

藿香正气软胶囊囊壳配方优化及性能评价

陈 艳, 刘冲英, 赵 鹏, 李 瑾*, 史亚军*

陕西中医药大学药学院, 陕西中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 西安 712046

摘要:目的 为了改善藿香正气软胶囊内容物与囊壳间物质迁移所导致的崩解迟缓现象,对囊壳处方进行优化及性能评估。方法 用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法研究了藿香正气软胶囊囊壳中铁元素的迁移率;在单因素实验基础之上,以囊壳崩解时间和囊壳拉伸强度作为评价指标,采用响应曲面法对枸橼酸与氨基乙酸质量比、抗氧剂添加量、甘油与明胶质量比和 PEG400 添加量进行优化;用电子万能试验机分析了囊壳的力学性能;利用红外光谱分析了囊壳的老化现象。结果 藿香正气软胶囊的内容物与囊壳中存在铁迁移现象;当枸橼酸和氨基乙酸质量比为 0.70,抗氧剂添加量为 0.027(以明胶质量计,下同),甘油与明胶质量比为 0.875,PEG400 添加量为 0.068 时,崩解时间较短为 24.04 min;根据优化处方制备的囊壳相较于未优化的囊壳具有较好的抗拉强度和柔韧度;红外结果显示优化的囊壳不容易发生老化。结论 通过优化得到的软胶囊囊壳处方较好地改善了由于物质迁移而引起的崩解迟缓现象。

关键词:藿香正气软胶囊;物质迁移;崩解迟缓;响应面分析;囊壳

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)07-2077-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.007

Formulation optimization and performance evaluation of capsule shell of Huoxiang Zhengqi Soft Capsule

CHEN Yan, LIU Chong-ying, ZHAO Peng, LI Jin, SHI Ya-jun

Shaanxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Foundation and New Drug Research, College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

Abstract: Objective In order to improve the disintegration delay caused by the material migration between the contents and the capsule shell of Huoxiang Zhengqi Soft Capsule (HZSC), the formulation of capsule shell was optimized and its performance was evaluated. **Methods** The mobility of iron in the capsule shell of HZSC was studied by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). On the basis of single factor experiment, taking the disintegration time and the tensile strength of the capsule shell as evaluation indexes, and the mass ratio of citric acid to aminoacetic acid, the addition amount of antioxidant, the mass ratio of glycerin to gelatin and the addition amount of PEG400 were optimized by response surface methodology. The mechanical properties of the capsule shell were analyzed by electronic universal testing machine, and the aging phenomenon of the capsule skin was analyzed by infrared spectrum. **Results** Iron migration existed in the content and shell of HZSC. When the mass ratio of citric acid to aminoacetic acid was 0.70, the amount of antioxidant was 0.027 (based on the quality of gelatin, the same below), the mass ratio of glycerin to gelatin was 0.875, the amount of PEG400 was 0.068, the disintegration time was 24.04 min. The capsule shell prepared according to the optimized formulation had better tensile strength and flexibility compared to the unoptimized capsule shell. The results of infrared absorption spectroscopy showed that the optimized capsule skin was not easy to be aged. **Conclusion** The optimized formulation of soft capsule shell can improve the disintegration delay caused by material migration.

Key words: Huoxiang Zhengqi Soft Capsule; material migration; disintegration delay; response surface analysis; capsule shell

收稿日期: 2021-11-14

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1706903);国家重点研发计划(2018YFC1706904);陕西省重点研发计划(2020SF-315);陕西省中药基础与新药研究重点实验室基金(19JS019);陕西中医药大学学科创新团队(2019-YL11);陕西省自然科学基金资助项目(2019JM-502)

作者简介:陈 艳(1994—),女,硕士研究生,研究方向为药剂学。Tel: (029)38185165 E-mail: chenyan004009@163.com

***通信作者:**李 瑾(1979—),女,博士,教授,从事药剂学研究。Tel: (029)38185165 E-mail: 2051014@sntcm.edu.cn

史亚军(1976—),男,博士,教授,从事中药药剂学研究。Tel: (029)38185165 E-mail: 2051004@sntcm.edu.cn

藿香正气系列制剂是临床夏秋季节常用中成药,有解表化湿、理气和中之功效,多用来治疗暑湿感冒、头痛昏重、脘腹胀痛、呕吐腹泻等疾病^[1-3],在今年的新冠疫情防控工作中,藿香正气系列制剂还被推荐作为新冠肺炎诊疗方案的中成药之一^[4-5]。最开始宋代医者将藿香正气制成散剂服用,称为“藿香正气散”。为了解决服用不便的缺陷,后来的医者又将藿香正气散制成了丸剂,分为蜜丸、水丸 2 种,称为藿香正气丸。但传统的丸剂服用剂量大,外出携带也不便,已经不能适应某些患者的用药需求^[6]。

近年来,随着中成药制剂技术的发展,藿香正气方也衍生了一系列现代制剂,主要包括水剂、口服液剂、片剂、胶囊等剂型,且其各有不同的特点。其中藿香正气软胶囊(Huoxiang Zhengqi Soft Capsule, HZSC)制剂具有不含酒精、纯药含量高、有效成分不易挥发及口感好等优点而备受消费者所青睐^[7-9]。但是, HZSC 的内容物为中药提取物,其出膏率大,吸水性强,且研究发现内容物与囊壳之间存在物质迁移现象^[10-13]。这些因素都可能引起软胶囊囊壳明胶分子发生缩合交联反应,从而导致 HZSC 崩解时间延长,内容物溶出速率下降及生物利用度降低等现象的发生^[14-15]。基于此,本实验着重研究了 HZSC 内容物物质迁移现象,并以崩解时间和拉伸强度为考察指标,通过对增塑剂的配比、抗氧剂的种类以及添加量等因素进行筛选,并通过响应面法实验,对 HZSC 囊壳处方进行了优化,并对其性能进行了评估,以期对 HZSC 改善产品质量提供一定的依据。

1 仪器与材料

1.1 试剂与试药

明胶(冻力 180 g Bloom), Sigma-Aldrich 公司;硫酸亚铁铵、盐酸羟胺、1,10-菲啰啉、聚乙二醇-400(PEG400),天津市科密欧化学试剂有限公司;硫酸、无水乙酸钠、1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐、磷酸二氢钾、氢氟酸、硫酸亚铁,天津市天利化学有限公司;硝酸,成都市克隆化学有限公司;铁标准溶液,国家有色金属及电子材料分析测试中心;柠檬酸,江苏强盛化工有限公司;以上试剂均为分析纯。HZSC,为神威药业集团有限公司惠赠。

1.2 仪器

德国布鲁克 T-27 型傅里叶变换红外光谱仪; S-3400N II 扫描电子显微镜(SEM),日本 Hitachi 公司; WDW 微机控制电子万能试验机,济南美特

斯测试技术有限公司。

2 方法

2.1 HZSC 内容物中铁元素含量的测定

2.1.1 铁标准溶液制备 参考文献方法^[16-19]稍加调整,精密称取硫酸亚铁铵 0.35 g 置烧杯中,加蒸馏水搅拌使溶解,缓缓加入 1.25 mL 68%硫酸搅拌均匀,移入 500 mL 量瓶中,用水洗涤烧杯并加水至刻度摇匀。精密吸取 50 mL 该溶液至 500 mL 量瓶中,蒸馏水稀释至刻度并摇匀作为铁的标准溶液。分别吸取 0.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 mL 铁标准液到具塞试管中,分别加入配制好的 100 g/L 盐酸羟胺溶液 1 mL,静置 2 min,再加入 2.0 mL 1.5 g/L 邻二氮菲溶液并摇匀,再加入 3 mol/L 醋酸钠缓冲溶液 1.0 mL,摇匀静置后,加入 1.5 mL 的离子液体,并精密称取 2.0 g 的磷酸二氢钾加入,待其溶解后,再将具塞试管放入 70 °C 的水浴下进行 30 min 超声振荡,出现分层后倒入离心管中,在转速为 3000 r/min 下离心 5 min,取上层离子液体相,利用紫外分光光度计法,在 511 nm 的波长下测定不同质量浓度标准溶液的吸光度(A)值,以铁的质量浓度为横坐标(X),A 值为纵坐标(Y),绘制标准曲线方程。

2.1.2 样品溶液制备 取“1.1”项下的 HZSC 各 1~2 粒,纵向切开,挤出囊内容物备用,精密称定内容物 1 g 于 25 mL 量瓶中,加入适量蒸馏水超声振荡 20 min,定容至刻度,在 70 °C 的水浴下,再进行 30 min 的超声振荡,精密吸取取囊内容物溶液 3.0 mL 于具塞试管中,量取 100 g/L 盐酸羟胺溶液 1 mL,其余操作同“2.1.1”项 Fe 标准溶液制备过程。测定 HZSC 内容物中铁元素的 A 值,计算出囊内容物中铁元素的含量。

2.2 HZSC 囊壳中铁元素含量的测定

2.2.1 标准溶液制备 取 1 mL 铁标准溶液,用 1%硝酸稀释并定容至 1000 mL 量瓶中,移液管分别精密量取 0、0.5、1、2、5、10 mL 配制好的标准铁溶液于 10 mL 量瓶中,并用 1%硝酸定容至刻度。利用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法依次测量不同浓度标准溶液对应的峰强。ICP-MS 工作参数:操作环境温度 15~30 °C,操作环境湿度 20%~80%,冷却水最小体积流量 5 L/min,电压 200~240 V,功率 500~1600 W,操作环境温度变化率<2 °C/h,冷却水内部压力 200~400 kPa,冷却水内部温度 15~40 °C。以质量浓度为横坐标(X),峰强为

纵坐标 (Y) 绘制标准曲线。

2.2.2 样品溶液制备 取“1.1”项下的 HZSC 剪开, 挤出内容物, 并用 95%乙醇擦干净囊壳。精密称取囊壳 0.1 g, 放于聚四氟乙烯消解内管中并精密称定其质量, 向其中加入 68%硝酸 5 mL, 再放置于 120 °C 的恒温数显电热板上预消解 15 min, 取下放至室温, 再吸取 68%硝酸 2 mL 和氢氟酸 8 滴加入消解罐中, 放于不锈钢高压消解罐外套中并拧紧外罐, 于 120 °C 烘箱消解 2 h, 完成后取出, 待室温后取出聚四氟乙烯消解罐放在 150 °C 电热板至溶液挥发至 1~2 mL, 再将其放至室温, 将消解液转移至 100 mL 量瓶中, 最后用 1%硝酸少量多次洗涤消解罐, 洗涤液并入容量瓶中并定容至刻度, 摇匀, 用 0.22 μm 的微孔水系滤膜滤过后即得, 同时制备空白溶液。利用 ICP-MS 法测定 HZSC 囊壳中铁元素的含量。

2.3 HZSC 囊壳的制备及崩解时间测定

将甘油与明胶分散于一定量的含有铁离子 (浓度 1 mmol/L) 的水中, 添加一定量的抗氧化剂和 PEG400, 50 °C 下搅拌 45 min 后保温 2 h, 趁热倒在玻璃板上, 切割成规格为 2 cm×2 cm 的正方形, 50 °C 干燥 4 h 后, 作为样品备用^[20]。按照《中国药典》2020 年版二部中关于崩解时限的检测方法, 选取制备好的样品胶片分别放入崩解仪中^[21-23], 观察样品完全崩解所需要的时间, 即崩解残余物完全通过筛网所需要的时间。

再根据优化所得的处方, 在不含铁离子的去离子水中制备一批胶壳样品, 作为对照品溶液。

2.4 单因素实验考察影响 HZSC 囊壳崩解时间的主要因素

2.4.1 枸橼酸与氨基乙酸质量比对囊壳崩解时间的影响 固定甘油与明胶质量比为 0.8:1, PEG400 添加量为 0.05% (以明胶质量计, 下同), 抗氧化剂的添加量为 0.03%, 调整枸橼酸和氨基乙酸质量比, 制成胶片, 将胶片干燥至水分为 10%放进成品铝塑包装里, 密封。再将密封胶片放进 40 °C、湿度 75% 的恒温恒湿干燥箱中 60 d, 将胶片取出后控制水分在 10%, 测定其崩解时间。

2.4.2 抗氧化剂添加量对囊壳崩解时间的影响 固定甘油与明胶质量比为 0.8:1, PEG400 添加量为 0.05%, 枸橼酸和氨基乙酸质量比为 0.75:1, 调整抗氧化剂的添加量, 制成胶片。再同“2.4.1”项处理方法, 测定其崩解时间。

2.4.3 甘油与明胶质量比对囊壳崩解时间的影响 固定 PEG400 添加量为 0.05%, 抗氧化剂的添加量 0.03%, 调整甘油与明胶质量比, 制成胶片。再同“2.4.1”项处理方法, 测定其崩解时间。

2.4.4 PEG400 添加量对囊壳崩解时间的影响 固定甘油与明胶质量比为 0.8:1, 抗氧化剂的添加量 0.03%, 调整 PEG400 添加量, 制成胶片。再同“2.4.1”项处理方法, 测定其崩解时间。

2.5 响应面法优化 HZSC 囊壳的配方

对上述单因素实验的结果进行分析, 选择枸橼酸和氨基乙酸质量比 (A)、抗氧化剂的添加量 (B)、甘油和明胶质量比 (C) 及 PEG400 添加量 (D) 这 4 个因素进行响应面优化实验^[24-25], 如表 1 所示。

表 1 实验因素和水平

Table 1 Experimental factors and levels

因素	水平			因素	水平		
	-1	0	+1		-1	0	+1
A	0.625	0.75	0.875	C	0.700	0.80	0.900
B	0.025	0.03	0.035	D	0.050	0.06	0.070

2.6 HZSC 囊壳抗拉强度测定

利用电子万能试验机测定囊壳的抗拉强度和柔韧性^[24], 将囊壳裁成大小为 60 mm×20 mm 的长条。然后使用电子万能试验机以 100 mm/min 的测试速度分析样品。使用断裂拉伸强度评价囊壳的抗拉强度。使用断裂拉伸强度评价囊壳的抗拉强度, 使用杨氏模量评价柔韧性, 杨氏模量表示弹性范围内应力与应变的比例, 其计算公式如下。

$$TS = F/S$$

$$E = TS/(\Delta L/L)$$

TS (tensile stress) 为试样单位面积上所受到的力, F 为试样所受拉力, S 为试样的初始横截面积, E 为杨氏模量, L 为试样原始标线间距离, ΔL 为试样断裂时至标线间距离

2.7 红外表征

2.7.1 样品制备 采用德国布鲁克 T-27 型傅里叶变换红外光谱仪, 利用 ATR 附件直接扫描空气背景。选择不同时间点的已处理的胶壳直接放入样品架进行红外测定。

2.7.2 样品测定及图谱处理 实验室测定温度范围为 23~28 °C, 湿度范围为 40%~50%; 设定红外光度计扫描次数 16 次, 分辨率为 4 cm⁻¹, 将供试片在设定好参数的红外光度计上于 4000~600 cm⁻¹ 范围内进行扫描测定, 扫描实时扣除 H₂O 和 CO₂ 干

扰。得到各个样品的红外光谱图, 将其谱图平行进行基线校正, 平滑等处理, 保存处理后的谱图即可。

3 结果

3.1 HZSC 中铁迁移现象研究

按照“2.1”和“2.2”项所述的方法, 得到内容物标准曲线方程为 $y=0.2175x-0.0316$, r 值为 0.9993, 囊壳标准曲线方程为 $y=141.95x+8593.3$, r 值为 0.9994, 同时得出不同批次 HZSC 中铁元素含量的变化情况, 结果如图 1 所示。可知, 随着储存时间的延长, HZSC 内容物中铁元素在不断下降, 与此同时囊壳中铁含量在不断增加, 这说明铁元素出现了明显的由内容物向囊壳迁移的现象。

3.2 单因素实验考察结果

3.2.1 抗氧化剂对崩解时间的影响 由图 2 可知, 当枸橼酸和氨基乙酸的质量比为 0.75:1 时, 样品的崩解时间最短。

3.2.2 抗氧化剂添加量对崩解时间的影响 由图 3 可知, 当抗氧化剂的添加量为 0.03% 时, 样品的崩解时

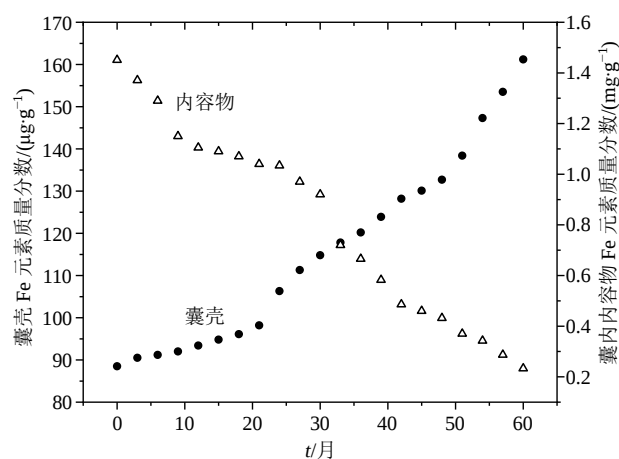


图 1 HZSC 中铁元素含量随时间变化对比

Fig. 1 Comparison of iron content in HZSC with time

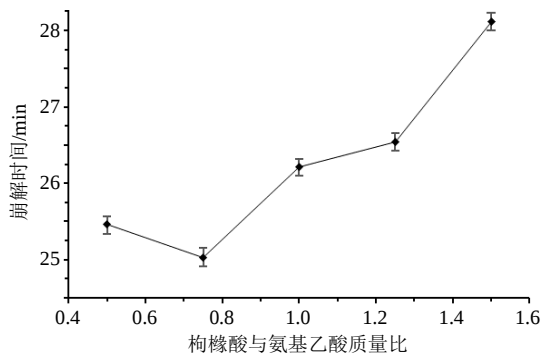


图 2 枸橼酸与氨基乙酸质量比对崩解时间的影响

Fig. 2 Effect of mass ratio of citric acid and aminoacetic acid on disintegration time

间最短。

3.2.3 甘油与明胶质量比对崩解时间的影响 由图 4 可知, 当甘油与明胶的质量比为 0.8:1 时, 样品的崩解时间最短。

3.2.4 PEG400 添加量对崩解时间的影响 由图 5 可知, 当 PEG400 添加量为 0.06 时, 样品的崩解时间最短。

3.3 处方优化

3.3.1 响应面优化结果 得到的实验结果见表 2。

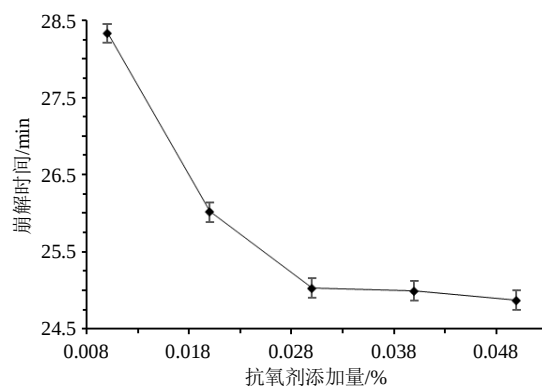


图 3 抗氧化剂添加量对崩解时间的影响

Fig. 3 Effect of antioxidant addition on disintegration time

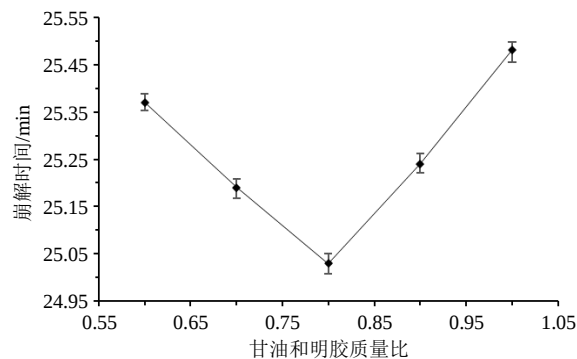


图 4 甘油与明胶质量比对崩解时间的影响

Fig. 4 Effect of mass ratio of glycerin and gelatin on disintegration time

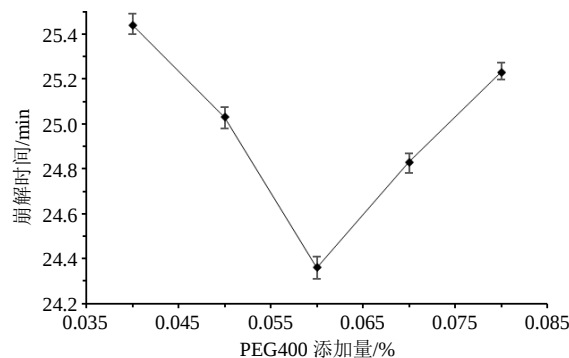


图 5 PEG400 添加量对崩解时间的影响

Fig. 5 Effects of PEG400 addition on disintegration time

表 2 Box-Behnken 设计方案及响应值
Table 2 Box-Behnken design and response value

实验号	A	B/%	C	D/%	崩解时间/min	实验号	A	B/%	C	D/%	崩解时间/min
1	0.750 (0)	0.030 (0)	0.80 (0)	0.06 (0)	24.21	15	0.625 (-1)	0.025 (-1)	0.70 (-1)	0.07 (+1)	26.35
2	0.750 (0)	0.030 (0)	0.80 (0)	0.06 (0)	24.30	16	0.750 (0)	0.030 (0)	0.70 (-1)	0.06 (0)	25.62
3	0.750 (0)	0.030 (0)	0.80 (0)	0.06 (0)	24.25	17	0.625 (-1)	0.030 (0)	0.90 (+1)	0.06 (0)	26.92
4	0.625 (-1)	0.030 (0)	0.80 (0)	0.05 (-1)	27.87	18	0.750 (0)	0.025 (-1)	0.70 (-1)	0.06 (0)	27.40
5	0.750 (0)	0.030 (0)	0.90 (+1)	0.05 (-1)	25.06	19	0.750 (0)	0.035 (+1)	0.80 (0)	0.05 (-1)	24.89
6	0.750 (0)	0.035 (+1)	0.90 (+1)	0.06 (0)	25.51	20	0.875 (+1)	0.030 (0)	0.80 (0)	0.05 (-1)	27.08
7	0.625 (-1)	0.025 (-1)	0.80 (0)	0.06 (0)	29.27	21	0.875 (+1)	0.030 (0)	0.70 (-1)	0.06 (0)	26.50
8	0.625 (-1)	0.030 (0)	0.70 (-1)	0.06 (0)	29.75	22	0.625 (-1)	0.035 (+1)	0.80 (0)	0.06 (0)	29.56
9	0.875 (+1)	0.035 (+1)	0.80 (0)	0.06 (0)	26.01	23	0.750 (0)	0.035 (+1)	0.70 (-1)	0.06 (0)	24.99
10	0.875 (+1)	0.030 (0)	0.80 (0)	0.07 (+1)	25.41	24	0.750 (0)	0.030 (0)	0.70 (-1)	0.05 (-1)	27.82
11	0.750 (0)	0.025 (-1)	0.80 (0)	0.07 (+1)	26.61	25	0.750 (0)	0.025 (-1)	0.80 (0)	0.06 (0)	26.38
12	0.625 (-1)	0.030 (0)	0.80 (0)	0.07 (+1)	28.20	26	0.750 (0)	0.035 (+1)	0.80 (0)	0.07 (+1)	25.06
13	0.875 (+1)	0.030 (0)	0.90 (+1)	0.06 (0)	27.49	27	0.750 (0)	0.025 (-1)	0.80 (0)	0.05 (-1)	26.73
14	0.750 (0)	0.030 (0)	0.90 (+1)	0.07 (+1)	25.27						

3.3.2 方差分析和回归方程 根据响应面优化方案实验结果做出的方差分析结果见表 3 所示。由分析结果可知,通过 Design-Expert v7.1.3 软件拟合得到的模型显著水平远远小于 0.05 ($P=0.000\ 1$),得到的响应面模型高度显著,失拟误差是不显著 ($P=0.059\ 2$),可知未知因素对于试验结果影响很小,预测模型的 $R^2=0.979\ 6$,变异系数 $CV=1.28\%<5\%$,校正系数 $R_{adj}^2=0.932\ 2$,由此可知预测的模型能够用于预测实验结果。

从表 3 方差分析结果可知,枸橼酸和氨基乙酸质量比、抗氧剂的添加量及 PEG400 添加量对胶壳

崩解时间的影响显著;枸橼酸和氨基乙酸质量比与甘油与明胶质量比之间的交互影响对胶壳崩解时间的影响显著。

通过 Design-Expert v7.1.3 软件拟合得到的回归方程为 $Y=24.34-0.93\ A-0.77\ B-0.38\ C-0.27\ D-0.54\ AB+0.95\ AC-0.50\ AD+0.15\ BC+0.072\ BD+0.59\ CD+2.48\ A^2+1.14\ B^2+0.95\ C^2+0.45\ D^2$ 。

通过 Box-Behnken 实验得到的多元回归模型所做的响应曲面图如图 6 所示,响应面图能够直观地反映各因素之间的交互关系,曲面越陡峭,说明该

表 3 方差分析
Table 3 Analysis of variance

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	65.271	14	4.456	12.151	<0.000 1	CD	1.396	1	1.396	3.808	0.074 9
A	10.453	1	10.451	28.555	0.000 2	A ²	32.785	1	32.784	89.542	<0.000 1
B	7.055	1	7.057	19.276	0.000 9	B ²	6.953	1	6.958	18.991	0.000 9
C	1.731	1	1.730	4.716	0.050 7	C ²	4.828	1	4.827	13.169	0.003 5
D	0.870	1	0.875	2.377	0.149 3	D ²	1.065	1	1.061	2.897	0.114 9
AB	1.177	1	1.178	3.193	0.099 6	残差	4.391	12	0.374		
AC	3.656	1	3.654	9.965	0.008 3	失拟误差	4.357	10	0.436	19.145	0.059 2
AD	1.008	1	1.003	2.731	0.124 3	纯误差	0.044	2	0.022		
BC	0.087	1	0.087	0.245	0.634 7	总和	66.660	26			
BD	0.021	1	0.021	0.057	0.814 7						

$P<0.05$ 为显著, $P<0.01$ 为极显著

$P<0.05$ was significant, $P<0.01$ was extremely significant

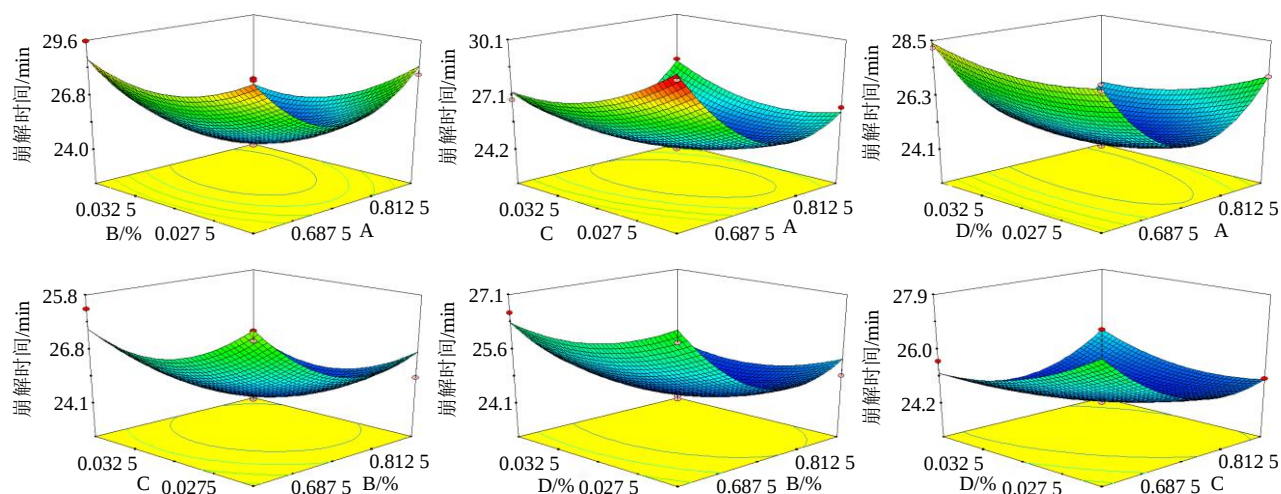


图 6 枸橼酸与氨基乙酸质量比 (A)、抗氧化剂添加量 (B)、甘油与明胶质量比 (C) 和 PEG400 添加量 (D) 对崩解时间的影响
Fig. 6 Effect of mass ratio of citric acid to aminoacetic acid (A), amount of antioxidant (B), mass ratio of glycerin to gelatin (C), amount of PEG400 (D) on disintegration time

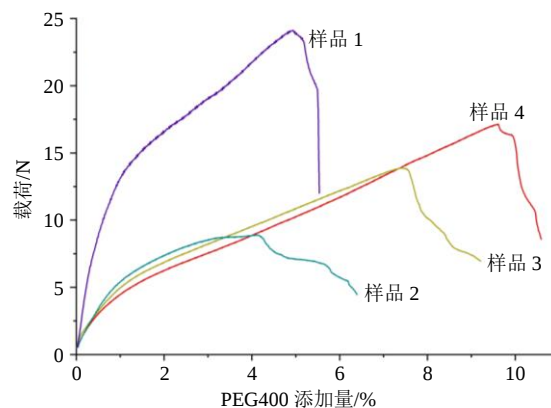
因素对响应值的影响越显著,从图中的等高线密集程度可看出对产率的影响,越密集说明影响越显著,越稀疏表明影响越小。

从图 6 分析可知,枸橼酸和氨基乙酸质量比所对应的曲面最陡峭,甘油与明胶质量比所对应的曲面相对平滑,表明枸橼酸和氨基乙酸质量比对胶壳崩解时间的影响最显著,甘油与明胶质量比的影响最小。根据回归模型预测的胶壳最优处方是:枸橼酸和氨基乙酸质量比为 0.697,抗氧化剂添加量 0.027,甘油与明胶质量比为 0.872,PEG400 添加量为 0.068%,预测优化后的胶壳崩解时间为 23.98 min;根据实验的可操作性,将预测所得的处方进行调整,即枸橼酸和氨基乙酸质量比为 0.70,抗氧化剂添加量 0.027%,甘油与明胶质量比为 0.875,PEG400 添加量为 0.068%。按此处方条件,再按照“2.3”项下样品制备方法制得 3 批胶壳样品,分别测定其崩解时间为 24.05、24.01、24.08 min,平均崩解时间为 24.04 min,所得结果与模型方程预测的崩解时间基本一致。

根据优化处方,按照“2.3”项对照品的制备方法制得了一批胶壳,同等条件下,进行崩解时间测定,发现其崩解时间为 23.97 min,与含铁的胶壳崩解时间相差不大,说明通过本优化处方得到的胶壳可有效地抑制了铁迁移所引起的囊壳老化现象。

3.3.3 抗拉强度测定结果 为了试验本优化处方胶壳的性能,本实验制备了 4 种样品,样品 1-普通胶壳(含铁)、样品 2-普通胶壳、样品 3-优化胶壳(含铁)、样品 4-优化胶壳,在同等条件下对上述样

品进行加速老化试验,利用电子万能试验机测定了上述样品的抗拉强度和柔韧性。实验结果见图 7。



样品 1-普通胶壳(含铁) 样品 2-普通胶壳 样品 3-优化胶壳(含铁) 样品 4-优化胶壳
sample 1-ordinary capsule shell (containing iron) sample 2-common capsule shell sample 3-optimized capsule skin (containing iron) sample 4-optimized capsule shell

图 7 样品抗拉强度

Fig. 7 Tensile strength of samples

生产软胶囊时,如果囊壳的抗拉强度较低,囊壳在制作过程中容易分裂,并且难以成型。当抗拉强度过高且柔韧性较差时,囊壳容易断裂。材料就越容易发生形变,柔韧性越高。由图 7 可知,在相同条件下,胶壳样品 1 和 2 柔韧度较差,拉伸位移在 5 mm 时即发生了断裂,且胶壳非常硬,尤其样品 1,其抗拉载荷大于 23 N。而经过本实验优化处方制备的胶壳 3 和 4,拉伸位移在 8 mm 以上,其抗拉载荷约为 15 N,呈现出了较好的抗拉强度和柔韧性,从而证实了通过响应面优化法得到囊壳配

方的优越性。

3.3.4 红外分析结果 为了检测本优化处方的抗老化性能,用红外对所制备的胶壳进行了结构表征,结果如图 8 所示。

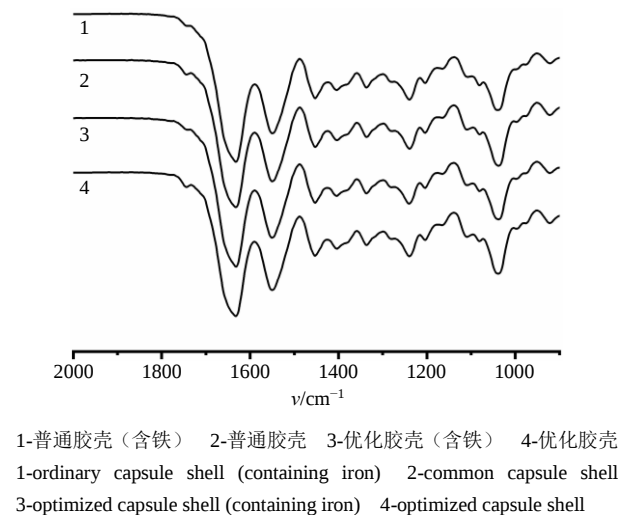


图 8 红外图谱

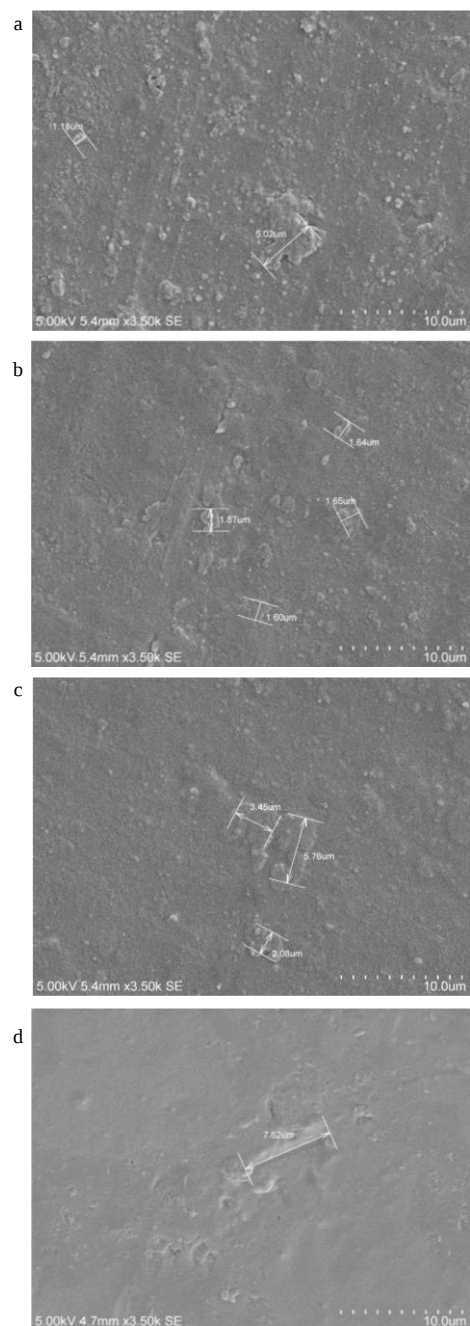
Fig. 8 Infrared spectrum

由图 8 可知,不同条件制备所得的胶壳发生老化的过程具有显著差别,特别是含铁的普通胶壳样品 1 红外图谱中有 1 个明显的吸收峰 1744.25 cm^{-1} ,该吸收峰位于醛基峰的特征峰($1690\sim 1800\text{ cm}^{-1}$)处,这说明铁元素的存在会促进醛基的生成,从而加快了胶壳的老化,造成了崩解迟缓现象的发生。这可能是中药软胶囊内容物中的铁以二价铁离子的形式存在于中药软胶囊中,二价铁离子会随水迁移至囊壳中,经过芬顿化学反应变为三价铁离子,并且生成羟基自由基,三价铁离子一部分与羟基生成络合物,另一部分继续参与芬顿反应,生成羟基自由基,羟基自由基因为有着强氧化性,会和明胶中氨基酸的手性碳原子和氨基发生反应,使明胶交联,造成了软胶囊的崩解迟缓。相同条件下的样品 2 也有较明显的吸收峰存在;而按照本优化处方设计得到的胶壳则没有明显的醛基吸收峰的存在,这说明本优化处方可有效抑制胶壳的老化。

3.3.5 SEM 分析结果 从图 9 可以看出样品 1 和 2 的表面是不均匀的,有很多不同大小的粒子和腐蚀坑,而样品的表面 3 和 4 是相对平坦的,这表明,铁离子可以加速胶囊囊壳的老化,而通过该优化方案得到的胶壳具有更好的抗老化性能。

4 讨论

软胶囊具有可以掩盖内容物不良气味、刺激性



a-普通胶壳(含铁) b-普通胶壳 c-优化过的胶壳(含铁)
d-优化胶壳

a-ordinary capsule shell (containing iron) b-common capsule shell
c-optimized capsule shell (containing iron)
d-optimized capsule shell

图 9 SEM 照片

Fig. 9 SEM image

小、服用方便以及生物利用度高等特点,而被广泛应用现代制药行业中。但研究发现中药软胶囊在有效期内出现的囊壳硬化,崩解迟缓,渗漏等现象^[26],极大地影响了软胶囊制剂在中药中的应用,如何解决这些问题,是当前中药制剂研究的热点课题之一。

有研究表明,软胶囊崩解迟缓现象主要是由于囊壳中低分子醛类物质及明胶自身氧化,使明胶中氨基酸侧链基团之间产生交联,成分明胶产生交联反应引起老化,从而使胶囊壳的溶解性质改变所致。软胶囊中的物质迁移,即囊壳成份、内容物等通过明胶骨架间隙发生的相互迁移现象^[27]。这是导致软胶囊囊壳硬化,崩解迟缓,渗漏等现象发生的重要因素之一。中药软胶囊内容物成分复杂,含有多种金属元素,某些金属元素(如铁,铜等)的存在会促进醛基的生成,从而加快胶壳的老化,造成崩解迟缓现象的发生。

本实验以 HZSC 为研究对象,研究发现其处方中生半夏铁含量较高,通过对其囊壳及内容物中铁元素在 2014—2019 年的分布变化情况的实验,发现了铁元素存在由内容物向囊壳迁移的现象,通过红外等分析手段证实了铁元素的迁移是导致 HZSC 囊壳老化的重要因素。这是因为铁离子与明胶中的氨基酸反应^[28-29]后生成的羟基自由基氧化了氨基,导致明胶老化,因此选择合适的抗氧化剂来阻止因铁离子的迁移而引起的氧化反应至关重要。常用的抗氧化剂中枸橼酸是拮抗明胶和辅料中的过氧化物,其本身又可用来调节囊壳酸度,具有双重抑制明胶交联的作用;而氨基乙酸可以消除外界引入的醛基,且具有消醛率高、使用量少、水溶性好和无毒等优点,将枸橼酸和氨基乙酸同时应用,可起到协同囊壳抗氧化的作用^[14]。基于此,本研究设计了新的囊壳处方,并通过单因素实验和响应面优化实验对囊壳胶壳的制备工艺进行了优化。最终得到的优化条件:枸橼酸和氨基乙酸质量比为 0.75,抗氧化剂添加量 0.03%,甘油与明胶质量比为 0.80,PEG400 添加量为 0.068%。在该条件下,得到的样品表现出了较好的拉伸强度和柔韧性,可有效避免胶囊壳吸湿、漏油、机械强度差等缺点。

本优化处方得到的胶壳抗老化能力较好,能有效地解决因为内容物铁迁移带来的胶壳老化问题。中药软胶囊内容物处方中多含有半夏、牛膝、决明子等富含铁元素的药材^[30-32],因为铁的迁移而导致的软胶囊稳定性问题突出。而本研究优化的抗氧化剂可以阻止铁离子迁移后与囊壳发生的氧化反应,为中药软胶囊改善产品质量提供了的技术参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知

2015 版中药成方制剂卷 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 1729.

[2] 王琦, 曾志坚, 林伟斌. 藿香正气系列制剂组方、制法及剂型分析 [J]. 中国药业, 2010, 19(20): 76-77.

[3] 瓮勃, 韩卫平. 藿香正气散(水、胶囊)临床研究进展 [J]. 中草药, 2002, 33(6): 574-576.

[4] 邓燕君, 刘博文, 贺桢翔等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1113-1122.

[5] 赵丹, 吴悠, 王明慧, 等. 藿香正气散治疗新型冠状病毒肺炎以消化道为首发症状患者的探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(3): 585-588.

[6] 章津铭, 傅超美, 游宇, 等. 藿香正气系列制剂研究与开发的思考 [J]. 中药与临床, 2011, 2(1): 24-27.

[7] 翟丽梅, 龙海明, 张晓辉. 藿香正气软胶囊对功能性消化不良的疗效观察 [J]. 临床军医杂志, 2007, 35(1): 152-153.

[8] 鲁合军. 藿香正气类药物简介 [J]. 中国民间疗法, 2007, 15(7): 60-61.

[9] 徐芳, 高林善. 藿香正气软胶囊临床及药理研究综述 [J]. 中国执业药师, 2006(5): 36-39.

[10] 郑雅楠. 中药软胶囊及抗囊壳老化研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(4): 289-292.

[11] 黄敏, 张钧寿, 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.

[12] Benza H I, Munyendo W L L. A review of progress and challenges in soft gelatin capsules formulations for oral administration [J]. Int J Pharm Sci Rev Res, 2011, 10(1): 20-24.

[13] 李瑾, 李盼, 王露, 等. 中药软胶囊渗漏与胶皮处方筛选研究进展 [J]. 陕西中医学院学报, 2014, 37(5): 93-95.

[14] 杨霏霏, 马晋隆, 倪睿, 等. 软胶囊胶皮交联的预防措施和评价方法的研究进 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(3): 442-448.

[15] 马旭, 刘建平, 翁麟骧, 等. 软胶囊崩解迟缓现象影响因素研究 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(5): 414-418.

[16] 黎志芳, 杨颖, 赵雪梅. 力蜚能胶囊中铁含量的比色法测定 [J]. 广东微量元素科学, 2000, 7(5): 71-72.

[17] 秦瑜丽. 分光光度法测定铁质叶酸片中铁元素的含量 [J]. 食品与机械, 2013, 29(1): 99-101.

[18] 李国强, 杨建君, 何家洪, 等. 分光光度法测定铁(III)的研究进展 [J]. 冶金分析, 2014, 34(1): 34-44.

[19] 陈新, 离子液体—光度法测定生姜中微量铁 [J]. 南京晓庄学院学报, 2015, 31(6): 51-53.

[20] 孙倩楠, 赵娜, 刘明菲, 等. 星点设计-效应面法优选

- 软胶囊囊壳抗老化处方 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(9): 712-718.
- [21] 赵翡翠, 张成新, 高晓黎, 等. 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.
- [22] 罗锦杰, 林华庆, 陈 琼, 等. 植物软胶囊的处方优化及加速稳定性考察 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(2): 215-220.
- [23] 陈 静, 田瑞杰, 高晓黎. 软胶囊产品的质量考察指标—明胶交联程度的评价方法研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30(8): 794-797.
- [24] 李 佳, 陈皓玉, 张文慧, 等. 响应面法优化植物软胶囊囊皮制备工艺 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(11): 894-899.
- [25] 甘 帅, 章津铭, 江茂源, 等. 基于响应面法优选美洲大蠊口腔原位温敏凝胶的制备研究 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2134-2140.
- [26] 张 恒, 屈云莲, 王乙鸿, 等. 中药软胶囊的应用及其稳定性研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(10): 1403-1406.
- [27] 张 淼, 梅 梅, 李 煜, 等. 明胶胶囊的交联现象及其在体外溶出试验中的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(2): 302-305.
- [28] Kim J Y, Ryu S B, Park K D. Preparation and characterization of dual-crosslinked gelatin hydrogel via dopa-Fe³⁺ complexation and Fenton reaction [J]. *J Ind Eng Chem*, 2018, 58: 105-112.
- [29] Duconseille A, Traikia M, Lagrée M. The impact of processing and aging on the oxidative potential, molecular structure and dissolution of gelatin [J]. *Food Hydrocolloids*, 2016, 66: 246-258.
- [30] 杨玉琴, 张丽艳, 高言明. 半夏及不同炮制品中微量元素分析 [J]. 微量元素与健康研究, 2002(2): 33.
- [31] 李荣宇. 5 种中草药中铁含量的测定与分析 [J]. 中国保健营养, 2012, 22(7): 2191-2192.
- [32] 江明航, 方 静, 凌培培, 等. 三种中草药中铜铁微量元素含量的测定 [J]. 科学与财富, 2016, 8(4): 608.

[责任编辑 郑礼胜]