

芪天滴丸成型工艺的研究

邢建国¹, 王新春^{2,3*}, 薛桂蓬¹, 刘宣麟¹

(1. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 新疆 乌鲁木齐 830004;

2. 石河子大学医学院一附院, 新疆 石河子 832008; 3. 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832000)

[摘要] 目的: 确定芪天滴丸的最佳成型工艺。方法: 以滴丸的溶散时限、外观质量和丸重差异等作为评价指标, 采用单因素及正交实验设计方法对提取物与基质的用量配比, 药料温度, 滴速及滴距等进行优选。结果: 最佳成型工艺条件为: 药液温度 85 °C, 冷却液管口温度为 25 °C, 底部温度为 5~ 10 °C, 滴速 50~ 60 滴·min⁻¹, 滴距 8 cm。结论: 优选的成型工艺方法简便可行。

[关键词] 芪天滴丸; 成型工艺; 聚乙二醇

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)10-0047-03

Study on Preparation of Qitian Dropping Pills

XING Jian-guo¹, WANG Xin-chun^{2,3*}, XUE Gui-peng¹, LIU Xuan-lin¹

(1. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China;

2. First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832008, China;

3. Pharmacy College, Shihezi University, Shihezi 832002, China)

[Abstract] **Objective:** To establish the optimized preparation of Qitian Dropping Pills. **Methods:** The preparation conditions, such as the proportion of the extracts and auxiliary material, the temperature of mixture, dripping speed and dripping distance etc. were studied by the orthogonal design and one-way ANOVA with three evaluation parameters including the limit of melting and dispersing time, quality of appearance and discrepancy of pill weight. **Results:** The optimum dripping condition was as follows: the temperature of mixture was 85 °C, the temperature of coolant liquid in canal orifice and at bottom was 25 °C and from 5 to 10 °C, dripping speed was 50~ 60 drops per minute,

[收稿日期] 2009-02-02

[基金项目] 自治区科学研究与技术开发(含攻关)计划项目(20053312004)

[通讯作者] * 王新春, Tel: (0993) 2858827; E-mail: cwjwxc@163.com

and dripping distance was 8 cm. **Conclusion:** It has been proved that the procedure is available.

[**Key words**] Qitian Dropping Pills; preparation technology; polyethylene glycol

芪天滴丸由黄芪、红景天、赤芍和红花四味药组成,具有活血止痛,益气养阴、补益正气的作用,可迅速缓解冠心病引起的心绞痛等症状。本研究对芪天提取液进行精制纯化,制成滴丸,并对其成型工艺进行优选。

1 仪器与材料

DWJ-2000Z 型自动滴丸机(烟台百药泰中药科技发展有限公司);电子恒温水浴锅(北京永光明医疗器械厂);LibrorAEG-200 电子天平(日本岛津);ZB-1C 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂);聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000(批号:06-28、06-44,均购自德国沙索);液体石蜡(批号:051124,北京海淀会友精细化工有限公司);二甲基硅油(批号:606303T,日本信越);芪天提取物(自制,批号 20070311)。

2 方法与结果

2.1 滴丸成型处方的研究

2.1.1 基质种类及提取物与基质配比选择 根据芪天纯化物的制备工艺、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。

表 1 基质种类与冷却剂的选择结果

冷却剂	基质种类及配比	硬度	圆整度	滴制情况
液体石蜡	药粉: PEG4000			
	1: 2.0	略软	略扁	较易
	1: 2.5	适中	圆	较易,有粘连现象
	1: 3.0	较硬	圆	易,有粘连现象
	药粉: PEG6000			
	1: 2.0	硬	拖尾	难
	1: 2.5	硬	略扁	难
	1: 3.0	硬	圆	较易
	二甲基硅油	药粉: PEG4000		
1: 2.0		适宜	略扁	较易
1: 2.5		适中	圆	易
1: 3.0		较硬	圆	易
药粉: PEG6000				
1: 2.0		硬	拖尾	难
1: 2.5		硬	略扁	难
1: 3.0		硬	圆	较易

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。

结果表明,采用 PEG4000 为基质,药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,故选择 PEG4000 作为滴丸制备的基质。冷却剂对滴丸成型的影响不是很大,但由于液体石蜡较二甲基硅油粘度小,滴丸下沉速度过快,致使部分丸还未收缩完全即冷却成型,有时会使滴丸连结成团,所以选用二甲基硅油作为冷却剂。当药粉与基质配比为 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,确定药粉与基质配比为 1: 2.5。

2.2 滴丸成型工艺的选择^[1-2]

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

2.2.2 滴制条件的选择 在上述实验基础上,选出对滴丸成型影响较明显的 3 个因素,采用 L₉(3⁴) 正交表进行实验,以溶散时限、丸重变异系数和外观质量为评价指标,优选最佳滴制条件,结果见表 2~ 6。

结果表明,在滴丸滴制过程中,滴速不宜太快,否则易产生粘连,致使成品率降低,且滴出口与冷却液的距离一般不宜太大,距离太大,药液液滴易被飞溅产生细粒,使重量差异变大。由直观分析可知,影响滴丸成型的因素顺序为 A> C> B,药液温度影响最大,因此,结合方差分析结果,确定最佳滴制工艺为 A₃B₂C₃,即药液温度 85℃,滴速 50~ 60 滴/min,滴距 8 cm。

2.3 验证试验 按最佳滴制工艺制备 3 批滴丸,依据《中国药典》2005 年版一部规定,对样品丸重差异限度、溶散时限及圆整度进行检查,结果见表 7。

表 2 因素-水平表

水平	因素		
	A 料液温度(℃)	B 滴距(cm)	C 滴速(滴/min)
1	70	6	30~ 40
2	75	8	40~ 50
3	80	10	50~ 60

表 3 正交表 $L_9(3^4)$ 试验安排及结果

NO	列号				评价指标		
	A	B	C	D	丸重差异	外观质量	溶散时限 (min)
1	1	1	1	1	3.24	10	6.5
2	1	2	2	2	4.55	10	8.0
3	1	3	3	3	3.37	9	9.0
4	2	1	2	3	5.61	14	7.5
5	2	2	3	1	4.51	14	8.5
6	2	3	1	2	5.60	13	7.5
7	3	1	3	2	4.58	15	7.0
8	3	2	1	3	5.27	15	7.0
9	3	3	2	1	7.29	16	6.0
K ₁₁	11.16	13.43	14.11	15.04			
K ₁₂	15.72	14.33	17.45	14.73			
K ₁₃	17.14	16.26	12.46	14.25			
R ₁	5.98	2.83	4.99	0.79			
K ₂₁	29	39	38	40			
K ₂₂	41	39	40	38			
K ₂₃	46	38	38	38			
R ₂	17	1	2	2			
K ₃₁	23.5	21.0	21.0	21.0			
K ₃₂	23.5	23.5	21.5	22.5			
K ₃₃	20.0	22.5	24.5	23.5			
R ₃	3.5	2.5	3.5	2.5			

表 4 丸重变异系数方差分析表

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	6.507 8	2	3.253 9	61.614 1	< 0.05
B	1.393 7	2	0.696 9	13.195 7	
C	4.308 7	2	2.154 3	40.793 4	< 0.05
误差	12.210 2				

$F_{0.05(2,2)} = 19.0$ 。

表 5 外观质量方差分析表

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	50.888 9	2	25.444 4	57.25	< 0.05
B	0.222 2	2	0.111 1	0.25	
C	0.888 9	2	0.444 4	1	
误差	52.000 0				

$F_{0.05(2,2)} = 19.0$ 。

表 6 溶散时限方差分析表

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	2.722 2	2	1.3611	2.578 9	
B	1.055 6	2	0.527 8	1	
C	2.388 9	2	1.194 4	2.263 1	
误差	6.166 7				

$F_{0.05(2,2)} = 19.0$ 。

表 7 3 批样品检查结果

分类	20070315	20070316	20070317
滴丸外观	较圆整	较圆整	较圆整
丸重(mg)	35.5	35.7	35.1
溶散时限	7.5	7.0	7.5
芍药苷含量(mg·g ⁻¹)	26.5	26.9	26.1

结果表明:各项检查均符合《中国药典》规定,表明此工艺合理可行。

3 讨论

本研究在中药现代化理论指导下,将芪天提取液经过大孔吸附树脂纯化,以适应滴丸剂型载药量小的特点,用纯化药粉制备的滴丸不易吸潮、丸型好、服用剂量大大减少,符合现代中药剂型“三小、三效、五方便”的要求。

药粉须过 120 目筛,以保证滴丸表面光滑没有小点,而且药物与基质易于充分混匀。在滴制过程中,冷却剂温度低,滴丸凝固迅速,难以排出滴丸中的气泡,圆整度较差,易拖尾;若温度过高,则滴丸凝固较慢,易黏连;改用梯度冷却,上部局部采用较高温度,让滴丸尽可能排出气泡,下部采用冰水浴,则滴丸会较快凝固,保证滴丸无气泡,丸形圆整,表面光滑,有光泽。

中药提取物与基质的比例很关键。如果药物占的比例较大则不易成型。滴出的丸不圆整;基质占的比例大则丸的圆整度较好。但会增加服用的剂量。所以就要选择合适的比例。另外,药粉与基质混合时,应采取先混合再水浴加热熔融的方法,这样能够避免混合药液中生成小颗粒而堵塞滴头的问题。

[参考文献]

- [1] 杨万运,蒋建兰,葛志强,等.复方山楂滴丸成型工艺的研究[J].中国中药杂志,2006,31(16):1375.
- [2] 弥宏,董方言,陈颖,等.冠心丹参滴丸的成型工艺设计研究[J].中成药,2000,23(3):190.