

## 牛黄上清微丸的制备工艺

王锦玉, 仝燕\*, 王智民, 李建荣

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 建立牛黄上清微丸制备方法。方法: 以收率和圆整度优选挤出滚圆法制备工艺。结果: 牛黄上清提取物加等量微晶纤维素, 混匀, 加 30% 水做黏合剂制软材, 选择孔径为 1.0 mm 的筛板, 挤出速度为  $30 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 滚圆速度 50 Hz, 滚圆时间为 6 min。结论: 微丸外表美观, 质量稳定。

[关键词] 牛黄上清微丸; 制备工艺; 挤出-滚圆法

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0010-03

## Preparation Method of Niuhuang Shangqing Pellets

WANG Jin-yu, TONG Yan\*, WANG Zhi-min, LI Jian-rong

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicinal Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a preparation method of Niuhuang Shangqing pellets. **Method:** Optimization of yield and roundness was prepared by extrusion-spheronization process and researched the dissolution of pellets *in vitro*. **Result:** Blend the extraction with MCC, and add adequate water. Squeeze with  $30 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  and roll 6 min with the rate 50 Hz, drying and screening. **Conclusion:** The pellets had a good appearance and stable quality.

[Key words] Niuhuang Shangqing pellets; preparation; extrusion-spheronization

牛黄上清丸由 19 味中药组成, 虽临床应用广泛, 但在外观、质量、口感、崩解等方面均存在一定的缺点。微丸具有流动性好、载药量大、生物利用度高、可增加药物稳定性等优点<sup>[1]</sup>。微丸制备方法主要有离心造粒法、流化床法和挤出滚圆法等, 其中挤出滚圆法生产效率高、载药量大、圆整度好。本试验应用挤出-滚圆法将牛黄上清制成微丸剂, 具有外形美观, 口感好, 服用量小, 释药均匀, 质量稳定可靠等优点。

### 1 仪器与试药

挤出滚圆造粒机(上海华东理工大学化工机械

研究所); SP8-plus 型全自动药物溶出度仪(德国汉森); 美国 HP1100 高效液相色谱仪, G1311A 四元泵, G1313A 自动进样器, G1316A 柱温箱, G1315A 二极管矩阵检测器及 HPCHEM 色谱工作站; Xtimate-C<sub>18</sub>(4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱; 甲醇为色谱纯, 其他试剂为分析纯; 黄芩苷对照品(0715-9506) 由中国药品生物制品检定所提供; 牛黄上清中药提取物, 自制; 微晶纤维素, 药用级; 蒸馏水。

### 2 方法与结果

**2.1 微丸制备工艺** 将牛黄上清中药提取物及微晶纤维素分别过 80 目筛, 混合均匀, 加入适量水制软材, 挤出滚圆, 干燥过筛, 即得。

**2.2 工艺考察指标** 将收率与圆整度确定为考察微丸成型工艺的指标。收率指制得微丸中能通过 16 目筛而不能通过 40 目筛的微丸量与投料量之比, 此项指标可以考察微丸制备的难易程度。圆整度指随机取出 20 粒微丸, 在光学显微镜下(17 × 16) 测定其最小径和最大径的比值, 比值越接近 1, 圆整

[收稿日期] 20100705(005)

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-005)

[第一作者] 王锦玉, 助理研究员, 研究方向: 中药新剂型, Tel: 13683284092

[通讯作者] \* 仝燕, 研究员, 研究方向: 中药新剂型, Tel: 010-84027721, E-mail: tongyan1012@sohu.com

度越好。圆整度反映微丸成球性的好坏,直接影响微丸的质量与释药特性。

### 2.3 工艺影响因素的考察

**2.3.1 原料药与赋形剂的比例关系** 普通微丸的赋形剂均为微晶纤维素,本研究的赋形剂也采用微晶纤维素,按比例将原料药与赋形剂混合均匀,加入 30% 水制成软材,制丸,测定微丸的收率和圆整度,结果显示原料药与微晶纤维素的对比对微丸的成型有着一定的影响,微晶纤维素用量为药粉量的 1 倍至 1.5 倍以上均可,为减少药物服用量,选择微晶纤维素用量为药粉量 1 倍即可,见表 1。

表 1 原料药与赋形剂的比例对微丸的影响

原料药:MCC	收率/%	圆整度
1 0.5	35	0.65
1 0.7	37	0.68
1 0.9	69	0.76
1 1	79	0.81
1 1.1	81	0.81
1 1.2	81	0.83
1 1.3	82	0.85
1 1.5	83	0.87

**2.3.2 黏合剂的用量** 本品选用廉价易得的蒸馏水作黏合剂。药粉与辅料比例为 1:1 时,加入不同比例的水制成软材,制丸,测定微丸的收率和圆整度。结果表明水分比例低时,挤出物强度高,塑性差,不成球形。水分比例高时,短圆柱滚成球形后容易相互黏结、长大,使收率降低。选择黏合剂用量为 30% 时较为合适。见表 2。

表 2 黏合剂用量对微丸的影响

蒸馏水/%	收率/%	圆整度
20	75	0.75
30	79	0.81
40	69	0.78

**2.3.3 筛板孔径** 固定微丸其他工艺条件,用不同的筛板孔径制备微丸,结果显示筛板孔径对微丸成型无显著影响,另外考虑服药方便和产品外观,因此筛板孔径为 1.0 mm 的产品较理想。见表 3。

表 3 筛板孔径对微丸的影响

筛板孔径/mm	收率/%	圆整度
1.0	79	0.81
2.0	83	0.77
2.5	84	0.77

**2.3.4 挤出速度** 固定微丸处方及其他工艺条件,用不同的挤出速度制备微丸。结果表明挤出速度过

慢,容易使物料在圆筒内反复挤压失水干燥,影响微丸的圆整度而且浪费时间。因此综合考虑选定挤出速度为 30 r·min<sup>-1</sup>。见表 4。

表 4 挤出速度对微丸的影响

挤出速度/r·min <sup>-1</sup>	收率/%	圆整度
10	78	0.74
20	77	0.79
30	79	0.81

**2.3.5 滚圆速度** 固定微丸处方及其他工艺条件,用不同的滚圆速度制备微丸。结果表明,滚圆速度快,微丸的圆整度高,收率也比较好。在慢的滚圆速度条件下,微丸易成哑铃形,收率变小。在兼顾试验结果和机器利用度的基础上,选择滚圆速度为 50 Hz。见表 5。

表 5 滚圆速度对微丸的影响

滚圆速度/Hz	收率/%	圆整度
40	79	0.73
45	78	0.76
50	79	0.81

**2.3.6 滚圆时间** 固定微丸处方及其他工艺条件,于不同的滚圆时间取微丸样品,测定微丸的圆整度。结果表明,滚圆时间短,微丸圆整度不好,收率小。超过 6 min 后,微丸的收率和圆整度变化不大。选择滚圆时间至少为 6 min。见表 6。

表 6 滚圆时间对微丸的影响

滚圆时间/min	圆整度
2	0.75
4	0.77
6	0.81
8	0.81
10	0.81

从制备工艺的过程和结果可以看出,通过控制水分比例、滚圆转速和滚圆时间 3 个关键参数,可以得到粒径分布带窄、圆整度好、密度大、表面光滑且崩解时限符合规定的中药微丸。优化工艺为黏合剂用量为 30%,筛板孔径为 1.0 mm,挤出速度为 30 r·min<sup>-1</sup>,滚圆速度 50 Hz,滚圆时间为 6 min。

**2.4 验证试验** 按照上述确定的工艺参数,进行 3 批中试的验证试验研究,结果显示成品含量合格,装量差异、含水量等符合我国药典有关微丸剂的规定。

(下转第 14 页)

表 4 金银花提取液膜过程试验结果方差分析

方差来源	SS	MS	F	P
A	292.18	146.09	33.78	<0.05
B	42.17	21.09	4.88	
C	49.31	24.65	5.70	
D(误差)	8.63	4.33	1.00	

注:  $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ ,  $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$ ,  $f = 2$ 。

由方差分析得, 3 者对超滤过程影响的主次为  $A > C > B$ , 由方差分析表可知, 因素 A 超滤时膜压差对药液过膜效率有显著影响 ( $P < 0.05$ ), 超滤时超滤液的温度、进料体积流量没有显著影响。由正交试验结果可得, 金银花水提液最优过膜条件为膜压差为 0.1 MPa, 药液温度 30 , 进料体积流量为 2.5 L·min<sup>-1</sup>。

### 3 讨论

用聚砜材质截留相对分子质量  $50 \times 10^3$ ,  $10 \times 10^3$ ,  $6 \times 10^3$  的膜超滤金银花水提液时, 主要指标的转移率、主要成分含量提高率、固含物的转移率有显著差异, 药液液相指纹图谱没有显著差异。由数据得出截留分子量为  $10 \times 10^3$  的超滤膜超滤时绿原酸含量提高率、固含物截留率均较高。本试验优化膜滤条件能明显的提高工作效率, 对于金银花水提液体系来说, 以绿原酸含量提高率为考察指标得适宜

的操作条件为: 膜进口压力为 0.1 MPa, 药液温度 30 , 进料体积流量为 2.5 L·min<sup>-1</sup>。

金银花药材中主要有效成分绿原酸不稳定, 遇热易分解, 采用超滤法可以避免浓缩过程中, 绿原酸的破坏。超滤技术不仅去杂质效果好, 还能提高药液中绿原酸含量; 同时, 此技术装置和操作简单, 周期短, 易放大<sup>[6]</sup>, 适合工业化生产; 此外, 超滤法能够有效除去热原, 可防止加热灭菌对药液的影响。

### [参考文献]

- [1] 林启寿. 中草药化学[M] 北京: 科学出版社, 1977 145.
- [2] 薛冠, 胡小玲, 陈晓佩, 等. 膜分离技术在医药医疗中的研究和应用[J]. 化学工业与工程, 2009, 26(2): 183.
- [3] 郭学锋. 膜分离技术在药物分离纯化中的应用[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(2): 96.
- [4] 万俊辉, 游淦秀. 膜分离技术在中药中的应用概况[J]. 湖南中医杂志, 2007, 23(2): 104.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 2005 153.
- [6] 姜忠义, 吴洪. 膜技术在中药有效部位和有效成分提取分离中的应用[J]. 2002, 18(2): 185.

[责任编辑 仝燕]

(上接第 11 页)

### 3 结论与讨论

本试验以收率和圆整度为指标优选制备牛黄上清微丸的最佳工艺: 牛黄上清提取物加等量微晶纤维素, 混匀, 加 30% 水做黏合剂制软材, 选择孔径为 1.0 mm 的筛板, 挤出速度为 30 r·min<sup>-1</sup>, 滚圆速度 50 Hz, 滚圆时间为 6 min。微丸成型工艺简单, 符合工业化生产要求。

本试验曾进行牛黄上清丸与本微丸的溶出度对比研究, 试验结果表明本微丸 45 min 时指标性成分黄芩苷的溶出度达到 80% 以上, 符合要求。但牛黄

上清丸在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲溶液条件下 4 h 内的溶出度小于 0.1%, 将溶出介质改为 pH 7.6 的磷酸盐缓冲溶液溶出度也小于 0.1%, 原因可能为牛黄上清丸中黄芩为原药材粉末入药, 在温和的溶出条件下, 黄芩苷不能从药物中释放出来, 说明牛黄上清丸不适宜进行体外溶出度的试验研究。

### [参考文献]

- [1] 谢秀琼. 现代中药制剂新技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 282.

[责任编辑 仝燕]