

- [13] Ueda M, Ando Y, Haraoka K, et al. Aging and transthyretin-related amyloidosis: pathologic examinations in pulmonary amyloidosis[J]. *Amyloid*, 2006,13(1):24
- [14] Liu J P, Wang Q Y, Zheng F, et al. Effect of MPO/H2O2/NO- system on nitric oxide-mediated modification of TTR amyloid and serum TTR in FAP ATTR Val30Met patients[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2):2368
- [15] Sun X G, Ueda M, Yamashita T, et al. Lipid droplets are present in amyloid deposits in familial amyloidotic polyneuropathy and dialysis related amyloidosis[J]. *Amyloid*, 2006,13(1):20
- [16] Harrison H H, Gordon E D, Nichols W C, et al. Biochemical and clinical characterization of prealbuminCHICAGO: an apparently benign variant of serum prealbumin (transthyretin) discovered with high-resolution two-dimensional electrophoresis[J]. *Am J Med Genet*, 1991,39(4):442
- [17] 方钱, 蔡秀军, 王卫军, 等. 串联飞行时间质谱分析良性胆管瘢痕成纤维细胞差异蛋白表达[J]. *中华实验外科杂志*, 2016(7): 1777
- [18] Yang J, Liu P, Tian M, et al. Proteomic identification of angiotensin by ProteomeLab PF-2D and correlation with clinical outcome in human clear cell renal cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2013,42(6):2078
- [19] Skalnikova H, Rehulka P, Chmelik J, et al. Relative quantitation of proteins fractionated by the ProteomeLab PF 2D system using isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ)[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2007,389(5):1639

(2018-06-04 收稿)

文章编号 1006-8147(2019)01-0014-04

论 著

## 糖肾康胶囊成型辅料的选择与工艺研究

黄 涛

(天津市儿童医院药剂科, 天津 300134)

**摘要** 目的:优选糖肾康胶囊的最佳辅料与制剂成型工艺。方法:在胶囊成型工艺中以颗粒的成型率、细粉率和吸湿性为指标,分别对辅料的种类、配比和润湿剂进行考察,确定生产工艺参数。结果:经考察确定以微晶纤维素与乳糖(1:1)为辅料,以90%乙醇为润湿剂,按照确定的工艺制备颗粒3批并作评价。颗粒的成型率可达到80%以上,细粉率小于12%,颗粒脆碎度小于5%;颗粒水分测定结果为颗粒含水量小于5%;颗粒流动性考察结果为休止角在30°左右,表明所制颗粒的流动性好;颗粒临界相对湿度(CRH)约为64%。结论:本品所选辅料合理,成型制备工艺可行,可为工业化生产提供依据。

**关键词** 糖肾康胶囊;成型工艺;休止角;吸湿率

**中图分类号** R94

**文献标志码** A

糖肾康胶囊处方来源于临床经验方,由淫羊藿、黄连、黄芪、知母、益母草和丹参等七味药材组成,用于治疗糖尿病肾病,疗效显著<sup>[1]</sup>。原有糖肾康干燥浸膏粉吸湿性大,流动性差,难以满足生产的要求,宜制粒后再装胶囊。文章以成型率、细粉率和吸湿百分率为指标,筛选不同的辅料及配比,并进一步对制粒后的颗粒的成型率、细粉率、颗粒硬度、流动性和临界相对湿度进行评价<sup>[2-4]</sup>。

### 1 材料与方法

1.1 仪器与材料 AB204-N 电子天平(万分之一, Mettler-Toledo);YK-160 摇摆制粒机(常州爱斯特干燥设备有限公司);101-A 型数显式电热恒温烘箱(上海阳光仪器有限公司);SH-01N(C)恒温恒湿试验箱(重庆市永生实验仪器厂);药典筛(浙江上虞市五星冲压筛具厂)。糖肾康干燥浸膏粉(自制)批号:20180325;各辅料均符合药用标准;其它试剂

作者简介 黄涛(1985-),男,主管药师,硕士,研究方向:医院药学; E-mail:383577668@qq.com。

均为化学纯。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 评价指标

1.2.1.1 颗粒的成型率和细粉率测定:取样品颗粒30g,称定重量,依次通过20目筛、50目筛及65目筛。过筛时,将筛保持水平状态,左右往返轻轻筛动5min。以能通过20目筛,但不能通过50目筛的颗粒为合格颗粒;以能通过65目筛的粉末为细粉。分别精密称定合格颗粒和细粉重量,按公式1和公式2计算成型率(%)和细粉率(%)。

$$\text{成型率}(\%) = \frac{\text{合格颗粒重量}}{\text{处方样品重量}} \times 100\% \quad (\text{公式1})$$

$$\text{细粉率}(\%) = \frac{\text{细粉重量}}{\text{处方样品重量}} \times 100\% \quad (\text{公式2})$$

1.2.1.2 颗粒的吸湿百分率测定:预先将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器在室温放置24h,使其达到平衡,此时干燥器内的相对湿度为75%。在已干燥恒重的称量瓶底部放入约1g的样品,精

密称定,轻摇使其分布均匀,置上述玻璃干燥器内(称量瓶盖打开),于25℃恒温培养箱保存,分别于4、8、12、24、36、48和72h定时称重,按公式3分别计算不同时间的吸湿百分率(%)。

$$\text{吸湿百分率}(\%) = \frac{\text{吸湿后颗粒重量} - \text{吸湿前颗粒重量}}{\text{吸湿前颗粒重量}} \times 100\% \quad (\text{公式3})$$

1.2.1.3 颗粒的脆碎度测定:取样品合格颗粒5g,置脆碎度仪中,旋转5min,取出颗粒,过50目筛,称量合格颗粒的重量,按公式4计算颗粒的脆碎度。

$$\text{脆碎度}(\%) = \frac{\text{测定前合格颗粒重量} - \text{测定后合格颗粒重量}}{\text{测定前合格颗粒重量}} \times 100\% \quad (\text{公式4})$$

1.2.2 制剂处方主药与辅料配比的确定 主药由过80目筛的黄连及水提醇浸膏粉混合而成。黄连药材的日服剂量为8g,以出膏率为20%计,则浸膏粉的日服剂量约为1.6g;淫羊藿、益母草、丹参等六味药材的日服剂量为32g,以出膏率为10%计,则浸膏粉的日服剂量约为3.2g。故主药日服剂量约为4.8g。拟按1日3次,每次1.6g计算,则每日服用4.8g。由于胶囊载药量有限,为减少胶囊剂服用粒数,同时考虑到方便制粒的需要,参考文献并结合实际,确定主药与辅料的配比为1:1<sup>[2-3,5]</sup>。

1.2.3 单一辅料的筛选 按表1取规定量研细过80目筛的主药与辅料,混匀,加入适量的90%乙醇制软材,置摇摆制粒机中,过40目筛制粒,所得颗粒在40℃烘干,加入适当比例的润滑剂,混匀,过20目标标准筛整粒,即得。依次测定成型率、细粉率和吸湿百分率,并以时间为横坐标,吸湿百分率为纵坐标,绘制时间吸湿曲线。

表1 单一辅料与主药处方

处方号	主药/g	淀粉/g	糊精/g	乳糖/g	微晶纤维素/g
1	60				
2	30	30			
3	30		30		
4	30			30	
5	30				30

1.2.4 混合辅料配比的筛选 按表2取规定量研细过80目筛的主药与辅料,混匀,加入适量的90%乙醇制软材,置摇摆制粒机中,过40目筛制粒,所得颗粒在40℃烘干,加入适当比例的润滑剂,混匀,过20目标标准筛整粒,即得。依次测定成型率、细粉率和吸湿百分率,并以时间为横坐标,吸湿百分率

为纵坐标,绘制时间吸湿曲线。

表2 混合辅料与主药处方

处方号	主药/g	微晶纤维素/g	乳糖/g
1	30	22.5	7.5
2	30	18	12
3	30	15	15
4	30	12	18
5	30	7.5	22.5

1.2.5 润湿剂的考察 将浸膏粉与辅料按比例混匀,分别喷入70%乙醇、80%乙醇、90%乙醇制软材,结果以70%乙醇、80%乙醇为润湿剂所制得的软材易结块,过筛困难,易粘筛网,以90%乙醇为润湿剂所制得的软材较好,过筛容易,颗粒成型性好,因此选择90%乙醇为润湿剂,制得颗粒<sup>[5]</sup>。

1.2.6 颗粒的制备 将浸膏粉与辅料按比例混匀,加入90%乙醇制软材,用量为10%(10mL/100g药粉),置摇摆制粒机中,过40目筛制粒,所得颗粒在40℃烘干,加入适当比例的润滑剂,混匀,过20目标标准筛整粒,即得。

1.2.7 颗粒临界相对湿度(CRH)的测定 取按前法制备好的颗粒1.0g,干燥至恒重后,平铺于已恒重的称量瓶底部,精密称量后分别置于分别盛有7种不同浓度的硫酸或不同盐的过饱和盐溶液的干燥器内(称量瓶盖打开),于25℃恒温培养箱保存7d后称重,计算吸湿百分率(%)<sup>[6]</sup>。

## 2 结果

2.1 单一辅料筛选结果 按1.2.3项下方法对单一辅料进行筛选,见表3和图1。

表3 单一辅料颗粒的成型率和细粉率结果

处方	成型率/%	细粉率/%
1	33.4	41.4
2	48.7	39.3
3	51.8	43.1
4	57.6	37.1
5	49.7	45.4

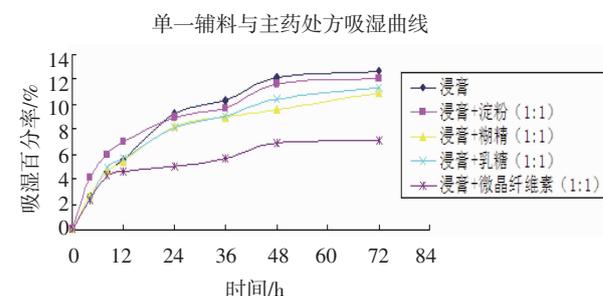


图1 单一辅料颗粒吸湿百分率图

从以上结果可以看出,吸湿百分率最小的是微晶纤维素的处方,但微晶纤维素的成型率低且细粉率高,不宜单独使用。而乳糖的成型率较高,细粉率也较低,且吸湿百分率也略小于其它的处方,乳糖还具有矫味的作用,可以改善该颗粒的苦味。因此,选择微晶纤维素与乳糖不同比例配伍,以筛选制剂处方<sup>[7-8]</sup>。

2.2 混合辅料配比筛选结果 按 1.2.4 项下方法对混合辅料配比进行筛选,见表 4 和图 2。

表 4 混合辅料颗粒的成型率和细粉率结果

处方	成型率/%	细粉率/%
1	61.7	26.7
2	70.2	20.5
3	81.6	11.5
4	82.1	12.2
5	83.8	11.1

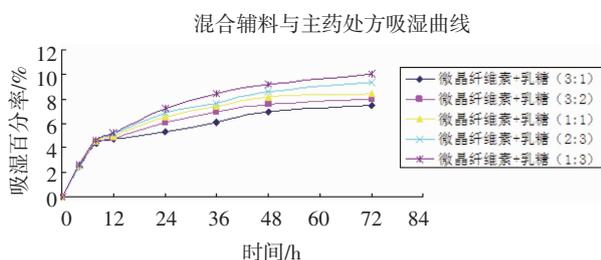


图 2 混合辅料与主药吸湿曲线图

从混合辅料的不同配比结果看,微晶纤维素与乳糖配伍后,成型性较好改善。吸湿性考察结果表明,微晶纤维素与乳糖比例为 1:3 与 2:3 时吸湿性较高,其余混合辅料配比吸湿程度较接近。微晶纤维素与乳糖比例为 1:1 时的成型率、细粉率以及吸湿性情况都较好,故选择浸膏:微晶纤维素:乳糖 (2:1:1) 作为该制剂的混合辅料<sup>[9-10]</sup>。

2.3 颗粒的评价 按 1.2.6 项下方法制得颗粒 3 批,并从成型率、细粉率及脆碎度,水分测定,流动性方面对颗粒进行评价。

2.3.1 成型率、细粉率及脆碎度 分别考察所制颗粒的成型率、细粉率以及颗粒硬度(以脆碎度为参数),方法见“1.2.1 评价指标”项下颗粒的成型率和细粉率测定以及颗粒的脆碎度测定,见表 5。

表 5 颗粒的成型率、细粉率和脆碎度测定结果

样品	成型率/%	细粉率/%	脆碎度/%
颗粒 1	81.9	11.7	3.8
颗粒 2	82.6	10.7	4.4
颗粒 3	82.1	11.2	4.2

结论:经过湿法制粒,物料的流动性和吸湿性均得到改善,颗粒脆碎度能达到<5%的要求,避免了

制剂在存储运输过程中,由于受外力而产生过多细粉。成型率可达到 80%以上,可以满足生产需求。

2.3.2 颗粒的水分测定 称取合格颗粒适量,精密称定,铺于干燥至恒重的称量瓶中,按 2015 年版《中国药典》规定进行含水量测定,见表 6<sup>[11]</sup>。

表 6 合格颗粒的含水量测定结果

样品	干燥颗粒重/g	恒重于干燥颗粒重/g	含水量/%
1	1.0443	0.9958	4.6
2	1.0503	0.9988	4.9
3	1.0353	0.9887	4.5

《中国药典》2015 版规定:中药硬胶囊剂内容物含水量不得高于 9.0%,以上样品含水量均符合药典要求。

2.3.3 颗粒流动性考察 采用固定漏斗法,将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm 的高度处,取颗粒 3 份,分别沿漏斗壁倒入最上端的漏斗中,使其从漏斗自然流出,直到最下端漏斗形成的圆锥体尖端接触到漏斗口为止,由坐标纸测出圆锥底部的直径 2R,测定圆锥体高 H,按  $\tan\alpha=H/R$  计算, $\alpha$  即为休止角,由  $\tan\alpha$  得出  $\alpha$  值,见表 7。

表 7 颗粒的休止角

样品	H/cm	2R/cm	$\tan\alpha$	$\alpha/^\circ$
1	1.0	3.6	0.5556	29.1
2	1.0	3.8	0.5263	27.8
3	1.0	3.4	0.5882	30.5

一般认为休止角小于 30°时流动性好,小于 40°时可以满足生产过程中流动性的需求,以上试验结果表明,休止角在 30°左右,所制颗粒的流动性好,符合装胶囊的要求,可以满足生产需要。

2.4 颗粒临界相对湿度 (CRH) 的测定结果 按 1.2.7 项下方法对颗粒临界相对湿度 (CRH) 进行测定,见表 8 和图 3。

表 8 不同相对湿度下颗粒的吸湿百分率

硫酸或过饱和盐溶液	54%	48%	44%	NaBr	NaCl	KCl	KNO <sub>3</sub>
RH/(25 °C)	29.55	40.52	48.52	57.70	75.28	84.26	92.48
吸湿百分率/%	4.98	5.65	6.64	7.85	12.13	15.01	18.14

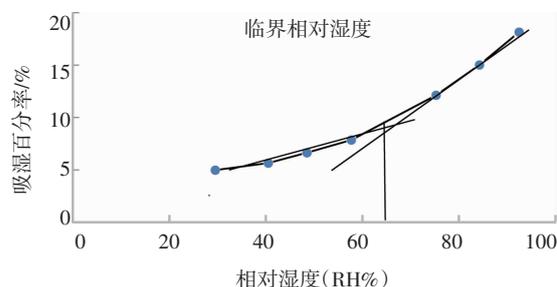


图 3 不同相对湿度下颗粒的吸湿百分率

以表 8 中的吸湿百分率(%)为纵坐标,相对湿度(RH%)为横坐标作图,见图 3。

对图 3 曲线两端作切线,两曲线交点对应的横坐标即为临界相对湿度(CRH),此颗粒的 CRH 约为 64%,因此颗粒在生产、包装及贮存过程中,相对湿度必须控制在 64%以下,以减少水分对颗粒稳定性的影响,从而确保包装的顺利进行及成品的稳定性。

### 3 讨论

3.1 通常中药浸膏粉吸湿性强、成型性差,直接制粒比较困难,选用适当的辅料是改善其吸湿性、成型性的有效方法。本试验结果表明,几种常用辅料混合使用对本品浸膏粉吸湿性有一定改善作用,并且可以提高其成型性。考虑以微晶纤维素+乳糖(1:1)制得颗粒不仅具有良好的防潮效果,而且颗粒成型性较好,同时颗粒具有较好的流动性,故确定微晶纤维素+乳糖(1:1)作为本品的辅料。

3.2 糖肾康胶囊的成型工艺为:取过 80 目筛的按处方比例混匀的主药浸膏,按主药浸膏+微晶纤维素+乳糖(2:1:1)的比例混入辅料,混匀,加入 90%乙醇制软材,用量为 10%(10 mL/100 g 药粉),置摇摆制粒机中,过 40 目筛制粒,所得颗粒在 40 °C 烘干,加入适当比例的润滑剂,混匀,过 20 目标准筛整粒,分装,即得胶囊。经试验考察颗粒堆密度在 0.601 g/mL 左右,0# 胶囊容积为 0.67 mL,如果填充于 0# 胶囊中,其装量可达到 0.403 g 左右,这样患者每次服用 8 粒胶囊,可基本满足临床用药的需求。

3.3 临界相对湿度是水溶性药物吸湿量开始急剧

增加的相对湿度,是药物吸湿与否的临界值,可以根据它确定生产环境的湿度<sup>[2]</sup>。本品的临界相对湿度大约为 64%。说明生产环境的相对湿度应控制在 64%以下,同时对半成品、成品的贮藏条件也提出了相应的要求。

#### 参考文献:

- [1] 黄涛.糖肾康胶囊中淫羊藿提取纯化工艺研究[J].天津药学,2017,29(6):25
- [2] 周滢,谭澈,段恒.石斛明目胶囊成型辅料的选择与工艺研究[J].中华中医药杂志,2011,26(2):367
- [3] 潘艳琳,肖钦,程心玲,等.肾康灵胶囊成型辅料的选择与工艺研究[J].海峡药学,2017,29(10):5
- [4] 崔宁,苏婷婷.肠胃康胶囊的制备工艺研究[J].中医临床研究,2018,10(9):125
- [5] 马媛,安熙强,李志辉,等.啤酒花胶囊成型工艺的研究[J].新疆中医药,2016,34(6):30
- [6] 陈娟,王瑞,戚欢阳,等.中药复方愈溃胶囊成型工艺研究[J].中华中医药杂志,2012,23(1):182
- [7] 陈曼,胡启飞,韩峰,等.中药胶囊剂装量差异的影响因素与对策研究进展[J].中国药房,2016,27(34):4879
- [8] 杨小源,尚佳,詹文强.中药硬胶囊剂制备与质量影响因素研究[J].西部中医药,2013,26(10):27
- [9] 赵红霞,郝津芳,李夏,等.补血调经胶囊的成型工艺优选[J].中国药物与临床,2017,17(2):275
- [10] 冯宇翔,周静,李敏,等.益气活血胶囊的成型工艺研究[J].中国中医急症,2017,26(9):1517
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[S].北京:中国医药科技出版社,2015:附录 0103
- [12] 郭敏,肖元均.舒络胶囊成型工艺研究[J].江西中医药,2017,48(1):62

(2018-04-01 收稿)