

海藻酸钠制备药用硬壳胶囊的研究

杜云建^{1,2}, 赵玉巧², 朱嫚嫚² (1. 江苏省海洋资源开发研究院, 江苏连云港 222005; 2. 淮海工学院海洋学院, 江苏连云港 222005)

摘要 [目的] 以超低黏度海藻酸钠为主料, 羧甲基纤维素(CMC)和卡拉胶组成凝固体系, 研究制备新型植物硬空心胶囊的成型工艺。[方法] 采用单因素试验和正交试验, 对海藻酸钠、卡拉胶和 CMC 的配比以及制备成胶囊的最佳工艺进行研究。[结果] 单因素试验结果表明, 其最佳原辅料配比: 海藻酸钠、羧甲基纤维素(CMC)和卡拉胶的总质量含量为 12.9%, 甘油含量 4.8%, 海藻酸钠、羧甲基纤维素(CMC)和卡拉胶的质量比为 6/3/1; 最佳制备工艺: 溶胶温度 80 ℃, 保温温度为 50 ℃, 保温时间 60 min, 干燥时间为 2 h, 干燥温度为 50 ℃。正交试验结果表明, 溶胶温度为 80 ℃, 保温时间为 60min, 钙化液质量浓度为 5%, 干燥温度为 50 ℃, 为最佳优化方案。[结论] 在最佳优化工艺下, 制备出的胶囊成型性好, 胶囊壁厚和脆碎性均符合相关标准。

关键词 海藻酸钠; 羧甲基纤维素(CMC); 植物硬空心胶囊; 成型工艺

中图分类号 S188 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2015)21-028-03

DOI:10.13989/j.cnki.0517-6611.2015.21.011

Study on the Preparation of Medicinal Hard Capsule by Plant Polysaccharide

DU Yun-jian^{1,2}, ZHAO Yu-qiao², ZHU Man-man² (1. Jiangsu Marine Resources Development Research Institute, Lianyungang, Jiangsu 222005; 2. Marine College, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang, Jiangsu 222005)

Abstract [Objective] The mold process for preparing hard hollow plant capsule was studied, which was made by ultra low viscosity sodium alginate as raw material, carboxymethyl cellulose (CMC) and carrageenin coagulation system. [Method] By using the method of single factor and orthogonal experiment, the ratio of sodium alginate, carrageenan and CMC and preparation of optimum capsule was studied and optimized.

[Result] The results showed that the optimal formulas were as follows: the best raw materials proportioning was on total quality concentrations of alginate, carboxymethyl cellulose (CMC) and carrageenan 12.9%, glycerol 4.8%, sodium alginate, sodium carboxymethyl cellulose (CMC) and carrageenan mass ratio was 6:3:1; The optimal preparation processing were as follows: dissolved temperature 80 ℃, thermal insulation temperature 50 ℃, heated preservation time 60 min, dried time 2 h through using the method of single factor. The results can be drawn through orthogonal test: when the solution temperature was 80 ℃, holding time was 60 min, calcification solution concentration was 5%, the dried temperature was 50 ℃, it was the optimal scheme. [Conclusion] The capsules had good formability, and the thick of capsule wall and brittleness were both fitted the national standard.

Key words Sodium alginate; Carboxymethyl cellulose (CMC); Hard hollow capsule shell; Molding process

近年来发生“毒胶囊”事件之后, 植物药用胶囊代替动物明胶胶囊的趋势越来越明显, 植物多糖药用胶囊更是成为一种药物的“纯天然的外衣”, 成为药物市场发展的必然趋势^[1-3]。植物胶囊进入我国药品和功能食品市场, 不仅可提升产品在国内的品牌价值, 而且可加快国产制剂的国际化步伐, 使我国药品或功能食品生产企业的出口产品快速融入西方特殊文化和崇尚自然的潮流中。研究植物多糖制作药用胶囊代替明胶胶囊可以有更好的治疗效果, 利用植物多糖(分别为海藻酸钠、CMC与卡拉胶)的配比以及最佳成型工艺降低生产成本, 以达到投入成本最低, 制备健康安全植物药用硬空心胶囊, 经济效益最高。通过植物多糖用一定的最佳工艺制作的药用硬空心胶囊, 为一种天然植物胶囊, 即将代替动物明胶胶囊^[4-6]。

1 材料与方法

1.1 材料 海藻酸钠, 食品级, 青岛明月海藻集团公司; 羧甲基纤维素钠, 食品级, 淄博中轩生化有限公司; 卡拉胶, 食品级, 淄博中轩生化有限公司; 甘油(500 ml, 约为 630 g)、食用色素[二氧化钛(天津市福晨化学试剂厂)、亮蓝 80、复合胭脂红、果绿均是天津多福源实业有限公司], 氯化钙均为食品级; 吐温 80(食品级油)。

1.2 主要仪器和设备 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-4 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, 武汉教学仪器有限公司。

1.3 制备方法

1.3.1 制备工艺流程。 海藻酸钠、CMC、卡拉胶→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。

1.3.2 工艺操作要点。 (1) 混合溶胶: 用水浴锅 I 蒸馏水加热至 50~60 ℃, 在不断搅拌下将称好的超低黏度海藻酸盐加入直至形成透明溶液, 同时用水浴锅 II 将 2 份蒸馏水加热至 70~80 ℃, 先分别加入少量的甘油, 在不断搅拌下分别将称好的卡拉胶和 CMC 加入直至形成透明溶液。分别将 3 份透明溶液混合形成均一的透明溶液, 移至水浴锅 II 中, 加热 30 min, 使之充分溶化成均匀的胶液。然后将混合溶液移至水浴锅 I, 静置 40 min 后, 除去液面上的泡沫, 使胶液澄清备用。制备有色胶囊时, 先将色素配置成一定百分含量的色素水溶液, 然后在多糖全溶解后加入已经滤过的色素水溶液, 搅拌数分钟使均匀后, 再放入水浴锅 I 保温^[7-8]。

(2) 蘸胶成型: 植物胶囊的成型工艺, 可分成 3 步, 即用胶囊模具, 将模杆浸入胶液中沾胶胶囊毛坯。先选好适宜规

基金项目 连云港市科技攻关项目; 江苏省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, 硕士, 从事食品科学与工程方面的研究。

收稿日期 2015-05-29

格的模杆固定于模板上,用适量的液体吐温 80 润滑。再将模具平稳握住,将上端向下浸入胶液中,待胶液全部浸没模杆 6~8 s,即慢慢将模板提起,离开胶液面,再将其放入 5% 氯化钙溶液钙化,使胶囊模具外的胶液快速成型。再将模具翻起,翻转数次使冷却,蘸胶的速度一般浸渍后模具上以 5~6 个/min 为宜。

(3) 钙化、干燥:用 10% 的 CaCl_2 溶液钙化 10~15 s 然后放在清水中 5 s 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。

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

(5) 套合整理:将制作成功的胶囊体和胶囊帽套合。

1.4 测定项目与方法

1.4.1 黏度的测定。使用 NDJ-1 型旋转黏度计于恒温水浴锅测定溶胶黏度。1% 的超低黏度海藻酸钠的黏度为 3 mPa·s,为超低黏度的原料,适合于植物多糖药用胶囊的制备。在进行胶液溶解时可以用旋转黏度计测定黏度。

1.4.2 脆碎性的感官检验评分。主要根据胶囊的壁厚(也可用薄膜测厚仪检测)及脆碎性进行综合评分,随机抽取 10 人综合评审分别打分,在进行打分时,与国家标准明胶胶囊相比较,比较指标有弹性、脆性、硬度、胶囊壁厚均匀程度、有无气泡等项目,取平均分为总感官评分。胶囊壁厚由 CH-1~s 千分手式薄膜测厚仪测定。用千分手式薄膜测厚仪在被测膜上随机取 5 点测定,取平均值。壁厚单位为 mm。

1.4.3 水分含量的测定。采用水分测定仪测定水分含量。每次测定胶囊壳水分含量时,进行 3 组平行试验,取平均值。

1.4.4 胶囊成型速度。成型速度是用凝胶形成时间表征,采用计时器记录从蘸模至溶胶凝固所需时间,通过改变氯化钙的浓度和钙化时间来确定成型时间,从而确定成型速度。

2 结果与分析

2.1 共混比例对胶囊成型壁厚的影响 超低黏度海藻酸钠、CMC、卡拉胶的总质量浓度 12.9%,超低黏度海藻酸钠(质量为 m_1)、CMC(质量为 m_2)与卡拉胶(质量为 m_3)分别按不同的共混比例($m_1/m_2/m_3$)在 80 °C 水浴中进行共混,保温 40 min,加入 4.8% 的甘油,保温 60 min,结果见表 1。

表 1 共混比例对凝胶溶化温度及胶囊成型的影响

共混比例($m_1/m_2/m_3$)	溶化温度//°C	成型时间//s	胶囊壁厚//mm
8/0/2	-	-	-
8/2/0	-	-	-
8/1/1	52	4	0.05
7/2/1	55	6	0.08
6/3/1	56	7	0.11
5/4/1	60	10	0.25

由表 1 可知,8/1/1 的比例下形成的胶囊壳壁太薄,易裂开,达不到胶囊壁厚度和硬度要求。7/2/1 和 6/3/1 的比例下均能成型,而且能形成均一、透明的符合要求的胶囊壳,与

标准明胶胶囊壳壁厚和硬度相比,比较符合标准,而且当共混比例为 6/4/1 时,形成的胶囊壁太厚,有大量气泡,形成的胶囊壁不均一。考虑综合成本和因素,选定共混比例为 6/3/1 作胶囊的成型。此时胶囊壳中海藻酸钠、羧甲基纤维素(CMC)和卡拉胶总质量含量为 12.9%,甘油含量为 2.24%^[9]。

2.2 溶胶温度对胶囊成型壁厚的影响 超低黏度海藻酸钠、CMC 与卡拉胶的总质量浓度为 12.9%,共混比例为 6/3/1,甘油质量含量为 2.24%,色素含量为 4 ml 色素水溶液(7.4%),不同温度溶胶,保温 40 min,测溶胶黏度,溶胶温度和凝胶黏度之间的关系见图 1,溶胶温度对溶化温度、成型时间、胶囊壁厚度的影响见表 2。

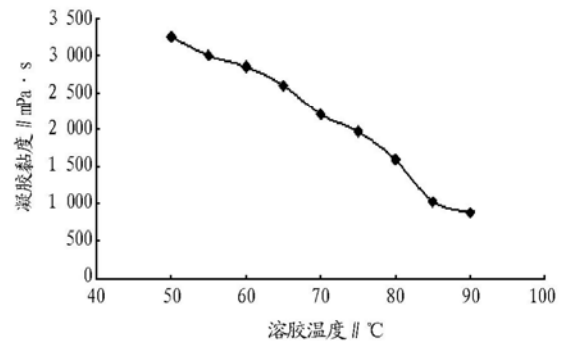


图 1 溶胶温度对凝胶黏度的影响

表 2 溶胶温度对溶化温度成型时间和胶囊壁厚的影响

溶胶温度//°C	溶化温度//°C	成型时间//s	胶囊壁厚//mm
60	58	2	不均
70	57	2	0.08
80	55	10	0.10
90	52	15	0.05

由表 2 可知,随着溶胶温度的升高,溶胶胶液的黏度下降,流动性特性变好,有利于植物多糖不同分子的共混及相互凝胶作用,有利于胶囊壁厚的均一,减少气泡,使得各种成分混合均匀;温度达到 90 °C 时,凝胶黏度很小,蘸胶成型慢,胶液流动性太强,使得蘸胶困难,胶囊壁太薄,不能达标;70 °C 溶胶时,凝胶黏度变化缓慢,但胶液流动性仍很强,易于蘸胶,这说明 70 °C 下,共混组分协同增效的相互作用达到最大值。继续升温,多糖胶液黏度继续下降,胶液内气泡慢慢上升,可以通过搅拌去除胶液表面的气泡,这可能是多糖发生部分降解。

2.3 保温时间对胶囊成型的影响 超低黏度海藻酸钠、CMC 与卡拉胶的总质量浓度为 12.9%,共混比例($m_1/m_2/m_3$)为 6/3/1,甘油质量含量为 2.24%,色素含量为 4 ml 色素水溶液(7.4%),溶胶温度 80 °C,变换保温时间,保温温度为 50 °C,在保温之后干燥 2 h,干燥温度为 50 °C,氯化钙质量浓度为 5%,测定保温时间和胶囊壁厚的变化关系,结果见表 3。

由表 3 可知,胶囊壁厚随保温时间的延长而逐渐接近于国家标准明胶胶囊壁厚(0.105~0.110 mm),当保温 60 min 时,胶囊壁厚为 0.105 mm,与标准明胶胶囊的胶囊壁厚相同。60 min 以下,保温时间太短,溶胶没有充分溶解,胶囊壁

表3 保温时间对胶囊壁厚的影响

保温时间//min	胶囊壁厚//mm	保温时间//min	胶囊壁厚//mm
0	0.17	50	0.120
30	0.14	60	0.105
40	0.12	70	0.105

厚太厚,这是由于保温时间过短,多糖分子在高温下没有充分混合溶解,使得胶液不均匀,蘸胶时会使得模具蘸胶厚度太

大,胶液流动性太弱,从而导致胶囊壁厚变大。由此可知,理想的保温时间为 60 min。

2.4 植物胶囊制备成型工艺的确定 通过单因素试验可知,对植物多糖药用胶囊的制备成型工艺成品品质的主要影响因素是溶胶温度、保温时间、钙化液浓度、干燥时间。因此以此 4 个影响因素设计正交试验,以确定植物胶囊制备成型工艺的最优方案,正交试验结果见表 4。

表4 植物多糖胶囊成型工艺正交试验结果

处理号	因素				胶囊壁厚 mm	脆碎性评分
	溶液温度(A) //℃	保温时间(B) //s	钙化液浓度(C) //%	干燥温度(D) //℃		
1	1 (70)	1 (0)	1 (5%)	1 (40)	0.083	49.0
2	1 (70)	2 (30)	2 (6%)	2 (50)	0.090	56.0
3	1 (70)	3 (60)	3 (7%)	3 (60)	0.092	58.5
4	2 (80)	1 (0)	2 (6%)	3 (60)	0.098	64.0
5	2 (80)	2 (30)	3 (7%)	1 (40)	0.095	61.0
6	2 (80)	3 (60)	1 (5%)	2 (50)	0.105	71.0
7	3 (90)	1 (0)	3 (7%)	2 (50)	0.086	52.0
8	3 (90)	2 (30)	1 (5%)	3 (60)	0.089	55.0
9	3 (90)	3 (60)	2 (6%)	1 (40)	0.084	50.0
胶囊壁厚	k_1	0.088	0.089	0.092	0.081	
	k_2	0.099	0.091	0.091	0.094	
	k_3	0.086	0.091	0.091	0.093	
	R	0.013	0.005	0.001	0.007	
脆弱性	k_1	54.500	55.000	58.333	53.333	
	k_2	65.333	57.333	56.667	59.667	
	k_3	52.333	59.833	57.167	59.167	
	R	13.000	4.833	1.666	6.334	

2.4.1 植物药用胶囊成型工艺各因素对胶囊壁厚的影响。由表 4 可知,各因素水平对结果的影响是 $A_2 > A_1 > A_3$, $B_3 > B_2 > B_1$, $C_1 > C_3 = C_2$, $D_2 > D_3 > D_1$, A 因素的极差值最大, D 因素次之,极差值不明显的是 B 因素和 C 因素,即 B 因素和 C 因素对胶囊壁厚度的影响不显著。各种因素对胶囊壁厚的影响主次分别为 A、D、B、C。

综合以上 4 种因素对胶囊壁厚的分析,根据直观分析表和各因素对胶囊壁厚的影响可知, $A_2B_3C_1D_2$ 组合工艺最优,在此工艺条件下,制备的胶囊壳厚度均一,无气泡,且达到标

准明胶胶囊壳的厚度(图 2)。

2.4.2 植物药用胶囊成型工艺各因素对胶囊脆碎性的影响。由表 4 可知, A 因素的极差值最大, D 因素次之,极差值不明显的是 B 因素和 C 因素。即各因素对胶囊脆碎性的影响主次为 A、D、B、C。各因素水平对结果影响的强弱顺序是 $A_2 > A_1 > A_3$, $B_3 > B_2 > B_1$, $C_1 > C_3 > C_2$, $D_2 > D_3 > D_1$ 。该工艺的最优条件是 $A_2B_3C_1D_2$ 。

根据以上 4 个因素对胶囊壁厚和胶囊脆碎性的直观分析和极差分析,综合考虑, $A_2B_3C_1D_2$ 为最佳工艺条件,即溶



图2 最优化配方试验产品

(下转第 67 页)

表5 不同品种黄瓜产量比较

品种	单果质	单株平均	小区前期产量	小区后期产	小区总	折合产	比对照
	量//g	产量//kg	(10~12月)//kg	量(1~2月)//kg	产量//kg	量//kg/hm ²	±//%
戴多星(对照)	156.5	5.24	280.25	191.28	471.53	172 896.00	-
夏多星	158.3	5.47	220.72	271.22	491.94	180 378.00	4.33
赛泽	154.8	5.21	270.75	198.37	469.12	172 009.50	-0.51
22-41	157.4	5.29	240.58	235.84	476.42	174 687.00	1.04
MK160	160.7	6.00	294.63	243.98	538.61	197 488.50	14.23
萨娜	128.4	4.49	180.91	223.25	404.16	148 192.50	-14.29
斯托克	132.9	4.53	220.47	188.06	408.53	149 796.00	-13.36
萨伯拉	144.8	4.90	210.88	230.10	440.98	161 692.50	-6.48
赛德	125.9	4.45	180.48	219.93	400.41	146 814.00	-15.08
翠玉	145.2	4.80	239.03	193.15	432.18	158 464.50	-8.35
一休靓瓜	150.3	4.85	242.67	194.43	437.10	160 269.00	-7.30
碧玉2号	148.9	4.57	220.69	190.70	411.39	150 843.00	-12.75

3 结论

在该试验中,各参试黄瓜在现代玻璃温室秋冬季栽培条件下生长期均达 160 d 以上,说明具备设施长季节栽培的条件。

在现代智能玻璃温室中进行水果黄瓜高产栽培试验结果表明,从早熟性、丰产性、抗病性、商品性等综合性状考虑, MK160 表现最好,居参试品种之首,可作为高产栽培品种应用于生产,还可以作为育种亲本加以利用;戴多星、赛泽和碧玉2号前期营养生长较快,生长势强,产量高,可利用其早熟

性取得较好的经济效益,因此可作为早春栽培的主栽品种;2个日本品种翠玉和一休靓瓜品质较好,但前期产量和总产量表现一般,可根据当地气候条件和消费习惯决定是否种植。

参考文献

- [1] 向邦银. 荷兰短黄瓜不同品种栽培效果比较试验 [J]. 上海蔬菜, 2006(3): 24-25.
- [2] 胡家阳, 蔡润, 何欢乐, 等. 水果黄瓜申绿系列 [J]. 上海蔬菜, 2007(2): 27.
- [3] 轩正英, 蒋文磊, 冀晓晴. 水果黄瓜引种试验 [J]. 北方园艺, 2010(1): 43-44.

(上接第 30 页)

胶温度为 80 ℃, 保温时间为 60 min, 钙化液质量浓度为 5%, 干燥温度为 50 ℃, 此时植物多糖药用胶囊的成型工艺为最佳优化工艺。

3 结论

通过各影响因素对胶囊壁厚、成型时间、凝胶黏度、胶囊脆碎性的单因素试验和正交试验分析, 得到最佳优化工艺。在干燥胶囊壳时要不断地翻转模板, 以使胶囊模具干燥均匀, 胶囊壁厚均一。在加入色素时, 要注意色素的用量, 必须符合国家食品添加剂法。胶囊最佳制备工艺为海藻酸钠、羧甲基纤维素(CMC)和卡拉胶的总质量含量为 12.9%, 甘油含量 4.8%; 最佳制备成型工艺: 海藻酸钠、羧甲基纤维素(CMC)和卡拉胶的质量比为 6/3/1, 溶胶温度 80 ℃, 保温温度为 50 ℃, 保温时间 60 min, 干燥时间为 2 h, 干燥温度为 50 ℃。在该条件下, 制备出的胶囊成型性好, 胶囊壁厚和脆碎

性均符合相关标准。

参考文献

- [1] 王小薇. 药物胶囊的前世今生 [J]. 科技视野, 2012(6): 24-26.
- [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] 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.
- [4] 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.
- [5] 国家医药局包装材料科研中心. 中华人民共和国国家标准. 药用明胶硬胶囊: GB13731-1992 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1992: 31-92.
- [6] 刘柳. 浅析药用明胶空心硬胶囊的关键质量问题及解决方法 [J]. 工程工艺与设备, 2012(23): 16-20.
- [7] 吴佩, 张秀梅, 李婷, 等. 海藻多糖复合胶成膜性研究 [J]. 海洋与湖沼, 2010, 41(1): 148-153.
- [8] 李婷, 吴佩, 韩丽君, 等. 海藻多糖植物空心胶囊体内生物利用度与生物等效性研究 [J]. 海洋与湖沼, 2010, 41(6): 875-878.
- [9] 詹现璞, 吴广辉. 海藻酸钠的特性及其在食品中的应用 [J]. 食品工程, 2011(1): 7-9.