

# 瓜蒌薤白滴丸的制备及其工艺优化

魏美玲<sup>1</sup> 鄢海燕<sup>1</sup> 张五二<sup>2</sup> 邹纯才<sup>1</sup>

( 1. 皖南医学院 药学院, 安徽 芜湖 241002; 2. 马鞍山天福康药业有限公司, 安徽 马鞍山 243000)

**【摘要】**目的: 优化瓜蒌薤白滴丸的最佳制备工艺。方法: 以硬度、圆整度、拖尾、粘连等为评价指标, 采用正交设计法从基质的选择、基质与药物的配比、滴速等几个方面对瓜蒌薤白滴丸的制备工艺进行研究。结果: 滴丸的最佳成型工艺为以 PEG6000 作为基质, 药物与基质配比( g/g) = 1: 2, 滴速为 30 d/min。结论: 选取的滴丸制备工艺合理, 制备的滴丸符合《中华人民共和国药典》2010 年版的相关规定和要求。

**【关键词】**瓜蒌薤白滴丸; 制备; 工艺

**【中图分类号】**R 285. 5 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2015. 02. 006

## Optimization of the process for preparation of *Gualou-Xiebai* dripping pills

WEI Meiling, YAN Haiyan, ZHANG Wuer, ZOU Chuncai

School of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

**【Abstract】Objective:** To optimize the preparation process of *Gualou-Xiebai* dripping pills. **Methods:** The evaluation index included hardness, smoothness and roundness, occurrence of tailing and adhesion of the finished products, and orthogonal design was used to evaluate the preparation technology regarding selection of the solid material, ratio of the solid substrate to medicine, discharge velocity in process. **Results:** The optimal conditions for forming *Gualou-Xiebai* dripping pills consisted of PEG6000 as solid substrate, ratio of the medicine to solid substrate by 1: 2( g/g) and discharge velocity by 30 drops per minute. **Conclusion:** process for preparation of *Gualou-Xiebai* dripping pills appears optimal, and the process complies with the specifications described in China Pharmacopoeia( 2010) .

**【Key words】***Gualou-Xiebai* dripping pills; process; optimization

《金匱要略》专列《胸痹心痛短气病脉证治篇》, 并根据不同证候, 制定了 9 种治疗胸痹的经典方剂, 皆为临床所悉用。瓜蒌薤白酒汤是治疗胸痹症的代表方剂, 疗效确切<sup>[1]</sup>。为克服汤剂应用上的不足, 本课题组对其剂型进行改进, 以其醇提液为主要成分制备瓜蒌薤白滴丸, 采用正交设计法对滴丸的制备工艺进行优选<sup>[2]</sup>, 并对评价指标进行量化, 以期为中药滴丸的工艺考察和生产提供参考借鉴。

### 1 材料与仪器

1.1 实验材料 瓜蒌薤白提取物( 采用河北安国市御颜坊中药材有限公司提供的瓜蒌、薤白, 课题组自制), 聚乙二醇 4000、6000( 天津市化学试剂三

厂), 二甲基硅油( 山东莱州市森达化工厂), 无水乙醇( 分析纯, 蚌埠化学试剂厂)。

1.2 实验仪器 DWJ-2000S5 型滴丸机( 烟台百药泰中药科技发展有限公司), AUW-220D 型电子天平( 日本岛津公司), 数显游标卡尺( 苏州华瑞科技仪器有限公司), 78X-2 型四用测定仪( 上海黄海药检仪器有限公司)。

### 2 方法

#### 2.1 滴丸制备工艺单因素试验<sup>[3-4]</sup>

2.1.1 基质种类的考察 目前, 滴丸最常用的水溶性基质是聚乙二醇( PEG) 4000 和 6000。根据预实验结果, 以药物与基质的质量比为 1: 2, 滴制温度为

基金项目: 安徽省科技攻关项目( 12010402089)

收稿日期: 2014-09-29

作者简介: 魏美玲( 1990-), 女, 2013 级硕士研究生, ( 电话) 15212253910, ( 电子信箱) 254524933@ qq. com;

邹纯才( 1969-), 男, 副教授, 硕士生导师, ( 电子信箱) zouchc@ 163. com, 通讯作者。

药液 80 ℃ ,冷凝液 6 ℃ ,滴头内径 3 mm、壁厚 0.5 mm ,滴距 6 ~ 8 cm ,滴速 30 滴/min 进行实验。初步实验表明 ,PEG4000 虽然可提高滴丸的内聚力 ,但硬度较差 ,滴丸无法成型 ,而 PEG6000 可提高滴丸的硬度 ,为此在实验中将二者混合使用并以硬度、圆整度、拖尾、粘连等为评价指标 ,考察二者的合适比例。

2.1.2 基质配比的考察 选择药物与基质的比例为 1:2 ,其他条件同 2.1.1 ,对基质配比进行考察。硬度的评价:取滴丸 10 粒 ,分别置于压力一定的压力器下 ,用游标卡尺量取受压前后滴丸直径 ,计算相对变化值的平均值 ( $h = \sum_{i=1}^{10} \Delta di/\bar{d}$ ) 作为硬度评价的指标。圆整度的评价:取滴丸 10 粒 ,用游标卡尺量取滴丸的直径 ,每粒滴丸量取 5 次 ,取 50 次量取数据的相对标准偏差 ( $r = RSD$ ) 作为圆整度的评价指标。拖尾的评价:以拖尾的滴丸数目占总粒数的比值 ( $t$ ) 作为拖尾的评价指标。粘连的评价:以粘连到

一起的滴丸数目占总粒数的比值 ( $a$ ) 作为粘连的评价指标。综合评分 =  $h + r + t + a$  ,综合评分最低者为最佳。通过考察 1:1、1:5 和 0:1 三种 PEG4000 : PEG6000 基质配比 ,结果以 EG4000: PEG6000 = 1 : 5 时综合评分最低 ,故选择以 PEG4000: PEG6000 = 1:5 为基质。

2.1.3 滴速的选择 在 2.1.2 实验的基础上 ,调整滴速 ,制备滴丸。通过考察 20、30、40 滴/min 三种滴速 ,结果表明 ,滴速为 30 滴/min 时综合评分最低 ,故选择滴速为 30 滴/min 进行实验。

2.2 瓜蒌薤白滴丸制备条件的优化 根据单因素试验结果 ,选择基质配比、药物与基质配比和滴速三个主要因素进行正交实验 ,以全面研究这三个因素的交叉作用对瓜蒌薤白滴丸制备工艺的影响 ,选择 L9(3<sup>4</sup>) 正交实验表进行实验设计。实验结果见表 1 极差及方差分析结果见表 2。

表 1 正交实验结果

试验号	A PEG4000: PEG 6000( g/g)	B 药物与基质 配比( g/g)	C 滴速/min	硬度	圆整度	拖尾	粘连	综合评分
1	1:1	2:1	20	0.391	0.376	0.38	0.20	1.347
2	1:1	1:1	30	0.385	0.131	0.26	0.15	0.926
3	1:1	1:2	40	0.172	0.152	0.11	0.26	0.694
4	1:5	2:1	30	0.303	0.190	0.34	0.14	0.973
5	1:5	1:1	40	0.159	0.112	0.13	0.16	0.561
6	1:5	1:2	20	0.154	0.195	0.06	0.06	0.469
7	0:1	2:1	40	0.118	0.132	0.15	0.18	0.580
8	0:1	1:1	20	0.095	0.111	0.04	0.02	0.266
9	0:1	1:2	30	0.037	0.040	0.02	0	0.097

结果采用 SPSS 13.0 统计软件分析如表 2 所示 ,各組间比较采用单因素方差分析(ANOVA) ,以硬度为评价指标 ,基质配比和药物与基质对比对硬度影响有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ,对滴丸制备影响顺序大小依次为  $A > B > C$  ,最佳工艺为 A3B3C3;以圆整度为评价指标 ,基质配比、药物与基质配比和滴速对圆整度影响有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ,对滴丸制备影响顺序大小依次为  $A > B > C$  ,最佳工艺为 A3B2C2;以拖尾为评价指标 ,基质配比和药物与基质对比对拖尾影响有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ,对滴丸制备影响顺序大小依次为  $B > A > C$  ,最佳工艺为 A3B3C3;以粘连为评价指标 ,基质配比和滴速对粘

连影响有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ,对滴丸制备影响顺序大小依次为  $A > C > B$  ,最佳工艺为 A3B3C1;以硬度、圆整度、拖尾和粘连的综合评分作为评价指标 ,基质配比和药物与基质对比对最终滴丸制备的影响有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ,对滴丸制备影响顺序大小依次为  $A > B > C$  ,最佳工艺应为 A3B3C3。

2.3 验证试验 按综合评分确定的最佳制备工艺 ,即以 A3B3C3 制备 5 批滴丸样品 ,滴丸为黄色小丸 ,室温下质硬 ,圆整均匀 ,色泽一致 ,表面无冷凝液粘附。按《中华人民共和国药典》(2010 年版) 制剂通则检查 ,结果见表 3。

表2 极差及方差分析表

考察项目	因素	极差	偏差平方和	F	P
硬度	A	0.233	0.081	81	<0.05
	B	0.150	0.034	34	<0.05
	C	0.093	0.013	13	
	D( 误差)	0.029	0.001	1	
圆整度	A	0.125	0.024	24	<0.05
	B	0.115	0.024	24	<0.05
	C	0.107	0.021	21	<0.05
	D( 误差)	0.025	0.001	1	
拖尾	A	0.180	0.049	49	<0.05
	B	0.227	0.079	79	<0.05
	C	0.077	0.009	9	
	D( 误差)	0.020	0.001	1	
粘连	A	0.136	0.028	28	<0.05
	B	0.066	0.008	8	
	C	0.107	0.022	22	<0.05
	D( 误差)	0.020	0.001	1	
综合评分	A	0.675	0.683	683	<0.05
	B	0.547	0.472	472	<0.05
	C	0.082	0.011	11	
	D( 误差)	0.024	0.001	1	

注:  $F_{0.05}(2, 2) = 19$

表3 工艺稳定性验证结果

批号	丸重 差异(%)	溶散时限 (min)	硬度	圆整 度	拖尾	粘连
130416	-3.05	5.05	0.118	0.019 72	0	0
130417	1.15	5.43	0.127 2	0.018 57	0	0
130418	2.29	5.40	0.118 4	0.012 86	0	0
130419	-2.67	5.45	0.106 7	0.015 47	0	0
130420	1.15	5.07	0.127 1	0.020 64	0	0

结果表明,所确定的制备工艺可行,所制得的各批次滴丸的丸重差异、溶散时限均符合药典要求。

### 3 讨论

对于溶散时限,《中华人民共和国药典》(2010年版)附录XII A 滴丸剂项下规定,随机选取制得的滴丸6粒,按照规定方法,放入0.42 mm的不锈钢筛网中进行检查,30 min内应全部溶散<sup>[5]</sup>。但并不认为溶散时限越短越好。本实验中曾对滴丸的溶散时限进行过预实验,即采用基质PEG6000制备滴丸或以最大药物基质比例制备滴丸,该滴丸都能全部在30 min溶散。因此,在工艺考察中未将溶散时

限作为一个考察指标。

滴丸生产过程中产生的拖尾和粘连直接影响滴丸的内在质量,为此,本实验在考察指标中,选用了拖尾和粘连作为制备工艺评价指标之一。但现在文献中一般是以有或无来评价拖尾和粘连情况,未能给出量化指标。本实验采用拖尾和粘连数占总制粒数的比值对拖尾和粘连的评价方法进行了规定和量化<sup>[6]</sup>。

对于滴丸硬度的评价,现大多采用手捏或用片剂硬度计测定。手捏的评价方法得到的结果因人而异且无法量化;用片剂硬度计测定滴丸的硬度时,不同硬度的滴丸往往会被压成相同的扁状,因此也很难评价。采用本文设计的硬度测定方法,可准确测出滴丸受压前后直径的变化值,较好地比较不同工艺制备的滴丸硬度。

对于圆整度的评价,在现有文献中,一般是通过观察,以好、较好、差等术语评价,或通过滴丸的最小直径与最大直径的比值进行计算<sup>[7-8]</sup>。这样做出的评价存在一定的人为性,而对于一粒滴丸要想准确地找到其最小、最大直径也存在一定的难度。为此,本文设计了圆整度的测定,可有效避免人为主观的判断,经实验,方法可行,使评价结果更加客观、可靠。该量化的评价指标也可为其他中药滴丸的工艺考察和生产提供参考借鉴。

### 【参考文献】

- [1] 雷燕,但汉雄,韩林涛,等.瓜蒌-薤白药对对大鼠抗急性心肌血的药效学研究[J].湖北中医杂志,2013,35(1):68-71.
- [2] 杜艳,丁红,韩奋.地锦草滴丸的制备工艺[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(20):33-35.
- [3] 诸葛周,戴德雄,朱莹.肿节风滴丸的制备工艺研究[J].中草药,2011,42(9):1759-1760.
- [4] 李力群.双黄连滴丸制备工艺的研究[J].中草药,2005,36(4):537-539.
- [4] 李俊峰,王延鹏,刘维冬,等.蛇床子提取物滴丸制备工艺研究[J].山东中医杂志,2013,32(7):491-493.
- [5] 中华人民共和国药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[S].中国医药科技出版社,2010:附录72.
- [6] 夏学励.复方灵芝滴丸制备工艺研究[J].中国药房,2010,21(43):4081-4083.
- [7] 邱红鑫,陈丹,刘永静,等.玳玳果滴丸的制备工艺优选[J].中国医院药学杂志,2011,31(5):357-361.
- [8] 朱顺法,任建航,唐维,等.根痛平滴丸的制备工艺研究[J].中草药,2011,42(10):2020-2022.