

四磨汤滴丸成型工艺研究

刘令安¹, 杨华^{2,3}, 高晓慧^{2,3}, 刘东文^{2,3}, 邓义德^{2,3}, 易跃能^{2,3*}

(1. 湖南汉森制药股份有限公司, 湖南 益阳 413000; 2. 湖南省消化道药物工程技术研究中心, 长沙 410013; 3. 湖南汉森医药研究有限公司, 长沙 410013)

[摘要] 目的: 研究四磨汤滴丸最佳成型工艺。方法: 采用单因素及正交试验进行优选, 以丸重变异、崩解时限、外观质量等为指标, 考察滴制温度、滴速、滴头口径等因素的影响, 优化成型工艺条件。结果: 最佳成型工艺为滴制温度 75℃, 滴速 30~40 滴/min, 滴头口径 2.0 mm/5.0 mm。结论: 成型工艺稳定可行, 适宜工业化生产。

[关键词] 四磨汤滴丸; 正交试验; 成型工艺

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0046-03

Study on Formulation Technology of Simotang Dropping Pills

LIU Ling-an¹, YANG Hua^{2,3}, GAO Xiao-hui^{2,3}, LIU Dong-wen^{2,3}, DENG Yi-de^{2,3}, YI Yue-neng^{2,3*}

(1. Hunan Hansen Pharmaceutical Co., Ltd, Yiyang 413000; 2. Hunan Engineering and Technology Research Center for Gastroenterological Drugs, Changsha 410013; 3. Hunan Hansen Medical Research Co., Ltd, Changsha 410013)

[Abstract] Objective: To establish the optimized preparation of Simotang dropping pills. **Method:** The optimum extraction process was selected with Single-factor test and orthogonal, taking difference of pill mass, dissolution and the shape of pill as indicators, and through examing the dropping temperature, dropping speed and external diameter of burette to select the best dropping conditions. **Result:** The best dropping conditions was that the dropping temperature was at 75℃, dropping speed was 30 to 40 drops per minutes, internal and external diameter of burette are 2.0 mm and 5.0 mm. **Conclusion:** The formulation technology is suitable for industrial production.

[Key words] Simotang dropping pills; orthogonal testing; formulation technology

四磨汤成方收录于明代《痘疹金镜录》,由木香、枳壳、乌药、槟榔组成,在江南民间广泛用于婴幼儿乳食内滞。1996年湖南汉森制药股份有限公司将其开发成现代中药制剂——四磨汤口服液,研究表明本品即能促进胃排空,又对胃肠运动有双向调节作用,具有顺气降逆、消积止痛之功效,用于婴幼儿乳食内滞证,症见腹胀、腹痛、啼哭不安、厌食纳

差、腹泻或便秘;中老年气滞、食积症,症见脘腹胀满、腹痛、便秘;以及腹部手术后促进肠胃功能的恢复^[1]。也有文献报道四磨汤口服液在治疗新生儿黄疸、胃食管返流、病毒性肠炎、便秘型肠易激综合征、中毒性肠麻痹等疾病的成功病例^[2-6]。随着四磨汤口服液临床应用日趋广泛,为满足广大患者临床需求,本品原研单位湖南汉森制药股份有限公司拟将四磨汤开发成滴丸剂型,使患者携带和服用更方便。本文采用正交试验法对四磨汤滴丸成型工艺进行研究,明确了最佳成型工艺。

1 材料

DWJ-2000Z型自动滴丸机(烟台百药泰中药科技发展有限公司);Mettler Toledo AL204电子分析天平(瑞士梅特勒公司);RCZ-8A智能崩解仪(天津大

[收稿日期] 2010-12-15

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2009CB523002);科技部“科技人员服务企业行动”(2009GJD20014)

[通讯作者] *易跃能,执业药师,在读博士,主要从事新药研究工作, Tel: 0731-82650388, E-mail: yiyueneng@163.com

学精密仪器厂);聚乙二醇 4000(批号 090703,上海山浦化工有限公司);聚乙二醇 6000(批号 091021,上海山浦化工有限公司);液体石蜡(批号 091124,北京海淀会友精细化工有限公司);二甲基硅油(批号 100302,杭州亚东新型材料有限公司);四磨汤提取物(批号 20100602,自制)。

2 方法与结果

2.1 滴丸成型处方研究

2.1.1 基质种类、提取物与基质配比的选择 根据四磨汤提取物制备工艺、基质的理化性质及预试验结果,以滴丸的圆整度、滴丸的硬度、滴制情况为指标进行筛选,结果见表 1。

2.1.2 冷却剂 选择以滴丸的圆整度、滴丸的硬度、滴制情况为指标,以液体石蜡、二甲基硅油为冷却剂制备滴丸进行优选。结果见表 1。

表 1 基质种类与冷却剂的选择结果

冷却剂	基质种类	提取物:基质	硬度	圆整度	滴制情况
液体石蜡	PEG-4000	1 2.0	略软	略扁	较易,有粘连
		1 2.5	适中	较圆	较易,有粘连
		1 3.0	较硬	圆	较易
	PEG-6000	1 2.0	较硬	拖尾	较易
		1 2.5	硬	圆	易
		1 3.0	硬	圆	易
二甲基硅油	PEG-4000	1 2.0	略软	略扁	难
		1 2.5	适中	较圆	较易,有粘连
		1 3.0	较硬	圆	较易
	PEG-6000	1 2.0	较硬	拖尾	难
		1 2.5	较硬	较圆	较易,有粘连
		1 3.0	硬	较圆	较易,有粘连

结果表明,采用 PEG6000 为基质、液体石蜡为冷却剂时,提取物在基质中分散均匀,所制得的滴丸圆整、光滑、颜色均匀、硬度好,滴制情况也较好,故选择 PEG6000 作为滴丸制备的基质,选用液体石蜡作为冷却剂。当提取物与基质配比为 1 2.5 和 1 3.0 时,滴丸成型性好,但从减少服用量和节约成本的角度考虑,确定提取物与基质配比为 1 2.5。

2.2 滴丸成型工艺研究

2.2.1 冷却液管口及其底部温度的选择 以滴丸的硬度及圆整度为指标,通过单因素试验确定冷却液管口温度 25 ,底部温度 5 ~10 。

2.2.2 滴制条件的选择 在上述试验基础上,选择对滴丸成型影响较明显的 3 个因素(滴制温度、滴

速、滴头口径),采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行实验,以丸重变异系数、溶散时限和外观质量为评价指标,优选最佳滴制条件,结果见表 2 ~4。

表 2 滴丸成型工艺因素水平

水平	A 滴制温度 /	B 滴速 / (滴 / min)	C 滴头口径 (内 / 外)
1	55	30 ~40	2.0 / 5.0
2	65	40 ~50	1.0 / 3.0
3	75	50 ~60	1.0 / 2.0

表 3 滴丸成型工艺正交试验结果

No.	A	B	C	丸重变异系数 / %	溶散时限 / min	外观质量	综合评分
1	1	1	1	6.12	10	6	89.58
2	1	2	2	3.45	8	4	62.27
3	1	3	3	4.93	6	3	57.06
4	2	1	2	1.85	7	8	66.19
5	2	2	3	2.33	5	4	45.31
6	2	3	1	3.07	9	3	60.83
7	3	1	3	5.57	5	6	67.15
8	3	2	1	6.78	10	3	81.25
9	3	3	2	4.94	7	4	64.86
K_1	208.91	222.92	231.66				
K_2	172.33	188.83	193.32				
K_3	213.26	182.75	169.52				
R	13.64333	13.39	20.71333				

注:综合评分 = 丸重变异系数 / 6.78 × 0.3 × 100 + 溶散时限 / 10 × 0.4 × 100 + 外观质量 / 8 × 0.3 × 100。

表 4 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	336.9204	2	168.4602	9.599632	0.094343
B	312.5248	2	156.2624	8.904546	0.100964
C	655.3084	2	327.6542	18.67123	0.050836
D(误差)	35.09722	2	17.54861		

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

正交试验结果表明各因素对四磨汤滴丸成型的影响程度依次为 $C > A > B$, 即滴头口径 > 滴制温度 > 滴速。最佳成型工艺为 $A_3 B_1 C_1$, 即滴制温度为 75 , 滴速为 30 ~40 滴 / min, 滴头口径为 2.0 mm / 5.0 mm。

2.3 验证试验 按最佳成型工艺制备 3 批滴丸, 依据《中国药典》2005 年版一部规定^[7], 对样品外观、溶散时限、丸重差异进行检查, 结果各项检查均符合《中国药典》规定, 表明此工艺稳定可行。

乙肝转阴颗粒提取工艺优选

王丽惠, 罗旭艳, 杨欣, 黄仁彬*

(广西医科大学药理学教研室, 南宁 530021)

[摘要] 目的: 筛选和优化乙肝转阴颗粒的提取工艺。方法: 采用正交试验设计方法, 以水提取物中浸膏得率, 槲皮素含量为指标, 确定最佳提取工艺参数。结果: 乙肝转阴颗粒的最佳水提取工艺参数为 10 倍量水, 煎煮 3 次, 每次 1 h。结论: 该提取方法稳定、合理, 可作为乙肝转阴颗粒的最佳提取工艺。

[关键词] 乙肝转阴颗粒; 槲皮素; 提取工艺; 正交设计

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)02-0048-03

Optimization of Extraction Process of Yiganzhuanyin Granules by Orthogonal Test

WANG Li-hui, LUO Xu-yan, YANG Xin, HUANG Ren-bin*

(Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To screen and optimize the extract technique of Yiganzhuanyin Granules. **Method:** The extract technique of Yiganzhuanyin Granules was investigated using orthogonal design with the dry extract

[收稿日期] 20100907(007)

[基金项目] 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻 0992003A-2)

[第一作者] 王丽惠, 硕士, 研究方向: 药物质量控制, Tel: 15878750214, E-mail: hellowanglihui@163.com

[通讯作者] * 黄仁彬, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 抗肝纤维化和心血管药物研究, Tel: 13807713926, E-mail: huangrenbin518@163.com

3 讨论

3.1 药物混悬性考察 为了保证制备过程中含量的均匀, 色泽的一致, 对提取物在液态基质中的混悬性进行试验, 将提取物加到熔融的 PEG4000 和 PEG6000 中混匀, 保温放置 6 h 后观察, 结果提取物在液态 PEG 中色泽均匀, 无明显分层和沉淀现象。

3.2 冷却剂的选择 对比了液体石蜡和二甲基硅油, 结果表明液体石蜡沉降速度适中、圆整度好、硬度好, 故选择液体石蜡为冷凝剂。

3.3 外观质量评价 主要考核硬度、色泽均匀度、圆整度、粘丸、拖尾等, 5 人评分, 取平均值, 尽可能减少主观因素干扰。

通过正交试验确定了四磨汤滴丸最佳成型工艺, 验证试验表明最佳工艺稳定可行。四磨汤滴丸剂型较口服液剂型在病人携带和服用方便性方面有较大提高, 同时也大大降低物流仓储成本, 有必要进

行产业化开发。

[参考文献]

- [1] 盛义朝, 汪文涛, 崇巍. 一种治疗婴幼儿气滞腹痛、腕腹胀满和术后腹胀的口服液. 中国, 94110842. 2 [P]. 2001-6-13.
- [2] 任智红. 四磨汤与金双歧辅助治疗新生儿黄疸[J]. 南京军医学院学报, 2002, 12(24): 217.
- [3] 秀成玲. 四磨汤辅助治疗新生儿高胆红素血症 36 例[J]. 陕西中医, 2001, 12(22): 714.
- [4] 崔华秀, 闫大志. 四磨汤加味治疗胃神经官能症 33 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(1): 81.
- [5] 吴学琴. 四磨汤加西沙比利治疗便秘型肠易激综合征 28 例[J]. 河北医药, 2003, 3(25): 203.
- [6] 刘干. 四磨汤临证应用举隅[J]. 新中医, 2008, 7(40): 97.
- [7] 中国药典. 一部[S]. 2005. 附录 : 71.

[责任编辑 仝燕]