

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.14.011

菌毒清胶囊制备工艺及质量研究*

李卓亚, 李运景, 唐蕾, 赵伟国, 梁镇标

(广东省中山市人民医院, 广东 中山 528400)

摘要:目的 探讨菌毒清胶囊的制备工艺及质量控制方法。方法 以颗粒外观、吸湿率、休止角和胶囊的崩解时限为考察指标,通过单因素试验和正交试验筛选处方;采用高效液相色谱法测定样品中丹酚酸B的含量。结果 菌毒清胶囊最优处方为,菌毒清浸膏22.75%、微晶纤维素68.25%、交联羧甲基纤维素钠5%、滑石粉4%、90%乙醇适量(润湿剂),选用1号胶囊壳进行装填。3批制剂中丹酚酸B的平均含量为0.201 mg/g。结论 所选工艺操作简单、方法合理,含量测定方法可为菌毒清胶囊的质量控制提供参考。

关键词:菌毒清;胶囊;制备工艺;质量控制;正交试验;高效液相色谱法

中图分类号:R932;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)14-0042-03

Preparation Technology and Quality Control of Junduqing Capsules

LI Zhuoya, LI Yunjing, TANG Lei, ZHAO Weiguo, LIANG Zhenbiao

(Zhongshan Municipal People's Hospital, Zhongshan, Guangdong, China 528400)

Abstract: Objective To investigate the preparation technology and quality control of Junduqing Capsules. **Methods** The prescription was optimized by the single factor test and the orthogonal test with the appearance, moisture absorption rate, angle of repose of the granules and disintegration time of the capsules as indexes. The content of salvianolic acid B in the sample was determined by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. **Results** The optimal formulation of Junduqing Capsules was as follows: 22.75% of Junduqing extraction, 68.25% of microcrystalline cellulose, 5% of croscarmellose sodium, 4% of talcum powder, appropriate amount of 90% ethanol as the wetting agent, and 1# capsule shell was selected and filled. The average content of salvianolic acid B in the three batches of preparations was 0.201 mg/g. **Conclusion** The technology is simple and the method is reasonable. The method for content determination can provide a reference for the quality control of Junduqing Capsules.

Key words: Junduqing; capsules; preparation technology; quality control; orthogonal test; HPLC

菌毒清颗粒(粤药制字Z20070531)是由中山市人民医院研制的中药复方制剂。笔者参与了探索菌毒清颗粒稳定性和分散片处方优选的前期工作^[1-2]。研究发现,菌毒清颗粒具有滋阴降火、凉血利咽等功效,对流行性感、咽、EB病毒阳性患者有较好疗效^[3-7]。动物研究显示,菌毒清提取物对鼻咽癌细胞CNE-2Z荷瘤裸鼠的病情有改善作用^[8]。但菌毒清颗粒蔗糖含量较大,在潮湿条件下易结块。硬胶囊剂可掩盖药物的不良气味,提高药物的稳定性和生物利用率,减弱药物的刺激性^[9-12],且制备工艺成熟。本研究中参考了其他中药制剂硬胶囊制备工艺^[13-15],将菌毒清颗粒改造为药效更理想、服用与携带更方便的硬胶囊剂,旨在扩大该药的使用人群,提高患者的用药依从性。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

1200型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);超声仪(天津市奥特赛恩斯有限公司);AUW220D型电子分析天平(日本Shimadzu公司);电热鼓风干燥箱(上海实验仪器厂有限公司);XL-MINI型旋转式制粒机(常州市海江药化机械厂)。

1.2 试药

玄参(批号为20161115)、茜草(批号为20161012)、板蓝根(批号为20161013)、丹参(批号为20161022)、金银花(批号为20160906)、穿心莲(批号为20161207)均购自广州康圣药业有限公司;微晶纤维素(河南正弘药用辅料有限公司,批号为170803);玉米淀粉(批号为170706)、麦芽糊精(批号为171106),均购自安徽山河药用辅料有限公司;乳糖(批号为161215)、糖粉(批号为171210)、羧甲基淀粉钠(批号为160922)、交联羧甲基纤维素钠(批号为170113),均购自湖州展望药业有限公司;滑石粉(南昌白云药业有限公司,批号为20161021);乙醇(天津市永大化学试剂有限公司,批号为160625);菌毒清胶囊(自制品,批号分别为20190706, 20190713, 20190720);丹酚酸B对照品(中国食品药品检定研究院,批号为111562-201917,含量>98%),甲醇、乙腈为色谱纯,甲酸为分析纯,水为双蒸水。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

将玄参、穿心莲、茜草、板蓝根、丹参和金银花分别粉碎成粉末。穿心莲粉末用适量85%乙醇浸润、搅匀后

*基金项目:广东省中山市医学科研基金[2016J010];广东省中山市科技计划项目[2017B1087]。

第一作者:李卓亚,女,硕士,主管药师,研究方向为药品检验与质量控制,(电子信箱)605491378@qq.com。

浸泡 24 h,再以 15 倍量的 85% 乙醇渗漉提取,收集合并渗漉液,减压回收乙醇至适量。其余 5 味药加 8 倍量水煎煮 1.5 h,煎 2 次,滤过,合并煎液,浓缩成稠膏,与穿心莲浸膏充分混匀,置 70 ℃ 烘箱内干燥 0.5 h,称取处方量的浸膏和微晶纤维素混合后拌匀,以适量的 90% 乙醇溶液为润湿剂制软材,18 目筛制粒,70 ℃ 热风干燥约 1.5 h,测定含水量小于 6% 后冷却,加适量交联羧甲基纤维素钠及滑石粉后混匀,先过 20 目筛去除粗粉,再过 80 目筛去除细粉,以颗粒外观、吸湿率、休止角和胶囊的崩解时限为考察指标,进行工艺优选。

2.2 制剂工艺条件筛选

填充剂种类:通过查阅相关参考文献和预试验,选用微晶纤维素、玉米淀粉、麦芽糊精、糖粉和乳糖为填充剂,其余制备工艺不变,测定其吸湿率^[16]。当选择玉米淀粉和微晶纤维素作为填充剂时,颗粒外观和吸湿性均符合要求,故选用玉米淀粉与微晶纤维素作为填充剂做进一步优化。详见表 1。

表 1 填充剂种类

Tab. 1 Selection of filler types

种类	外观	吸湿率(%)
微晶纤维素	棕黄色颗粒	5.25
玉米淀粉	棕黄色颗粒	8.27
乳糖	长条状颗粒	9.53
麦芽糊精	颗粒不完整	9.73
糖粉	难以制粒	

崩解剂种类:以交联羧甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠为崩解剂,其余制备工艺不变,测定其崩解时限^[17]和吸湿率。结果可优选交联羧甲基纤维素钠崩解时限为 320 s,吸湿率为 5.19%,羧甲基淀粉钠崩解时限为 440 s,吸湿率为 9.71%。

崩解剂和填充剂用量:以微晶纤维素和浸膏用量的比值为因素 A,以玉米淀粉和浸膏用量的比值为因素 B,以交联羧甲基纤维素钠占处方百分率为因素 C,因素水平见表 2。以吸湿率为考察指标,采用 $L_{16}(4^5)$ 正交试验表进行试验,结果见表 2 及表 4。可见,各因素对处方影响的大小顺序为 $A > B > C$,其中 A 有显著性影响,结合生产实际情况最优配方选择 $A_2B_1C_2$,即微晶纤维素和浸膏用量的比值为 3:1,交联羧甲基纤维素钠占处方的 5%。以微晶纤维素为填充剂,以交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,用滑石粉为润滑剂,以 90% 乙醇为润湿剂制备 3 批颗粒,测定吸湿率和观察颗粒外观,结果批号为 20190706,20190713,20190720 的样品均为棕黄色颗粒,吸湿率分别为 5.26%,5.28%,5.22%。

润湿剂:以体积分数为 85%,90%,95% 的乙醇作润湿剂,其余制备工艺不变,测定其崩解时限。结果,颗

表 2 因素水平表

Tab. 2 The levels of factors

水平	因素 A	因素 B	因素 C(%)
1	4	0	4
2	3	1	5
3	2	2	6
4	1	3	7

表 3 正交试验设计及结果

Tab. 3 Design and results of the orthogonal test

序号	因素				吸湿率(%)
	A	B	C	D(空白)	
1	1	1	1	1	13.96
2	1	2	2	2	14.31
3	1	3	3	3	13.96
4	1	4	4	4	14.33
5	2	1	2	3	5.23
6	2	2	1	4	8.92
7	2	3	4	1	10.84
8	2	4	3	2	9.95
9	3	1	3	4	8.69
10	3	2	4	1	9.05
11	3	3	1	4	8.77
12	3	4	2	3	8.52
13	4	1	4	3	5.78
14	4	2	3	4	10.35
15	4	3	2	1	9.62
16	4	4	1	2	9.54
K_1	14.14	8.42	10.30	10.92	
K_2	8.74	10.66	9.42	9.70	
K_3	8.76	10.80	10.74	9.44	
K_4	8.82	10.58	10.00	10.39	
R	5.40	2.38	1.32	1.47	

表 4 方差分析结果

Tab. 4 Results of the ANOVA

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 比	F 临界值	P
A	86.47	3	28.82	23.58	9.28	<0.05
B	15.48	3	5.16	4.22	9.28	
C	3.67	3	1.23	1.00	9.28	
D	5.36	3	1.79	1.46	9.28	

粒外观分别为长条状、棕黄色、棕黄色,崩解时限分别为 284 s,320 s,356 s。故优选 90% 乙醇作润湿剂。

润滑剂:以 4%,5%,6% 的滑石粉作润滑剂,其余制备工艺不变,测定其休止角^[18]。结果分别为 35.1°,33.4°,31.2°,差异不大,故优选 4% 滑石粉作润滑剂。

胶囊壳型号:测定 3 批样品的平均堆密度为 0.83 g/mL,每粒胶囊装 0.40 g,所占体积约 0.48 mL,与 1 号胶囊(0.50 mL) 接近,故选用 1 号胶囊壳。

2.3 处方工艺验证

基于上述筛选和优化,菌毒清胶囊的最优处方工艺为:以1 000粒投料量计算,菌毒清浸膏91 g,微晶纤维素273 g,交联羧甲基纤维素钠20 g,滑石粉16 g。浸膏在70℃条件下干燥0.5 h,与微晶纤维素混合,拌匀。以适量的90%乙醇为润湿剂制软材,18目筛制粒,70℃热风干燥约1.5 h,测定干颗粒含水量小于6%,冷却后加入交联羧甲基纤维素钠以及滑石粉混合均匀,先过20目筛除去粗粉,再过80目筛除去细粉,整粒,在相对湿度小于60%环境中装入1号胶囊。检测3批样品,结果各项指标均符合2015年版《中国药典(四部)》对胶囊剂的质量要求^[19],表明该工艺可行。详见表5。

表5 工艺验证试验结果

Tab. 5 Results of the validation test of the technology

批号	外观	水分(%)	装量差异(%)	崩解时限(s)
20190706	棕黄颗粒	1.33	2.05	367
20190713	棕黄颗粒	1.21	2.56	328
20190720	棕黄颗粒	1.42	-0.43	313

2.4 丹酚酸B含量测定

色谱条件:色谱柱为Eclipse XDB-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇-乙腈-0.5%甲酸水溶液(28:10:62, V/V/V);流速为1.0 mL/min;检测波长为286 nm;柱温为25℃;进样量为10 μL。

样品处理:取样品内容物2.0 g,精密称定,置50 mL容量瓶中,加75%甲醇适量,超声(功率250 W,频率40 kHz)处理30 min,用75%甲醇定容,摇匀,滤过,即得。

方法学考察:精密度、稳定性、重复性试验的RSD均小于2.0%,符合规定。

样品含量测定:经测定,批号20190706,20190713,20190720的样品中丹酚酸B含量分别为0.213,0.186,0.203 mg/g,平均0.201 mg/g。

3 讨论

预试验中,曾采用正交试验法考察乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间、浸泡时间对方中丹酚酸B含量的影响,结果发现丹酚酸B含量均太低,其为丹参中主要水溶性活性成分^[20],且其含量较高,故选用正式研究中的提取工艺并以丹酚酸B为含量测定指标。以微晶纤维素和浸膏用量比值为3:1,2:1,1:1,0进行考察,结果发现比值为3:1时制备效果最好,于是加大微晶纤维素和浸膏用量比为4:1时,发现仍然是3:1时制备效果最佳,故选择微晶纤维素和浸膏用量比值为3:1。同时发现,相对湿度超过60%时,颗粒含水量明显增多,因此胶囊应在相对湿度小于60%的环境中分装和保存。曾尝试以甲醇-乙腈-5%甲酸水(31:10:59,

V/V/V)^[21]为流动相,但分离效果欠佳,改用正交试验的流动相,结果较满意。

菌毒清颗粒是我院用量较大的验方制剂,但大量蔗糖的加入严重影响了该药的适用人群,菌毒清胶囊可有效避免上述缺点。本方法可行性较强,重复性较好,为菌毒清胶囊的进一步研究奠定了理论基础。

参考文献

- [1] 唐蕾,赵伟国,李卓亚,等. 菌毒清颗粒剂的稳定性研究[J]. 海峡药学,2018,30(6):60-62.
- [2] 邢洁,李运景,李卓亚,等. 菌毒清分散片处方的优选试验[J]. 中国药师,2016,19(6):1221-1223.
- [3] 李运景,彭侠彪,赵伟国. 菌毒清颗粒镇痛、抗炎作用研究[J]. 中国药师,2011,14(9):1278-1280.
- [4] 赵伟国,李运景,彭侠彪. 菌毒清颗粒的解热作用研究[J]. 中医药信息,2012,29(3):36-37.
- [5] 彭侠彪,赵伟国,李运景. 菌毒清颗粒的急性毒性研究[J]. 中国现代药物应用,2011,5(13):24-25.
- [6] 赵伟国,李运景,余元龙. 菌毒清颗粒治疗风热感冒的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2012,6(21):11-13.
- [7] 韩艳,赵伟国,李运景,等. 菌毒清颗粒体外抗病毒的药理学研究[J]. 中国药房,2015,26(22):3070-3071.
- [8] 赵伟国,唐蕾,李运景,等. 菌毒清提取物对鼻咽癌细胞CNE-2Z荷瘤裸鼠治疗作用的研究[J]. 肿瘤药学,2019,9(3):383-386.
- [9] 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):27-30.
- [10] 危媚. 缬沙坦胶囊制备工艺和质量控制研究[J]. 中国药业,2014,23(22):63-65.
- [11] 徐晓琴,马晓玲,胡志林,等. 骆驼刺胶囊制备工艺与质量控制研究[J]. 中国现代中药,2016,18(10):1331-1334.
- [12] 王芳,王四旺,刘玉林,等. 菊藤胶囊制备工艺及质量标准研究[J]. 西北药学杂志,2017,32(4):416-420.
- [13] 秦龙,李平,马克君,等. 宝肾方胶囊制备工艺优化[J]. 中国药业,2019,28(2):1-4.
- [14] 朱庆丰. 玉参降糖胶囊制备工艺及质量研究[J]. 中医药信息,2014,31(4):54-57.
- [15] 韦亚洁,王娟弟,代东良. 正交试验法优选肝炎康胶囊的醇提制备工艺[J]. 中国药业,2016,25(6):32-35.
- [16] 肖成燕,朱毅,董志. 水黄皮胶囊剂的制备工艺和质量标准[J]. 中成药,2016,38(1):200-203.
- [17] 燕继永,鹿遵霆,张伟,等. 黄精复方胶囊制备工艺研究[J]. 中华中医药学刊,2016,34(1):218-221.
- [18] 蔡依,徐津林,郭百臻,等. 阳荷乙醇提取物及其硬胶囊制备工艺研究[J]. 农产品加工,2018(22):37-41.
- [19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:6-7.
- [20] 葛志伟,贺庆,水文波,等. HPLC测定双丹颗粒中丹酚酸B和芍药苷的含量[J]. 中国中药杂志,2006,31(13):1062-1064.
- [21] 范辉,宋粉云,钟兆健,等. HPLC法测定菌毒清颗粒中丹酚酸B的含量[J]. 广东药学院学报,2008,24(1):4-5.

(收稿日期:2021-03-08)