

## 正交试验法优选小柴胡汤滴丸制备工艺

刘琳娜\*, 张琰, 徐媛, 张海凤

(第四军医大学唐都医院药剂科, 西安 710038)

**[摘要]** 目的:研究小柴胡汤滴丸的最佳成型工艺。方法:采用滴制法制备,以滴丸的丸重变异系数、外观质量(包括圆整度、色泽)和溶散时限作为评价指标,采用正交试验法研究滴丸的最佳成型工艺条件。结果:采用PEG 6000与PEG 4000以1:1配比作为基质,黏度为200 mPa·s的二甲基硅油作为冷却剂,最佳滴制工艺条件为药材提取物与基质配比1:1.5,滴制温度80℃,滴速30滴/min。结论:选取的处方及滴制工艺稳定、简便,具有良好的重复性,适用于本制剂的制备。

**[关键词]** 小柴胡汤滴丸;正交试验;制备工艺

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0044-04

## Optimization of Forming Technology of Xiaochaihutang Dripping Pills by Othogonal Experiment

LIU Lin-na\*, ZHANG Yan, XU Yuan, ZHANG Hai-feng

(Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize the forming technology of Xiaochaihutang dripping pills. **Method:** The pills were prepared using dripping method. The forming technology of the pills was optimized by orthogonal experiment by using dropping temperature, the ratio of herbal extract to base material and dropping speed as factors and with pill weight RSD, spherical degree and the time limit of collapse of the pills as evaluation indexes. **Result:** Using PEG 6 000 and PEG 4 000 as base material with the ration of 1:1 and dimethyl silicone oil (viscosity 200 mPa·s) as refrigerant, the optimized parameters for the forming technology were as follows: the ratio of herbal extract to base material was 1:1.5; the dropping temperature was at 80℃ and the dropping speed was 30 drops per

**[收稿日期]** 20101223(005)

**[基金项目]** 陕西省中医管理局中医药科研课题(zyl26)

**[通讯作者]** \*刘琳娜,博士,副主任药师,研究方向:中药药理, Tel:029-84777631, E-mail:liulinna@fmmu.edu.cn

好等特点<sup>[6]</sup>,故本实验采用该法进行优选。

**3.2 提取溶剂的选择** 黄芩中含有多种黄酮类化合物,主要为黄芩苷、黄芩苷元、汉黄芩素、黄芩新素等,其中黄芩苷是抗炎退热的主要有效成分<sup>[5]</sup>。黄芩苷在植物体内以镁盐的形式存在,具有较强的水溶性,从经济、适用和安全的角度出发,本文采用水为提取溶剂。

### [参考文献]

[1] 中国药典.一部[S].2005:180.

[2] 钟华林,黎晓华.高效液相色谱法测定千金保孕丸中黄

芩苷的含量[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(1):2.

[3] 邵礼铮,周干南,於洪建.中药复方制剂抗毒灵注射液  
中黄芩苷的含量测定[J].中草药,1990,21(7):18.

[4] 姚仲青,金芳.HPLC法测定黄连上清丸中黄芩苷含量  
[J].中草药,1999,30(8):590.

[5] 江苏新医学院.中药大辞典下册[M].上海:上海人民  
出版社,1977:2019.

[6] 吴伟,崔光华.星点设计——效应面优化法及其在药学  
中的应用[J].国外医学.药学分册,2000,27(5):292.

[责任编辑 全燕]

minute. **Conclusion:** This forming technology served as experimental basis for the preparation of Xiaochaihutang dripping pills was stable, easy to handle and repeatability was ensured perfectly.

[**Key words**] Xiaochaihutang dripping pill; orthogonal experiment; forming technology

小柴胡汤由柴胡、黄芩、人参、炙甘草、生姜、大枣和半夏7味药材组成,具有疏肝利胆、通利三焦水道的作用,从70年代起,就被用于治疗慢性肝炎、肝硬化伴腹水,疗效显著<sup>[1]</sup>。中药滴丸剂是由处方药材提取物加入基质,经熔融法制备而成的固体分散体-固态的液体制剂。采用固态分散技术制备滴丸,可使药物以分子、胶体或微晶状态分散于基质中,增大药物表面积,加快溶出速率,提高生物利用度。本实验拟将小柴胡汤经过精制、富集其有效成分并制成滴丸,使其成分明确,质量易于控制,并增加患者顺应性<sup>[2]</sup>。

## 1 材料

滴丸装置(自制),LB-881C型崩解仪(无锡科达仪器有限公司)。柴胡(产地甘肃)、黄芩(产地陕西)、人参(产地吉林)、炙甘草(产地新疆)、生姜(产地四川)、大枣(产地山西)、半夏(产地山西),以上药材经我科中药房王瑞平药师鉴定均为正品。聚乙二醇(PEG)4000、聚乙二醇(PEG)6000、二甲基硅油、液体石蜡等均为药用。

## 2 方法与结果

**2.1 药材提取物的制备** 柴胡、生姜以水蒸汽蒸馏法提取挥发油,蒸馏后的水溶液另器保存;药渣与黄芩、人参、大枣加水煎煮2次,每次2h,合并煎液,滤过,滤液与上述水溶液合并,减压浓缩成稠膏;半夏、甘草粉碎成细粉,过筛,混匀;将以上稠膏、细粉及挥发油混匀,即得药材提取物。

**2.2 成型工艺的确定** 滴丸制备过程中,影响滴丸成品质量除药物本身因素外,还有基质及基质与药材提取物配比、滴制料液温度、滴速、滴距、冷却剂及其温度、冷却柱柱长以及滴头口径。

**2.2.1 基质的选择** 根据药材提取物的特点,本实验选择水溶性基质聚乙二醇(PEG)制备基质,在预实验中,分别采用单独使用PEG 4000,PEG 6000以及将PEG 4000与PEG 6000按照1:2,1:1,2:1混合进行预滴制,结果表明,PEG 6000:PEG 4000(1:1)时药材提取物与基质融合较好,药物易分散,且滴丸硬度适中。

**2.2.2 冷却剂及其温度的确定** 由于基质选用的

为水溶性材料PEG,故冷却剂选择液体石蜡和二甲基硅油进行预滴制,结果发现,以液体石蜡为冷却剂时,滴丸下降速度过快,成丸收缩不佳,滴丸呈链珠状,使用二甲基硅油作为冷却剂时,滴丸下降速度适中、成型良好,滴丸呈球形,色泽均匀且大小适中,试验采用了2种黏度的二甲基硅油(200 mPa·s和350 mPa·s)进行比较,结果发现,2种黏度的冷却剂对滴丸成型影响不大,确定使用黏度为200 mPa·s的二甲基硅油作为冷却剂。且通过预试验,分别考察了冷却剂温度为5,10,15,20℃时滴丸的成型效果,结果表明,温度低于15℃时,成丸效果不理想,滴丸不圆整,高于15℃时,滴丸不能完全冷却,发生粘连。故确定冷却剂温度为15℃,成丸效果理想,滴丸圆整光滑。

**2.2.3 正交试验筛选处方** 在预试验基础上,采用正交试验设计对影响滴丸成型的主要因素,包括滴制温度、药材提取物与基质配比和滴速进行考察,每个因素选取3个水平,按 $L_9(3^4)$ 正交试验表进行试验,因素水平安排见表1。

选择丸重变异系数、溶散时限及滴丸丸形(即圆整度,滴丸最小半径 $S$ /最大半径 $L$ )作为考察指标:丸重变异系数按《中国药典》2010年版(一部)<sup>[3]</sup>项下方法检查,以变异系数最大者计为10分,其余与之相比计算分值;溶散时限按照《中国药典》2010年版(一部)<sup>[3]</sup>项下检查方法,溶散时间最长者计为10分,其余与之相比计算分值;丸形(圆整度)测定,随机抽取20粒滴丸,分别用游标卡尺量出其最小半径 $S$ 和最大半径 $L$ ,以 $S/L$ 值作为圆整度评分;综合评分 $M$ =丸重变异系数评分+溶散时限评分+丸形评分。正交试验结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 小柴胡滴丸制备工艺因素水平

水平	A	B	C
	滴制温度/℃	药材提取物与基质配比	滴速/min
1	70	1:1	30
2	80	1:1.5	40
3	90	1:2	50

表 2 小柴胡汤滴丸制备工艺正交试验

No.	A	B	C	D	九重变异 系数评分	溶散时 限评分	丸形 评分	总分 (M)
1	1	1	1	1	9	9.5	0.92	19.42
2	1	2	2	2	10	8.8	0.9	19.7
3	1	3	3	3	4	8.4	0.91	13.31
4	2	1	2	3	8	7.3	0.91	16.21
5	2	2	3	1	7	8.3	0.89	16.19
6	2	3	1	2	6	6.9	0.93	13.83
7	3	1	3	2	3	6.2	0.92	10.12
8	3	2	1	3	5	9.6	0.9	15.5
9	3	3	2	1	2	7.9	0.92	10.82
$K_1$	52.4345	7547.5548	23					
$K_2$	46.8353	1946.7342	45					
$K_3$	36.4436	7641.4245	02					
R	15.9916	43.6.13	5.78					

表 3 小柴胡汤滴丸正交试验方差分析

方差来源	SS	MS	f	F	P
A	43.329	21.665	2	33.637	<0.05
B	30.318	15.159	2	23.536	<0.05
C	15.332	7.666	2	11.902	
D(误差)	1.288	0.644	2		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.0, F_{0.01}(2,2) = 99.0$ 。

由表 2 可以看出, B 因素极差最大, 说明药材提取物与基质配比是影响本试验的最主要因素, 其次为 A(滴制温度) 和 C(滴速), 即  $B > A > C$ 。A、B 因素 3 水平间有显著性差异, 小柴胡汤滴丸最佳滴制条件为  $A_1B_2C_1$ , 即滴制温度为 70℃, 药材提取物与基质配比为 1:1.5, 滴速为 30 滴·min<sup>-1</sup>。

**2.2.4 冷却柱长度对成型的影响** 将 2.2.1 ~ 2.2.3 确定的试验条件固定后并将滴制距离定为 4 cm, 滴管内/外径 2/3 mm, 选择冷却柱长度分别为 70, 80, 90 cm, 观察滴丸成型效果, 结果发现, 在 70 ~ 90 cm 长度, 冷却柱越长, 成型效果越好, 但在实际操作过程中, 冷却柱过长, 增加成本, 故选择冷却柱长度为 80 cm。

**2.2.5 滴距的选择** 滴距对滴丸成型有一定影响, 如果滴距过大, 会使滴丸变形甚至摔碎而影响滴制效果, 当将 2.2.1 ~ 2.2.4 确定的试验条件固定后, 只改变滴距, 使其分别为 3, 4, 5 cm, 结果表明, 这 3 种滴距对滴丸成型影响类似, 故选择 4 cm 作为

滴距。

### 2.3 成品中主要成分黄芩苷的含量测定方法

**2.3.1 色谱条件的建立** 采用日本岛津高效液相色谱仪(LC-10ATvp 泵, SPD-Avp 紫外检测器, Class-10 Avp 色谱工作站)建立了小柴胡汤滴丸中主要成分黄芩苷的 HPLC 检测条件: Hypemil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇-0.2% 磷酸溶液(45:55), 检测波长 280 nm, 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 30℃。该色谱条件下黄芩苷有良好的分离度(如图 1 所示), 在 0.1 ~ 1.2 μg 线性关系良好,  $r = 0.9997$ , 平均回收率 99.10%, RSD 0.89% ( $n = 6$ )。

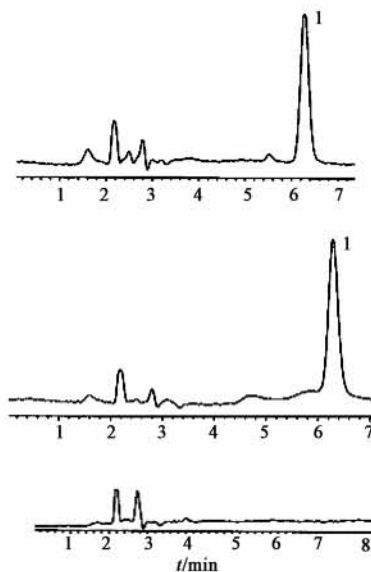


图 1 小柴胡汤滴丸中黄芩苷的 HPLC  
A. 对照品; B. 样品; C. 阴性; 1. 黄芩苷

**2.3.2 对照品溶液的制备** 精密称取在 60℃ 减压干燥 4 h 的黄芩苷对照品约 20 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度。再精密吸取 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0 mL, 置 20 mL 量瓶中, 配成系列黄芩苷对照品溶液。

**2.3.3 供试品溶液的制备** 取小柴胡汤滴丸 80 粒, 精密称定, 研细, 精密称取约 0.5 g, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 70% 乙醇 50 mL, 密塞, 称定质量, 超声提取 30 min, 放冷, 补足质量, 过滤, 取滤液适量即得。

**2.4 验证试验** 通过以上试验, 确定采用 PEG 6000 与 PEG 4000 以 1:1 配比作为基质, 黏度为 200 mPa·s 的二甲基硅油作为冷却剂(冷却温度为 15℃), 滴制距离 4 cm, 冷却柱长 80 cm, 滴管内/外径

2/3 mm,最佳滴制工艺条件为:药材提取物与基质配比为1:1.5,滴制温度为80℃,滴速为30滴/min,以最佳处方条件制备3批样品,每批1000粒,结果表明,丸重变异系数、溶散时限均符合《中国药典》2010年版一部的相关规定,表明该工艺具有良好的稳定性和重现性。对其中主要成分黄芩苷含量按照2.3项下所示条件进行了检测。见表4。

表4 小柴胡滴丸验证试验

批号	外观	平均丸重 /mg	溶散时限 /min	黄芩苷 /mg·g <sup>-1</sup>
1	圆整,棕褐色均匀	40.36	7.9	26.3
2	圆整,棕褐色均匀	40.93	8.1	26.8
3	圆整,棕褐色均匀	89.88	7.6	27.2

### 3 讨论

从小柴胡滴丸的试制过程中可以看出,影响滴丸滴制效果的因素颇多,如药材的提取、药材的性质、滴制设备、基质及冷却剂选择等等。本研究表明,以PEG 6000:PEG 4000(1:1)作为基质,并与药材提取物以1.5:1配比,以二甲基硅油为冷却剂,控制料温70℃,并以30滴/min的速度滴制,所获得的滴丸成型性好,成品色泽均匀,滴丸圆整、光滑,平均丸重和溶散时限符合《中国药典》相关规定。

作为滴丸水溶性基质,常用的有聚乙二醇(PEG)类、肥皂类、硬脂酸钠及甘油明胶等,其中PEG类最为常用。从药材提取物性质和临床使用角度考虑,我们选择了PEG类作为制剂的基质,该基质具有良好分散力和内聚力,且化学性质稳定,不与主药发生作用,不破坏主药的疗效,而且PEG为结晶型水溶性聚合物,分子中每一单位内有2个单位的螺旋线,当与药物一起固化时,在此螺旋形空间内能包含多量的药物,作为基质可使包含的药物迅速

溶出<sup>[2,4]</sup>。

以水溶性材料为基质制备滴丸时,冷却剂多选用二甲基硅油和或液体石蜡,与液状石蜡相比,二甲基硅油表面张力更小,能够保证滴丸液滴与二甲基硅油接触时仅形成液滴,而不发生铺展和溶解,使得滴丸更加圆整,且本实验比较了不同黏度的二甲基硅油(200,350 mPa·s)作为冷却剂,结果发现对滴丸圆整度影响不大,故可选择任一种黏度的二甲基硅油,且冷却剂还可反复使用<sup>[5]</sup>。

试制过程中亦发现,处方中需要粉碎的药物半夏和甘草应粉碎成100目以上的细粉,以保证成品表面色泽均匀、光滑圆整。

与目前市场上已有的小柴胡片、小柴胡颗粒剂相比,滴丸剂具有服用量小、携带使用方便、易于存放、剂量准确、患者顺应性高的特点,且制备工艺简单、成本低廉、易于控制生产质量,由于其属于固态分散制剂,故可大幅度减小难溶性药物的粒度,增大扩散面积,有利于药物溶出,有较高的生物利用度,故小柴胡滴丸具有一定的临床推广和使用价值。

### [参考文献]

- [1] 柴瑞霞.《伤寒论》小柴胡汤证治研究[J].中医药通报,2010,9(1):8.
- [2] 南莉莉,张斌.中药滴丸剂研究现状及发展前景[J].上海医药,2009,30(10):460.
- [3] 中国药典.一部[S].2010:附录I K.
- [4] 罗芳.中药滴丸剂成型工艺的研究[J].贵州科技工程职业学院学报,2008,3(3):7.
- [5] 王明川,吕莉娟.中药滴丸冷凝成型过程的研究[J].机电信息,2006,增刊:49.

[责任编辑 全燕]