

七归滴丸成型工艺考察

李忠文, 袁超, 葛淑兰*

(山东医学高等专科学校, 济南 250002)

[摘要] 目的: 优选七归滴丸的成型工艺。方法: 以滴丸的溶散时限、丸重变异系数、外观评分(圆整度、硬度、色泽)的综合评分为指标, 在单因素试验基础上, 通过正交试验考察药物-基质、滴距、料温、滴速对七归滴丸成型工艺的影响。结果: 最佳成型工艺为以聚乙二醇4000为基质, 药物-基质(1:2), 料温85℃, 滴速45滴/min, 滴距9cm, 冷却柱长110cm, 冷凝剂为液状石蜡, 冷凝剂温度12℃; 丸重差异<10%, 溶散时限5.02min。结论: 优选的成型工艺稳定可行, 制备的七归滴丸成型率高, 符合滴丸制剂的质量要求。

[关键词] 七归滴丸; 成型工艺; 液状石蜡; 聚乙二醇; 丸重差异

[中图分类号] R283.6; R289.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0039-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200039

Optimization of Molding Technology of Qigui Dropping Pills

LI Zhong-wen, YUAN Chao, GE Shu-lan*

(Shandong Medical College, Ji'nan 250002, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize molding technology of Qigui dropping pills. **Method:** Taking dissolution time of dropping pills, pill weight coefficient of variation, appearance score (roundness, hardness, color) as a comprehensive assessment index, based on single factor tests, orthogonal test was adopted to optimize molding technology by taking proportion of drug extract-matrix, dropping distance, material temperature and dropping speed as factors. **Result:** The best molding technology of Qigui dropping pills was as following: with polyethylene glycol 4000 as matrix, proportion of drug extract-matrix 1:2, material temperature 85℃, dropping speed of 45 d·min⁻¹, dropping distance of 9 cm, with atolin as coolant, cooling column length of 110 cm, coolant temperature at 12℃; dissolution time was 5.02 min, pill weight difference was less than 10%. **Conclusion:** This optimized molding technology is stable and feasible. These prepared Qigui dropping pills have high molding rate to meet quality requirements of dropping pills.

[Key words] Qigui dropping pills; molding technology; liquid paraffin; polyethylene glycol; pill weight difference

七归滴丸是在临床验方制剂七归水蜜丸基础上研制的中药复方制剂, 由当归、三七组方而成, 具有活血祛瘀、通脉活络之功效, 可抑制血小板聚集、增加脑血流量、保护缺血心肌^[1]。滴丸克服了水蜜丸起效慢、溶出度低、服用量大、稳定性较差的不足^[2]。为更好地使用和推广本中药制剂, 满足临床

需要, 本实验在前期对当归、三七有效成分提取、分离、纯化工工艺研究的基础上, 将得到的提取物与适宜的基质混匀制成滴丸, 选择基质种类与用量、冷凝剂、滴制时间等为考察因素, 通过单因素考察和正交试验优选该滴丸的成型工艺, 为七归滴丸的进一步研究与临床应用提供实验依据。

[收稿日期] 20140503(001)

[基金项目] 山东省教育厅课题(J07YD10)

[第一作者] 李忠文, 硕士, 副教授, 从事药剂学教学和新药研发, Tel:0531-86305167, E-mail:sdlizhongwen@163.com

[通讯作者] *葛淑兰, 硕士, 教授, 从事药理学教育和药物化学研究, Tel:0531-86305578, E-mail:sdyszeshulan@163.com

1 材料

DW-1 型滴丸机(中南制药机械厂), 2B-2E 型智能崩解仪(天大天发科技有限公司), BT-25s 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司), DK-98-II A 型电热恒温水浴锅(天津泰斯特仪器有限公司)。三七、当归药材提取物(自制), 聚乙二醇 4000 (PEG4000)、聚乙二醇 6000 (PEG6000) 均购自中国医药集团化学试剂中心, 液状石蜡、聚山梨酯-80 (tween-80) 购自天津市大茂化学试剂厂, 二甲硅油(武汉大华伟业医药化工有限公司), 试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 基质与冷凝剂的选择

2.1.1 基质的选择 处方中主要含有脂溶性成分, 故选用水溶性基质以发挥速效作用。聚乙二醇类聚合物(PEG)无生理作用, 无毒无味, 化学稳定性好, 易溶于水, 可用于释放水溶性及油溶性药物, 同时能容纳部分液体药物, 熔点低, 具有良好分散力和较大内聚力, 故选择 PEG 作为滴丸基质^[3]。选择 PEG4000 和 PEG6000 进行空白滴制试验, 发现以 PEG4000 作基质时, 滴丸光泽度和圆整度良好, 但硬度、耐热性稍差; 而 PEG6000 稠度高, 成型及外观稍差, 硬度较好。加入当归与三七提取物后, 两者的成丸性与空白基质相比差异较大, 故拟将 PEG4000 和 PEG6000 单独使用或按不同比例混合使用。将当归与三七提取物与熔融的基质混合均匀, 制备滴丸, 固定其他条件, 仅改变 2 种基质比例, 观察指标为硬度由软到硬得分为 1~5 分, 圆整度由不圆整到圆整得分为 1~5 分, 拖尾由差到好得分为 1~5 分, 光泽由差到好得分为 1~5 分, 见表 1。结果显示选择 PEG6000 作载体时, 药液黏度大, 滴制困难; 使用混合载体时, 随 PEG 6000 用量的减少, 滴丸的成丸性渐高; 改用 PEG 4000 作为载体, 药液黏度比较合适, 可顺利滴制圆整度好的滴丸, 故选用 PEG 4000 为载体。

2.1.2 冷凝剂的选择 常用的水溶性基质冷凝剂包括甲基硅油, 液状石蜡等。液体石蜡表面张力较大, 黏度较小, 而甲基硅油表面张力较小, 黏度较大^[4]。预试验分别考察了甲基硅油和液状石蜡作冷凝剂, 结果滴丸在二者中成型效果均较好, 但液滴在甲基硅油中下降缓慢, 在液状石蜡中要稍快。而且液状石蜡无色无味, 价格较低廉, 较适合于大生产应用, 故选择液状石蜡作为冷凝剂。

2.2 单因素试验考察^[5-7] 以硬度、圆整度、拖尾情

表 1 不同影响因素对七归滴丸成型工艺的影响 分

因素	水平	硬度	圆整度	拖尾	光泽	得分
基质	PEG6000	5	2	2	3	12
	PEG4000-PEG6000 (3:1)	4	3	3	4	14
	PEG4000-PEG6000 (1:1)	4	4	4	5	17
	PEG4000	4	5	5	5	20
	1:1	3	3	4	3	13
药物-基质	1:2	4	4	5	5	18
	1:3	5	4	5	5	19
	1:4	5	5	4	5	19
	1:5	5	5	4	4	18
	滴距	5 cm	4	2	3	4
7 cm		5	3	4	5	17
9 cm		5	5	5	5	20
11 cm		5	4	5	5	19
13 cm		5	4	5	5	19
料温	15 cm	4	3	3	5	15
	75 ℃	5	3	4	5	17
	80 ℃	5	3	5	5	18
	85 ℃	5	5	5	5	20
	90 ℃	5	4	5	4	18
滴速	95 ℃	4	4	5	4	17
	30 滴/min	5	5	4	5	19
	45 滴/min	5	5	5	5	20
	60 滴/min	5	4	5	4	18
	75 滴/min	4	3	4	3	14
冷却液温度	90 滴/min	3	2	3	2	10
	4 ℃	5	3	3	5	16
	8 ℃	5	4	4	5	18
	12 ℃	5	5	5	4	19
	16 ℃	4	5	4	4	17
冷却柱长	20 ℃	4	5	4	4	17
	110 cm	5	5	5	5	20
	95 cm	4	5	5	5	19
	80 cm	4	4	5	4	17
	65 cm	4	3	4	3	14
50 cm	3	3	3	2	11	

况、光泽、黏连情况为指标, 考察某一因素时, 固定其余因素分别为药物-基质(1:2), 滴制温度 85 ℃, 滴速 45 滴/min, 冷却液温度 10 ℃, 冷却柱长度 110 cm, 滴距 10 cm。

2.2.1 药物与基质的质量比 滴丸中药物-基质选择 1:10~1:1^[8]。一般情况下,含药量越多成型越差,含药量过低则会加大服用剂量,故选择药物-基质 1:1~1:5 进行滴制试验,基质为 PEG4000,其余条件固定,见表 1。结果表明药物比例越高,硬度变差,圆整度越不好,并可能会粘连,不易成型;基质比例越高,滴丸硬度好,圆整度好,但载药量小,服用量大,基质用量大,致使生产成本较高,不利于大生产,故选择药物-基质 1:2~1:4。

2.2.2 滴距 滴距滴距过大会使液滴扁平,或液滴会因重力作用被跌散而产生细粒影响滴丸的圆整度;反之,会使液滴来不及成型而影响滴制效果。改变滴距,固定其他条件,结果见表 1,表明滴距主要影响滴丸的圆整度,选择 9~13 cm。

2.2.3 料温 改变料温(药物与基质加热混匀后滴制时温度),固定其他条件,见表 1。结果发现料温偏低时,滴入冷凝剂中冷凝快,易出现拖尾,圆整度差,且滴制困难;料温偏高,滴入冷凝剂中,液滴冷却不足,成型不够充分,硬度、圆整度不好,易黏连,且药物中含有挥发性成分,料温不易太高。故选择料温 75~85℃。

2.2.4 滴制速度 改变滴速,固定其他条件,见表 1。结果发现滴速较小时,滴丸硬度好,丸型圆整,成型效果好,但会影响生产效率;滴速过快时,滴丸易粘连,>80 滴/min 时,滴丸来不及冷凝成型即积压在一起,硬度及圆整度均较差。故滴速控制在 30~60 滴/min。

2.2.5 冷凝剂温度 采用梯度冷却,改变上层(80 cm)冷凝剂的温度,下层用冰水浴冷却(20 cm, 0℃),固定其他条件,见表 1。结果表明在一定范围内降低冷凝剂的温度,有利于滴丸收缩、凝固;较低温度时,冷凝剂的比重增大,黏滞度提高,滴丸下降速度减缓,有利于提高滴丸的圆整度;但冷凝剂温度过低,滴丸还未来得及收缩就冷却了,圆整度差。温度过高则冷却不足,硬度不好,容易粘连,上层冷凝剂的最佳温度应在 12℃。

2.2.6 冷却柱长度 改变冷却柱长度,固定其他条件,结果见表 1。表明冷却柱越长,成型效果越好,但冷却柱过长,会导致成本增加,故选择冷却柱长度 110 cm。

2.3 正交试验优选成型工艺^[9-12] 在单因素试验基础上,选定药物与基质的质量比、滴距、料温、每分钟滴速为考察因素,每个因素选择 3 个水平,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选滴丸成型工艺。按处方量称取

当归药材提取物,共 9 份,每份 4 g,加入 0.2% tween-80 搅拌混匀,将适量 PEG4000 在 85℃ 水浴上加热熔融后呈细流加入上述混合物中,不断搅拌至棕红色透明液体。将三七提取物粉碎成细粉(8 g)分次加入上述液体中,充分搅拌混匀,得黄棕色黏稠液体,保温倒入滴丸装置中,控制料液温度与滴速,滴入液体石蜡冷凝剂中(冷却柱长 110 cm),冷却(梯度冷却,上层 80 cm 冷凝剂温度 12℃,下层为冰浴),固化成丸,取出,擦干,即得七归滴丸。

滴丸的质量考核^[13]选择溶散时限($n=6$)、丸重差异($n=20$)及外观评分的综合评分^[9]为指标,权重系数定为 3:3:4。将溶散时限(X_1)的最低值 3.42 min 定为 100 分,其余各项按公式 $X'_1 = 103.42 - X_1$ 计算分数;将丸重变异系数(X_2)最小值 1.68% 定为 100 分,其余各项按公式 $X'_2 = 101.68 - X_2$ 计算分数;将外观得分(X_3)的最高值 15 分定为 100 分,其余各项按公式 $X'_3 = 100 \cdot X_3 / 15$ 计算分数;综合评分 = $X'_1 \times 30\% + X'_2 \times 30\% + X'_3 \times 40\%$ 。试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

由直观分析可知,影响滴丸成型工艺的因素依次排列为 $C > A > B > D$ 。以极差最小的 D 因素为误差项进行方差分析,结果发现因素 A, C 对成型工艺具有显著影响,因素 B 则无显著性影响,确定最佳成型工艺条件为 $A_1 B_1 C_3 D_2$,即药物-基质(1:2),料温 85℃,滴速 45 滴/min,滴距 9 cm。

2.4 验证试验 称取当归提取物 4 g 和三七提取物细粉 8 g,共 3 份,按优选的工艺制备 3 批七归滴丸,随机抽取样本进行考核,结果发现滴丸外观质量好,丸型圆整,色泽均一,硬度较好,无拖尾和黏连现象,按《中国药典》2010 年版一部附录 IK 滴丸剂项下质量差异检查法及溶散时限检查法检测,丸重差异 < 10%,溶散时限平均 5.02 min,均符合规定,表明优化的成型工艺稳定可行。

3 讨论

PEG4000 和 PEG6000 均可考虑作为滴丸剂基质^[14],但研究发现 PEG6000 与七归滴丸处方中其他成分混合熔融后黏度较大,滴制困难,滴丸外形不圆整,易拖尾,而 PEG4000 则无上述缺点。同时 PEG4000 在紫外区 200~400 nm 无吸收,这对在紫外有吸收的药效成分检测意义较大,故选用 PEG4000 作为七归滴丸的基质。

滴丸的成型性和质量受多种因素影响,正交试验优选滴丸成型工艺时,难以用单一指标来衡量。在预试验基础上,本文采用溶散时限、丸重变异系数

表2 七归滴丸成型工艺正交试验安排及直观分析

No.	A 药物-基质 /g:g	B 滴距 /cm	C 料温 /℃	D 滴速 /(滴/min)	溶散时限 /min	丸重变异系数 /%	外观得分	综合评分
1	1:2	9	75	30	3.57	2.57	12	91.69
2	1:2	11	80	45	5.14	3.62	14	96.24
3	1:2	13	85	60	3.85	1.68	15	99.87
4	1:3	9	80	60	3.42	1.82	11	89.29
5	1:3	11	85	30	4.36	3.84	12	91.07
6	1:3	13	75	45	5.27	4.19	7	77.36
7	1:4	9	85	45	4.05	2.28	14	96.96
8	1:4	11	75	60	4.86	4.26	7.5	78.79
9	1:4	13	80	30	5.23	3.55	9	82.90
K_1	287.80	277.94	247.84	265.66				
K_2	257.72	266.10	268.43	270.56				
K_3	258.65	260.13	287.90	267.95				
R	10.03	5.94	13.35	1.63				

表3 综合评分方差分析

方差来源	SS	MS	F	P
A	195.04	97.52	48.67	<0.05
B	54.78	27.39	13.67	>0.05
C	267.54	133.77	66.76	<0.05
D(误差)	4.01	2.00	1.00	

注： $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

2个可量化指标,结合圆整度、硬度、色泽等外观质量指标,按加权系数进行综合评分,评定工艺的优劣,结果更为可靠合理^[1]。

若将当归饮片超临界萃取后所得提取液干燥成干粉投料,需耗费较多能量和时间,且其含有的阿魏酸将受到破坏,同时干粉与基质不易混匀。为使处方中药物能均匀分散于基质中,将上述提取液回收乙醇后,减压浓缩成稠膏,加入当归挥发油和少量tween-80混匀后再与熔融的基质混合,制得的滴丸药物分散均匀,外观圆整光滑。

[参考文献]

[1] 李忠文. 七归滴丸的研制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2007.
[2] 陆彬. 中药新剂型与新技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 117.

[3] 周文孝. 聚乙二醇在剂型优化中的应用[J]. 中国药理学杂志, 1995, 30(12): 714
[4] 荣立新, 鲁爽, 张宝献. 中药滴丸剂研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 327.
[5] 刘华亮, 袁珂, 朱建鑫, 等. 枸杞子滴丸成型工艺的研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 602.
[6] 王志俊. 金铃子散滴丸成型工艺研究[J]. 海峡药学, 2010, 22(2): 24.
[7] 赵炜, 卢雪梅, 史亚军. 散瘀止痛滴丸成型工艺研究[J]. 现代中医药, 2009, 29(6): 84.
[8] 周雅琴, 陈燕军, 冯青然. 中药滴丸剂的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(2): 102.
[9] 李春花, 王丽萍, 高艳芝, 等. 连贞滴丸的成型工艺研究[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(8): 632.
[10] 李群力. 双黄连滴丸制备工艺的研究[J]. 中草药, 2005, 36(4): 538.
[11] 王贞佐, 呼海涛, 孟庆繁, 等. 当归丹参滴丸的制备工艺研究[J]. 中成药, 2006, 28(3): 437.
[12] 高红, 朱红吉, 许先涛, 等. 滴丸成形工艺实验研究[J]. 化工科技, 2004, 12(3): 20.
[13] 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, 2010: 附录XII A.
[14] 韩亮, 郭晓玲, 孟青, 等. 宣肺咳喘滴丸的成型工艺研究. 广东药学院学报[J]. 2009, 25(2): 124.

[责任编辑 刘德文]