

地锦草滴丸的制备工艺

杜艳*, 丁红, 韩奋

(山西医科大学药学院, 太原 030001)

[摘要] 目的: 优选地锦草滴丸的制备工艺。方法: 以外观质量为评价指标, 采用正交设计试验对各影响因素进行考察, 从药物与基质配比、冷凝柱长、滴头内径等方面进行选择。结果: 滴丸成型最佳工艺为 PEG4000-PEG6000 (1:7) 为基质, 药物与基质的质量比 1:3, 药液熔融温度 $(82 \pm 2)^\circ\text{C}$, 冷凝液甲基硅油, 冷凝柱长 15 cm, 冷凝温度 $(1 \sim 3)^\circ\text{C}$, 滴头内径 3.0 mm, 滴速 $30 \text{ d}\cdot\text{min}^{-1}$ 。结论: 选取的处方及滴制工艺合理、简便。所制滴丸外观质量好, 丸重差异小。

[关键词] 地锦草; 滴丸; 壳聚糖; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0033-03

Preparation Technology of Euphorbiae Humifusae Herba Dropping Pills

DU Yan*, DING Hong, HAN Fen

(College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[Abstract] **Objective:** To optimized the preparation technology of Euphorbia Humifusa Herba dropping pills. **Method:** Used appearance quality as evaluation criteria, investigated factors by using orthogonal design. The factors included ratio of drug to matrix, length of condensation pole, inside diameter of burette and so on. **Result:** Optimum technology of dropping pills was as follows: matrix was a mixture of polyethylene glycol 4000 and polyethylene glycol 6000 (1:7), ratio of drug to matrix was 1:3 at temperature of $(82 \pm 2)^\circ\text{C}$, condensate was dimethicone at $(1-3)^\circ\text{C}$, length of condensation pole was 15 cm, inside diameter of burette was 3.0 mm, dropping speed was 30 drops per minute. **Conclusion:** The prescription and preparation technology were reasonable and simple, Under above preparation process, appearance quality of dropping pills was fine, and subtle difference among pill weights.

[Key words] Euphorbia Humifusa Herba; dropping pills; chitosan; preparation technology

地锦草为大戟科植物地锦 *Euphorbia humifusa* Willd. 或斑地锦 *E. macihta* L. 的干燥全草。其主要成分为可水解性鞣质类, 槲皮素及苷、山萘素及苷等黄酮类化合物。现代药理研究证明地锦草中黄酮类化合物具有抗菌、抗病毒、抗氧化、护肝、止血等生物活性。目前临床多用于治疗菌痢、肠炎、病毒性肝炎、尿血、便血等^[1-2]。本课题组利用壳聚糖澄清剂对地锦草中黄酮类有效成分进行纯化, 制备成滴丸,

采用正交设计法对地锦草滴丸的制备工艺进行优选。

1 材料

752 型紫外分光光度计(上海光谱仪器有限公司), BP-121S 型电子天平(天津仪器厂)。

地锦草(购自安徽省世茂医药有限公司, 经山西省药检所中药室鉴定为大戟科植物地锦 *E. humifusa* Willd. 的干燥全草), 芦丁对照品(中国药品生物制品检定所 批号 1521-200401), 甲基硅油、液体石蜡等均为药用规格, 壳聚糖(上海华凯科技贸易公司), 聚乙二醇(PEG)6000, PEG4000(天津市清华津莫科技有限公司)。

2 方法与结果

[收稿日期] 20110610(010)

[通讯作者] * 杜艳, 讲师, 硕士, 从事药物新剂型、植物有效成分的提取研究, Tel: 13753150381, E-mail: dulinhui-2004@163.com

2.1 地锦草总黄酮含量测定

2.1.1 对照品溶液的制备 取芦丁对照品 10.0 mg,精密称定,置 50 mL 量瓶中,加甲醇适量溶解,定容,摇匀,即得(芦丁质量浓度 $0.2 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)。

2.1.2 标准曲线绘制 精密吸取对照品溶液 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 mL 分别置 50 mL 量瓶中,加甲醇适量,加 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1} \text{CH}_3\text{COOK}$ 3 mL, $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1} \text{AlCl}_3$ 2 mL,用甲醇定容至刻度,摇匀,放置 30 min,在 410 nm 处测定吸光度(A)。得回归方程 $A = 0.0238C - 0.0217$ ($r = 0.9999$),线性范围 $4.2 \sim 25.4 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.1.3 药材提取液的制备 称取地锦草 5 g,加 75% 乙醇 50 mL 回流提取 2 次,每次 1 h,合并提取液,过滤,浓缩成浸膏,加甲醇溶解并稀释至 50 mL,即得。

2.1.4 含量测定 精密量取药材纯化后溶液 2 mL,置 25 mL 量瓶中,加甲醇适量,加 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1} \text{CH}_3\text{COOK}$ 3 mL, $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1} \text{AlCl}_3$ 2 mL,用甲醇定容置刻度,摇匀,放置 30 min,在 410 nm 处测定吸光度。

2.2 壳聚糖法纯化地锦草总黄酮的工艺考察

2.2.1 壳聚糖澄清剂的配制 称取壳聚糖 1 g,加入 1% 的乙酸 100 mL,用磁力搅拌仪搅拌 10 min 后静置 24 h 备用^[3]。

2.2.2 壳聚糖用量的考察 分别取地锦草提取液 30 mL,置于小烧杯,搅拌中,分别加入壳聚糖澄清剂 1, 2, 3 mL,加水成 40 mL 的药液^[4],在 60 °C 下放置 60 min 絮凝,取溶液 2 mL,在 410 nm 处测定吸光度。结果地锦草黄酮质量分数分别为 8.2%, 10.0%, 8.1%。故确定壳聚糖澄清剂用量为 2 mL。

2.2.3 絮凝时间的考察 其他条件同 2.2.2 项下操作,加入壳聚糖澄清剂 2 mL,絮凝时间为 40, 60, 80 min。取溶液 2 mL,在 410 nm 处测定吸光度,结果地锦草黄酮质量分数分别为 8.9%, 9.5%, 9.4%。故确定絮凝时间为 60 min。

2.2.4 絮凝温度的考察 其他条件同 2.2.2 项下操作,加入壳聚糖澄清剂 2 mL,絮凝时间为 60 min,在 40, 60, 80 °C 下絮凝,取溶液 2 mL,在 410 nm 处测定吸光度,结果地锦草黄酮质量分数分别为 10.3%, 9.3%, 8.1%。故确定絮凝温度为 80 °C。

得到壳聚糖纯化地锦草黄酮的最佳工艺为地锦草提取液 30 mL,加入壳聚糖澄清剂 2 mL,在 80 °C

下絮凝 60 min。

2.3 地锦草滴丸成型工艺考察

2.3.1 地锦草滴丸基质种类的确定 取 2.2 项下制得的纯化物粉末分别与 PEG4000-PEG6000 按 1:4 混合,置小烧杯, $(82 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴加热,滴头内径 2 mm,滴距 6 ~ 8 cm,以 $20 \text{ d}\cdot\text{min}^{-1}$ 速度滴入 $(1 \sim 3) \text{ }^\circ\text{C}$ 液体石蜡中,冷凝液长 13 cm ^[5]。

试验结果表明 PEG4000 稠度低,所制滴丸成型及外观较好,但硬度欠佳;PEG6000 稠度高,所制滴丸成型及外观较差,硬度较好,故将二者混合使用以调整滴丸的硬度及外观,并以滴丸的硬度和圆整度等为指标,筛选两者的比例。

2.3.2 基质配比的考察 据文献[6]报道,选择药物与基质比例在 1:4,其他条件同 2.3.1 进行 PEG4000 与 PEG6000 混合比例的试验。观察指标硬度由软到硬得分、圆整度由不圆整到圆整得分、拖尾由差到好得分、由黏连到不黏连得分以及沉降速度由快到慢得分均为 1 ~ 5,得分高的为最佳,试验结果见表 1。

表 1 PEG4000 与 PEG6000 混合比例考察

PEG4000: PEG6000	硬度	圆整度	拖尾	黏连	总得分
1:1	2	4	4	3	13
1:3	3	4	4	3	14
1:5	4	4	4	5	17
1:7	5	5	5	5	20

试验结果表明,PEG4000-PEG6000 为 1:7 时所制地锦草滴丸,得分最高成型较好,故选 PEG4000-PEG6000 为 1:7。

2.3.3 冷凝液的选择 其他条件同 2.3.1,比较冷凝液为甲基硅油与液体石蜡的滴丸成型,试验结果表明冷却液为液体石蜡时地锦草滴丸产生黏连、拖尾,圆整度低。使用甲基硅油时滴丸成型较好,故选甲基硅油滴丸作为冷凝液^[7]。

2.4 地锦草滴丸制备条件的优化 根据单因素试验结果,选用 $L_9(3^4)$ 正交试验表,以直接影响滴丸质量的药物与基质比 A、冷凝柱长 B、滴头内径 C、PEG4000-PEG6000 比例 D 为试验因素,每个因素取 3 个水平,试验设计见表 6。在药液熔融温度 $(82 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$,冷凝液温度 1 ~ 3 °C,滴距 6 ~ 8 cm 的条件下滴制^[8-9]。结果见表 2 ~ 4。

表 4 的滴丸方差分析结果表明,各因素对滴丸成型没有显著性差异。各因素对滴丸成型影响大小

表2 地锦草滴丸制备工艺正交试验因素水平

水平	A 药物:基质	B 冷凝液长	C 滴头内径	D PEG4000:
		/cm	/mm	PEG6000
1	1:2	15	2	1:5
2	1:3	13	3	1:6
3	1:4	10	4	1:7

顺序为 $C > A = D > B$, 最优组合为 $C_2A_2D_3B_1$, 即滴头内径 3 mm, 药物与基质比 1:3, PEG4000: PEG60001 =:7, 冷凝液长 15 cm。

2.5 验证试验 按上述最佳制备工艺制备 3 批滴丸(每批 20 粒), 结果滴丸呈棕黄色、表面均匀光滑。

表3 地锦草滴丸制备工艺正交试验安排及结果

No.	A	B	C	D	硬度	圆整度	拖尾	黏连	评分
1	1	1	1	1	4	5	4	4	17
2	1	2	2	2	3	5	4	4	16
3	1	3	3	3	4	4	4	3	15
4	2	1	2	3	5	5	5	5	20
5	2	2	3	1	3	4	5	4	16
6	2	3	1	2	5	3	4	5	17
7	3	1	3	2	3	5	3	4	15
8	3	2	1	3	4	4	5	5	18
9	3	3	2	1	5	4	3	5	17
K_i	16.000	17.333	17.333	16.667					
K_{ii}	17.667	16.667	17.667	16.000					
K_{iii}	16.667	16.333	15.333	17.667					
R	1.667	1.0	2.334	1.667					

表4 地锦草滴丸制备工艺正交试验方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	4.222	2	2.731	>0.05
B(误差)	1.556	2	1.000	
C	9.556	2	6.141	>0.05
D	4.222	2	2.731	>0.05

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

3 批地锦草滴丸丸重差异限度分别为 5.7% ~ 6%, -4% ~ 3.7%, -5% ~ 3.7%; 地锦草滴丸溶散时限分别为 4.5, 4.7, 4.8 min, 均符合《中国药典》2010 年版要求。结果表明地锦草滴丸成型工艺合理、可行。

3 讨论

冷凝液的选择对滴丸的成型有着重大的影响, 试验结果表明使用甲基硅油作为冷凝液比液体石蜡效果好。主要是甲基硅油的黏度、密度较大, 且表面张力较小, 有利于滴丸的成型。

本试验采用壳聚糖对地锦草总黄酮的纯化方法可行, 在所选制备滴丸的工艺条件下能滴制出符合《中国药典》滴丸项下的规定。

[参考文献]

- [1] 韩广轩, 谷莉, 王立心, 等. 中药地锦草的研究概况[J]. 药学实践杂, 2001, 19(5): 308.
- [2] 朱英. 地锦草的研究进展[J]. 现代中药研究与进展, 2003, 17(5): 62.
- [3] 罗兴洪, 周进东. 壳聚糖用于咳嗽宁口服液澄清工艺的研究[J]. 中成药, 2002, 5(24): 337.
- [4] 陶君彦, 李志雄, 肖飞, 等. 黄芪水提及除杂工艺条件的筛选研究[J]. 湖北中医学院报, 2003, 5(3): 27.
- [5] 谭桂莲, 武佳. 槐米滴丸制备工艺及其含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 49.
- [6] 夏学励. 复方灵芝滴丸制备工艺研究[J]. 中国药房, 2010, 21(43): 4081.
- [7] 魏玉平, 刘俊, 姚欣, 等. 头痛舒滴丸的成型工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(4): 18.
- [8] 王丽萍, 李春花, 宋晓宇, 等. 中药滴丸剂的研究进展[J]. 中国医院药学杂志 2006, 7(26): 864.
- [9] 倪健, 阎萍. 舒胸滴丸制备工艺研究[J]. 中草药, 2003, 12(34): 8.

[责任编辑 仝燕]