

五味子滴丸成型工艺的研究

俞金, 崔佰吉, 张秀荣* (吉林医药学院, 吉林 吉林 132013)

摘要: 目的 通过正交试验优化五味子滴丸的成型工艺。方法 以滴丸的溶散时限、圆整度及九重差异等作为综合评定指标, 优选出滴丸成型工艺。结果 五味子滴丸制备过程的最佳工艺条件为: 以 PEG4000-PEG6000(1:1)为基质, 药物-基质 1:4 配比, 料温 85℃, 二甲硅油为冷却剂, 冷却液温度 10℃为最佳条件。结论 该成型工艺成品率高, 符合滴丸的质量要求, 可用于五味子滴丸制备。

关键词: 五味子; 正交试验; 滴丸; 制备工艺

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)04-0326-04

Study on Preparation Process for Wuweizi Dropping Pills

YU Jin, CUI Baiji, ZHANG Xiurong* (Jilin Medical College, Jilin 132013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the preparation technology of Wuweizi dropping pills by orthogonal design. **METHODS** Time limit of dissolution, grain roundness and weight variation were used as comprehensive evaluation indexes for selecting good dropping conditions. **RESULTS** The best pills formatting process were the ratio of PEG 4000 to PEG6000(1:1), the ratio of Wuweizi to matrix was 1:4, the dripping temperature was 85℃, methylsiliconoil was used as refrigerant with the temperature of 10℃. The moulding probability was highest. **CONCLUSION** The optimized moulding process results in high finished product rate and good quality which are suitable for the preparation of Wuweizi dropping pills.

KEY WORDS: *Schisandra chinesis* (Turcz.) Baill; orthogonal design; dropping pills; preparation process

五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinesis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。习称北五味子。北五味子是吉林省的道地药材, 具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心的功能。木脂素类成分是五味子的主要药用成分, 具有抗肿瘤、抗病毒、保肝、抗衰老等作用^[1]。

传统工艺是将五味子制成胶囊、颗粒、糖浆等剂型^[2-4], 滴丸制剂生产设备简单、操作方便、生产效率高, 而且滴丸可使药物在基质内呈分子状均匀分散, 具有吸收迅速、生物利用度高等特点。因此本试验通过固体分散体技术制备五味子滴丸制剂, 并将进一步开展对其质量控制及生物利用度等研究。本次试验采用正交试验法对五味子滴丸的最佳制备工艺进行优化, 结果表明该工艺稳定, 生产效率高, 适合五味子滴丸的工业化生产。

1 仪器与试剂

LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津); THZ-D 台式恒温振荡箱(江苏太仓实验设备厂); FA1104N

电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司); DWJSY-III 型实验用滴丸机(烟台康达尔药业有限公司); 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂); 游标卡尺(最小量度: 0.02 mm, 哈尔滨量具刃具集团有限责任公司)。

五味子酯甲(中国药品生物制品检定所, 批号: 110857-200709); 吉安五味子中药材, 经吉林医药学院雷钧涛副教授鉴定。聚乙二醇 6000 (PEG6000, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: F20080923); 聚乙二醇 4000(PEG4000, 天津天泰精细化学品有限公司, 批号: 20070608); 液体石蜡(吉林江城油脂化工有限责任公司, 批号: 070202); 甲基硅油[黏度(500±25)mm²·S⁻¹, 天津市瑞金特化学品有限公司]。

2 方法与结果

2.1 五味子有效成分提取

采用 6 倍量 85%乙醇提取 3 次, 每次 2 h。将五味子的乙醇提取液浓缩、烘干、粉碎过 200 目筛,

基金项目: 吉林医药学院大学生科研基金立项课题(吉医学科学[2008]第 09 号)

作者简介: 俞金, 女 Tel: 13944205115

E-mail: 328022105@qq.com

*通信作者: 张秀荣, 女, 教授

E-mail: yxzxr@163.com

得五味子提取物粉末。

2.2 五味子滴丸的制备

将五味子粉末加入熔融的基质中，搅拌均匀，保持料温，调整滴距，然后从滴灌上部的加料口加入药液，保温 5 min。待冷凝温度、药液温度等达到制备条件时，进行滴制。滴制完毕后，收集滴丸，除去滴丸表面冷却剂，即得。

2.3 基质不同比例的筛选

聚乙二醇是滴丸制备中应用较广的一类基质，无生理作用而易溶于体液，既能释放水溶性药物，也能释放脂溶性药物。目前大多采用的是 PEG4000、PEG6000 或者是 PEG4000 和 PEG6000 的混合物^[5]。本试验分别采用 PEG4000、PEG6000 和 PEG4000+PEG6000 的混合物进行滴丸成型初选实验。结果表明，PEG6000 用量大，基质稠度大，滴丸硬度大，易造成拖尾；而 PEG4000 用量大，滴丸硬度小。因此采用混合基质效果较好，初选 PEG4000-PEG6000 的比例为 1：1~1：3。结果见表 1。

表 1 基质不同比例试验结果

Tab 1 Influence of the different dose ratio of base on formation of drop pills

PEG4000： PEG6000	药液稠度	滴制情况	滴制结果
1：0	黏稠	难滴制	黏连，不圆整，硬度小
0：1	较黏稠	黏滞性大，滴速难调	丸拖尾，硬度大
1：1	稠度适合	稠度较好，滴速易控制	光滑，圆整，硬度适宜
2：1	稠度适合	稠度较好，滴速慢丸拖尾	硬度适宜
3：1	黏稠	滴速快	黏连，不圆整
4：1	稍有黏稠	滴速难控制	黏连，呈扁球形

2.4 药物与基质比例的筛选^[6-7]

选择PEG6000-PEG4000(1：1)混合物作为基质进行试验，药物和基质的配比分别为1：1，1：2，1：3，1：4，1：5，1：6，结果见表2。对于本滴丸而言，基质用量越多，丸成型也越好，但考虑到这必将加大患者的服用量，在丸成型较好的情况下，应尽可能加大药物所占的比例。但当药物和基质的配比为1：1时由于混合后黏度过大而不能滴制，因此初选药物和基质比为1：2~1：4。

2.5 滴丸成型工艺的正交设计方案及结果

选定基质、药物与基质的比例、药液温度、冷却剂温度4个因素，每个因素选3个水平，采用L₉(3⁴)正交试验对滴丸成型工艺进行优选。评价指标：本

实验以滴丸圆整度(I)、丸重变异系数(II)、溶散时限(III)优选试验条件。

表 2 药物与基质不同比例试验结果

Tab 2 Influence of the dose ratio of drug to base on formation of drop pills

药物与基质比	药液稠度	滴制情况	滴制结果
1：1	黏稠较大	难	丸拖尾，不圆整，黏连
1：2	较黏稠	较难	色泽均匀，丸拖尾，不圆整
1：3	黏稠	易	色泽均匀，丸拖尾，圆整
1：4	适合	易	色泽均匀，圆整
1：5	适合	易	丸拖尾，不圆整
1：6	较稀	易	色泽均匀，不圆整

滴丸的圆整度 = $\frac{\text{滴丸的短径}}{\text{滴丸的长径}} \times 100\%$

丸重变异系数 = $\frac{\text{滴丸的标准偏差}}{\text{滴丸的丸重平均值}} \times 100\%$

溶散时限参考中国药典2005版方法进行测定。依据各指标的重要性确定其权重系数分别为0.3、0.3、0.4，加权评分，综合评分公式：(I/I最大值×0.3+II最小值/II×0.3+III最小值/III×0.4)×100。综合评分为总分100分来评定。正交试验因素水平见表3，正交试验结果见表4、5。

从表4的直观分析和表5的方差分析可知，各因素对滴丸成型影响大小为B>A>C>D，其中A、B和C均有显著意义。滴丸的最佳滴制工艺为A₁B₃C₂D₂，即基质为PEG4000-PEG6000(1：1)，药物与基质的配比为1：4，滴制温度为85℃，冷却剂温度选择10℃。

2.6 验证试验

按最佳工艺制备3批滴丸样品，按评价指标进行制剂检查，结果见表6。

3 五味子滴丸体外释放度及含量均匀度的测定

3.1 含量均匀度的测定

按中国药典2005年版二部附录X E项下检查，称取滴丸10份，每份10丸，以五味子醇甲为考察

表 3 正交试验中的因素水平

Tab 3 The factors and levels for the orthogonal test

水 平	因 素			
	PEG4000： PEG6000/ g：g A	药物：基质/ g：g B	药液 温度/℃ C	冷却液 温度/℃ D
1	1：1	1：2	80	5
2	2：1	1：3	85	10
3	3：1	1：4	90	15

表 4 正交试验方案及结果

Tab 4 The scheme and results for the orthogonal test

实验号	因素				评价指标			最后得分
	A	B	C	D	圆整度	RSD _{丸重} /%	溶散时限/S	
1	1	1	1	1	0.89	4.10	420.0	68.61
2	1	2	2	2	0.92	3.10	240.0	92.45
3	1	3	3	3	0.96	2.47	360.0	86.44
4	2	1	2	3	0.93	3.98	450.0	68.96
5	2	2	3	1	0.96	4.30	360.0	73.68
6	2	3	1	2	0.94	4.73	365.0	71.24
7	3	1	3	2	0.95	4.77	480.0	65.13
8	3	2	1	3	0.94	4.12	382.0	72.27
9	3	3	2	1	0.97	3.74	309.0	80.89
K1	82.50	67.57	70.71	74.39				
K2	71.29	79.47	80.77	76.27				
K3	72.76	79.52	75.08	75.89				
R	11.21	11.96	10.06	1.88				

表 5 方差分析表

Tab 5 Analysis of variance

方差来源	离均差 平均和	自由度	均方	F 值	P 值
A	222.55	2	111.28	37.59	<0.05
B	284.58	2	142.29	48.07	<0.05
C	152.66	2	76.33	25.79	<0.05
D(误差)	5.92	2	2.96	1.00	

注: $F_{1-0.05}(2, 2) = 19.00$

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

表 6 验证试验结果

Tab 6 Results of verification test

批号	外观	RSD _{丸重} /%($n=20$)	溶散时限/S ($n=6$)	圆整度 ($n=20$)
090725	圆整, 无拖尾	4.34	257	0.98
090726	圆整, 无拖尾	3.18	280	0.95
090727	圆整, 无拖尾	3.61	301	0.96

指标, 采用 HPLC 测定其含量均匀度。结果表明, $A+1.80S=4.1 \leq 15.0$, 符合含量均匀度检查的规定。

3.2 体外释放度的测定

取批号“090725”滴丸 6 份, 每份重量约为 1.0 g, 每份中精密加入 30 mL 人工胃液为释放介质, 置于台式恒温振荡箱内, 调节温度(37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$, 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 在不同的时间点取样, 并用相应释放介质补足释放液, 以五味子酯甲为考察指标, 采用 HPLC 测定五味子滴丸的体外释放度。结果表明, 五味子滴丸的释放度在 150 min 内释放达 74.42%, 作为脂溶性的五味子木脂素类释放良好。累计释放曲线见图 1。

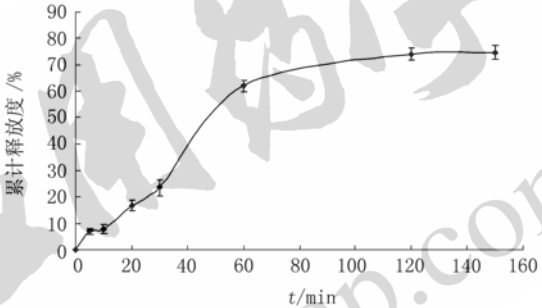


图 1 五味子滴丸体外累积释放曲线($n=6$)

Fig 1 Cumulative release of wuweizi dropping pills ($n=6$)

4 讨论

滴丸与片剂相比, 除制备工艺简单、生产周期较短外, 其突出的优点是能够提高药物的生物利用度^[8], 五味子中有效成分木脂素为难溶性物质, 而滴丸的制备方法是固体分散制备中的熔融法, 因而提高药物溶出速率和溶出度, 有利于药物体内吸收。

五味子提取物经超微粉碎后, 理论上有利于药物的分散及生物利用度的提高, 而且对滴丸的外观质量有很大影响。实验结果表明, 当五味子粉碎度小于 80 目(平均粒径大于 $180 \mu\text{m}$), 出现药物与基质混合不均, 制成的滴丸表面粗糙, 重量差异较大; 粉碎度达 200 目时, 药物与基质混合效果较好, 滴丸圆整度、表面光滑度和重量差异均良好。所以本试验采用过 200 目筛的提取物粉末进行滴丸的制备。但不同目数的粉末对滴丸体外释放度的影响程度还不明确, 具体的质量控制等工作还有待于进一步的研究与完善。

本次试验采用丸重差异、溶散时限、圆整度 3 个指标来评价,按加权系数评分法进行综合评分,评定工艺的优劣,结果更可靠合理。验证实验制成的滴丸,表面黑亮光滑,色泽均匀。实验结果表明,3 批滴丸外观良好、丸重差异和溶散时限均较理想,工艺设计和优化的工艺条件可靠。

REFERENCES

- [1] LIU X, LIN S, ZHAO Y Q. Determination of total lagnans of the fruit vines carpopodium kernel seed-coat pulp from *Schisandra Chinensis* (Turcz.) Baill [J]. Mod Chin Med (中国现代中药), 2009, 11 (5): 39-40.
- [2] CHEN G L. Determination of deoxyschizandrin in compound Wuweizi capsules by HPLC [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2004, 35(5): 529-530.
- [3] LI H, SUN Y J, WANG L H. Determination of Schisandrin in

Renshen Wuweizi granules by HPLC [J]. Drug Stand China (中国药品标准), 2009, 10(1): 57-58.

- [4] LU D G, YAO H Y. Determination of Schisandrin in Wuweizi syrup by HPLC [J]. Heilongjiang Med J (黑龙江医药), 2008, 21(4): 6-7.
- [5] TIAN F, YANG S L. Preparation techniques of Xinnaotai drop pills by orthogonal design [J]. Heilongjiang Med J (黑龙江医药), 2007, 20(2): 132-133.
- [6] ZHU J, YUAN H L, FANG F, et al. Study on preparation process for Ganneng dripping pills [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2007, 32(3): 267-268.
- [7] YANG W J, XUE G P, XING J G, et al. Study on preparation process for Chochicine in gouty dripping pills and solubility determination [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2007, 29(8): 1240-1242.
- [8] DONG F Y. Modern and practical medicine-new technologies, new models (现代实用中药新剂型新技术) [M]. 2nd ed Beijing: People's Health Publishing House, 2007: 177- 191.

收稿日期: 2009-10-27