

芍药甘草滴丸制备研究

李春花, 阎艳丽, 宋晓宇, 李清, 高艳芝(河北医科大学中医学院, 河北 石家庄 050091)

摘要:目的 确定芍药甘草滴丸的成型工艺。方法 以滴丸的制剂学参数为评价指标, 选用正交试验法, 优选出最佳工艺条件。结果 工艺条件: PEG4000:PEG6000(1: 2) 为基质, 液体石蜡:甲基硅油(1: 2)为冷却剂, 基质与药物配比 1.0: 1.0 (g/g), 料温 95℃, 滴头内径 2mm, 外径 2.8mm, 滴距 4cm, 冷却液的温度 20℃。结论 通过上述试验确定的工艺合理, 所制滴丸符合药典规定。

关键词: 芍药甘草; 滴丸; 成型工艺; 正交试验

Study on shaping operation of Shaoyao gancao Dropping Pills

LI Chun-hua, YAN Yan-li, SONG Xiao-yu, LI qing, GAO Yan-zhi(Hebei Medical University of Traditional Chinese Medicine School, Shijiazhuang 050091, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To find out the best conditions of preparing shaoyaogancao drop pills. **METHOD** Adopting hardness, appearance, stickiness as marks, orthogonal design was used to find out the best conditions of preparing shaoyaogancao drop pills. **RE-SULTS** The best conditions were as follow: PEG4000:PEG6000(1: 2) is matrix. Liquid-paraffin: Methy-siliconoil(1: 2) is refrigerant . the scale between matrix and extraction was one to one, the temperature of the mixture was 95 ℃ . Internal and external diameter of burette are equal to 2mm and 2.8mm. the temperature of the refrigerant was 20 ℃. **CONCLUSION** The moulding technics of the shoyaogancao drop pills was reasonable. And the drop dills can attain the quality in the Pharmacopoeia.

KEY WORDS: Shaoyao gancao; dropping pills; shaping operation; orthogonal text

芍药甘草滴丸处方源于《伤寒论》芍药甘草汤。原著用于治“脚挛急”, 后为历代医家推崇, 治疗多种疼痛, 屡获著效。随着其治疗范围的拓宽, 其新用途越来越多, 现广泛用于临床各科血虚津伤和疼痛症的治疗。为了使其达到治疗速效的目的, 我们采用固体分散技术, 研制了芍药甘草滴丸新剂型。介绍如下:

1 仪器与试剂

1.1 仪器

滴丸装置(自制), 水浴箱(天津市泰斯特仪器有限公司), 电子天平(天津市天平仪器有限公司)。四用崩解仪(上海分析仪器厂无锡分厂)

1.2 试剂

药材提取物由本课题组提供, 聚乙二醇 6000(天津天泰精细化学品有限公司), 聚乙二醇 4000(天津天泰精细化学

品有限公司), 液体石蜡(天津市化学试剂二厂), 95% 乙醇(石家庄新宇三阳实业有限公司), 均为药用规格。

2 方法与结果

2.1 滴丸制备^[1]

将基质于水浴上加热熔融, 加入药物, 搅拌混匀, 保温下倾入滴丸器中, 以适宜的滴速滴入互不相溶的冷却剂中, 冷却固化成丸, 取出, 吸干冷却剂, 即得。

2.2 基质与冷却剂的选择^[2]

芍药甘草滴丸浸膏以水溶性成分为主, 因此, 我们选择了常用的水溶性基质 PEG4000 和 PEG6000, 常用的冷却剂液体石蜡和甲基硅油进行滴制试验。滴制时 药材稠浸膏与基质按 1.0:1.0 (g/g) 混合, 滴制温度为 90 ~ 95℃, 滴距 4cm, 滴管口内径/外径为 2mm/2.8mm, 冷却剂温度为 15℃, 冷却柱长度为 110cm(下面 50 cm 用冰水冷却)。结果见表 1。

表 1 不同基质与冷却剂对滴丸成型的影响

基质	与药物 融合性	冷却剂	滴制情况	成型情况
EG4000	易互融	液体石蜡	油滴状快速滴出, 下沉过快。	扁球形, 链珠状, 有粘连, 丸软。
PEG4000		甲基硅油	油滴状快速滴出, 下沉过慢。	扁球形, 链珠状, 有粘连。
PEG4000: PEG6000 (1: 1)	互融	液体石蜡: 甲 基硅油(1: 1)	油滴状快速滴出, 下沉较快。	扁球形, 链珠状, 少粘连。
PEG4000: PEG6000 (1: 2)	互融	液体石蜡: 甲 基硅油(1: 2)	油滴状滴出, 下沉适中。	圆球形, 无粘连, 略有小气孔。
PEG6000	能融	液体石蜡: 甲 基硅油(1: 2)	滴速较慢, 有时滴头堵塞, 下沉适中。	圆球形, 无粘连, 有小气孔。
PEG6000		液体石蜡	滴速较慢, 有时滴头堵塞, 下沉过快。	扁球形, 链珠状, 有小气孔。
PEG6000		甲基硅油	滴速较慢, 有时滴头堵塞, 下沉过慢。	圆球形, 链珠状, 有小气孔。

基金项目: 河北省卫生厅计划项目(No2001005) **作者简介:** 李春花, 女, 39 岁, 1986 年 7 月毕业于河北医科大学(原河北医学院)药理学, 学士(在读硕士), 现讲授“中药药剂学”, 副教授。E-mail 地址: chunhuali650315@ yahoo. com. cn

试验结果表明,采用 PEG4000:PEG6000(1: 2)为基质,液体石蜡:甲基硅油(1: 2)为冷却剂,滴丸的滴制过程及成型情况最好。

2.3 药物加入方式的选择

经大量实验,药物以稠膏方式加入比干膏粉加入要好,混合物均匀、细腻,滴丸表面光滑。如以干膏粉加入,则滴丸基质需加水稀释,才能将药物与基质混匀,且混合物不细腻,滴丸表面不光滑。故药材提取物浓缩成稠膏后,不必干燥成干膏,既可缩短时间,又可提高滴丸质量。

2.4 提取物与基质的配比

将药材的提取稠浸膏与基质(PEG4000: PEG6000 = 1 : 2)按不同的比例混合制备滴丸,液体石蜡:甲基硅油(1 : 2)为冷却剂,其它条件同2.2。观察指标:硬度由软到硬分为1~5级(手按),外形由不圆到圆分为1~5级,拖尾由差到好分为1~5级,粘连由粘连到不粘连分为1~5级,结果见表2。

表2 不同基质与药物的比对滴丸成型的影响

基质: 药物 (g: g)	硬度	圆整度	拖尾	粘连	总分
1.0: 1.0	5	5	5	5	20
1.0: 1.2	4	5	4	4	17
1.0: 1.4	4	4	3	3	14
1.0: 1.6	2	3	3	2	10
1.0: 1.8	1	2	2	2	7

由试验可知:提取物配比较高,硬度不好,圆整度差,易粘连,不易成型。基质配比较高,则硬度好,圆整度好,但是基质量大,成本高,且载药量小,服用量大。结合临床实际,合适的配比为1.0: 1.0。

2.5 滴制条件的优选^[3]

以 PEG4000:PEG6000(1:2)为基质,药物与基质配比为1.0: 1.0,液体石蜡:甲基硅油(1: 2)为冷却剂滴丸,以丸重变异系数为考察指标,筛选料温、滴距、滴头的内外径大小、冷却液上层温度,选用 $L_9(3^4)$ 表安排实验^[4]。因素水平表见表3,正交试验结果见表4,方差分析表见表5。

表3 因素水平表

水平	因素			
	A 冷却液温度 (℃)	B 滴口径(内/外 mm/mm)	C 料温 (℃)	D 滴距 (cm)
1	15	2/2.8	85	4
2	20	3/4.6	90	5
3	25	4/6.8	95	6

表4 $L_9(3^4)$ 正交表及结果

试验号	A	B	C	D	丸重变异系数 (n=20)%
1	1	1	1	1	1.51
2	1	2	2	2	7.23
3	1	3	3	3	10.90
4	2	1	2	3	3.61
5	2	2	3	1	4.82
6	2	3	1	2	10.91
7	3	1	3	2	1.87
8	3	2	1	3	8.67

试验号	A	B	C	D	丸重变异系数 (n=20)%
9	3	3	2	1	11.25
	19.64	6.99	21.09	17.58	
	19.34	20.72	22.09	20.01	
	21.79	33.06	17.59	23.18	
	6.547	2.330	7.030	5.860	
	6.447	6.907	7.363	6.670	
	7.263	11.02	5.863	7.727	
R	0.816	8.690	1.500	1.867	

表5 方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F比	P	显著性
A	1.191	2	1		
B	113.381	2	95.198	< 0.05	*
C	3.722	2	3.125		
D	5.257	2	4.414		
误差	1.19	2			

$F_{1-0.05}(2,2) = 19.00$

由表4中R值直观分析可知,A、B、C、D四因素对滴丸成型的影响大小为B>D>C>A,即滴头的口径影响最大,其次是滴距,再次是料温,影响最小的是冷却液的温度。因 $A_3>A_1>A_2$, $B_3>B_2>B_1$, $C_2>C_1>C_3$, $D_3>D_2>D_1$,故选出滴制滴丸的最佳工艺条件是: $A_2B_1C_3D_1$,即冷却液的温度为20℃,滴头内径2mm,外径2.8mm,料温为95℃,滴距4cm。从方差分析结果看,B因素对滴丸成型效果的影响有显著差异,影响强度与直观分析结果相一致。

3 小结与讨论

3.1 综合以上实验,芍药甘草滴丸的最佳工艺条件如下

基质:PEG4000:PEG6000(1: 2);基质与药物比例:1.0 : 1.0(g/g);料液温度:95℃;滴头:内径2mm,外径2.8mm;滴距:4cm;冷却剂:液体石蜡:甲基硅油(1: 2);冷却液上层温度:20℃。

我们用优选的滴丸成型工艺制备了多批滴丸,其外观呈棕褐色,表面光滑,重量差异限度和溶散时限均符合《中国药典》规定。

3.2 滴丸在滴制过程中,以梯度冷却为佳。即开始温度略高,利于滴丸收缩、气泡逸出,防止拖尾和空洞。下面用冰水浴,使滴丸充分冷却,以防止粘连,提高硬度。

3.3 冷却柱在滴制过程中要不断缓慢转动,以使每颗滴丸的落点不同,滴丸之间不会形成链珠状并可加长滴丸冷凝过程,但旋转不宜过快,否则影响滴丸的圆整度。

参考文献

[1] 范碧亭. 中药药剂学. 上海:上海科学技术出版社,1997,382.
[2] 朱如彩. 舒心滴丸成型工艺研究. 中成药,2002,4(24):294.
[3] 王一飞,等. 三七叶皂苷滴丸制备研究. 中成药,2003,25(12):957.
[4] 国产正交设计助手Ⅱ3.1 软件(共享版).

收稿日期:2004-07-18