

葫芦素滴丸制备工艺的研究

朱雯颖, 王玉蓉*

(北京中医药大学 中药学院, 北京 100102)

[摘要] 目的:对葫芦素滴丸的制备工艺进行研究。方法:采用正交实验法研究成型的最佳工艺。结果:采用优选后的方法(聚乙二醇-4000,料温 $(95 \pm 2)^\circ\text{C}$,冷凝液温度为 $0 \sim 4^\circ\text{C}$,滴管内径2.0 mm)制备出的样品外观好、溶散性好。结论:优选得到的工艺简单易行,有良好的重复性和可操作性。

[关键词] 葫芦素滴丸;制备工艺;正交实验

[中图分类号] R286.3 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)01-0011-03

Study on the Preparation Process of Hulusu Pills

ZHU Wen-ying, WANG Yu-rong*

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the preparation process of Hulusu Pills. **Methods:** To study the best preparation technology by Orthogonal experiment. **Results:** The appearance and the dissolvability of the pills produced by the best preparation conditions(PEG-4000, materials temperature $(95 \pm 2)^\circ\text{C}$, condensate temperature $0 \sim 4^\circ\text{C}$, inner diameter 2.0 mm) are were selected. **Conclusion:** The performance of the selected preparation technology is easy, the maneuverability and the repeatability.

[Key words] Hulusu Pills; preparation; orthogonal experiment

葫芦素(cucurbitacins)是从葫芦科植物中提取的苦味苷元成分,是一类高度氧化的四环三萜类化合物,具有多种生物活性。原剂型为传统的口服片剂,片剂普遍存在服用剂量较大、生物利用度低、副作用多等缺点,且溶出度较低。为改善葫芦素B在葫芦素片中的溶出,提高其生物利用度,我们针对原

有剂型进行改造,研制了新药葫芦素滴丸,此滴丸具有剂量准确、服用方便、生物利用度高等诸多优点,解决了原制剂的各项缺点。

1 仪器与试剂

数显恒温水浴锅(天津泰斯特仪器有限公司);AL204电子天平(梅特勒-托力多仪器上海有限公司);DWJ-2000小型试验滴丸机(烟台康达尔药业有限公司)。

聚乙二醇-4000(PEG-4000,北京化工厂进口分装),聚乙二醇-6000(PEG-6000,天津市福晨化学试剂厂),液体石蜡(天津市科盟化工工贸有限公司),

[收稿日期] 2009-07-20

[通讯作者] *王玉蓉, Tel:13641099103; E-mail: yurong.wang@163.com

葫芦素(天津药物研究院药业公司)。

2 方法与结果

2.1 基质种类的选择 在选择基质时主要考虑到水溶性基质制得的滴丸生物利用度较高,因此在常用的此类基质中进行筛选,主要选择成型性较好的聚乙二醇 4 000、聚乙二醇 4 000 + 400(5: 1)、聚乙二醇 6 000,3 种基质进行考察。

分别以基质种类、料温为考察因素。冷却剂温度为固定因素(0~4)℃进行组合试验,以滴丸的光滑圆整率为考察指标,结果见表 1。

表 1 基质种类等试验

聚乙二醇 4 000		聚乙二醇 4 000 + 400		聚乙二醇 6 000	
滴制温度(℃)	圆整率(%)	滴制温度(℃)	圆整率(%)	滴制温度(℃)	圆整率(%)
85 ± 2	0	85 ± 2	0	85 ± 2	0
95 ± 2	97.6	95 ± 2	68.5	95 ± 2	72.1
110 ± 2	93.3	110 ± 2	60.4	110 ± 2	64.2

* 圆整率的计算方法:以滴丸外观光洁完整,圆整度较高的为合格品。以合格品的总重除以所制总滴丸重,即为样品的圆整率。

由表 1 可见,采用聚乙二醇 4 000 为基质,滴制温度(95 ± 2)℃或(110 ± 2)℃的组合条件,滴丸的圆整率较高。

2.2 冷却剂的选择 冷却剂的选择试验中首先选择了液体石蜡为冷却剂,其具有价廉、易得、安全无毒、不溶解主药的特点。经过预试验,以液体石蜡为冷却剂已能满足滴丸剂的要求。

2.3 冷却剂上部的温度对滴丸成型的影响 冷却液上部的温度对滴丸的成型性也有很大的影响,因此,初步确定对 3 个不同的温度段进行考察,具体结果见表 2。

表 2 冷却剂上部温度对滴丸的影响

滴制温度(℃)	冷却剂上部温度(℃)	圆整率(%)
95 ± 2	15 ~ 20	35.2
95 ± 2	25 ~ 30	96.4
95 ± 2	40 ~ 45	44.6

通过表 2 可看出,冷却剂上部的温度为(25 ~ 30)℃时,滴丸的圆整率高。

2.4 滴丸制备工艺的正交试验

2.4.1 正交表设计 在此滴丸制备工艺中,基质种类、料液温度、冷却液温度、滴管口径是决定滴丸成

型和质量的重要因素,本实验按四因素、二水平设计正交试验表,见表 3。

表 3 正交试验因素水平表

水平	基质种类	料液温度(℃)	冷却液温度(℃)	滴管口径(mm)
	A	B	C	D
1	聚乙二醇 4 000	95 ± 2	0 ~ 4	2.5
2	聚乙二醇 4 000 + 聚乙二醇 400	110 ± 2	6 ~ 10	2.0

2.4.2 实验方法及结果 根据表 3,按正交表 $L_8(2^7)$ 安排 8 次试验。将基质置水浴上熔化后,分次加入葫芦素干粉,混匀,在规定温度下滴入冷却剂液体石蜡中,滴毕,取出滴丸,吸除滴丸表面的冷却剂,即得实验样品。测定每次试验样品的溶散时间、丸重及滴丸的圆整率,作为 3 个考察指标,结果见表 4。

表 4 按 $L_8(2^7)$ 正交表设计的结果及数据分析

实验号	A	B	A × B	C	A × C	B × C	D	考察指标		
	1	2	3	4	5	6	7	圆整率(%)	丸重 RSD 值(%)	溶散时间(min)
1	1	1	1	1	1	1	1	97.25	2.33	3.5
2	1	1	1	2	2	2	2	96.44	2.66	3.25
3	1	2	2	1	1	2	2	92.13	3.15	3.5
4	1	2	2	2	2	1	1	48.66	4.86	4.25
5	2	1	2	1	2	1	2	62.11	4.22	4.67
6	2	1	2	2	1	2	1	72.34	4.21	5.17
7	2	2	1	1	2	2	1	59.66	4.78	5.5
8	2	2	1	2	1	1	2	51.63	5.61	4.25

每份正交试验样品圆整率计算方法同预试验项下说明;各样品丸重 RSD 值为合格样品中随机称取的 20 个滴丸重量的相对标准偏差;溶散时间检测方法按《中国药典》项下^[3]检查。数据处理如表 5~7。

表 5 滴丸圆整率计算(%)

圆整率							
I	334.48	328.14	304.98	311.15	313.35	259.65	277.91
II	245.74	252.08	275.24	269.07	266.87	320.57	302.31
K _I	83.62	82.04	76.25	77.79	78.34	64.91	69.48
K _{II}	61.44	63.02	68.81	67.27	66.72	80.14	75.58
R	22.19	19.02	7.44	1.52	11.62	15.23	6.10

表 6 丸重 RSD 计算 (%)

		丸重 RSD					
I	13.00	13.42	15.38	14.48	15.30	17.03	16.18
II	18.82	18.40	16.44	17.33	16.52	14.79	15.64
K _I	3.25	3.35	3.84	3.62	3.83	4.26	4.04
K _{II}	4.70	4.60	4.11	4.33	4.13	3.70	3.91
R	1.45	1.25	0.27	0.71	0.30	0.56	0.13

表 7 溶散时间计算 (min)

		溶散时间					
I	14.50	16.59	16.50	17.17	16.42	16.67	18.42
II	19.59	17.50	17.59	16.92	17.67	17.42	15.67
K _I	3.63	4.15	4.13	4.29	4.11	4.17	4.61
K _{II}	4.90	4.38	4.40	4.23	4.42	4.36	3.92
R	1.27	0.23	0.27	0.06	0.31	0.19	0.69

2.4.3 结果分析

表 8 各因素对考察指标影响的直观分析结果

分析项目	圆整率 (%)				丸重 RSD (%)				溶散时间 (min)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
K _I	83.62	82.04	77.79	69.48	3.25	3.35	3.62	4.04	3.63	4.15	4.29	4.61
K _{II}	61.44	63.02	67.27	75.58	4.70	4.60	4.33	3.91	4.90	4.38	4.23	3.92
R	22.19	19.02	10.52	6.10	1.45	1.25	0.71	0.13	1.27	0.23	0.06	0.69
顺序	A→B→C→D				A→B→C→D				A→D→B→C			
较好水平组合	A ₁ B ₁ C ₁ D ₂				A ₁ B ₁ C ₁ D ₂				A ₁ B ₁ C ₂ D ₂			

由表 8 可见,较好的水平组合条件为: A₁B₁C₁D₂。即采用聚乙二醇-4 000,料温 (95 ± 2) °C,冷凝液温度为 0 ~ 4 °C,滴管内径 2.0 mm。

2.5 验证试验 按上述较佳的条件 A₁B₂C₁D₂,进行了验证试验,并采用 HPLC 对含量进行测定,结果见表 9。

表 9 3 批验证试验数据

试验号	成品量及收率			成品成型性指标			葫芦素 B 含量 (mg/丸)
	成品量* (粒)	重量 (g)	收率* (%)	圆整率 (%)	丸重 RSD (%)	溶散时间 (min)	
1	975	19.796 8	98.3	97.1	2.13	3.75	0.060
2	974	19.834 2	98.7	97.6	3.35	4.00	0.060
3	986	19.785 2	98.4	97.3	2.79	3.75	0.060

* 成品量:成品总重量/平均丸重,即约等于成品数量(总丸数)。

* 收率的计算方法:成品总重/总投料量。

3 讨论

在滴丸基质选择中,PEG 类化合物的化学性质稳定,不与主药发生作用,增加了药物的溶出,且对人体无害,是较为理想的基质。

滴丸的成型受多种因素的影响,实验中采用了圆整率、丸重差异和溶散时间 3 项指标综合评定,结果才更可靠。

在实验过程中发现,当滴丸进入冷凝液时,冷凝液上部温度过低 (15 ~ 20) °C,所制得的滴丸常有空泡或丸型不规则;温度过高时 (40 ~ 45) °C,此处冷凝液密度较小,制得的滴丸下沉速度过快,不能充分冷却,常出现扁丸或脱尾现象;当控制液体石蜡上部温度为 (25 ~ 30) °C,所得滴丸圆整度较高,丸型光滑,因此,冷却液上部温度应控制在 (25 ~ 30) °C。

[参考文献]

- [1] 张利民,倪健. 中药滴丸剂的研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(10):89.
- [2] 顾海成. 滴丸在中成药中的应用[J]. 淮海医药,2006,24(5):429.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部,北京:化学工业出版社,2000:附录 65.