优选砂仁油滴丸成型工艺

王谦[a]，唐灿[a*]，王利国[b]，张彦燕[a]，赵剑[a]，黄群莲[c]，吴知桂[c]（泸州医学院，a.药学院中药药剂教研室；b.附属中医医院药剂科；c.附属医院药剂科，四川 泸州 646000）

摘要：目的　优选砂仁油滴丸的成型工艺。**方法**　采用正交设计法，对滴丸制备过程中基质配比、滴管内径、挥发油与基质的比例、冷却温度等因素进行考察。通过测定滴丸重量差异，溶散时限以及对滴丸进行外观评价，气相色谱法测定砂仁油滴丸中主要有效成分乙酸龙脑酯的含量，综合确定其最佳成型工艺。**结果**　最佳成型工艺条件为：选择PEG6000/PEG4000(1∶1)为基质，滴管内径为2.0 mm，挥发油与基质配比为(1∶2)，冷却温度为0~5 ℃(冰水浴中)。**结论**　此工艺制备的砂仁油滴丸，每丸中乙酸龙脑酯含量高、滴丸重量差异、溶散时限以及外观评价各指标均达到或优于中国药典2005年版一部要求。

关键词：砂仁；滴丸；气相色谱法；乙酸龙脑酯
中图分类号：R943.4；R944.9　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2010)03-0228-04

Study on Preparing Process Technology of Amomum Villosum Volatile Oil Dropping Pills

WANG Qian[a], TANG Can[a*], WANG Liguo[b], ZHANG Yanyan[a], ZHAO Jian[a], HUANG Qunlian[c], WU Zhigui[c] (*Luzhou Medical College, a.the Pharmacy School; b.the Department of Pharmacy in the Affiliated Traditional Chinese Medical Hospital; c.the Department of Pharmacy in the Affiliated Hospital, Luzhou 646000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE　To study on the process technology of Amomum villosum volatile oil dropping pills. **METHODS**　Orthogonal test was applied to select the optimum extraction parameters including percentage of the base, internal diameter of dropper, proportion of base to volatile oil, and cooling temperature. The optimal process technology was confirmed by the content of bornyl acetate which was determined by GC, weight difference, dissolution time and exterior of Amomum villosum volatile oil dropping pills. **RESULTS**　The optimized process was as follows: the ratio of PEG4000 to PEG6000 was 1∶1, internal diameter of dropper was 2.0 mm, proportion of base to volatile oil was 2∶1 and cooling temperature was 0–5 ℃. **CONCLUSION**　Amomum villosum volatile oil dropping pills which were produced by the optimal process technology were rich in bornyl acetate, and their weight difference, dissolution time as well as exterior met the requirements of Chinese Pharmacopoeia (2005 Edition).

KEY WORDS: Amomum villosum; volatile oil dropping pills; GC; bornyl acetate

砂仁为姜科植物阳春砂、绿壳砂、海南砂的干燥成熟果实，具有化湿行气、温中止呕止泻、安胎之功效，主要用于湿邪困脾、脾胃气滞、脾胃虚寒吐泻以及气滞妊娠恶阻、胎动不安等症。主含挥发油，油中主要有效成分为乙酸龙脑酯。砂仁油是脂溶性成分，能够充分地分散在聚乙二醇(PEG)基质中，适合制成滴丸剂。砂仁油滴丸制剂能够高效、速效治疗湿邪困脾、脾胃气滞、脾胃虚寒吐泻以及气滞妊娠恶阻、胎动不安等疾病，充分体现了中医药现代新制剂的特色。据文献报道[1]，目前国内外优选滴丸成型工艺，一般只考察重量差异限度、溶散时限或外观评价。本试验以乙酸龙脑酯的收率为主要指标，以滴丸重量差异限度、溶散时限及外观评价为辅助指标，综合评价砂仁油滴丸的成型工艺。

1　仪器与试剂

GX-300A 氮氢空三气一体发生器(北京市中兴科技发展有限公司)；GC112A 气相色谱仪(上海分析仪器厂)；双圈牌电子分析天平(上海天平仪器厂)；$SHHV_{21}$ 长风三用电热恒温水浴箱(北京市长风仪器仪表公司)。砂仁药材购自宜宾宝康药业泸州分公司(批号：080621-4)，经成都中医药大学药

基金项目：四川省卫生厅科研项目(川卫办发[2006]437号)；泸州医学院重点科研项目(2004-10-86)
作者简介：王谦，男，硕士生　Tel: 13541316657　E-mail: phm_wangqian@163.com　***通信作者：**唐灿，男，硕士，教授　Tel: (0830)3397225　E-mail: tang9670625@163.com

学院万德光教授鉴定为阳春砂(*Amomum villosum* Lour.)。乙酸龙脑酯化学对照品(中国药品生物制品检定所，批号：759-200102，供含量测定用)。PEG4000、PEG6000、乙酸乙酯均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 砂仁挥发油的提取

为了保证砂仁挥发油中乙酸龙脑酯的含量均匀，每次称砂仁 20 g 破碎，加 1 920 mL 水浸泡 0.5 h，提取 8 h，收集各次提取的挥发油[2]。

2.2 基质的选择

聚乙二醇可分散油溶性药物，是目前较为理想的一类滴丸基质。为了保证滴丸的硬度，光泽度以及圆整度，采用 PEG6000 和 PEG4000 的复合介质[3]。

2.3 冷却剂的选择

液体石蜡无毒，且不溶解 PEG。选择液体石蜡为冷却剂，滴丸沉降速度适中，外观较好。

2.4 滴丸处方优选

在滴丸制备工艺中，采用 $L_9(3^4)$正交设计表以基质的组成比例、滴管内径大小、基质与挥发油比例和冷却剂温度为因素进行优选。因素水平表，见表 1。

表 1 因素水平表

Tab 1 Factors and level

水平	A PEG6000：PEG4000	B 滴管内径/mm	C 挥发油：基质	D 冷却剂温度/℃
1	2∶1	1.0	1∶2	20~25
2	1∶1	2.0	1∶4	10~15
3	1∶2	3.0	1∶8	0~5(冰水浴中)

2.5 滴丸的制备

按“2.4”因素水平表和正交表 $L_9(3^4)$设计的参数安排 9 次实验，PEG6000 与 PEG4000 按照配比混合后，加入挥发油，将 $SHHV_{21}$ 电热恒温水浴箱恒温至 70 ℃，基质与挥发油在此温度下熔融并保温。按照正交表控制冷却剂温度，选择规定内径的滴管向液状石蜡中滴制(手工滴制)。滴制过程中，保持滴管最下端至冷却剂液面 5 cm。所得滴丸，沥尽并用滤纸擦除表面液状石蜡后，贮存，待含量测定、重量差异限度、溶散时限及外观评价使用。

2.6 滴丸中乙酸龙脑酯含量测定

2.6.1 采用气相色谱法测定乙酸龙脑酯的含量 色谱条件 色谱柱：硅烷化 102 白色硅藻土型(60~80 目)、固定液：5% SE-30(聚硅氯烷类，2 mm×4 m，不锈钢柱)；柱温：程序升温 80~140 ℃(15 ℃·min^{-1})、140~200 ℃ (40 ℃·min^{-1})初始时间、升温时间、终止时间均为 5 min；载气 N_2 流速 30 mL·min^{-1}；H_2 流速 20 mL·min^{-1}；空气流速 200 mL·min^{-1}，FID 检测器[4]。

2.6.2 标准曲线制备 精密称取乙酸龙脑酯化学对照品 0.192 7 g，用乙酸乙酯溶解定容于 10 mL 量瓶中，配制成浓度为 19.27 mg·mL^{-1} 的对照品溶液。按“2.6.1”项下方法测定，每个浓度(9.635，7.708，5.781，3.854，1.927，0.385，0.231，0.193，0.096，0.048，0.019 mg·mL^{-1})进样 2 μL，分别进样 3 次取平均值。乙酸龙脑酯化学对照品积分面积 A 与进样量 M 呈现良好的线性关系：A=51 976.565 4M+6 070.157 2，r=0.999 0(n=11)，线性范围：0.038 54~19.27 μg[5]。

2.6.3 供试品溶液制备 取约 0.2 g 滴丸精密称定，加乙酸乙酯超声溶解后定容至 10 mL 即得(30 ℃保温)。乙酸龙脑酯标准品溶液、空白乙酸乙酯溶液、滴丸样品供试液气相色谱图见图 1。

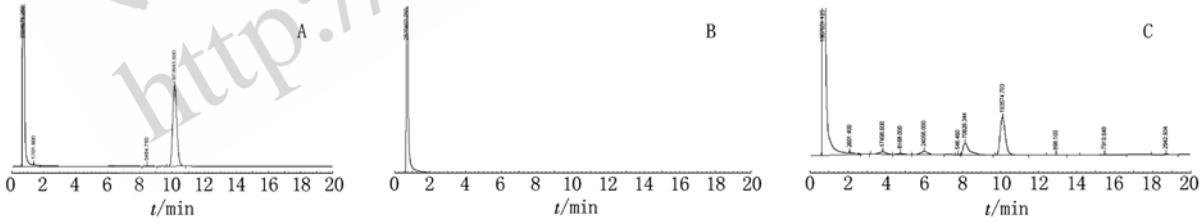

图 1 气相色谱图

A–乙酸龙脑酯标准品溶液；B–乙酸乙酯溶剂空白溶液；C–滴丸样品供试液

Fig 1 The gas chromatogram

A–bornyl acetate standard solution; B–blank solution; C–dropping pills sample solution

2.6.4 正交试验 按表 2 进行试验，以每克滴丸所含乙酸龙脑酯的含量作为主要指标，优选滴丸的成型工艺。精密吸取供试品溶液 1 μL 注入气相色谱仪，按“2.6.1”项下方法测定乙酸龙脑酯含量，每个样品连续进样 3 次，结果取平均值。每克滴丸中乙酸龙脑酯含量以下式计算：

每克滴丸中乙酸龙脑酯含量=

$$\frac{\text{测得乙酸龙脑酯含量}\times 10\ \text{mL}\times 1\,000\ \mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}}{\text{制备供试液滴丸质量}\times 1\ \mu\text{L}}$$

正交实验结果及分析见表 2。

表 2 正交设计实验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

实验号	A	B	C	D	每克滴丸中乙酸龙脑酯含量/mg·g^{-1}
1	1	1	1	1	164.44
2	1	2	2	2	120.13
3	1	3	3	3	53.07
4	2	1	2	3	110.88
5	2	2	3	1	56.58
6	2	3	1	2	181.09
7	3	1	3	2	57.66
8	3	2	1	3	164.03
9	3	3	2	1	100.36
K1	337.64	332.98	509.56	321.38	
K2	348.55	340.74	331.37	358.88	
K3	322.05	334.52	167.31	327.98	
Ⅰ	112.55	110.99	169.85	107.13	
Ⅱ	116.18	113.58	110.46	119.63	
Ⅲ	107.35	111.51	55.77	109.33	
R	8.83	2.59	114.08	12.50	
SS=R^2/9	8.66	0.75	1 446.03	17.36	
P	<0.05	-	<0.01	<0.05	

结果表明对每克滴丸中乙酸龙脑酯含量影响的主次顺序依次为：C(挥发油与基质之比)＞D(冷却剂温度)＞A(基质的组成)＞B(滴管内径)。根据正交设计试验结果，砂仁挥发油滴丸制备的最佳工艺为：$A_2B_2C_1D_2$，即基质选用 PEG6000∶PEG4000 为 1∶1，滴管内径选择 2.0 mm，挥发油∶基质为 1∶2，冷却剂温度为 10~15 ℃。正交设计只是理论值，还需在实践中探索其可行性，故必须做验证实验。

2.6.5 验证实验 按照正交设计得出的最佳工艺 $A_2B_2C_1D_2$ 重复做 6 次，再测定此工艺每克滴丸乙酸龙脑酯含量，其结果为：152.500 1，151.283 5，150.846 0，152.587 2，144.017 0，145.730 2 mg·g^{-1}。6 次试验平均值为 149.494 mg·g^{-1}，RSD 为 2.46%。

从各因素对每克滴丸中乙酸龙脑酯含量的影响主次顺序来看，因素 D(冷却剂温度)排列第 2，控制温度在 10~15 ℃，可操作性不强。因为在制备过程中，冰水浴很容易达到 0~5 ℃，具有较强的可操作性，故再次验证 $A_2B_2C_1D_3$ 工艺，测定此工艺每克滴丸乙酸龙脑酯含量，其结果为：166.030 1，162.946 8，162.986 3，168.556 0，161.239 8，173.919 8 mg·g^{-1}，6 次平均值为 165.946 mg·g^{-1}，RSD 为 2.83%。

通过验证实验对比，$A_2B_2C_1D_3$ 工艺更具可操作性，而且产品中乙酸龙脑酯含量更高。因此确定砂仁油滴丸最佳成型工艺为 $A_2B_2C_1D_3$。

2.7 溶散时限实验

按照中国药典 2005 年版一部附录ⅫA 崩解时限检查法，对上述 9 次制备的滴丸进行测定，溶散时限均显著优于药典要求。每次试验测定 3 次，取平均值，其结果见表 3。

表 3 溶散时限试验

Tab 3 Dissolution time tests

试验次数	1	2	3	4	5	6	7	8	9
完全溶散时间/s	82	106	148	111	172	91	144	94	115

2.8 重量差异试验

按照中国药典 2005 年版附录 IK 重量差异检查法，对上述 9 次滴丸每次随机取 20 丸进行重量差异测定。重量差异限度均达到要求，其结果见表 4。

表 4 丸重差异试验

Tab 4 Weight differences tests

试验号	平均丸重/g	丸重变异系数/%	超出 15%限度丸数
1	0.016 5	6.62	1
2	0.025 6	8.17	1
3	0.031 0	5.70	0
4	0.019 6	6.52	0
5	0.029 5	7.12	2
6	0.020 5	9.25	2
7	0.024 2	7.68	1
8	0.022 8	9.67	2
9	0.026 1	7.88	1

2.9 外观评分

滴丸的外观是评价滴丸质量的的一个指标。本试验由 5 人对上述 9 次滴丸进行外观评分，取平均值。考核的项目包括：圆整度、颜色、光泽度、粘丸程度、硬度 5 个方面。各指标分数为 0~10 分，分数越高，表示该指标的质量越好。1~9 号外观评分的结果分别是：6.8，7.2，6.9，7.6，6.4，7.6，7.0，6.7，4.4。

3 讨论

以气相色谱法测得每克滴丸中乙酸龙脑酯含量为主要指标，滴丸重量差异、溶散时限以及滴丸外观评分为参考，优选出砂仁油滴丸成型最佳工艺为：选择 PEG6000/PEG4000(1∶1)为基质，滴管内径为 2.0 mm，挥发油与基质配比为(1∶2)，冷却温度为 0~5 ℃。此工艺制备的砂仁油滴丸，

http://www.chinjmap.com

每丸中乙酸龙脑酯含量高，更具备生产可行性，而且滴丸重量差异，溶散时限以及外观评分各指标均达到《中国药典》(2005 版一部)要求[6]。

文献[3]中，考查滴丸质量并优选制备工艺时，均参考外观评分、重量差异、溶散时限等因素。考虑到药剂中主药的含量是衡量一个制剂的重要指标，本试验不仅考查这些指标，而且以砂仁油滴丸中乙酸龙脑酯含量为主要考查指标，优选成型工艺。采用气相色谱法测定乙酸龙脑酯含量，结果客观，数据可靠。

通过正交设计得出的最佳工艺 $A_2B_2C_1D_2$，正交设计 6 号工艺乙酸龙脑酯含量最高，这 2 个工艺的冷却剂温度条件(10~15 ℃)的生产可操作性均不强。通过验证实验对比，最终确定的工艺为 $A_2B_2C_1D_3$，冷却剂温度是 0~5 ℃(冰水浴)，生产可操作性更强，而且此工艺所得滴丸中乙酸龙脑酯含量比正交设计得出的最佳工艺 $A_2B_2C_1D_2$ 更高且更稳定，虽然比正交设计 6 号工艺略低一点，但是生产可行性更强，所以选择 $A_2B_2C_1D_3$ 为砂仁油滴丸最佳成型工艺。

根据药典要求，砂仁每日处方量 3~6 g，通过测定其有效成分乙酸龙脑酯的含量约 44~88 mg。通过该最佳工艺制备出的滴丸每粒含约 3.3 mg 乙酸龙脑酯，大约服用 15 粒·d^{-1}，5 粒·$次^{-1}$ 即可与每次处方剂量生物等效，说明该工艺比较先进，克服了传统滴丸服用粒数较多的缺点。当然该工艺还有进一步研究的必要，促使每次服用粒数更少即可达到生物等效。

通过预试发现，控制基质与挥发油熔融并保温在 70 ℃水浴中既能保证基质熔融，成功制备滴丸，又能减少试验过程中挥发油的损失，结合参考文献[7]，笔者决定选择基质与挥发油在 70 ℃熔融并保温。在滴丸制备预试验中发现滴管最下端至冷却剂液面的距离高于或低于 5 cm 会导致滴丸不圆整或粘丸，因此保持滴管最下端与冷却剂液面的高度恒定为 5 cm，这样制备出每批滴丸均匀性好。

滴丸剂是一种固体分散体技术，药物高度分散于基质之中。与片剂相比较，滴丸剂能显著增加药物的溶出度。砂仁油滴丸溶散时限短，可用于舌下含化。其药效学及药动学试验有待进一步深入研究。

REFERENCES

[1] WU X S, XU Z X, ZHANG Z D, et al. Study on preparing process technology of bornyl acetate droping pills [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2006, 17(2): 2438-2439.

[2] TANG C, LI Y P, WU S C, et al. Study on the extracting process of volatile oil from Amomum villosum [J]. West China J Pharm Sci(华西药学杂志), 2008, 23(1): 125-126.

[3] RUI S Z, XIE W F, TONG Y X, et al. Study on preparing process technology of Chuanxiong tea dropping pills [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2007, 29(12): 1844-1845.

[4] TANG C, WU S C, LI Y P, et al. Study on the extracting process of volatile oil from Amomum villosum Etc [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2007, 18(8): 1847-1848.

[5] ZHANG Y Y, TANG C, WANG Q, et al. Study on inclusion process of Amomum villosum bornyl acetate-β-cyclodextrin [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2009, 13(4): 625-627.

[6] Ch.P(2005)VolⅡ(中国药典 2005 年版.一部)[S].2005: Appendix 10.

[7] FAN X W, XIN D, SONG H, et al. Study on preparing process technology of wild Chrysanthemum dropping pills [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2008, 30(4): 508-511.

收稿日期：2009-08-07