名苦荞麦、赤地利、金锁银开、天荞麦、荞麦三七等, 具有清热解毒、排脓祛瘀之功效, 用于治疗肺脓疡、麻疹肺炎、扁桃体周围脓肿等疾病。金荞麦中主要黄酮类成分有芦丁、槲皮素、山柰酚、桑色素、表儿茶素、原矢车菊素等。由于市售金荞麦片普遍存在疗效差、溶出度低的问题, 因此拟将金荞麦总黄酮设计制成软胶囊, 提高药物的疗效和稳定性。本实验以金荞麦总黄酮为模型, 大豆油为基质, 优化了金荞麦总黄酮软胶囊的处方, 为进一步研究金荞麦总黄酮新剂型提供参考。

1 仪器与材料

UV 260 紫外可见光扫描仪 (日本岛津株式会社), T-100 型电子天平 (上海医用科学激光仪器厂), 微型植物试样粉碎机 (天津泰斯特仪器有限公司), 9010 型紫外可见分光光度计 (北京瑞利分析仪器厂), RS-8G 智能溶出试验仪 (天津大学无线电厂), HH-2 数显恒温水浴锅 (国华电器有限公司)。

金荞麦总黄酮自提, 紫外-可见分光光度法测定总黄酮, 以总黄酮计质量分数为 75%, 粉碎, 过 120 目筛后备用; 蜂蜡 (上海华永石蜡有限公司); 单硬脂酸甘油酯 (山东齐翔生物科技有限公司); 司

收稿日期: 2014-03-09

作者简介: 董焱 (1963—), 女, 高级工程师, 从事中药研究开发。E-mail: 349523825@qq.com

*通信作者 张向荣 (1969—), 辽宁辽阳市人, 副教授, 药学博士, 从事药物制剂与药动学研究。Tel: (024) 23986522 E-mail: xrzhxr@126.com

盘 80 (淄川创业油脂化工厂); 大豆油 (铁岭北亚药用油有限公司), 水为重蒸馏水, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 基质的选择^[2]

稀释剂即分散介质, 可使药物均匀地分布在基质内部, 保证其含量准确和制剂的稳定性, 从而确保药物的安全有效性。软胶囊稀释剂的选择对内容物的成型性、稳定性有着很重要的影响。目前最常用的稀释剂是各种植物油和聚乙二醇 400。考虑聚乙二醇 400 有较强的吸水性, 并对囊皮有一定硬化作用, 且成本较高, 本实验选用对明胶无作用的大豆油作为基质。

2.2 基质用量的确定

将主药与大豆油按照 1:1.0、1:1.2、1:1.5 的比例分别进行研磨, 混合, 制备软胶囊内容物, 观察各混合物的均匀性和流动性, 结果两者比例为 1:1.0 时, 黏度大, 分散性差; 比例为 1:1.2 时, 黏度较大, 分散性较差; 比例为 1:1.5 时, 黏度适中, 分散性好, 流动性好。

将不同比例的内容物分别置于粗细相同的刻度试管中, 放置, 观察并记录沉降体积比。结果两者比例为 1:1.5 时, 10 d 放置时基本达到沉降平衡, 沉降体积比为 0.81; 两者比例为 1:2 时, 10 d 放置仍未达到沉降平衡, 沉降体积比为 0.71。结果表明单纯依靠药物粉末与油混悬不能达到内容物均匀性的要求, 因此, 内容物处方中需要加入助悬剂、润湿剂以改善药物粉末的均匀性, 保证制剂剂量的准确性。

2.3 混悬剂稳定性评价指标的选择^[3]

在混悬液中评价混悬剂稳定性的指标有沉降体积比、重新分散性、粒径分布、流变学性质等。本实验主要以沉降体积比、重新分散性为考察指标。

2.3.1 沉降体积比测定 将混悬液置于量筒内, 摇匀, 记录混悬液的体积 (V_0) 或高度 (H_0), 静止一定时间后, 观察澄清液与沉降物之间界面 - 沉降面, 记录沉降面不再改变时的沉降物的体积 (V_U) 或高度 (H_U), 按照沉降容积比 $F = V_U/V_0 = H_U/H_0$ 计算沉降容积比。F 值在 0~1, F 值愈大, 表示沉降物的高度愈接近混悬液高度, 混悬液愈稳定。

2.3.2 重新分散性的测定 对放置 3 d 已经分层的内容物, 用手振摇, 观察其重新分散均匀的难易程度, 振摇次数少为好。

2.4 助悬剂的选择

分别以蜂蜡、单硬脂酸甘油酯这两种最常用的辅料作为助悬剂, 考察不同用量对内容物稳定性的影响, 筛选出适合的助悬剂。结果见表 1。

表 1 助悬剂对内容物沉降的影响

Table 1 Effect of suspending agent on suspension of content

助悬剂	比例/ %	沉降体 积比	沉降平衡 时间/d	重新分 散性
蜂蜡	0.5	0.685	0	好
	1	0.880	0	好
	2	0.967	6	好
	3	0.991	6	不好
单硬脂酸 甘油酯	0.5	0.896	0	好
	1	0.952	8	好
	2	0.993	6	好
	3	0.996	4	不好

结果表明, 使用单硬脂酸甘油酯, 当其用量在 1%~3% 时, 助悬效果较好, 8 d 时均能达到沉降平衡, 观察 10 d 沉降体积比不再发生变化, 但助悬剂的用量较大时, 会造成混悬物的黏度过大, 重新分散性差, 综合考虑内容物压制软胶囊时要求的重新分散性及一定的流动性, 最终选定沉降体积比、重新分散性和黏度均适中的单硬脂酸甘油酯作为内容物基质的助悬剂, 用量为大豆油的 1%。

2.5 润湿剂的用量对内容物稳定性的影响

考虑到浸膏的强吸湿性及其在植物油中的润湿分散性, 实验以浸膏大豆油比例为 1:1.5, 单硬脂酸甘油酯用量为 1% 作为内容物的基本处方, 选用司盘 80 作为润湿剂, 以内容物放置 10 d 后的沉降体积比、再分散性和内容物黏度为指标, 对其用量进行考察, 结果见表 2。

表 2 润湿剂对内容物沉降的影响

Table 2 Effect of wetting agent on suspension of content

润湿剂	比例/ %	沉降体 积比	沉降平衡 时间/d	重新分 散性
司盘 80	0	0.950	8	好
	0.5	0.968	6	好
	1	0.972	6	好
	2	0.976	6	好

结果表明, 润湿剂司盘 80 的加入提高了内容物的沉降体积比, 提高了浸膏与大豆油的亲和性, 更

易分散，且对其重新分散性和黏度无明显影响。当其用量达到 0.5% 后，继续增大用量对沉降体积比的改善不明显，因此实验最终选定润湿剂司盘 80 的用量为 0.5%。

2.6 粒度对内容物稳定性的影响

分别取过 80、100、120、180 目筛的混合浸膏粉，与 1% 的单硬脂酸甘油酯、0.5% 的司盘 80 制备成混悬内容物，放置 10 d 后观察，以混悬物的沉降体积比为指标，考察浸膏粉粒度对内容物稳定性的影响，结果见表 3。

表 3 粒径对内容物沉降的影响
Table 3 Effect of particle size on suspension of content

粒径/目	沉降体积比	沉降平衡时间/d	重新分散性
80	0.958	7	好
100	0.970	6	好
120	0.982	6	好
180	0.993	6	好

结果表明，浸膏粉粒径的大小对内容物的稳定性有一定的影响，粒径越小，内容物达到沉降平衡时沉降体积比越大，物理稳定性越好，当浸膏粉粒径小于 120 目时对内容物达沉降平衡后的体积比影响不大，而且考虑到粒径过小会增大体系吉布斯能，降低稳定性，因此最终选定浸膏粉研磨粉碎至全部通过 120 目筛。

2.7 验证试验

根据对方中各因素的单因素考察结果，最终选定内容物处方为：金荞麦总黄酮 30 mg，大豆油用量为混合浸膏 1.5 倍，单硬脂酸甘油酯 1%，司盘 80 为 0.5%。

将金荞麦总黄酮适量，过 120 目筛，备用。取处方量的单硬脂酸甘油酯、司盘 80 加热熔融于处方量的大豆油中，再将混合浸膏加入大豆油中，边加

边研磨搅拌，至冷却成均匀混悬内容，即得。胶皮按照明胶、水、甘油比例为 1 : 1 : 0.4，其中含 5% 崩解剂聚乙二醇 400、0.2% 防腐剂尼泊金乙酯、0.2% 遮蔽剂二氧化钛。将水、甘油、聚乙二醇 400、尼泊金乙酯和二氧化钛加入溶胶罐，搅拌加热至 75℃，加入明胶搅拌混合 30 min，超声脱气 30 min，45℃ 保温备用。将一定量的内容物置于软胶囊机中，调整风量和工作参数：胶盒温度 50℃，喷体温度 40℃，转速 2.0 r/min，调节进药速度及滚轴压力。胶皮厚度 0.85~0.95 mm，在温度 28~30℃，相对湿度 25%~30% 转笼干燥 48 h。结果按实验所设计处方的内容物可顺利通过软胶囊机输药管道，制得的软胶囊外形分散均匀，软硬适中，装量差异符合规定。

3 讨论

中药软胶囊内容物在灌装前既要均匀稳定，也要有适宜的黏度，沉降体积比直接反映内容物的稳定性，因此本实验采用沉降体积比作为考察指标，通过单因素考察确定最佳比例。

使用蜂蜡时，在相同用量下其助悬效果与单硬脂酸甘油酯相比较差。当其用量在 2%~3% 时，助悬效果较好，6 d 时均能达到沉降平衡，观察 10 d 沉降体积比均不再发生变化。随着蜂蜡用量的增加，混悬剂沉降速度大大降低，沉降体积比也大大提高，但在蜂蜡用量过高、过低时都不能呈现很好的再分散性。

参考文献

[1] 王文彤, 张娜, 郑夺, 等. 正交试验优选金荞麦的提取工艺研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 303-304.
 [2] 梁慧慧, 萧伟, 徐连明, 等. 银翘解毒软胶囊制备工艺研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 965-969.
 [3] 魏兆甫, 阎玺庆, 蒋青锋, 等. 刺五加软胶囊的制备及稳定性考察 [J]. 中国药房, 2008, 19(18): 1381-1383.