

西黄滴丸成型工艺优选

朱晓静,李峰*,吴超,丛晓娟
(山东中医药大学药学院,济南 250355)

[摘要] 目的:优选西黄滴丸的成型工艺。方法:以滴丸的溶散时限、外观质量及丸重差异为综合评价指标,在单因素试验基础上,选取药物与基质的配比、滴制温度、冷却剂温度、滴距为考察因素,采用正交试验优选西黄滴丸的成型工艺。结果:最佳成型工艺条件为以 PEG8000-PEG10000(1:1)为基质,药物-基质(1:1.5),冷却剂为二甲硅油 100,药液温度 75 ℃,冷却剂温度采用梯度冷却方式(上部温度 30 ℃,下部温度 0~5 ℃),滴速 20~25 滴/min,滴距 4 cm。结论:优选的西黄滴丸成型工艺合理、稳定可行,为西黄滴丸的临床推广提供参考。

[关键词] 西黄滴丸; 正交试验; 成型工艺; 溶散时限; 丸重差异; 单因素试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)24-0036-03

[doi] 10.11653/syfy2013240036

Optimization of Molding Technology for Xihuang Dropping Pills

ZHU Xiao-jing, LI Feng*, WU Chao, CONG Xiao-juan

(College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize forming technology of Xihuang dropping pills. **Method:** With dissolved time, appearance quality and weight variation of dropping pills as comprehensive evaluation index, based on single factor tests, orthogonal test was used to optimize molding technology by taking ratio of drug-matrix, dropping temperature, refrigerant temperature and dropping distance as factors. **Result:** Optimum forming technology conditions of Xihuang dropping pills were as follows: with PEG8000-PEG10000 (1:1) as matrix, ratio of drug and matrix 1:1.5, dimethyl silicone oil 100 as refrigerant, liquid temperature at 75 ℃, refrigerant temperature with a gradient cooling model (30 ℃ as upper temperature and 0-5 ℃ as the lower temperature), dropping velocity of 20-25 drops per minute, dropping distance 4 cm. **Conclusion:** This optimized technology of Xihuang dropping pills was feasible and stable, it could provide a reference for clinical practice of Xihuang dropping pills.

[Key words] Xihuang dropping pills; orthogonal test; forming technology; dissolved time; weight variation; single factor test

西黄丸又名犀黄丸,系清代名医王洪绪所创,由牛黄、麝香、乳香、没药 4 味中药组成,具活血化瘀、

清热解毒、消肿止痛、软坚散结等功效,现代主要用于乳腺癌、肝癌等多种恶性肿瘤的治疗,是抗肿瘤效果较好的中成药大品种之一。传统西黄丸多为糊丸,存在生物利用度低、药效作用缓慢、病人服药量大且生产过程易污染等不足。为适应现代药物制剂“三小”、“三效”、“三便”的基本需求,结合方中各药味的性质特点分析,拟将其制成软胶囊、滴丸等剂型更有利于临床应用^[1-2],但软胶囊生产工艺较复杂、操作困难,故确定改制为近年来在国内发展较快的中药滴丸剂。本实验采用单因素试验和正交试验对西黄滴丸制备过程中各影响因素进行优选,为该

[收稿日期] 20130516(018)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2010ZX09401-302-1-13)

[第一作者] 朱晓静,硕士,讲师,从事中药质量控制及中药新药研究, Tel: 0531-89628171, E-mail: elsiezj@163.com

[通讯作者] *李峰,博士,教授,从事中药质量控制及中药新药研究, Tel: 0531-89628172, E-mail: lifeng@sducm.edu.cn

制剂的临床推广提供参考。

1 材料

滴丸设备(自制),ZB-2型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂),BSA124S型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司)。乳香、没药 CO₂ 超临界提取物(自制),牛黄、麝香(分别购自山东宏济堂医药有限公司中药厂、山东省药材公司中药分公司,由山东中医药大学李峰教授分别鉴定为牛科动物牛 *Bos taurus domesticus* Gmelin 的干燥胆结石和鹿科动物马麝 *Moschus sifanicus* Przewalski 成熟雄性香囊中的干燥分泌物,研细备用,使用时将提取物与细粉按配比混匀),聚乙二醇(PEG4000,PEG6000,PEG8000,PEG10000,天津市科密欧化学试剂有限公司),二甲基硅油 100(莱阳市康德化工有限公司),液体石蜡(山东莱阳经济技术开发区精细化工厂),所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 冷却剂的选择 以滴丸的成型状态、滴制情况为指标,通过单因素试验考察液体石蜡、二甲基硅油 100、二甲基硅油 350 对滴丸成型的影响。结果发现以二甲基硅油 100 为冷却剂时,沉降速度适中,底部无黏连,且所得滴丸圆整度适中,无拖尾;液体石蜡沉降快,有拖尾;二甲基硅油 350 沉降速度过慢;故选择二甲基硅油 100 为冷却剂。

2.2 基质的筛选 根据药物成分的特点,选择无生理活性、化学稳定性好、易溶于水、宜于药物熔融和滴制的常用水溶性基质 PEG4000,PEG6000,PEG8000,PEG10000 进行考察^[3]。结果发现以 PEG4000 和 PEG6000 为基质时,制备的滴丸太软;选用 PEG8000 时滴丸硬度稍软,而选用 PEG10000 时滴丸稍硬,故考虑选用 PEG8000 和 PEG10000 的复合基质以改善滴丸硬度。以硬度、圆整度、拖尾及黏连情况为指标,考察 PEG8000 和 PEG10000 不同配比对滴丸成型的影响,结果见表 1。硬度由软至硬分为 1~5 级,用手按测定;圆整度由不圆至圆分为 1~5 级,由目测比较加以判断;拖尾情况由差到好分为 1~5 级,以拖尾长度归类比较;黏连由黏连到不黏连分为 1~5 级,以黏连程度进行比较;经综合评分,选定 PEG8000-PEG10000 (1:1) 为复合基质。

2.3 药物与基质配比的考察 以外观质量、滴制情况为评价指标,考察不同药物与基质对比对滴丸成型的影响,结果见表 2,表明药物-基质(1:1),(1:1.5)成型性一般,硬度较小;药物-基质(1:2),(1:

2.5)的成型性均较好;药物-基质(1:3)的药液黏度较大,不易滴制。结合载药量考虑,选择药物-基质(1:1),(1:1.5),(1:2)进行正交试验考察。

表 1 基质 PEG8000 和 PEG10000 不同配比对西黄滴丸成型的影响

No.	PEG8000 /g	PEG10000 /g	硬度	圆整度	拖尾	黏连	总分
1	2.0	0	2	5	5	4	16
2	1.35	0.65	3	5	5	4	17
3	1.0	1.0	4	5	5	5	19
4	0.65	1.35	4	4	5	4	17
5	0	2.0	5	4	4	4	17

注:药物质量均为 1.0 g(表 2 同)。

表 2 不同药物干粉与基质对比对西黄滴丸成型的影响

组号	基质/g	硬度	圆整度	拖尾	黏连	总分
1	1.0	2	4	5	4	15
2	1.5	3	4	5	5	17
3	2.0	3	5	5	5	18
4	2.5	4	5	5	5	19
5	3.0	4	5	4	5	18

2.4 滴速、滴距的选择 选择滴距为 2,4,6 cm 进行预滴制,结果表明滴距为 2 cm 时滴丸偏大,丸型一般;4 cm 时丸型较好;6 cm 时有小碎丸产生。滴速考察时发现,当滴速 > 30 滴/min 时,易产生丸间黏连;< 20 滴/min 时,生产效率低,不易于工业化大生产,故最终滴速定为 20~25 滴/min。

2.5 正交试验优选 在预试验基础上,选择药物与基质的配比、滴制温度、冷却剂温度、滴距为考察因素,以滴丸外观质量(硬度、圆整度、拖尾)、溶散时限、丸重差异为综合评价指标,外观质量数值越大越好,规定为负数;溶散时限、丸重差异数值越小越好,规定为正数;综合评分 = (溶散时间/最大溶散时间) × 40% + [1 - (外观质量/最大外观质量) × 30%] + (丸重差异/最大丸重差异) × 30%,该数值越小越好^[4-5]。按 L₉(3⁴) 正交表进行试验,因素水平见表 3,试验安排及结果见表 4,方差分析见表 5。

表 3 西黄滴丸成型工艺正交试验因素水平

水平	A 药物-基质	B 滴制温度 /°C	C 滴距 /cm	D 冷却剂 上部温度/°C
1	1:1	70	3	10
2	1:1.5	75	4	20
3	1:2	80	5	30

表 4 西黄滴丸成型工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	溶散 时限 /min	外观 质量	丸重 差异 /%	综合 评分
1	1	1	1	1	>30	13	4.014	1.42
2	1	2	2	2	>30	13	3.774	1.40
3	1	3	3	3	>30	7	2.712	1.45
4	2	1	2	3	9.45	14	1.365	0.93
5	2	2	3	1	8.05	14	2.091	0.96
6	2	3	1	2	7.43	12	3.055	1.07
7	3	1	3	2	6.75	12	3.444	1.09
8	3	2	1	1	8.27	14	1.607	0.93
9	3	3	2	3	7.3	11	1.288	0.96
K_1	1.423	1.147	1.140	1.113				
K_2	0.987	1.097	1.097	1.187				
K_3	0.993	1.160	1.167	1.103				
R	0.436	0.063	0.070	0.084				

表 5 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	0.379	2	63.17	<0.05
B	0.006	2	1.00	>0.05
C	0.008	2	1.33	>0.05
D(误差)	0.012	2	2.00	

注： $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

由直观分析可知,各因素对西黄滴丸成型工艺的影响为 $A > D > C > B$ 。以极值最小的 D 因素为误差项进行方差分析,结果显示 A 因素对成型工艺具有显著性影响,其余因素则无显著性影响,选择最佳工艺组合为 $A_2B_2C_2D_3$,即药物-基质(1:1.5),滴制温度 75℃,滴距 4 cm,冷却剂上部温度 30℃。

2.6 验证试验 按优选的工艺条件制备 3 批西黄滴丸,按 2.5 项下滴丸评价指标对 3 批滴丸进行综

合评价,结果 3 批滴丸外观质量均良好,评分分别为 15,15,14 分,质量差异 RSD 分别为 1.40%,1.63%,2.01%,溶散时限分别为 7.92,8.07,8.25 min,平均丸重分别为 49.82,49.99,50.65 mg,说明优选的工艺条件稳定可行。

3 讨论

基质选择是滴丸成型优劣的关键,通过查阅文献^[6],最终选用聚乙二醇类为基质。为改善 PEG8000 硬度稍软之不足,考虑加入少量硬脂酸钠增加硬度并适当提高基质与药物的相溶度,但试验结果发现,加入硬脂酸钠后,滴丸硬度虽有所改善,但溶散时限均超过 2010 年版《中国药典》规定时间,故选择 PEG10000 以改善滴丸硬度。传统西黄丸中有效成分释放缓慢且服药量大。中药滴丸剂是采用固体分散技术中熔融法,使药物在基质中呈高度分散状态,有利于难溶药物的溶出和吸收,提高了药物的生物利用度^[7]。

[参考文献]

- [1] 朱晓静,李峰,欧阳兵. 西黄丸抗肿瘤作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2012,36(1):83.
- [2] 程志强,李佩文. 西黄丸在恶性肿瘤治疗中的临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(17):193.
- [3] 杨培民,倪健,曹广尚,等. 重楼克感滴丸成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):18.
- [4] 董晓茜,李贺,单玉,等. 苦苣滴丸成型工艺研究[J]. 中成药,2010,32(5):864.
- [5] 郑冀,王徽,孙志强,等. 心通滴丸成型工艺研究[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(7):1414.
- [6] 董金香,张馨月,李兴杰,等. 三苦滴丸成型工艺条件优选[J]. 吉林大学学报:医学版,2011,37(6):1149.
- [7] 陈三宝. 黄芩苷滴丸成型工艺研究[J]. 安徽医药,2008,12(5):395.

[责任编辑 仝燕]