

• 制剂工艺 •

六味地黄滴心丸制备工艺的研究

闫 荟*, 靳英华, 杨 锋, 赵汉臣
(北京军区总医院药剂科, 北京 100700)

[摘要] 目的: 优选六味地黄滴心丸的制备工艺。方法: 滴心丸的制备过程分二步: 第一步以牡丹皮提取物、泽泻提取物为主药制成滴丸, 通过单因素试验、正交试验, 以多指标综合评分法优选制备条件。第二步以滴丸为母核, 采取泛制方法, 取混合好的六味地黄方药粉、辅料等包裹于滴丸母核上, 成型, 盖面, 干燥, 整丸, 选丸, 包衣, 制成六味地黄滴心丸。结果: 滴丸母核制备的最佳工艺条件为: 主药与基质配比不得低于 1:2; 基质应采用 PEG10000 与 PEG 6 000 混合的二种基质, 比例为 1:10; 冷凝液选择二甲基硅油, 温度为 10 ℃; 滴头温度 85 ℃; 滴距 5 cm。泛制法制丸时最适宜的黏合剂为: 甘油: 95% 乙醇 = 1:9。结论: 用该方法制备的六味地黄滴心丸, 质量可控, 方法可靠, 易于崩解, 可防止挥发性及脂溶性物质丢失, 适合于含挥发性及脂溶性物质的中药复方的剂型制备。

[关键词] 六味地黄滴心丸; 滴丸母核; 正交试验; 多指标综合评分法

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)12-0035-05

Study on Preparation Technology of Liuweidihuang Dropping Core Pills

YAN Hui*, JIN Ying-hua, YANG Feng, ZHAO Han-chen

(Department of pharmacy, The General Hospital of Beijing Military Command, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the preparation technique of Liuweidihuang Dropping Core Pills. **Methods:** The preparation procedure of Dropping Core Pills was divided into two steps. First, the dropping pills were prepared with the extracts of Cortex Moutan and Rhizoma Alismatis, meanwhile, the conditions were optimized using combination index

[收稿日期] 2009-04-08

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863 计划)重大专项课题(2003AA2Z3258)

[通讯作者] * 闫 荟, Tel: (010) 66721840-1031; E-mail: yanyi588585@163.com

by single factor experiment and orthogonal experiment. Second, the dropping pills as mother nucleus were enveloped in the mixed materials and adjuvants. Finally, Liuweidihuang Dropping Core Pills were produced after forming poudrage, arescent, selecting coating. **Results:** The optimized preparation conditions are as follow: PEG10000+ PEG6000(1:10) is optimal bases and bases: drugs $\geq 2:1$, 10 °C simethicone is condensate, Dropping temperature is 85 °C and dropping distance is 5 cm. The optimal adhesive is glycerin: 95% ethanol= 1: 9. **Conclusion:** The method of Liuweidihuang Dropping Core Pills preparation is reliable. The preparation procedure is controllable and easier to disintegrati. It is suitable for Traditional Chinese Medicine including liposoluble, evaporability components. It is a good method which can prevent loss of content.

[**Key words**] Liuweidihuang Dropping Core Pills; the dropping pills as mother nucleus; orthogonal experiment; combination index

滴心丸是先将脂溶性或挥发性物质制成滴丸, 以此为母核, 将药物其他成分包裹在外形成的包心丸剂, 称滴心丸或滴心水丸, 它可以包纳复方中药的全部成分, 有助于中药活性物质群多靶点、多环节、多途径整体作用的发挥。

六味地黄方为古代补肾经典名方, 由熟地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻等组成。活性物质丰富, 临床应用广泛, 适宜于制成滴心丸剂。将六味地黄方的药材经不同方法提取后, 再按照滴心丸的方法制备, 即得六味地黄滴心丸。现将制备工艺报告如下。

1 仪器、药品与试剂

DW12 型滴丸机(河北省任丘市津任金属柜厂); 75-X-450 型医用糖衣机(福州赤卫机械冷作厂); BJ602 型片剂崩解仪(北京医疗设备四厂); AY220 型 SHIMADZ 托盘分析天平(日本岛津公司), 高速匀浆机(德国 ystral 公司)。

牡丹皮萃取物和泽泻萃取物(自制, 用超临界 CO₂ 法萃取制得。以下简称萃取物。); 六味地黄方水提物(自制, 用水提法提取, 膜法浓缩后干燥制得。以下简称水提物。); 山茱萸醇提物(自制, 用乙醇提取, 回收乙醇后干燥制得。以下简称醇提物); 聚乙二醇(PEG) 4000、聚乙二醇(PEG) 6000 及聚乙二醇(PEG) 10000(均由北京市海淀区会友精细化工厂提供, 批号: 20040210; 20040324; 20040225); 聚乙二醇(PEG) 400(天津天泰精细化学品有限公司, 批号: 040816); 药用滑石粉(北京市燕京制药厂, 批号: 040520); 欧巴代(OY-37702 型胃溶型薄膜包衣预混剂, 上海卡乐康包衣技术有限公司, 批号: 17-Aug-05); HR-008 型变性淀粉(吉林华润生化变性淀粉有限公司, 批号: 2004010112)。轻质液状石蜡(北京益

利精细化学品有限公司, 批号: 051209); 二甲基硅油(自贡晨光药业有限公司, 批号: 050701); 甘油(北京贞玉民生药业有限公司, 批号: 050226); 阿拉伯胶、乙醇、蜂蜜、植物油、水等。

2 方法与结果

2.1 制备滴丸母核 首先通过单因素试验优选基质种类; 然后, 通过 2 次正交试验, 先确定基质的比例, 基质与主药的配比、冷凝液的种类等基础成型条件; 再确定滴制条件。

方法为: 取适量基质水浴加热溶解, 加入萃取物, 搅拌均匀后移入滴丸机内制备滴丸, 随机抽取适量滴丸进行检测, 采取目视观察评价其优劣; 或得出每组平均分, 采用多指标综合评分进行评价。评分时以各指标的最大值为参照将数据归一化, 再给出不同权重, 得出综合分值, 分别进行直观分析和方差分析^[1-5], 优选出制备工艺。

2.1.1 选择基质、主药配比及冷凝液 根据经验及文献报道, 采用单因素试验, 选择 PEG 中的 PEG4000、PEG6000 及 PEG10000 3 种基质制备滴丸, 观察滴制和成型情况。结果见表 1。

表 1 不同基质制备滴丸的成型情况

基质	滴制情况	成型情况
PEG4000	快速滴出, 下沉快	扁球形, 硬度较差
PEG6000	较快速滴出, 下沉适中	较圆球形, 硬度较好
PEG10000	慢速滴出, 下沉快	扁球形, 有小气孔, 硬度一般

实验结果显示, 在 3 种 PEG 中, 选用 PEG6000 做基质最佳, 但经多次重复实验后发现, 用单一 PEG6000 做基质制备的滴丸, 不能形成很好的正圆形, 故尝试选择两种以上 PEG 混合做基质。通过预实验证实以 PEG10000、PEG6000 混合后做基质最好。

根据影响滴丸成型的一般因素, 选择 PEG10000

与 PEG6000 的比例、主药与基质配比、冷凝液种类 3 个因素,每个因素选择 3 个水平。采用正交试验,按 $L_9(3^4)$ 表安排试验,因素水平见表 2,方案见表 4^[6-7]。

表 2 正交试验因素水平表

因素 水平	A	B	C
	PEG10000: PEG6000	主药: 基质	冷凝液种类
1	1: 1	1: 1	液状石蜡
2	1: 5	1: 2	二甲基硅油
3	1: 10	1: 3	植物油

为便于客观、准确地评价滴丸成型的实验结果,以滴丸在冷凝液中下沉速度(V)、成型形状(S)、硬度(H)等作为指标进行评价,每个指标设为 1~5 分,最差为 1 分,最好为 5 分。分值越高越好^[1]。滴丸成型综合评分标准见表 3。

表 3 滴丸成型综合评分表

下沉速度(V)		成型形状(S)		硬度(H)	
速度($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)	分值	形状	分值	硬度	分值
> 20 或 < 1	1	不成形	1	很差,捏之即碎	1
15~ 20	2	扁形	2	差,揉捏数下即碎	2
10~ 15	3	拖尾圆形	3	中等,揉捏数下变软,破碎	3
5~ 10	4	较圆形	4	较硬,反复揉捏才碎	4
1~ 5	5	正圆形	5	硬,反复揉捏不碎	5

按表 4 列出的实验顺序及条件制备滴丸,以表 3 列出的项目及分值为指标评价实验结果,每组随机抽取 20 丸,测定其在冷凝液中的下沉速度(V)、成型形状(S)和硬度(H),得出每组的平均分,并进行多指标综合评分及统计分析。权重系数的设置为:V 为 0.2, S 和 H 均为 0.4, 综合评分 $M = 0.2V \times 100/5 + 0.4S \times 100/5 + 0.4H \times 100/5$, 综合分值越高越好^[4-5]。实验结果见表 4, 方差分析结果见表 5。

表 4 中 R 值显示,以综合评分为标准,在所选因素水平范围内,影响从大到小依次为: B> A> C, 即: 主药与基质配比影响最大, PEG10000 与 PEG6000 的配比影响较小, 冷凝液种类影响最小。方差分析表明,3 个因素均具有显著性 ($P < 0.05$), 滴丸的最佳成型条件为: $B_2A_3C_2$, 即: 主药与基质配比为 1: 2, PEG10000: PEG6000 为 1: 10, 冷凝液选择二甲基硅油。

2.1.2 筛选滴制条件 在确定基质、主药配比及冷凝液的基础上,对滴丸的滴制条件进行筛选,根据影响滴制条件的一般因素,筛选滴头温度、冷凝液温

度、滴距 3 个因素,每个因素选择 3 个水平,再次采用正交试验,按 $L_9(3^4)$ 表安排试验,因素水平见表 6, 方案见表 7^[6-7]。

表 4 $L_9(3^4)$ 正交试验及结果

序号	因 素				下沉 速度 (V)	成型 形状 (S)	硬度 (H)	综合 分值 (M)
	A	B	C	D				
1	1	1	1	1	1	1	1	20.0
2	1	2	2	2	3	3	4	68.0
3	1	3	3	3	2	1	3	40.0
4	2	1	2	3	3	2	3	52.0
5	2	2	3	1	3	2	4	60.0
6	2	3	1	2	4	2	4	64.0
7	3	1	3	2	5	1	1	36.0
8	3	2	1	3	4	5	4	88.0
9	3	3	2	1	4	5	5	96.0
K1	128.00	108.00	172.00	176.00				
K2	176.00	216.00	216.00	168.00				
K3	220.00	200.00	136.00	180.00				
R	30.66	36.00	26.67	4.00				

表 5 方差分析表

来源	SS	<i>v</i>	MS	F	P
A	1 411.56	2	705.78	56.71	< 0.05
B	2 264.89	2	1 132.45	91.00	< 0.05
C	1 070.22	2	535.11	43.00	< 0.05
D(误差)	24.89	2	12.45	1.00	

$$F_{0.05(2,2)} = 19.00, F_{0.01(2,2)} = 99.00$$

表 6 正交试验因素水平表

水平	因 素		
	滴头温度(°C)	冷凝液温度(°C)	滴距(cm)
	A	B	C
1	75	10	5
2	80	12.5	10
3	85	15	15

按表 7 列出的实验顺序及条件制备滴丸,按照《中国药典》2005 年版一部附录 I K 滴丸剂项下溶散时限及重量差异方法检测,每组随机抽取 6 丸,测定溶散时限(X_1);然后,每组随机抽取 20 丸,精密称定各丸重量,求出 RSD 值,即为重量差异系数(X_2);再测量各丸的最长径(L)和最短径(S),得出圆整度($X_3 = S/L$)。以上述 3 个指标值进行多指标综合评

分及统计分析。 X_1 、 X_2 的权重系数设为 0.4, X_3 的权重系数设为 0.2, 其综合评分 $Y = 0.4X_1 \times 100/10.5 + 0.4X_2 \times 100/40 - 0.2X_3 \times 100/0.99$, 由于 X_1 、 X_2 值越小越好, X_3 值越大越好, 故在公式中, X_1 、 X_2 取正值, X_3 取负值, 综合分越低, 滴丸的质量就越好^[2,4-5]。实验结果见表 7, 方差分析结果见表 8。

表 7 $L_9(3^4)$ 正交试验表

序号	因素				溶散时限 (X_1)/min	丸重差异系 数(X_2)/%	圆整度 (X_3)	综合评分 (Y)
	A	B	C	D				
1	1	1	1	1	10.5	2.94	0.96	23.5
2	1	2	2	2	9.4	18.2	0.96	34.6
3	1	3	3	3	8.2	40	0.98	51.4
4	2	1	2	3	8.1	0.66	0.97	11.9
5	2	2	3	1	9.9	3.61	0.96	21.9
6	2	3	1	2	8.9	3.81	0.98	17.9
7	3	1	3	2	8.7	4.2	0.97	17.7
8	3	2	1	3	8.2	0.26	0.96	12.1
9	3	3	2	1	9.4	0.4	0.99	16.2
K1	109.60	53.21	53.57	61.69				
K2	51.77	68.65	62.75	70.28				
K3	46.06	85.57	91.12	75.47				
R	21.18	10.78	12.52	4.59				

表 8 方差分析表

来源	SS	<i>v</i>	MS	F	P
A	823.86	2	411.93	25.51	< 0.05
B	174.57	2	87.29	5.41	
C	255.47	2	127.74	7.91	
D(误差)	32.29	2	16.15	1.00	

$$F_{0.1(2,2)} = 9.00, F_{0.05(2,2)} = 19.00, F_{0.01(2,2)} = 99.00$$

对表 7 进行直观分析, 通过 R 值可以看出, 在影响滴丸滴制条件的因素中, 滴头温度影响最大, 滴距影响次之, 冷凝液温度影响最小, 其顺序依次为: A > C > B。方差分析表明, 因素 A(滴头温度) 为主要影响因素, 具有显著性($P < 0.05$); 因素 C 和因素 B 不显著, 故滴丸的最佳滴制条件为: $A_3 C_1 B_1$, 即: 滴头温度为 85 °C, 冷凝液温度为 10 °C, 滴距为 5 cm。

综合以上实验, 得出制备六味地黄滴心丸滴丸母核的最佳工艺条件为: 主药与基质配比不得低于 1:2, 基质采用 PEG10000 与 PEG6000 按 1:10 混合的 2 种基质, 冷凝液选择二甲基硅油, 温度为 10 °C, 滴头温度 85 °C, 滴距 5 cm, 由于冷凝液温度、滴距对滴丸的制备影响很小, 在实际生产中, 可综合考虑节约能源, 降低生产成本等各种因素进行调整。

2.2 泛制法制丸 滴丸制成后, 以其为母核, 在外包裹药物及辅料, 制成滴心丸。滴心丸可采用泛制

法制备。即用适宜的黏合剂将六味地黄方混合药粉(包括水提物、醇提物)和辅料等包裹于滴丸上, 成型, 盖面, 干燥, 整丸, 选丸。

泛制法制丸过程中, 黏合剂的选择对于滴心丸的成型起重要作用, 根据浓缩丸常用的赋形剂和预实验结果, 我们对黏合剂进行了筛选, 具体方法为: 先将六味地黄方混合药粉及适量辅料, 混合均匀后制成料粉备用, 取少量滴丸, 置于糖衣机内, 在连续滚动下少量多次加入料粉, 不断喷洒黏合剂, 至滴心丸达到规定的重量。筛选黏合剂时, 主要以黏合剂对药粉的粘着性(粘粉性)、黏合剂对药粉流动性的影响(流动性)及丸形状等作为观察指标, 以粘粉性及流动性均好, 制得的滴心丸圆整为最优。筛选黏合剂的实验方案及结果见表 9。

表 9 不同种类黏合剂的选择

黏合剂	黏粉性	流动性	丸形状
水	较好	黏丸成坨	圆整
甘油	好	一般	圆整度差, 有毛刺
阿拉伯胶	较好	黏丸	圆整
蜂蜜: 水= 2:1	较好	黏丸成坨	表面有小突起
蜂蜜: 水= 1:1	较好	一般	表面有小突起
蜂蜜: 水= 1:2	较好	一般	表面有小突起
甘油: 95% 乙醇= 1:9	好	不黏丸	无突起, 圆整, 光滑
甘油: 70% 乙醇= 1:9	较好	不黏丸	表面光滑, 较圆整
甘油: 30% 乙醇= 1:9	较好	不黏丸	表面光滑, 水分稍大, 较圆整
甘油: 10% 乙醇= 1:9	较好	不黏丸	表面光滑, 水分大, 较圆整
PEG400: 水= 1:9	较好	不黏丸	表面光滑, 稍有突起, 较圆整

实验结果表明, 制备六味地黄滴心丸最适宜的黏合剂为: 甘油: 95% 乙醇= 1:9。

2.3 欧巴代包衣 欧巴代包衣是制备六味地黄滴心丸的最后一道工序, 操作时称取欧巴代适量, 加 75% 乙醇制成浓度为 $8 \text{ g} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ 的溶液, 用高速匀浆机搅匀, 备用。另取六味地黄滴心丸素丸适量, 置于糖衣机内滚动, 适时喷入配好的欧巴代溶液, 至包衣完成。

3 滴心丸制备工艺验证实验

按照实验所得方法及工艺条件先制备滴丸, 以滴丸做母核, 将药粉及辅料包裹在外, 最后用欧巴代包衣, 制成六味地黄滴心丸。按以上方法制备滴心丸, 连续制备 3 批。因滴心丸为创新剂型, 无现成的检查标准, 故参照药典浓缩丸(《中国药典》2005 年版一部附录 I A) 规定, 对其进行水分、重量差异、溶散时

限和微生物限度检查,结果均符合规定,详见表 10。

表 10 验证试验

批号	水分/%	重量差异	溶散时限/min	微生物限度
001	3.25	符合规定	19	符合规定
002	2.79	符合规定	23	符合规定
003	2.83	符合规定	21	符合规定

4 讨论

六味地黄方剂型较多,如蜜丸,水蜜丸,浓缩丸,颗粒剂,胶囊、软胶囊,片剂,口服液,滴丸等^[8~11]。这些剂型往往顾此失彼,有的辅料加入过多;有的服用量过大;有的因精制纯化使活性物质丢失过多;还有的因剂型选择不当,使在提取中得到的活性物质,在剂型制备中又散失殆尽,影响疗效发挥^[12]。基于以上考虑,我们研制了六味地黄滴心丸这一新剂型。

滴心丸既不同于丸剂等传统剂型,也不同于滴丸。它吸纳了二者之长,弥补了各自不足。丸剂最大的缺点是溶散时间长,崩解困难,以滴丸做心,使溶散时间明显缩短,易于崩解。滴丸最大的缺点是载药量小,辅料用量大,将药物提取物包在滴丸外,克服了滴丸载药量小的缺点。因此,滴心丸既有滴丸溶散快的特性,使制剂相对体积缩小,药物易于溶散;又发挥了丸剂载药量大的优点,利于最大限度地保留药物尤其是中药复方的全部活性物质。同时,将挥发性及脂溶性成分制成滴丸包裹起来,可有效防止这些活性成分丢失,适合于含挥发性及脂溶性物质的中药复方的剂型制备^[13],对于最大限度地保留复方中药的活性物质开拓了新思路。

六味地黄滴心丸中滴丸母核的制备方法与滴丸相同,由于牡丹皮萃取物有效成分丹皮酚熔点较低^[14],制备时应注意控制温度。避免其受热而挥发。在滴丸母核之外包裹药物时,可采用本文的泛

制法,也可采用压制法,只是后一种方法需要专门的设备。

[参考文献]

- [1] 景明,樊秦. 独一味滴丸的成型工艺研究[J]. 中草药, 2007, 38(4): 548-550.
- [2] 田军,贺飞,李刘辉. 镇咳滴丸成型工艺研究[J]. 中国现代中药, 2007, 8(6): 10-11, 36.
- [3] 张季,严春临,张丹参,等. 痰藜皂苷滴丸成型工艺的研究[J]. 中国药房, 2008, 19(6): 429-430.
- [4] 李丽,周军,张莹,等. 多指标综合评分法优化痛风宁颗粒提取工艺[J]. 中成药, 2007, 29(2): 281-283.
- [5] 张彤,徐莲英,陶建生,等. 多指标综合评分法优选葛根提取工艺[J]. 中草药, 2004, 35(1): 38-40.
- [6] 金丕焕. 医用统计学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993: 85-99.
- [7] 颜虹. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 7: 238-241.
- [8] 任孝德,王艳艳. 六味地黄制剂的剂型改进和质量控制方法研究进展[J]. 中医研究, 2004, 17(4): 61-62.
- [9] 张建国. 六味地黄丸剂型浅析[J]. 海峡药学, 2005, 17(3): 129-130.
- [10] 刘德军. 六味地黄丸现代研究与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 16-21.
- [11] 阿龙. 六味地黄的剂型演变[J]. 上海中医药报, 2008-04-18(003).
- [12] 赵汉臣,闫荟,杨锋,等. 对六味地黄类制剂工艺创新的思考[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(12): 977-979.
- [13] 赵汉臣,闫荟,靳英华,等. 滴心丸剂型研制简述[J]. 中国药房, 2008, 19(15): 1146-1147.
- [14] 季宇彬. 中药有效成分药理与应用[M]. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1995, 12: 334-336.