

中药软胶囊的辅料与制备工艺研究进展

刘宝书¹, 王如伟²

(1. 浙江中医药大学, 杭州 310052; 2. 浙江现代中药与天然药物研究院, 杭州 310052)

[摘要] 软胶囊是将药材提取物、液体药物与适宜辅料混匀后用滴制法或压制法密封于软质囊材中的胶囊剂。制备软胶囊的辅料分为内容物用辅料包括稀释剂、助悬剂、乳化剂等和囊壳用辅料两部分。介绍了中药软胶囊的囊壳基础处方与新型囊壳制备工艺, 以及软胶囊的渗油和老化等问题的解决办法。

[关键词] 软胶囊; 辅料; 制备工艺

[中图分类号] R286; TQ460.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2010)06-0764-04

软胶囊是将药材提取物、液体药物与适宜辅料混匀后用滴制法或压制法密封于软质囊材中的胶囊剂, 其内容物为油类或对明胶无溶解作用的溶液、混悬液、固体及半固体^[1,2]。中药软胶囊剂有以下优点^[3-5]: ①有利于活性物质吸收。药物被亲水性明胶皮包裹, 口服后很快在消化道崩解, 药液迅速广泛地黏附于组织表面, 促进活性物质吸收。②可提高药物的生物利用度。释药速度慢、临床疗效不稳定的硬胶囊, 制成软胶囊后, 药物释放较快, 血药浓度好, 生物利用度提高。③提高易吸湿不稳定及易氧化的药物稳定性。将含大量糖类物质的提取物制成软胶囊后可避免药物吸湿, 提高其稳定性。另外, 软胶囊外形美观, 患者顺应性好。

近年来, 用于制备软胶囊的辅料发展较快, 促进了制剂工艺的成熟以及新工艺的诞生, 如囊中囊结构的软胶囊和囊外层包衣及囊内有屏障层的软胶囊。目前, 软胶囊剂已经成为当前中药剂型改革的方向之一^[6]。笔者对中药软胶囊的研究现状进行考察, 综述辅料应用和制备工艺两方面研究进展, 重点讨论二者对中药软胶囊质量的影响。

1 辅料

辅料是药物必要的辅助成分, 与产品的成型和稳定、质量标准、药动学特征等密切相关。制备软胶囊涉及的辅料根据软胶囊的结构特点分为内容物用辅料包括稀释剂、助悬剂、乳化剂等和囊壳用辅料两部分。

1.1 内容物的稀释剂 稀释剂用来增加药物的流动性, 保证制剂装量准确稳定、药品安全有效并能顺利灌装, 故药物稀释剂的选择是研制软胶囊的关键之一。

1.1.1 植物油和聚乙二醇 400(PEG 400) 植物油为传统的内容物稀释剂, 适用于水不溶性药物或脂溶性药物。油类能增加甙体药物的溶解度, 同时低黏度的油类能增加内容物的流动性。PEG 400 为常用的水溶性基质, 无色黏稠液体, 有轻微特殊气味, 略有吸湿性。尤其适用于中药软胶囊和速效软胶囊^[7-9]。

稀释剂的选择十分重要, 影响到药物的生物利用度及成品的质量。梅之南等^[10]在研究灵丹草软胶囊制备工艺时比较大豆油和 PEG 400 两种稀释剂, 结果发现大豆油的分散效果较好且流动性好, 确定其用量与药物干浸膏的比例为 0.9 : 1。水飞蓟素能溶于 PEG 400 且具脂溶性, 在植物油中分散性良好, 刘大勇等^[6]分别将水飞蓟素溶于 PEG 400 和植物油中, 结果发现 PEG 400 作基质压制的软胶囊在贮存过程中囊壳变硬, 崩解时限延长, 而以植物油为基质压制的软胶囊囊壳软硬度和崩解时限均无变化; 通过测定混悬液的沉降容积比, 表明药物在油中分散均匀, 12 h 内内容物的稳定性良好。目前选择植物油为软胶囊稀释剂的居多, 这些植物油有大豆油、玉米油、菜籽油、葡萄籽油、玫瑰油等。一般植物油和药材提取物的比例为 (1.1 ~ 1.2) : 1。油量多触变值低, 易于渗漏; 油量少, 稳定性好, 但流动性差, 不易压丸, 实际生产中的油量与提取物比例要通过实验比较加以确定^[7]。

PEG 400 作稀释剂对软胶囊的成品质量有一定不良影响。明胶囊壳的凝胶结构是以明胶构成的骨架, 其中的间隙成为物质迁移的通道。PEG 400 对囊壳有吸水作用, 会引起囊壳水分向内容物迁移, 导致生产过程中某些已溶解的疏水性药物重新结晶沉淀, 内容物中水溶性药物也会不断向囊壁渗透, 使囊壳褪色^[4]。内容物含 PEG 400 的软胶囊干燥时, 由于其干燥过程比较快, 时间长会使囊壳破裂; 时间过短, 贮存在内囊内液体含水, 致软胶囊渗漏, 故必须掌握恰当的干燥时间^[11]。尽管 PEG 400 作软胶囊的基质存在上述种种令人不满意之处, 但通过处方的精心设计, 对于不溶于水和油类而

[收稿日期] 2010-01-07 **[修回日期]** 2010-02-26

[作者简介] 刘宝书(1972-), 男, 河南孟州人, 主管药师, 硕士, 研究方向: 中药新产品开发。电话: (0)15838815181, E-mail: liubsyx@sina.com。

[通讯作者] 王如伟(1967-), 男, 浙江人, 教授, 博士生导师。电话: 0571-87774766, E-mail: wangrw@conbagroup.com。

能溶于 PEG 400 的药物来讲,PEG 400 作为稀释剂仍是理想的选择。郭新华等^[3]以 PEG 400 作稀释剂制备血栓通软胶囊,处方是:三七总苷 100 g,PEG 400 200 g,丙二醇 30 g,三七总苷与稀释剂 PEG 400 的比例为 1:(2.0~2.5),丙二醇的用量为三七总苷和稀释剂用量之和的 10%。该处方中三七总苷能完全溶于 PEG 400,药液均匀透明,流动性好,气泡少易消除,添加丙二醇后克服了 PEG 400 上述不足,内容物中固体成分成为稳定的均相分散体系,释药快,比硬胶囊的生物利用度高。

但是,考虑到 PEG 400 对产品稳定性的不利影响,也有人认为内容物中应尽量避免使用 PEG 400 作稀释剂^[12]。总之选择油类还是 PEG 400 作稀释剂要根据药物的具体性质等多加考虑,合理优化处方配比和制剂工艺。

1.1.2 新型稀释剂 新型稀释剂在软胶囊研制中逐渐得以应用。甘油一酸酯和甘油二酸酯或其混合物代替 PEG 400 作为稀释剂,能增强疏水性药物在水中或胃液中分散的均匀性^[13]。三硅酸镁或二氧化硅粉末作为稀释剂,将某些具有不良气味和口味的药物加入其中,再混悬到水性或非水性介质中,可制得口感良好的咀嚼软胶囊^[14]。

微乳溶液作为软胶囊剂的填充物正改变以往内容物多采用油性溶液、混悬液或含少量水、醇类溶液的制剂工艺,提高了药物吸收的速度和程度,以及药物的生物利用度,使水不稳定药物的水解降低。崔升森等^[15]将葛根黄酮加入到以油相油酸乙酯和 1,2-丙二醇、聚山梨酯 80 比例为 65:20:15 组成的乳化剂中制得自微乳软胶囊后,药物的溶解性、稳定性和溶出度都较以葛根浸膏制成的愈风宁心片有较大的提高。其制备内容物的方法:称取适量的葛根黄酮,加入处方量的油相、乳化剂和助乳化剂,在 40℃、100 r·min⁻¹ 恒温振荡浴中振荡约 4 h 使其溶解,再加入抗氧化剂搅拌均匀。自微乳溶液的油相为 C₈₋₂₀ 脂肪酸、植物油甘油酯和卵磷脂,水相为丙二醇,用来增加微乳稳定性的表面活性剂为聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐棕榈酸酯。自乳化释药系统制备简单,性质稳定,将溶液分装于软胶囊中,剂量准确且服用方便,为提高水溶性药物的口服吸收提供一个新的有广阔前景的途径。

1.1.3 助悬剂和乳化剂 在制备内容物时,仅靠提取物和稀释剂二者制成的混悬物来压制软胶囊其产品质量并不能符合要求。药材提取物的浸膏粉末与油类基质混合,浸膏粉很快会沉积,并且流动性差,不利于灌装,必须加入一定量的助悬剂来可改善内容物的流动

性,提高药液的稳定性和沉降比。常用的助悬剂为蜂蜡,如在脉通胶丸的混悬液中加入 5% 蜂蜡,可以有效提高药液的均匀性,还可减少水溶性维生素对胶囊壁的渗透作用。另外,基质中还需加入乳化剂和湿润剂,使药物易均匀地分散在稀释剂之中,避免漂浮或下沉。常用的有大豆磷脂、表面活性剂吐温-80 等。林华庆等^[16]在做舒胸软胶囊制备工艺研究中从流动性和切断性两方面考察了不同湿润剂与助悬剂用量下混悬液的性质,结果大豆磷脂用量为 2.5%,蜂蜡用量为 4% 时,制得的混合液的流动性、切断性及稳定性最佳。蜂蜡的加入方法与助悬效果有极大关系,只有将蜂蜡与基质熔融,冷却后,才能发挥其良好的助悬作用,并保持混合液有适当的流动性。

梁汉明等^[17]在研究某软胶囊成型工艺时,对湿润剂吐温-80 及其用量筛选的方法是:5 只容器各加入大豆油 10 g、蜂蜡 0.4 g,70℃ 水浴加热使蜂蜡溶解,放冷,分别加入 0.0%、0.2%、0.5%、1.0%、2.0% 吐温-80,测定颗粒分布均匀性。结果显示,加入 0.5% 吐温-80,提取物颗粒分布较好。

1.2 囊壳材料 软胶囊的囊壳材料有明胶、增塑剂、附加剂、水等。囊材对软胶囊的崩解有一定影响,软胶囊的质量与囊壳材料的选择和配伍密切相关。选择适宜的囊壳材料是解决和提高囊壳稳定性的关键之一^[18]。

1.2.1 明胶及其替代材料 明胶是胶原通过水解衍生而来的水溶性蛋白混合物,根据原料种类和相应的生产工艺分 A 型明胶(皮明胶)和 B 型明胶(骨明胶)。A 型明胶可塑性强、透明度高。B 型明胶质地坚硬,性脆、透明度低。明胶具热可塑性,在 35℃ 时可复熔,易于工业化生产,其品质的优劣常按其在溶胶状态时黏度的大小和在凝胶状态时冻力的大小来判断^[19]。

改性明胶是通过有机酸与明胶分子的活性氨基发生酰化反应修饰明胶结构得到的酰化明胶,避免了明胶分子中的氨基与内容物醛基发生胶联反应。据报道,酰化明胶的含量占囊壳处方总干重的 50% 以上的软胶囊在长时间贮存后崩解时限不延长。半合成高分子聚合物改性淀粉具有类似明胶的性质,是应用相当广泛的一种半合成材料。羟丙基淀粉、羟乙基淀粉、淀粉琥珀酸等建议作为囊材。人工合成的高分子聚合物聚乙烯醇(PVA)作囊材制备软胶囊在封口时只要用 N-甲基吡咯烷酮溶液润湿接口处即可,无需加热。PVA 虽然在一定程度上降低了胶皮的弹性,但可增强胶皮的机械强度^[20,21]。

1.2.2 增塑剂 甘油与许多胶体材料均有良好的相

容性,使用最广泛,能保证制品的良好涂展性,长期保持软胶囊不变形,最适宜作软胶囊的增塑剂。甘油用量大小决定囊壳的质量,用量太大则囊壳较软,易吸潮,受压易变形,且干燥时间长;用量太小囊壳脆硬。实际生产中,甘油/明胶比一般为0.3~0.5。山梨醇作增塑剂的优点是能抑制乙醇的迁移,降低氧对囊壳的穿透力^[12,20]。

2 制备工艺

2.1 囊壳基础处方与新型囊壳制备工艺 囊壳处方和制备工艺属于每个生产厂家自己的专利,一般报道较少。文献报道,囊壳的基础处方明胶、甘油、水的比例通常为1:(0.3~0.5):1。明胶与甘油的比例与崩解时限有关,随着甘油比例的增大,崩解时限随之缩短。且比例在1:0.3时软胶囊壳较硬。丁青龙等^[22]在一种软胶囊成型工艺研究中对胶皮制备工艺以崩解时限、黏度等为指标进行考察,结合实际生产要求提出:明胶、甘油、纯化水比例为100:40:80。

国外学者研制了有囊中囊结构和囊壳外有包衣层、囊内含有屏障层的软胶囊^[2]。囊中囊结构的多层软胶囊由明胶、琼脂或其混合物构成,内层仅在胃中可溶。WAN等对装有填充物的明胶软胶囊由里到外进行三层包衣,内层为阻挡层,最外层为半透膜层,二者之间为可膨胀的渗透层。另外,还有人在囊壳内表面加一层屏障层的软胶囊,隔离内容物和明胶胶壳以阻挡液体成分渗漏。

一些软胶囊为了美观或某种原因等需要其囊壳添加色素,色素的选择应考虑中药内容物的特殊性。内容物为混悬液的不宜采用透明囊壳,囊壳色泽应深于内容物颜色,并应研究内容物之间以及药物与明胶之间有无引起色泽变化等配伍问题,常用的色素有柠檬黄、苋菜红、胭脂红等。遮蔽剂选择时应考虑是其否影响内容物中药物的稳定性,常用的遮蔽剂有棕氧化铁、炭黑、二氧化钛等。二氧化钛加入方法:一般先用少量明胶与二氧化钛加水通过胶体磨制成极细的钛白粉糊,再与明胶液混合^[19]。

2.2 软胶囊的生产工艺 中药软胶囊内容物一般是将提取物和适宜的辅料按照一定比例混合均匀制得的混悬液,其流动性要好,沉降比要高。可用浸膏粉加基质混合后来制备内容物,该法效果好。也可用浸膏直接制备,但浸膏与油难以直接混合。若用乳化法制备,加之药物本身的亲水性,内容物含水过多易造成软胶囊渗漏^[23]。

内容物的制备方法:先将遮蔽剂二氧化钛用胶体磨粉碎,过孔径150 μm(100目)筛,溶于热水中。然

后将明胶溶于水,充分溶胀后加入甘油、聚乙二醇、防腐剂、二氧化钛及色素,混匀抽真空脱气后保温、静置、待用。融胶温度宜在70~80℃,时间控制在55~65 min。温度过高易引起明胶老化,时间过长将严重破坏胶液冻力。胶液保温温度为55~60℃,制得的胶流动性及质量都较好^[24,25]。

压制软胶囊时喷体温度是影响装量差异及成品合格率的重要因素。喷体温度过低则胶皮接缝不严,过高则粘丸。压制温度对软胶囊的成型有较大的影响,温度低不易成型,易渗油;温度高,成品率低。在压丸过程中对混合物要进行慢速搅拌,以避免混合液凝结导致胶丸装量差异过大。刚压制好的胶丸干燥时间太短,成品较软;干燥时间太长,成品较硬,囊壳较脆,易裂。囊壳经干燥后,其水分应控制在6%~10%。含水量<10%时,胶丸基本上在8~10 min崩解,<6%时,胶丸坚硬易脆^[5]。

2.3 软胶囊的渗油问题 李彤彤^[26]提出以下方法加以解决:①通过降低颗粒细度。中草药提取物干粉过孔径150~180 μm(80~100目)筛,配制后的药液胶体研磨通过孔径90~110 μm(140~160目)筛,保证颗粒直径在70~90 μm。②提高胶液黏度。确保胶液黏度在2 700~3 000 mPa·s。③调整模具压口的弧度和喷体喷射时间。④准确计算胶丸的量滴,调整胶囊的形状,改变模具型号。⑤加入适宜的润湿剂和助悬剂。

2.4 软胶囊的老化问题 囊壳中明胶的自氧化及遮光剂、色素等辅料诱导PEG 400生成的或PEG 400自身产生的低分子醛类物质均可使明胶产生交联反应引起老化^[20,27],其内壁出现一层膜状物质而致崩解时间延长。甘油、山梨醇两种增塑剂也能增大明胶的自氧化作用。解决方法:可采用交联程度低的B型明胶或内容物及胶皮中避免添加含醛基的辅料、药物或生产前纯化处方中用量大的辅料,选用合适的抗氧化剂。

3 结束语

目前临床应用中已有大量软胶囊剂型出现,充分发挥了其生物利用度高、质量稳定的特点。随着软胶囊的制剂工艺日趋成熟,辅料应用更加符合药剂学要求,工艺与辅料发展互为前提相互促进,这些终将促进软胶囊在中药药剂学和临床实践中的应用。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.06.027

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[Z]. 北京:化学工业出版社,2005:附录10.
- [2] 崔颖,屠锡德. 国外口服软胶囊剂的研究[J]. 药学进展,2003,27(6):341.
- [3] 郭新华,牛卫宁,胡玉霞. 血栓通软胶囊的工艺及质量标

- 准研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(3): 233 - 235.
- [4] 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 - 138.
- [5] 刘松根. 云芝肝泰软胶囊工艺及质量控制[J]. 海峡药学, 2007, 19(6): 30.
- [6] 刘大勇, 张丽华, 关卫东. 益肝灵软胶囊的制备工艺研究[J]. 中国药师, 2007, 10(2): 155.
- [7] 贺志宇, 张冬平. 浅谈中药软胶囊的研制[J]. 时珍国药研究, 1996, 7(1): 50.
- [8] 中国医药集团上海化学试剂公司. 试剂手册[M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 1055.
- [9] 罗清波. 我国软胶囊的现状与出路[J]. 医药经济信息, 1995, 9: 11.
- [10] 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.
- [11] 吴明福. 药用辅料在软胶囊剂中的应用[J]. 软胶囊剂技术信息, 1989, 4: 11.
- [12] 张星华. 中药软胶囊崩解时限延迟的多因素分析[J]. 中华现代中医学杂志, 2007, 3(4): 380 - 381.
- [13] JING L, HUNG T. Antihistamine formulations for soft capsule dosage forms[P]. WO:03007920, 2003 - 01 - 30.
- [14] LECH S. Chewable soft gelatin-encapsulated pharmaceutical adsorbates[P]. US:6027746, 1998 - 04 - 22
- [15] 崔升森, 赵春顺, 何仲贵. 葛根黄酮自微乳化软胶囊的制备和溶出度的考察[J]. 中成药, 2007, 29(7): 993 - 995.
- [16] 林华庆, 黄能章. 舒胸软胶囊制备工艺研究[J]. 中药材, 2006, 29(4): 396 - 397.
- [17] 梁汉明, 郭晓玲, 冯毅凡, 等. 调经止痛软胶囊成型工艺的研究[J]. 广东药学院学报, 2006, 22(5): 485.
- [18] 刘建平, 马旭, 翁凌骧. 软胶囊剂崩解迟缓现象机制的初步研究[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(2): 81 - 83.
- [19] 上海医药工业研究院药物制剂研究室. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 168, 172.
- [20] 郑文杰, 刘建平, 陈华东. 软胶囊囊壳材料的研究概况[J]. 药学进展, 2007, 31(11): 492.
- [21] 蔡楠, 涂家生. 非明胶软胶囊研究进展[J]. 药学与临床研究, 2008, 16(3): 210.
- [22] 丁青龙, 李莹, 徐连明. 复方五仁醇软胶囊成型工艺研究[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(5): 418 - 419.
- [23] 董方言. 现代实用中药新剂型新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 215.
- [24] 苏红, 刘志宝, 周雯, 等. 荳叶心通软胶囊成型工艺研究[J]. 贵州医学院学报, 2008, 33(5): 476 - 477.
- [25] 任冠斌. 明胶在软胶囊生产中蒸胶工艺主要因素的研究[J]. 福建轻纺, 2008, 29(6): 40.
- [26] 李彤彤. 改善含中草药提取物的软胶囊渗油问题[J]. 天津药学, 1999, 11(3): 69.
- [27] 马旭, 刘建平, 翁凌骧, 等. 软胶囊剂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.

克林霉素磷酸酯致虚汗 1 例

王 红

(湖北省荆州市妇幼保健院药剂科, 434020)

[关键词] 克林霉素磷酸酯; 虚汗; 不良反应

[中图分类号] R978.1; R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1004 - 0781(2010)06 - 0767 - 01

患者, 女, 33 岁。于 2009 年 5 月 26 日来我院妇产科门诊就诊, B 超示正常宫内早孕。体检: 心电图正常, 血常规、尿常规均正常。行人工流产术后, 因有青霉素致变态反应史, 给予克林霉素磷酸酯(上海复旦复华药业有限公司生产, 批号: 0902104) 0.9 g 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 以 50 滴 · min⁻¹ 的速度静脉滴注, 门诊治疗 5 d。当天注射过程中无不适反应, 回家后傍晚开始虚汗不止至清晨。次日继续静脉滴注克

林霉素磷酸酯 0.9 g, 傍晚后复出现虚汗淋漓。第 3 天患者向医生陈述以上反应, 医生疑为药物引起, 与药师商议后, 遂停用克林霉素磷酸酯, 改用阿奇霉素注射液 0.5 g 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 以 1.0 mg · mL⁻¹ 浓度, 滴注时间 60 min, 患者再无虚汗出现。

克林霉素用于革兰阳性菌引起的各种感染性疾病, 并对厌氧菌有广谱抗菌作用, 用于治疗腹腔和盆腔混合感染等。目前克林霉素新的不良反应报道日益增多, 2009 年 7 月 3 日, 卫生部发布《关于加强克林霉素注射剂临床使用管理的通知》, 警惕罕见的严重不良反应。

[收稿日期] 2009 - 08 - 10

[作者简介] 王 红(1967 -), 女, 湖北荆州人, 主管药师, 学士, 主要从事医院药学工作。电话: (0)13797410216, E-mail: jzwh1967@163.com。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.06.028