

植物多糖制备药用硬壳胶囊的研究

杜云建^{1,2}, 赵玉巧², 葛宗和², 沙成鹏²

(1. 江苏省海洋资源开发研究院, 江苏连云港 222000; 2. 淮海工学院海洋学院, 江苏连云港 222005)

摘要 [目的] 探讨如何利用植物多糖制备药用硬壳胶囊。[方法] 以超低黏度海藻酸钠(SA)、羧甲基纤维素钠(CMC)、聚乙二醇-400(PEG-400)等作为材料制作植物多糖型药用胶囊硬壳。分别选取海藻酸钠、CMC以及PEG-400进行单因素试验分析成膜性、确定材料的配比范围。[结果] 单因素试验表明, SA为12%、CMC为2%、PEG-400: SA为1.25%时制作的药用胶囊硬壳拉伸强度最大, 根据这些数据设计17组试验进行响应面分析, 结果表明当SA为12.14%、CMC为2.08%、PEG-400: SA为1.25%时拉伸强度最大, 最适合做胶囊壳。验证性试验表明, 按此配方常温溶胶混合制作的胶囊壳强度符合设计要求。[结论] 研究可为我国利用植物多糖生产制备胶囊壳提供参考依据。

关键词 海藻酸钠; 羧甲基纤维素钠; 药用空心胶囊

中图分类号 S609.9 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2014)27-09540-04

Study on the Preparation of Medicinal Hard Capsule by Plant Polysaccharide

DU Yun-jian^{1,2}, ZHAO Yu-qiao², GE Zong-he² et al (1. Jiangsu Research Institute of Marine Resources Development, Lianyungang, Jiangsu 222000; 2. College of Marine Science, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang, Jiangsu 222005)

Abstract [Objective] To study preparation of medicinal hard capsule by plant polysaccharide. [Method] The plant polysaccharide type medicinal capsule shell was made with the ultra low viscosity sodium alginate(SA), sodium carboxymethyl cellulose(CMC) and polyethylene glycol-400(PEG-400). The optimal proportion of sodium alginate, CMC and PEG-400 was determined by single factor experiment. [Result] The results of single factor experiment show that sodium alginate, sodium carboxymethyl cellulose and PEG-400 concentration is 12%, 2% and 1.25% respectively. The optimal proportion of sodium alginate, sodium carboxymethyl cellulose and PEG-400 was determined by response surface analysis. The results show that tensile strength of the plant polysaccharide type medicinal capsule shell is the maximum when SA is 12.14%, CMC is 2.08%, PEG-400 ratio SA is 1.25%. The formula is most suitable for the capsule shell. Validation experiments were carried out according to the formula. The strength of capsule shell meets requirements. [Conclusion] The study can provide reference basis for preparation of medicinal hard capsule by plant polysaccharide.

Key words Sodium alginate; Sodium carboxymethyl cellulose; Hollow plant capsule

药用胶囊壳作为现代医药中不可或缺的部分, 其充当着包装运输药剂的载体, 合适的胶囊壳能够使药剂的功效加倍。传统的药用胶囊外壳一般都是由动物明胶制作而成, 然而随着医药产业的发展, 明胶胶囊的弊端逐渐显现, 比如易发生氨基酸的交联反应, 造成膜的溶出度降低; 含水量高不适合吸水性药剂包装; 应用地域有限, 不适于穆斯林、犹太教地区及素食主义者的使用等。而利用植物多糖海藻酸钠和纤维素复合研制出的药用胶囊壳可以完全克服明胶胶囊的缺点与局限。目前我国植物型胶囊壳生产销售许可尚在审批中, 而国外已经实现了实际的生产使用, 所以说我国的植物多糖胶囊壳有着很大的发展机遇和空间, 这也是研究海藻酸钠型空心胶囊的主要意义。

1 材料与方

1.1 材料 主要原料试剂: 海藻酸钠(SA), 食品级, 青岛明月海藻集团公司; 羧甲基纤维素钠(CMC), 食品级, 淄博中轩生化有限公司; 丙三醇, 分析纯, 南京化学试剂有限公司; 聚乙二醇-400(PEG-400), 分析纯, 上海子软化工有限公司; 无水氯化钙, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 吐温-80, 化学纯, 国药集团化学试剂有限公司。

主要仪器设备: 不锈钢胶囊模具, 上海红星胶囊厂; BS323S型电子天平, 赛多利斯科学仪器北京有限公司; HW-

SY型电热恒温水浴锅, 浙江舟山市定海区海源仪器厂; SPX-250B-Z型生化培养箱, 上海博远实业有限公司医疗设备厂; TMS-PRO型质构仪, 美国FTC公司; MA45型水分测定仪, Sartorius仪器系统有限公司; NDJ-1型旋转粘度计, 上海精密科学仪器有限公司; SDJ-3型螺旋测微尺, 武汉教学仪器厂。

1.2 制备方法

1.2.1 制备工艺流程。 海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇-400→配料→溶胶→静置保温→蘸胶→钙化→热风干燥→脱壳→切割修剪→套合整理。

1.2.2 工艺操作要点。

1.2.2.1 混合溶胶。 将海藻酸钠、羧甲基纤维素钠充分混合, 然后用蒸馏水溶胶, 溶胶温度50℃, 溶胶过程中加入聚乙二醇溶液-400, 充分搅拌, 使混合液成为均一胶状液体。保温静置的目的就是除去搅拌时融入的气泡, 所以保温静置的过程中不要再搅拌, 以免再次融入气泡。

1.2.2.2 蘸胶成型。 蘸胶前保持不锈钢胶囊模具干燥、干净、无灰尘, 再用毛刷刷上适量的吐温-80脱模剂帮助脱壳。吐温-80用量要适量, 用量过多将造成胶囊壳含水量增加, 蘸胶不上, 成型不好, 易脱落; 用量过少将造成脱壳困难, 导致试验失败。

1.2.2.3 钙化, 干燥。 用10%的CaCl₂溶液钙化10~15s然后放在清水中5s左右浸泡清洗。采用恒温箱干燥, 利用流动的热空气蒸发溶剂水分, 使胶囊壳干燥成型。

1.2.2.4 脱壳, 切割修剪。 从恒温干燥箱取出来的胶囊要放置10min左右, 使甘油吸收空气中水分, 从而润化胶囊。

基金项目 连云港市科技攻关项目; 江苏高校优势学科建设工程资助项目。

作者简介 杜云建(1962-), 男, 河南新野人, 副教授, 从事食品科学与工程研究。

收稿日期 2014-08-07

采用手工脱壳,用纸巾包住干燥后的模具,以防手上汗水弄湿胶囊壳,手工脱壳。按照指定长度修剪。

1.2.2.5 套合整理。将制作成功的胶囊体和胶囊帽套合。

1.3 试验方法

1.3.1 海藻酸钠含量对胶囊壳的膜的成型以及性质的影响。分别用 9%、10%、11%、12%、13% 浓度的海藻酸钠做平行试验,分析变化及其对成膜性的影响^[1]。

1.3.2 羧甲基纤维素钠含量对胶囊壳的成型与性质的影响。分别以 1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0% 的浓度进行平行试验(由于前期试验中已经了解到了 CMC 的含量如果很高就会导致溶胶的黏稠度过大,导致蘸胶难以成型以及胶液蘸膜之后厚度不均匀,气泡多等缺点,故 CMC 含量不宜过大)。

1.3.3 聚乙二醇-400 含量对胶囊壳的成型与性能的影响。查阅资料得知海藻酸钠:聚乙二醇-400 = 80:1 的情况下胶囊壳的硬度强度最好,在此基础上做了 5 组验证试验,选取 PEG-400:SA 的百分比为 1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0% 进行平行试验^[2]。

1.3.4 SA、CMC、PEG-400 不同的配比对胶囊壳的成型与性能的影响。在上述单因素试验确定 SA、CMC、PEG-400:SA 百分比添加范围后,利用响应面软件分析法,对试验进行 3 因素 3 水平设计。将各条件合适的数据输入软件中,进行数据分析,得到优化出的最佳工艺条件,3 因素 3 水平设计见表 1^[3]。

表 1 响应面试验因素水平设计 %

水平	因素		
	SA(A)	CMC(B)	PEG-400:SA(C)
1	10	1	1.00
2	12	2	1.25
3	14	3	1.50

1.4 分析方法

1.4.1 空心胶囊感官评价。①成膜性:成膜性好 10 分,成膜性较好 8 分,成膜性一般 6 分,成膜性较差 4 分。②硬度:硬度大 10 分,硬度较大 8 分,硬度一般 6 分,硬度较小 4 分。

1.4.2 空心胶囊壳厚度测定。采用游标卡尺和千分之一螺旋测微尺测定。

1.4.3 空心胶囊壳抗拉强度测定。采用质构仪测定。

2 结果与分析

2.1 海藻酸钠含量对胶囊壳的膜的成型以及性质的影响 海藻酸钠作为植物胶囊的主要原料,对成膜性具有较大影响,因此选用 9%、10%、11%、12%、13% 的浓度进行成膜性研究,结果见表 2。

表 2 不同浓度的海藻酸钠对胶囊壳的膜的成型及性质的影响

序号	海藻酸钠含量//%	黏度 mPa·s	成膜性(评分)分	厚度 mm	硬度	含水量//%	成膜性评价
1	9	300	4	0.05	3	11.3	薄且难成型
2	10	420	7	0.06	5	11.3	较薄能成型
3	11	780	8	0.08	6	11.5	成膜性较好
4	12	1 080	7	0.12	7	10.8	厚度硬度较大
5	13	1 430	5	0.15	9	10.5	厚度硬度大

由表 2 可以看出,当海藻酸钠含量 9% 的时候,溶胶的黏度比较低,厚度比较薄,硬度不够,导致胶囊壳无法保证形状而变形;当海藻酸钠含量在 10% ~ 13% 的时候,溶胶的黏度逐渐升高,胶囊壳都能成型,但胶囊壳硬度逐渐增加。所以选择海藻酸钠的含量范围为 10% ~ 13%。

2.2 不同浓度的 CMC 对胶囊壳的膜的成型以及性质的影响 CMC 的黏度一般都比较低,导致其溶解率比较低,所以该研究选择 CMC 1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0% 这 5 组试验考察 CMC 对成膜性的影响,试验结果见表 3。

表 3 不同 CMC 浓度对胶囊成膜性的影响

序号	CMC 含量 %	黏度 mPa·s	成膜性(评分)分	厚度 mm	硬度	含水量//%	成膜性评价
1	1.0	180	3	0.09	6	11.2	很薄
2	1.5	460	5	0.11	7	11.6	较薄
3	2.0	800	7	0.14	8	12.0	厚薄适中
4	2.5	1 200	5	0.17	9	13.6	较厚
5	3.0	1 600	3	0.23	10	15.0	太厚易变形

如表 3 所示,在 1.0% 浓度的 CMC 时,整个溶液的浓度低,做出来的胶囊壳比较薄,且比较软;在 1.5% ~ 2.5% 的 CMC 的浓度下胶液的浓度较为合适;在 3.0% 浓度的 CMC 溶液浓度就比较大了,气泡比较多,粘胶时厚度大,容易“流胶”导致胶囊壳的厚度不均匀,易变形,由于厚度增加所以硬度也比较大。所以选择海藻酸钠的含量范围为 1% ~ 3%。

2.3 聚乙二醇-400 含量对胶囊壳的成型的影响 通过查阅现有资料得到聚乙二醇-400 的加入量非常少,所以使用海藻酸钠的加入量和聚乙二醇-400 加入量的比例的百分比作为定量标准。选择 PEG-400:SA 的百分比为 1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0% 这 5 组试验考察聚乙二醇-400 对成膜性的影响,试验结果见表 4。

表 4 不同 PEG-400 含量对胶囊成膜性影响

序号	PEG-400:SA %	黏度 mPa·s	成膜性(评分)分	厚度 mm	硬度	含水量 %	成膜性评价
1	1.0	600	5	0.09	5	10	胶囊壳偏软
2	1.5	800	6	0.10	6		胶囊壳较软
3	2.0	1 000	7	0.11	7	10	硬度适中
4	2.5	1 200	6	0.15	8		硬度较大、易碎
5	3.0	1 500	5	0.20	9	9	易碎

由表 4 可以看出,由于添加的聚乙二醇-400 的含量不同从而胶囊壳的透明度有很大不同。当含量 1% ~ 2% 时候胶液的黏度变化不大,胶囊壳相对单纯的海藻酸钠的硬度有少量增加。当比例为 2.5% 时,胶囊壳基本上已经是全白了,透明度很低,硬度大,但是非常脆,易碎,在脱模和裁剪的时候都非常容易碎掉。所以总结得出,聚乙二醇-400 最明显的作用就是能够增加胶囊壳的硬度。

综述以上单因素试验得出的海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇-400 3 个因素对胶囊壳的各项基本性能的粗略影响。通过单因素试验可以得到海藻酸钠含量在 10% ~ 13% 的时候成膜性比较好,CMC 的含量的变化对整个胶囊的

影响差别不太明显,需要进一步研究,PEG-400:SA 百分比在 2.0% 以下,因为 2.0% 以上时胶囊壳透明度下降了,而且脆度增加,易碎。

2.4 SA、CMC、PEG-400 不同的对比对胶囊壳的成型与性能的影响 根据单因素试验结果,选择 SA 含量、CMC 含量、PEG-400:SA 百分比作为 3 个因素,SA 选择 10%、12%、13% 作为 3 个水平,CMC 含量选择 1%、2%、3% 作为 3 个水平,PEG-400:SA 百分比选择 1.00%、1.25%、1.50% 作为 3 个水平,进行响应面分析。试验设计进行了 17 组试验,试验方案及结果见表 5。

表 5 响应面分析方案及结果

试验号	因素			拉伸强度 MPa
	SA 含量//%	CMC//%	PEG:SA//%	
1	10	1	1.25	32
2	10	2	1.50	34
3	10	3	1.25	33
4	10	2	1.00	35
5	12	1	1.00	41
6	12	2	1.25	55
7	12	2	1.25	56
8	12	2	1.25	54
9	12	3	1.00	43
10	12	1	1.50	46
11	12	2	1.25	54
12	12	2	1.25	56
13	12	3	1.50	45
14	13	3	1.25	37
15	13	2	1.00	39
16	13	2	1.50	38
17	13	1	1.25	36

由图 1 可以看出,当 PEG-400 的含量固定,即为 PEG-400:SA 的百分比为 1.25% 时,CMC 含量和海藻酸钠 SA 对拉伸强度的交互影响效应:当 PEG-400 和 CMC 含量不变时,胶囊壳材料拉伸强度随着 SA 含量的增加而升高,但是当 SA 浓度增加到一定程度后,由于膜的厚度增加导致拉伸强度增加的不明显,到达一定程度之后拉伸强度开始下降。当 SA 浓度和 PEG-400 含量不变时材料的拉伸强度随着 CMC 含量增加先增加后减小。

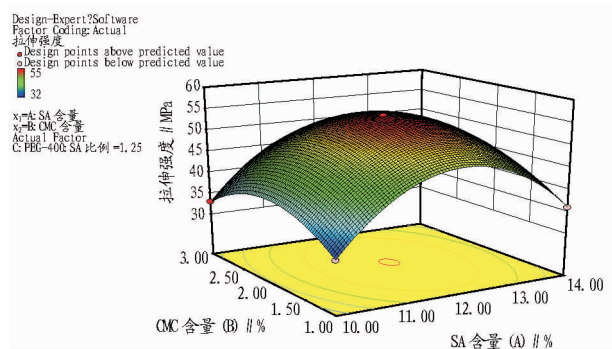


图 1 Y = (AB) 的响应面

由图 2 可以看出,当 CMC 的含量固定,即 CMC 含量为 2% 浓度时,PEG-400 含量和海藻酸钠 SA 对拉伸强度的交互影响效应:当 PEG-400 和 CMC 含量不变时,胶囊壳材料拉伸

强度随着 SA 含量的增加而升高,但是当 SA 浓度增加到一定程度后,由于膜的厚度增加导致拉伸强度增加的不明显,到达一定程度之后拉伸强度开始下降。当 SA 浓度和 CMC 含量不变时材料的拉伸强度随着 PEG-400 含量增加先增加后减小。

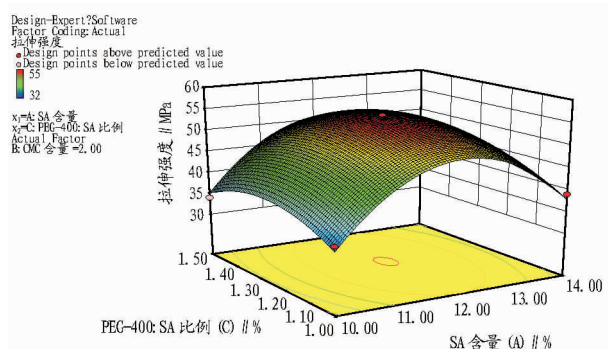


图 2 Y = (AC) 的响应面

由图 3 可以看出,当 SA 的含量固定,即 SA 浓度为 12% 时,CMC 含量和 PEG-400 对拉伸强度的交互影响效应:当 SA 和 CMC 含量不变时,胶囊壳材料拉伸强度随着 PEG-400 含量的增加而升高,但是当 PEG-400 浓度增加到一定程度后,由于膜的脆度增加导致拉伸强度增加的不明显,到达一定程度之后拉伸强度开始下降。当 SA 浓度和 PEG-400 含量不变时材料的拉伸强度随着 CMC 含量增加先增加后减小。

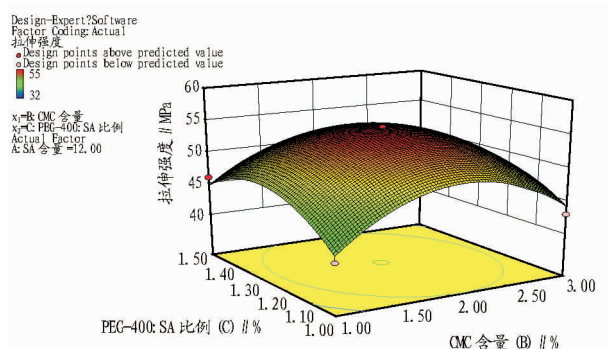


图 3 Y = (BC) 的响应面

经优化后拉伸强度方程为:拉伸强度 = 55.00 + 2.00A + 0.37B + 0.63C - 0.75BC - 13.87A² - 6.62B² - 4.63C²。

由软件分析选取可得符合要求的最佳的配比是海藻酸钠 12.14%、羧甲基纤维素钠含量为 2.02%,聚乙二醇-400 含量为 PEG-400:SA = 1.27%。

验证试验,按照所得到的配方进行试验验证,得到的胶囊壳进行 3 组平行试验进行性质检测,得到数据见表 6。

表 6 最优方案平行试验数据

序号	海藻酸钠 含量//%	CMC 含量 %	SA:PEG-400 百分比//%	拉伸强度 MPa	厚度 mm
1	12.14	2.02	1.27	55	0.135
2	12.14	2.02	1.27	52	0.129
3	12.14	2.02	1.27	57	0.132

按照所得到的配方进行试验验证,得到的胶囊壳见图 4。



图4 最优化配方试验产品

3 结论

目前,国内使用海藻酸钠和羧甲基纤维素钠在添加聚乙二醇-400 的情况下制作胶囊壳的可行性得到了实践的最终论证,同时试验研究也有了成果。目前国内的植物型胶囊生产刚刚起步,国内的生产销售批准文号还在审批过程中,对于国外已经获得市场许可审批,国内只有三四个厂家具有批量生产的能力,所以尽早地将该研究成果进行工业化生产,使植物型胶囊能够获得较大的社会和商业价值^[4-5]。

(上接第 9519 页)

2.2 工业等级烟叶质量的聚类分析 利用统计软件 SPSS17.0 提供的方法进行 Q 型聚类分析,得到的聚类结果见表 4。从表 4 可以看出,第 I 类有 8 个样品,分别有 CF2、MO2、CO1、MO3、MF2、MF3、CO2、ML2,这一类总糖含量、施木克值、糖碱比、香气量、香气质、杂气、刺激性、成熟度、身份等指标介于第 2 类和第 3 类之间;第 2 类有 MO1、MF1、CF1 等级,这一类总糖含量、施木克值、糖碱比、香气量、香气质、杂

参考文献

- [1] 王柳,张传杰,朱平. 海藻酸钠-羧甲基纤维素钠共混纤维的制备及吸湿性能[J]. 功能高分子学报,2010,23(1):12-23.
- [2] 谢涛,刘汉清,蒋鸣,等. 肠溶胶囊剂的囊壳材料及其制备研究概况[J]. 现代中药研究与实践,2010,24(3):77-80.
- [3] 程超,李伟,汪兴平,等. 葛仙米藻胆蛋白的体外消化特征[J]. 食品科学,2012,33(15):6-9.
- [4] 王小薇. 药物胶囊的前世今生[J]. 科技视野,2012(6):24-26.
- [5] 张良,王燕斐,刘宏生,等. 天然植物高分子药用胶囊的研究与发展[J]. 高分子学报,2013(1):1-10.

气、刺激性、成熟度、身份等指标高于第 1 类和第 3 类的指标;第 3 类有 XF2、XO3、XF3 3 个样品,这一类总糖含量、施木克值、糖碱比、香气量、香气质、杂气、刺激性、成熟度、身份等指标低于第 1 类和第 2 类的指标;油分在这 3 类中差别不明显。根据以上的分类结果,可将这 14 个依据工业化分级标准做成等级样品的烟叶投入打叶复烤车间进行配方打叶加工。

表 4 14 个不同烟叶等级样品聚类结果

类别	等级名称	样品数量	类别特性(指标及其范围)
1	CF2、MO2、CO1、MO3、MF2、MF3、CO2、ML2	8	总糖:19.3%~22.4%;施木克值:1.89~2.55;糖碱比:8.88~11.1;香气量:6.0~6.7;香气质:5.8~6.6;杂气:5.6~6.9;刺激性:6.0~6.8;成熟度:8.0~9.3;身份:7.2~8.4;油分:7.4~9.0
2	MO1、MF1、CF1	3	总糖:23.5%~26.4%;施木克值:2.58~2.84;糖碱比:10.62~13.39;香气量:6.7~7.0;香气质:6.7~7.0;杂气:6.9~7.1;刺激性:6.9~7.1;成熟度:8.1~9.5;身份:7.8~8.6;油分:7.5~7.7
3	XF2、XO3、XF3	3	总糖:14.7%~16.4%;施木克值:1.29~1.74;糖碱比:6.64~9.17;香气量:5.7~6.2;香气质:5.3~6.1;杂气:5.3~6.3;刺激性:5.9~6.4;成熟度:6.6~8.9;身份:6.6~7.8;油分:7.5~8.0

3 结论与讨论

该试验运用主成分分析法对不同工业等级的烟叶样品进行质量评价,结果表明,所选取的 10 个分析指标可归纳为 3 个主成分因子,即化学成分因子、感官质量成分因子、外观质量成分因子,这 3 个主成分对总变异的累积贡献率达 95.04%,基本反映了烤烟烟叶质量的全部信息。由分析结果可知,不同等级的烤烟烟叶的综合评价得分差异明显,其中 MO1、CF1、MF2 3 个等级烟叶质量得分高于其他等级烟叶,而 XO2、XF2、XO3 3 个等级烟叶质量得分则低于其他等级烟叶。因此,通过质量得分评价,对卷烟工业企业如何使用不同等级烟叶提供了参考。

该研究运用 Q 型聚类分析对不同工业等级的烟叶样品进行聚类,将 14 个不同等级样品分为 3 类,其中第 1 类有 CF2、MO2、CO1、MO3、MF2、MF3、CO2、ML2;第 2 类有 MO1、

MF1、CF1,第 3 类有 XF2、XO3、XF3。每类的烟叶质量具有不同的特点,这为不同等级烟叶在配方打叶中的应用提供了依据,也为合理使用烟叶提供了参考。

参考文献

- [1] 倪盛浦. 浅谈打叶复烤生产工艺在我国的推广[J]. 烟草科技,1994(3):2-4.
- [2] 刘垣,李晓红,冯茜.《烟叶打叶复烤工艺规范》与《打叶烟叶质量检验》实施指南[S]. 北京:中国农业科学技术出版社,2002.
- [3] 于建军. 卷烟工艺学[M]. 北京:中国农业出版社,2003.
- [4] 胡开文. 烟叶打叶复烤工艺与设备[M]. 北京:化学工业出版社,2002.
- [5] 中国烟草总公司,郑州烟草研究院. GB 2635-1992 烤烟[S]. 北京:中国标准出版社,1992.
- [6] 王瑞新,韩富根. 烟草化学品质分析[M]. 北京:中国农业出版社,2003.
- [7] 张庆利. SPSS 宝典[M]. 北京:电子工业出版社,2011.
- [8] 余建英,何旭宏. 数据统计分析与 SPSS 应用[M]. 北京:人民邮电出版社,2003.
- [9] 苏勇,刘强,彭黎明,等. 主成分分析和聚类分析在配方模块中的应用[J]. 烟草科技,2005(6):3-5.