

安心康滴丸成型工艺研究

黄绳武, 吴智慧 (浙江中医学院, 杭州 310053)

摘要:目的 研究安心康滴丸成型的最佳工艺条件。方法 以滴丸的外观质量为评定标准对基质与冷凝剂的选择、滴距、滴速、冷却剂温度采用平行实验法,对提取物与基质的用量配比、提取物与水、甘油的配比、滴制温度优化采用正交实验法,优选出最佳滴制条件。结果 主药与基质的比为 1:2,主药与甘油和水的比为 1:0.3:0.4,滴制温度为 90℃。结论 本实验筛选出的安心康滴制工艺是可行的,符合滴丸剂的质量规定。

关键词:安心康滴丸;成型工艺

中图分类号: R283.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)06-0471-03

Study on moulding technics of anxinkang drop pills

HUANG Sheng-wu, WU Zhi-hui (Zhejiang College of TCM, Hangzhou 310053, China)

基金项目:浙江省科技厅重点资助项目 (C2004-0015)

作者简介:黄绳武,男,副教授,1982年毕业于浙江大学,获学士学位。手机:13306817728 电子邮箱: hsw55@163.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the optimum techniques for preparing Anxinkang drop pills. **METHODS** Using parallel experimentation for the choice of matrix and refrigerant, dropping distance and rate, the temperature of refrigerant. Using orthogonal experimentation for the choice of proportion of extract and matrix, proportion of extract, water and glycerin, the temperature of drug solution. With quality of outward appearance and the synthesis grade as the evaluation quota to decide the best dropping condition. **RESULTS** The ratio of the main drug and the base materials was 1:2, the ratio of main drug and the glycerin and the water was 1:0.3:0.4, the temperature of drops was 90°C. **CONCLUSION** The optimum techniques are feasible and accord with the quality standards of drop pills.

KEY WORDS: Anxinkang drop pill; moulding technics

安心康滴丸是由苦参、黄芪等中药经科学提取滴制而成的中药制剂,药理实验证明其具有明显的抗炎抗病毒等作用,能有效的治疗病毒性心肌炎。滴丸是近几年来有较大发展的新剂型,具有速效,生物利用度高,剂量准确等优点,但中药水溶性复方滴丸的发展受到基质与冷却剂等制备条件的限制,品种较少,因此滴丸比较有开发前景。笔者对安心康滴丸的研制过程介绍如下。

1 实验材料、试剂与设备

1.1 材料、试剂

苦参黄芪等药的提取物(自制);PEG4000(中国医药上海化学试剂公司);PEG6000(中国医药上海化学试剂公司);二甲基硅油(杭州树脂总厂);液状石蜡(鸿声化工厂);甘油(浙江杭州双林化学试剂厂)。

1.2 仪器设备

滴丸制备装置自制;JA1003电子分析天平(上海天平仪器厂);滴丸锅(自制);DK-S22型电热恒温水浴锅(上海精密实验设备有限公司);HY-081游标卡尺(杭州华益工具有限公司);ZK-82B型真空干燥箱(上海市实验仪器);R501旋转蒸发器(巩义市英峪高科仪器厂);BJ-2BJ崩解仪(天津第四光学仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 处方中药材提取物的精制

安心康滴丸由苦参黄芪等中药组成,为有效地提取其主要成分,去除杂质,缩小体积,以适应滴丸剂型中含药量低(多数滴丸重量都小于100mg)的特点。笔者对苦参进行了732离子交换树脂纯化,黄芪采用了D₁₀₁精制分离后,结果苦参提取物经732阳离子树脂纯化后,固体物减少了80%,生物碱纯度由19.1%上升到80%以上,黄芪提取物经D-101大孔树脂树脂纯化后,固体物减少了90%,黄芪皂苷纯度由5.4%上升到40%以上,达到了纯化效果。能有效地除去了杂质,缩小了体积,且药理实验显示精制物能保持原处方的综合疗效。

2.2 基质的选择^[1]

根据滴丸剂基质的理化性质特点,本实验中选用熔点低同时具有良好分散力和较大内聚力的PEG4000和调整滴丸硬度、耐热性及流动性的PEG6000进行安心康滴丸成型处方的设计和筛选。

2.3 冷凝剂的选择

经过预试发现以液状石蜡为冷却剂时,滴丸下降速度

快,容易互相粘结,滴丸圆整度不好;以甲基硅油为冷却剂时,滴丸下降速度过慢,空气不易逸出,易带针状拖尾;而以甲基硅油:液状石蜡=3:1时,滴丸下降速度适中,圆准度极好,所以选用冷凝剂为甲基硅油:液状石蜡=3:1。

2.4 滴丸成型工艺条件初选

经过预试实验发现,当提取物与水 and 甘油的比为1:0.4:0.3时,药物与基质能混合均匀,滴丸色泽均匀,光洁度好。

2.4.1 提取物与基质的配比 以PEG4000作基质,将其熔融后与药物混合均匀,80°C保温,滴入70cm长的5°C左右的冷却液中,以滴丸基本能成型为依据,筛选出药物与基质的配比1:2,在此基础上,以PEG6000替换PEG4000,设计出一系列不同配比的复合基质处方,见表1。

表1 成型工艺处方表

Tab 1 The prescriptions of the moulding technics table

组成处方号	药物	PEG4000	PEG6000
1	10	20	0
2	10	15	5
3	10	12	8
4	10	10	10
5	10	8	12
6	10	5	15
7	10	0	20

2.4.2 成型处方筛选^[2-3] 按上述表1称取各处方的药物和基质,按“3.1”的条件下制成滴丸,以影响滴丸质量的圆整度、硬度、拖尾为考察指标。硬度由硬至软分为1~3分(手按,并让多个人进行尝试),外形由圆整到不圆分为1~3分(用滴丸最短径、最长径来表示,直径用游标卡尺进行测量,比值在0.9以上为1分,在0.8~0.9之间为2分,在0.8以下三分),拖尾情况由好到差分为1~3分。三者总分越低越好,结果见表2。

表2 各个处方实验结果

Tab 2 Result of the prescriptions

指标/处方	硬度	圆准度	拖尾	总分
1	3	2	3	8
2	3	2	1	6
3	2	3	2	7
4	2	2	2	6
5	1	2	1	4
6	1	3	2	6
7	1	3	3	7

因此筛选出的最佳工艺处方组是药物:PEG6000:PEG4000为5:6:4。

2.4.3 滴制条件对成型工艺的影响^[4] 按提取物:基质:水:甘油为1:2:0.3:0.4,其他条件与观察指标同前,仅改变料温或仅改变冷却剂温度,或滴速。结果表明较好滴制温度为90℃,药液稠度恰当,滴制较顺利;滴制温度为80℃时,药液较稠,滴丸大小不一致;而温度过高,挥发油易损失。滴速慢虽然成型好,但是生产效率低。故采用滴速为15~20滴/min。冷凝温度越高,滴丸越难成型,温度越低,成型越好。但考虑到要高于冷却剂的冰点,故采用冷却温度为5℃左右。采用内径为2.5mm,外径为3mm的滴头。所制滴丸丸重大小适中。使用冷却柱长为70cm,能得到较好的冷却效果。合适的滴距为8~10cm,滴距过高,滴丸容易跌散,影响丸重。

2.5 正交实验法研究滴丸成型工艺

根据以上实验与经验,选择对滴丸成型影响较大的3个因素(基质与提取物配比,药物与水及甘油的配比,滴制温度)并分别选定3个水平,进行最佳工艺设计,滴丸的质量考核项目可采用外观质量的指标,如圆整度、硬度、脱尾等进行判定,但这种指标往往带有一定的主观性,不能全面反映滴丸的质量。因此还需采用包括客观的定量指标,如“溶散时间”、“丸重差异”等进行判定。丸重差异检测为,取20粒滴丸,测量重量,计算变异系数。溶散时间按中国药典05年版一部崩解时限项目来进行。外观质量考察方法同3.2,考虑到外观质量指标有一定的主观性,因此得相应降低外观质量指标的权重,参照文献^[5],对三因素三水平九次实验,采用如下评分方法:综合评分=(丸重差异/最大丸重差异)+(溶散时间/最大溶散时间)+[(外观质量/最大外观质量)/9],综合评分数值越小越好。见表3、4。方差分析见表5。

表3 正交实验因素水平表

Tab 3 The factors and levels for the orthogonal test

水平	因素		
	提取物:基质(A)	提取物:水:甘油(B)	滴制温度(℃)
1	1:1.5	1:0.3:0.3	70
2	1:2.0	1:0.4:0.3	80
3	1:2.5	1:0.5:0.3	90

表4 L₉(3⁴)正交设计实验表及结果

Tab 4 The L₉(3⁴) orthogonal test table and the results

列号	因素			试验指标			
	A	B	C	溶散时间(m in)	丸重差异(%)	外观质量	综合评分
1	1	1	1	10.9	3.20	8	2.11
2	1	2	2	10.6	2.45	7	1.84
3	1	3	3	9.3	2.46	7	1.73
4	2	1	2	8.9	1.87	5	1.47
5	2	2	3	8.3	1.56	4	1.30
6	2	3	1	9.1	2.10	6	1.57
7	3	1	3	8.5	1.92	5	1.44
8	3	2	1	8.8	1.85	5	1.45
9	3	3	2	8.6	1.65	4	1.36
K1	1.853	1.637	1.673				
K2	1.441	1.527	1.553				
K3	1.417	1.553	1.49				
R	0.436	0.110	0.183				

表5 方差分析表

Tab 5 The root-mean-square deviation analysis table

方差来源	SSi	v	MS	F	P
A	0.357	2	44.625	19.000	<0.05
B	0.020	2	2.500	19.000	
C	0.052	2	6.500	19.000	

结果分析:由以上正交实验和方差分析可知,因素A对滴丸成型具有显著性,因素B、C影响较小。根据正交表直观分析最佳工艺条件A₃B₂C₃,即最后选用工艺为提取物:基质:水:甘油为1:2:0.4:0.3,滴制温度为90℃。

2.6 验证实验

取提取物按最佳制备工艺制备滴丸,随机抽取滴丸进行考核,结果滴丸外观质量好,丸形圆整,色泽均匀,为丸重差异变异系数为1.62%,平均溶散时间为8.5min。结果证明该工艺条件稳定可行。

3 讨论

滴丸的成型性和质量受多种因素影响,因此,优选滴丸制备工艺时,难于用某一个指标来衡量。笔者做正交实验时,采用可量化指标的丸重变异系数与溶散时限,以及对包括外形、硬度和脱尾在内的外观质量的评分等3项指标评定工艺的优劣,结果更可靠合理。

按上述工艺制成的滴丸表面成棕褐色,表面光滑,色泽均匀,平均丸重为28mg粒。

由于中药复方浸膏的特殊性,将干膏与基质很难直接混合均匀,浸膏容易互相粘结成块,加入少量水和甘油能使之成为均匀细腻的混合物,改善了滴制条件,使滴丸色泽均匀,大小一致。

应本处方中含苍术挥发油,所以应尽量减少挥发油的损失,可通过尽量减少滴制温度,同时选用熔点较低的PEG4000为基质,尽可能的减少受热时间等方法来解决。

参考文献

- [1] ZHU R C, XIE Z M, LI S X. Study on monbding technics of shux-in Drop Pills [J]. Chinese Traditional medicine (中成药), 2002, 24(4): 249-251.
- [2] YAN H, ZHAO H C, JIN Y H, et al. Study on fomation Technics of Xuesaitong Drop Pills [J]. China Pharmacy (中国药房), 2005, 16(17): 1299-1300.
- [3] ZHANG Z H, ZHAO X H, MENG Q J. Optim ization of processing technology of YIXINTONG DROPLET by orthogonal experimental design [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs (中草药), 2001, 32(1): 28-29.
- [4] WU Y H, ZHANG Z Q, ZHANG M, et al. The Preparation and Quality Control of Dripping Pills of Tinidazole [J]. Pham J Chin PLA (解放军药学学报), 2002, 18(2): 105-106.
- [5] HAN M. The manufacture of Xinbitong Dripping Pill [D]. Jinan: Shangdong Univ. of TCM, 2003.

收稿日期:2005-10-14