

- [15] 杨玉敏,元英进,胡宗定. 正交实验法优化长春花分化培养基[J]. 天然产物开发与研究, 1993, 5(3): 34-47.
- [16] Whitte Srape, Camilo Canel, Didier Hallard, *et al.* Influence of precursor availability on alkaloid accumulation by transgenic cell line of *Catharanthus roseus* [J]. Plant Physiology (Rockville), 1998, 116(2): 853-857.
- [17] Claudine N C, Marie-France P, Pierr T, *et al.* Long term effect of a pythium elicitor treatment on the growth and alkaloid production of *Catharanthus roseus* cell suspension [J]. Planta Med, 1994, 60(2): 149-152.
- [18] Gregorio Godoy-Hernandez, Victor M. Effect of acetylsalicylic acid on secondary metabolism of *Catharanthus roseus* tumor suspension cultures [J]. Plant Cell Reports Plant Cell Reports, 1997, 16 287-290.
- [19] 王淑芳,王宁宁,王勇,等. Elicitor对长春花冠瘿细胞次级代谢的影响[J]. 南开大学学报(自然科学版), 1996, 29(1): 107-109.
- [20] Verpoorte R, Van der Heijden R, Schripsema J, *et al.* Plant biotechnology for the production of alkaloids - present status and prospects [J]. J Nat Prod, 1993, 56(2): 186-207.
- [21] Asada M. Ajmalicine production with cultured *Catharanthus roseus* cells. Stimulation of productivity by enhanced release of metabolites from cells [J]. Seibutsu-Kogaku Kaishi, 1994, 72(6): 473-479.
- [22] Nuutila A, Toivonen L, Kauppinen V. Bioreactor studies on hairy root cultures of *Catharanthus roseus*: Comparison of three bioreactor types [J]. Biotechnol Techniques, 1994, 8(1): 61-64.
- [23] 袁其朋,元英进,胡宗定. 植物细胞膜固定化培养及产物释放行为研究[J]. 中草药, 1996, 27(5): 271-274.
- [24] 王宁宁,王淑芳,田俊英,等. 土壤农杆菌转化的长春花冠瘿细胞培养[J]. 生物工程学报, 1994, 10(3): 244-239.
- [25] Hallard D, Van der Heijden R, Verpoorte R, *et al.* Suspension cultured transgenic cells of nicotiana tabacum expressing tryptophan decarboxylase and strictosidine synthase cDNAs from *Catharanthus roseus* produce strictosidine upon secologanin feeding [J]. Plant Cell Reports, 1997, 17 50-54.
- [26] Parr A J, Peertess, Hamill J D, *et al.* Alkaloid production by transformed root culture of *Catharanthus roseus* [J]. Plant Cell Rep, 1988, 7 309-312.
- [27] Toivonen L, Balsевич J, Kurz W G W. Indole alkaloid production by hairy root cultures of *Catharanthus roseus*. Plant Cell, Tissue and Organ Culture, 1989, 18 79-94.
- [28] Moreno O A, Valenzuela, Galaz-Avalos R M, *et al.* Effect of differentiation on the regulation of indole alkaloid production in *Catharanthus roseus* hairy roots [J]. Plant Cell Reports, 1998, 18 99-104.

## 硬胶囊封口技术的应用

王春龙<sup>1</sup>,石宁<sup>2</sup>,张志北<sup>3</sup>,史金星<sup>4</sup>

(1. 天津药物研究院,天津 300193; 2. 西安美辰制药有限责任公司,陕西 西安 710043; 3. 天津南华制药有限公司,天津 300452; 4. 山西省医药物资供销公司,山西 太原 030012)

**摘要:** 结合笔者的工作介绍了硬胶囊的封口技术,分析了影响硬胶囊剂内装药物稳定性的外界因素及解决办法;对硬胶囊封口技术在提高药物稳定性、防止假冒和保证挥发性药物质量等方面的应用进行了综述,认为该技术不仅在已生产品种上具有重要的应用价值,而且在新药研究与开发中也会有深远的意义。

**关键词:** 硬胶囊;稳定性;封口技术

中图分类号: R944.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)01-0081-03

## Application of sealing technique in hard gelatin capsule

WANG Chun-long<sup>1</sup>; SHI Ning<sup>2</sup>; ZHANG Zhi-bei<sup>3</sup>; SHI Jin-xing<sup>4</sup>

(1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 2. Xi'an Meichen Pharmaceutical CO., Ltd.; 3. Tianjin Nanhua Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300452, China; 4. Shanxi Supply and Marketing Corporation of Medicinal Goods and Materials, Taiyuan Shanxi 030012, China)

**Key words** hard gelatin capsules; stability; sealing technique

硬胶囊剂是口服给药的重要剂型之一,在我国已有数十年的生产、应用历史。到目前为止,在我国药用胶囊的生产上,还一直没有从根本上解决对灌装药物后的胶囊进行封口这一难题。国家药品监督管理局“每季度的药品抽检通报”显示,我国药品经营中有一些不合格品种,其中胶囊剂含量、水

分超标和泄漏等问题仍是影响胶囊剂药品质量的重要因素。同时,药品市场也有一定的胶囊剂假冒伪劣产品,使患者用药缺乏安全感。近几十年,在加拿大和美国先后就发生了由于罪犯分子向市售的某胶囊内混入氰化物,导致患者服用后中毒死亡的故事。因此,近几年来,硬胶囊封口技术已受到

收稿日期: 2000-08-17

作者简介: 王春龙(1960-),男,辽宁省鞍山市人,1983年毕业于沈阳药学院,现任天津药物研究院制剂研究室副主任,副研究员。研究方向: 药物缓释制剂、靶向制剂、微粒制剂、中药制剂现代化、药物制剂应用技术等。

Tel (022)23006880; 23006879(传真) E-mail chunlongwang@263.net

国际社会的广泛重视,美国 FDA 正在酝酿规定所有上市的硬胶囊剂均应封口。可见硬胶囊封口技术在药物制剂中具有重要的应用价值。

硬胶囊封口是指空心胶囊灌装药物后,在胶囊套合处包上一层或多层包衣膜并使之形成密封袋状膜衣层。经过这样处理后的胶囊,其内装的药物在包装、贮藏、运输、销售及应用过程中一直处于密封状态,如想打开,必须破坏外形。胶囊剂封口可提高胶囊剂的稳定性和用药的安全性。已封口的硬胶囊剂与未封口的硬胶囊剂相比,具有以下优点:①防止假冒;②提高用药的安全性;③提高药物对湿的稳定性;④提高药物对氧的稳定性;⑤防止胶囊剂在生产、包装、运输、应用过程中药物泄漏;⑥掩盖装入胶囊内药物的不良气味,方便患者用药。

### 1 胶囊封口技术的国外研究状况

国际上研究胶囊剂封口技术已有几十年的历史,到目前为止,硬胶囊封口方法有点封、带封、囊口封、自行扣封、粘合及胶凝等。研究较多的有①带封:用与胶囊制备相同材料的明胶溶液涂于胶囊套合处<sup>[1]</sup>,此法干燥较慢,胶囊易变形,不易于工业化生产。也有其它带封法的报道,如 PV P与聚乙烯聚丙二醇的乙醇溶液<sup>[2]</sup>为带封胶液,该法干燥较快,有利于工业化生产。美国 Qualicaps公司已开始销售试验室用硬胶囊封口机,但未见用何种封口胶的报道;②粘合封口:将甲醛溶液涂于胶囊套合处,利用甲醛固化方法对胶囊封口,用该法封口的胶囊剂药品储存一定时间后,封口处不易崩解,影响胶囊剂质量;③锁口(自行扣封,comi-snap):锁口空心胶囊可提高囊内装药物的稳定性,防止胶囊在包装、运输过程中泄漏,但锁口胶囊药物填充设备有困难,且无法从根本上解决胶囊剂质量问题;④囊口封:是将囊体内药物压低于囊口约 1/6时,滴加 130°~160°明胶液布满囊口,冷却固化封闭后加盖囊帽<sup>[3]</sup>,此法不利于药物稳定性和工业化生产。

### 2 影响胶囊内装药物稳定性的外界因素

2.1 空气(氧)的影响:大气中的氧是引起胶囊内装药物氧化的重要因素。一方面,在胶囊灌装及套合过程中,尽管对温湿度都有严格的控制,但大气中的氧会少量随同空气残留于胶囊内使药物氧化;另一方面,胶囊贮藏过程中,由于套合处未完全密闭,空气会随着温度的变化而出入胶囊,胶囊内部的氧就会不断增加,影响内装药物的稳定性。对于易氧化的药物,在灌装药物过程中应尽量除去空气中的氧,并在药物灌装后,尽量使胶囊密闭贮藏,注意贮藏室的温湿度控制,以提高药物的稳定性。

2.2 湿度和水分的影 响:水是化学反应的媒介,固体药物吸收了水分以后,在表面形成一层液膜,分解反应就在膜中进行。微量的水能加速某些药物的水解和氧化反应;另外有些药物吸水后虽不一定水解,但过多水分的存在可引起胶囊变形。因此,湿度和水分对胶囊剂的稳定性有重要的影响。对易吸湿或湿不稳定的药物在灌装药物和贮藏过程中,均应严格控制湿度,避免湿气或水分与药物的直接接触。

2.3 包装材料的影响:药物灌装于胶囊后,如何密闭、包装

对成品的稳定性将会有直接的影响。胶囊剂贮藏于室温环境中,主要受热、光、水分及空气中氧的影响。如未采用其它手段,包装的设计则是排除这些因素干扰的重要手段,但在包装上解决药物稳定性问题会大大增加产品的成本。

### 3 使胶囊剂稳定化的方法

3.1 胶囊剂的封口:硬胶囊灌装药物后,在脱囊的套合处包上一层或多层包衣带膜,可避免内装的药物与外界空气中的湿气(水分)和氧的接触,这样就可使在胶囊剂包装前提高药物的稳定性,胶囊剂的包装设计就可按普通(铝塑气泡眼)包装设计。对特别不稳定的药物,除了在制粒过程中避免药物与水分的直接接触或制成微囊外,在灌装药物过程中采用特殊方法(如尽量降低灌装环境的湿度)尽量避免药物与空气中的水分和氧的接触,最后在药物灌装后,于胶囊套合处再进行封口,达到双保险,可进一步提高药物的稳定性。

3.2 胶囊剂的包装:对湿和氧不稳定的药物,在包装设计时应考虑如何防止药物吸湿或被氧化,如双铝箔可提高药物稳定性。

### 4 硬胶囊封口技术的应用

4.1 提高药物的稳定性:硬胶囊灌装药物进行包装后,由于贮藏、运输及使用过程中易受空气中湿度和氧的影响而降解或变质,如何提高药物包装后的稳定性是胶囊剂生产及经营中必须解决的问题。在药物装入胶囊后,于胶囊套合处包上防止空气出入的保护衣膜可有效地解决上述问题。如头孢菌素类药物的胶囊剂在贮藏、运输及使用过程中易吸湿而水解。3个月的加速稳定性试验结果表明,封口后的头孢拉定胶囊比未封口的该胶囊剂稳定性明显提高:0个月含量为 98.4%;3个月后,未封口的含量下降到 58.7%,而封口的含量为 95.23%(仍为合格品)。在提高中药胶囊剂稳定性方面,硬胶囊封口技术亦有广泛的应用,如封口后的炎热清胶囊的稳定性明显高于未封口的该品。

4.2 防止内装挥发性药物的挥发:有些含挥发性药物的胶囊剂,在生产、包装、贮藏及运输过程中均会发生药物挥发而失效的现象,单靠外包装是无法解决这个问题。如在该类药物装入胶囊后,于胶囊套合处进行封口,可有效地防止药物挥发,从而提高该类产品的质量。

4.3 防伪:为防止名牌或新品胶囊剂被假冒,可通过封口技术来实现。灌装胶囊较易被假冒,但封口是一项专利技术,不易被假冒。另外在胶囊的封口处还可加入防伪标志或厂家商标,既防假冒,又起到宣传的作用。如派德厂用染色明胶带进行封口,同时又将其作为该厂的商标<sup>[3]</sup>。

### 5 结语

硬胶囊封口技术在提高硬胶囊剂的稳定性、保障挥发性药物质量以及防止假冒或被替换等方面具有广泛的应用前景,不仅在已生产品种的质量提高方面有一定的应用价值,同时在新药研究与开发等方面也有深远的影响。

### 参考文献:

- [1] Graham D M, Summit N J. Gelatin capsules enclosing for water-miscible vehicle [P]. US 2,990,334, 1961-06-27.
- [2] Claude R. A method and apparatus for packing gelatine

capsules [P]. GB 1252333, 1971-11-10.

US 3653500, 1972-04-04.

[3] Allisbaugh, Howard C, Indianapolis IN. Filled capsules [P].

## 紫苏油抗过敏·炎症的研究

王永奇<sup>1</sup>,王威<sup>2</sup>,梁文波<sup>1</sup>,邢福有<sup>1</sup>,张巍娥<sup>1</sup>,姜丽<sup>1</sup>,赵红<sup>1</sup>,向彬<sup>1</sup>

(1. 大连大学医学院,辽宁大连 116622 2. 吉林省中医中药研究院,吉林长春 130021)

**摘要:** 介绍紫苏子中脂肪酸类成分抗过敏·炎症作用及其作用机制,即抑制血小板活化因子(PAF)和白三烯的研究概况。并与同系列脂肪酸二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)进行了比较,进而提出开发利用紫苏油新的发展方向。

**关键词:** 紫苏油;抗过敏·炎症;PAF和白三烯抑制剂

**中图分类号:** R282.7; R285.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2001)01-0083-03

### Studies on anti-allergy and anti-inflammation of oil from *Perilla frutescens*

WANG Yong-qi<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>2</sup>, LIANG Wen-bo<sup>1</sup>, XING Fu-you<sup>1</sup>, ZHANG Wei-e, JIANG Li, ZHAO Hong, XIANG Bin

(1. Medical College of Dalian University, Dalian Liaoning 116622, China; 2. Jilin Academy of TCM, Changchun Jilin 130021, China)

**Key words** oil from *Perilla frutescens* (L.) Britt.; anti-allergy and anti-inflammation; inhibition of PAF; inhibition of leukotrienes

我们曾以综述及参加学术会议等形式多次介绍了紫苏油对高度保脑和视网膜功能的必须性及预防治疗心脑血管疾病、癌、II型糖尿病和老化等的有效性<sup>[1-8]</sup>。同时又因为我们从1987年就开始对紫苏油进行研究,发表相关学术论文37篇,获部级科技进步奖1项,因此于1997年中标了“九五”国家医药科技攻关项目:《紫苏子质量标准规范化的研究》。期间,在对与紫苏子镇咳、祛痰和平喘功能相吻合有效成分研究过程中,尤其是平喘研究中,发现了紫苏子含有两大类抗过敏·炎症物质,即脂肪酸类成分和多元酚类成分。从抗过敏药分类上看,他们均属于过敏介质拮抗剂类,即前者属于血小板活化因子和白三烯类拮抗剂,而后者则属于白三烯类拮抗剂和抗组织胺剂。本文基于我们的研究,并在检索国外文献和国际学术交流基础上<sup>[9]</sup>,对紫苏子抗过敏·炎症的脂肪酸类成分的研究进展做一专论。

#### 1 紫苏油的组成及体内代谢

紫苏子系唇形科植物紫苏 *Perilla frutescens* (L.)

Britt. 的干燥成熟果实,为中国药典所收载。具有降气消痰、平喘、润肠之功能。用于痰壅气逆、咳嗽气喘和肠燥便秘<sup>[10]</sup>。其脂肪酸类成分含量46%以上,亦称紫苏油。油中只含5种脂肪酸,其中高寒地区产的 $\alpha$ -亚麻酸( $\alpha$ -linolenic acid)含量高达70%<sup>[11]</sup>。因 $\alpha$ -亚麻酸在植物体内的合成受生态环境影响很大,即越寒冷的地方产的紫苏子内 $\alpha$ -亚麻酸含量越高<sup>[12]</sup>。

不仅在我国,而且世界各国过敏疾病患者都显著增加,已成为世界性关注问题。身体过敏反应亢进还不能只用遗传因素来说明,环境因素变化是重要的。通过大量的流行病学调查及动物实验现已证明食用环境中 $\omega$ -6/ $\omega$ -3比是一个重要因素。

紫苏油之所以具有较强的抗过敏作用,是因为所含的 $\alpha$ -亚麻酸在体内代谢过程中,通过竞争酶系统,能抑制亚油酸向花生四烯酸(AA)转化,降低体内AA水平。进一步讲,由 $\alpha$ -亚麻酸产生的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)能拮抗性地抑制来自AA的二十碳物质的产生(图1)。

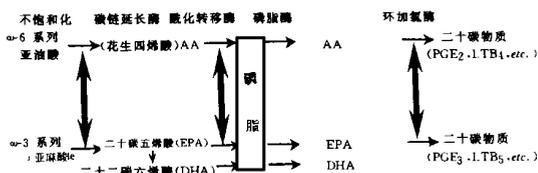


图1  $\omega$ -3和 $\omega$ -6系列脂肪酸竞争机制

#### 2 紫苏油对过敏反应的影响

在用紫苏油和红花油(亚油酸含量高)饲料饲养的小鼠中,比较了抗原诱发的过敏性休克的死亡率,结果紫苏油组比红花油组明显降低。血清中抗原特异的IgE和IgG抗体值无差异,但紫苏油组是高的。认为紫苏油抑制抗原诱发的过敏性休克死,主要与抑制抗原抗体反应以后化学物质产生

收稿日期: 2000-05-17

作者简介: 王永奇(1946-),男,吉林德惠县人,教授,药学博士。1987年赴日本明治药科大学攻读博士学位,1998年赴日本名古屋市立大学合作研究。主要从事天然药物化学研究。Tel (0411) 7403834