

银翘解毒软胶囊制备工艺研究

梁慧慧¹, 萧伟^{2*}, 徐连明², 包乐伟², 徐殿红², 李力龙²

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

2. 江苏康缘药业股份有限公司 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 优选银翘解毒软胶囊内容物处方及制备工艺。方法 采用正交试验 $L_9(3^4)$ 法, 以内容物沉降体积比和黏度等为考察指标, 确定银翘解毒软胶囊处方及制备工艺。结果 以大豆油为稀释剂, 药材提取物粉末过 120 目筛, 加入 5% 蜂蜡、3% 聚山梨酯 80 制得的内容物混悬液最为稳定。结论 所制得的软胶囊工艺稳定, 质量可控, 适用于工业生产。

关键词: 银翘解毒软胶囊; 正交设计; 黏度; 沉降体积比; 制备工艺

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)08-0965-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.08.009

Preparation technology of Yinqiao Jiedu Soft Capsule

LIANG Hui-hui¹, XIAO Wei², XU Lian-ming², BAO Le-wei², XU Dian-hong², LI Li-long²

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Chinese Medicine Pharmaceutical Process State Key Laboratory of New Technology, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To optimize the content prescription and preparation technology of Yinqiao Jiedu Soft Capsule. **Methods** Formula and preparation technology were evaluated by viscosity and sedimentation volume ratio of the contents and optimized by $L_9(3^4)$ orthogonal test. **Results** Soybean oil was chosen as the diluent and extracting powder was passed through 120-mesh sieve. The prescription containing 5% beeswax as suspending agent and 3% Polysorbate 80 as moistening agent showed the best stability. **Conclusion** The preparation technology for Yinqiao Jiedu Soft Capsule is stable and the quality is controllable. It is suitable for industrial production.

Key words: Yinqiao Jiedu Soft Capsule; orthogonal design; viscosity; sedimentation volume ratio; preparation technology

银翘解毒软胶囊处方由金银花、连翘、薄荷、荆芥、淡豆豉、牛蒡子(炒)、桔梗、淡竹叶、甘草 9 味药材组成, 具有辛凉解表、清热解毒的功效, 系江苏康缘药业股份有限公司研发的原国家四类新药。软胶囊是近年来在国内外发展迅速的一种制剂, 与其他剂型相比, 具有生物利用度高、密封性好、外形美观等优点^[1-2]。软胶囊药物和基质的相容性直接关系到成品的稳定性。本实验依据银翘解毒内含多种药物成分的特点, 采用正交试验法优选银翘解毒软胶囊基质的最佳配比, 为生产制备软胶囊时配制软胶囊内容物提供依据。

1 仪器与材料

Agilent 1100 系列高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); BL—410S 电子天平(广州市晶博电子有限公司); 粉碎机(浙江屹立工贸有限公司); 软胶囊机(北京东方慧神科技有限公司); 高速匀浆机(金坛市鑫鑫实验仪器有限公司)。

银翘解毒软胶囊(含处方药材提取物粉末及挥发油, 自制, 规格: 0.5 g/粒, 每粒含绿原酸不得少于 1.8 mg); 大豆油(连云港益海粮油工业有限公司); 中链脂肪酸甘油三酯(MCT, 广州永易食品有限公司); 聚山梨酯 80、甘油(湖南尔康制药股

收稿日期: 2012-09-07

基金项目: 科技部“973”计划(新药研制过程化学机理, 2010CB735604)

作者简介: 梁慧慧(1988—), 女, 湖北随州, 南京中医药大学 2010 级硕士研究生, 研究方向为中药新剂型的研究与开发。

Tel: 15261397506 E-mail: lhh8119304@126.com

*通信作者 萧伟, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新剂型的研究与开发。E-mail: wzzh-nj@tom.com

网络出版时间: 2013-03-01 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130301.1551.003.html>

份有限公司);单硬脂酸甘油酯(GM,武汉银河食品有限公司);蜂蜡(沧州森林蜡业有限公司);磷脂(北京美亚斯磷脂有限公司);明胶(蚌埠丰原明胶有限公司药用明胶厂)。

2 方法与结果

2.1 评价指标的测定

2.1.1 均匀性 观察药液是否混悬均匀,有无气泡或结块现象,以及挥发油在介质中的分散状况。并对内容物的不同部位取样进行定量测定,进而判断药物与基质是否混悬均匀。

2.1.2 流动性^[3] 观察室温下的药液能否从与水平面呈45°的玻璃棒上呈稳定均匀的线状流下。若呈“团块状”记为“差”,“滴状”记为“一般”,“线状”记为“好”,“稳定均匀的线状”记为“良好”。

2.1.3 沉降体积比^[4] 取相同体积的内容物放入内径一致的50 mL具塞量筒中振摇1 min,记下初始高度 H_0 ,再将其放入水浴锅内25℃恒温,3 d后观察有无沉降,记下沉降面的高度 H_1 ,计算沉降体积比($F=H_1/H_0$)。 F 值越接近1,说明药液越稳定。

2.1.4 再分散性^[5] 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。

2.1.5 黏度 参照《中国药典》2010版二部附录VI中黏度的测定方法,选用旋转黏度计对制备好的软胶囊内容物的黏度进行测定。

2.2 内容物的配制方法

取处方量的稀释剂、助悬剂,加热至完全溶解后冷却至规定温度,加入润湿剂搅拌均匀后再加入处方量过120目筛的药粉、挥发油,放入匀浆机上匀浆1 min,即得。

2.3 单因素考察

2.3.1 稀释剂种类的考察 按“2.2”项下的制法,以常用的大豆油和另一种合成油MCT作为稀释剂进行考察。基质处方组成及考察结果见表1。结果表明,MCT作为稀释剂制成的内容物在短时间内分层,且分层后的再分散性差,稳定性不如以大豆油为稀释剂制成的内容物。因此,稀释剂选用大豆油。

2.3.2 助悬剂、润湿剂种类的考察^[6] 常用的油性助悬剂有蜂蜡、GM,润湿剂有聚山梨酯80、大豆磷脂^[7]。取处方量过120目筛的粉末,分别加入不同量的基质,按“2.2”项下的制法,对这几种助悬剂和润湿剂进行考察。结果见表2。综合来看,试验3中处方量的浸膏粉及挥发油与大豆油、4%蜂蜡、3%聚山梨酯80制得的内容物均匀性、流动性、稳定性好。

2.3.3 蜂蜡用量考察 取处方量过120目筛的粉末,分别加入不同量的基质,制法同“2.2”项下方法。结果见表3。以4%蜂蜡用量助悬效果较好,制得的内容物稳定且流动性好。

表1 稀释剂种类考察

Table 1 Investigation on diluent types

序号	稀释剂	助悬剂	润湿剂	均匀性	流动性	沉降体积比 (72 h)	再分散性
1	56%大豆油	4%蜂蜡	3%聚山梨酯 80	好	好	0.992	好
2	56%大豆油	4% GM	3%聚山梨酯 80	好	差	0.995	差
3	56% MCT	4%蜂蜡	3%聚山梨酯 80	好	差	0.944	差
4	56% MCT	4% GM	3%聚山梨酯 80	好	好	0.952	差

表2 助悬剂、润湿剂种类考察

Table 2 Investigation on types of suspending agent and moistening agent

序号	大豆油 / %	助悬剂	润湿剂	均匀性	流动性	沉降体积比 (72 h)	再分散性
1	63	—	—	好	好	0.580	差
2	59	4%蜂蜡	—	好	一般	0.984	好
3	56	4%蜂蜡	3%聚山梨酯 80	好	好	0.992	好
4	56	4%蜂蜡	3%磷脂	有大量气泡	良好	0.992	差
5	59	4% GM	—	好	差	0.995	差
6	56	4% GM	3%聚山梨酯 80	好	差	0.995	差
7	56	4% GM	3%磷脂	有大量气泡	良好	0.976	差

“—”表示加入量为零

“—” indicates that the addition amount is zero

2.3.4 聚山梨酯 80 用量考察 取处方量过 120 目筛的粉末, 分别加入不同量的基质, 制法同“2.2”项

下方法。结果见表 3。以 3% 聚山梨酯 80 用量润湿效果较好, 制得的内容物稳定且流动性好。

表 3 蜂蜡及聚山梨酯 80 用量考察

Table 3 Investigation on beeswax and Polysorbate 80 dosages

序号	大豆油 / %	蜂蜡 / %	聚山梨酯 80 / %	均匀性	流动性	沉降体积比 (72 h)
1	59.0	1.0	3	好	良好	0.912
2	57.5	2.5	3	好	良好	0.960
3	56.0	4.0	3	好	好	0.992
4	54.5	5.5	3	好	差	—
5	57.0	4.0	2	好	好	0.983
6	56.0	4.0	3	好	好	0.990
7	55.0	4.0	4	好	好	0.976

“—”表示未考察沉降体积比

“—” indicates that sedimentation volume ratio is not investigated

2.3.5 助悬剂溶解后冷却温度的考察 查阅文献报道^[5,8-9], 粉末制丸时常将助悬剂溶解后冷却至 30 ℃。按“2.2”项下的制法对助悬剂(4%蜂蜡-3%聚山梨酯 80)加入大豆油溶解后冷却温度 30、40、50 ℃进行考察, 结果见表 4。结果表明, 在相同药粉量及基质量的前提下, 热溶物(蜂蜡与大豆油)冷却至 30 ℃的助悬效果优于 40、50 ℃, 制得的内容物稳定性更高, 下面的实验都将助悬剂溶解后冷却至 30 ℃进行考察。

表 4 助悬剂溶解后冷却温度的考察

Table 4 Investigation on cooling temperature after suspending agent dissolved

冷却温度 / ℃	均匀性	流动性	沉降体积比 (72 h)
30	好	好	0.992
40	好	好	0.980
50	好	好	0.976

2.4 银翘解毒软胶囊内容物处方的优化

根据单因素考察的试验结果, 选择处方中对内容物稳定性、流动性影响较大的 3 个因素即粉末粒度(A)、蜂蜡用量(B)、聚山梨酯 80 用量(C)作为影响因素, 每个因素 3 个水平, 采用 $L_9(3^4)$ 正交表设计试验, 以沉降体积比、黏度为评价指标, 进行 3 因素 3 水平正交试验考察, 正交试验设计与结果见表 5, 方差分析见表 6。直观分析结果表明, 对沉降体积比影响的关键因素是因素 B, 其次是因素 A 和 C, 最优搭配是 $A_3B_3C_2$; 对黏度(越小越好)影响的关键因素是因素 B, 其次是因素 C 和 A, 但

试验中的黏度均在可以灌装的范围内(流动性好), 综合分析最优搭配为 $A_3B_3C_2$, 即粉末过 120 目筛, 蜂蜡用量为 5%, 聚山梨酯 80 用量为 3%。

取处方量的蜂蜡、大豆油加热至完全溶解, 冷却至 30 ℃; 再依次加入处方量的聚山梨酯 80、过 120 目筛的药材提取物粉末、挥发油, 初步混合后放入匀浆机上匀浆 1 min。该方法按优选处方的比例, 进行 3 批样品的验证试验。取制得的内容物混悬液分别测定沉降体积比和黏度, 结果 72 h 沉降体积比分别为 0.992、0.995、0.990, 黏度分别为 10.8、11.0、10.5 Pa·s。结果表明, 优选配方制备 3 批样品内容物沉降体积比的平均值为 0.992, RSD 为 0.25%, 黏度的平均值为 10.8 Pa·s, RSD 为 2.3%, 表明该处方配比适宜, 重复性较好。

将制好的内容物用取样器上、中、下取样测定其中绿原酸的量, 结果绿原酸在标示量的 98%~102%, RSD 为 2.1%, 内容物指标成分的量均匀。

2.5 银翘解毒软胶囊内容物处方及制备工艺确定

2.5.1 内容物处方 根据处方正交设计结果, 最终确定软胶囊内容物处方: 药材提取物粉末 185 g, 薄荷、荆芥、连翘挥发油 2.4 mL, 聚山梨酯 80 15 g, 蜂蜡 25 g, 大豆油 275 g。

2.5.2 配制 取蜂蜡、大豆油加热至完全溶解, 搅拌冷却至 30 ℃。再依次加入聚山梨酯 80、过 120 目筛药材提取物粉末、挥发油, 边加边搅拌, 初步混合后, 过匀浆机 1 min, 备用。

2.6 成型工艺的研究

2.6.1 喷体温度的考察 考察了不同温度下软胶囊

表5 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果Table 5 $L_9(3^4)$ orthogonal test design and results

序号	A / 目	B / %	C / %	(空白)	沉降体积比 (72 h)	黏度 / (Pa·s)
1	80 (1)	3 (1)	2 (1)	(1)	0.950	4.4
2	80 (1)	4 (2)	3 (2)	(2)	0.967	10.0
3	80 (1)	5 (3)	4 (3)	(3)	0.975	11.0
4	100 (2)	3 (1)	3 (2)	(3)	0.967	5.0
5	100 (2)	4 (2)	4 (3)	(1)	0.975	8.6
6	100 (2)	5 (3)	2 (1)	(2)	0.983	9.2
7	120 (3)	3 (1)	4 (3)	(2)	0.963	5.6
8	120 (3)	4 (2)	2 (1)	(3)	0.984	7.4
9	120 (3)	5 (3)	3 (2)	(1)	0.992	10.2
K_1	2.892	2.880	2.917	2.917		
K_2	2.925	2.926	2.926	2.913		
K_3	2.939	2.950	2.913	2.926		
R_1	0.047	0.070	0.013	0.013		
K_I	25.4	15.0	21.0	23.2		
K_{II}	22.8	26.0	25.2	24.8		
K_{III}	23.2	30.4	25.2	23.4		
R_I	2.6	15.4	4.2	16.0		

表6 方差分析

Table 6 Analysis of variance

因素	沉降体积比 (72 h)				黏度			
	偏差平方和	自由度	F 值	显著性	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	$3.882\ 22 \times 10^{-4}$	2	13.135		1.307	2	2.578	
B	$8.435\ 56 \times 10^{-4}$	2	28.541	$P < 0.05$	41.947	2	82.736	$P < 0.05$
C	$2.955\ 6 \times 10^{-5}$	2	1.000		3.920	2	7.732	
误差	$2.955\ 6 \times 10^{-5}$	2			0.507	2		

$$F_{0.05}(2, 2) = 19.00 \quad F_{0.01}(2, 2) = 99.00$$

的压合情况和成品率,结果当喷体温度控制在 39~42 ℃时,成品率高,装量差异小,故选择喷体温度在 39~42 ℃为宜。

2.6.2 干燥时间的选择 干燥时间过短,胶皮含水量过高,软胶囊容易变型、渗漏;干燥时间过长,胶皮较脆易裂。取软胶囊用转笼干燥法,分别于干燥不同的时间(24、36、48、72 h)后(温度 28~32 ℃,相对湿度 20%~30%)取样,考察成品的外观,结果表明干燥时间 48 h,成品美观,硬度适宜。

2.6.3 软胶囊处方 胶皮处方为明胶-水-甘油(1:0.95:0.4),其中含有 5%崩解剂 PEG 400, 0.2%防腐剂尼泊金乙酯, 0.2%遮蔽剂二氧化钛。

2.6.4 软胶囊制备工艺 取水、甘油、PEG 400、尼

泊金乙酯、二氧化钛,加入溶胶罐,搅拌均匀使溶解,加热至 80 ℃,加入明胶搅拌混合 30 min,超声脱气 30 min, 50 ℃保温,备用。按照上述正交法优选出的油药处方配比,配制一定量的内容物,置于软胶囊机中,调整风量,确保双向出风均匀,打开软胶囊机电源,调整软胶囊机的工作参数:胶盒温度 50 ℃,喷体温度 40 ℃,转速 1.9 r/min,调节进药速度及滚轴压力,调整胶皮厚度 0.85~0.95 mm,装药制囊,在温度 28~32 ℃,相对湿度 20%~30%转笼干燥 48 h。结果,按实验所设计配方的内容物可顺利通过软胶囊机输药管,制得的软胶囊外形美观,分散均匀,软硬适中,装量差异符合规定,表明该制剂工艺可行。

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,因此本实验采用沉降体积比和黏度作为考察指标。沉降体积比直接反映内容物的稳定性,而黏度既反映了内容物的流动性也反映了其稳定性。黏度越大,内容物越稳定,但流动性也越差。通过单因素考察和正交试验,发现银翘解毒软胶囊内容物的黏度在5~15 Pa·s,流动性较好。

大豆油为软胶囊内容物配制中常用的油溶性基质,实验中尝试使用具有更高抗氧化性质的MCT来代替大豆油,但制得的内容物分散效果及稳定性不及大豆油制备的内容物,可能是由于MCT黏度过小的原因。

实验中选取了2种常用的助悬剂蜂蜡和GM进行对比研究,结果发现蜂蜡的助悬效果优于GM。选取了两种润湿剂即聚山梨酯80、大豆磷脂,结果大豆磷脂的润湿效果较好,但其在搅拌的过程中容易产生大量的气泡,经真空脱气5 h仍为消除,影响产品的均匀性与稳定性,故选择聚山梨酯80为润湿剂。

在软胶囊的制备过程中,喷体温度与干燥时间影响软胶囊的成品率及稳定性,实验中对喷体温度

和干燥时间进行了考察,发现喷体的最佳温度39~42 ℃,干燥时间为48 h,制得的软胶囊外形美观,软硬适中,装量差异符合规定。

参考文献

- [1] 黄敏,张钧涛,谢跃进.软胶囊剂稳定性研究进展[J].中国医药工业杂志,2000,31(3):137-140.
- [2] 黎阳,刘素香,张铁军,等.麻仁软胶囊的指纹图谱研究[J].中草药,2011,42(6):1097-1100.
- [3] 赵翡翠,张成新,高晓黎.结合雌激素阴道软胶囊内容物处方的筛选[J].中国新药杂志,2010,19(5):417-421.
- [4] 中国药典[S].一部.2010.
- [5] 王春艳,杨建春,曹冬梅,等.复方参芪软胶囊制备工艺的研究[J].中成药,2011,33(7):1262-1264.
- [6] 尹俊涛,鲁萍,闫丽丽,等.正交试验法优化叶黄素软胶囊制备处方[J].石河子大学学报:自然科学版,2011,29(2):215-217.
- [7] 梅之南,程玉洁,徐玲玲,等.灵丹草软胶囊制备工艺的研究[J].中国药师,2007,10(8):779-780.
- [8] 何泽明,何晔,王姿媛.清心安神软胶囊的制备工艺研究[J].广东药学院学报,2011,27(3):230-233.
- [9] 林华庆,黄能章.舒胸软胶囊制备工艺的研究[J].中药材,2006,29(4):396-397.