

三拗汤滴丸的成型工艺研究

郝子博^{1,2}, 何俊^{1,2}, 廖茂梁², 许浚², 张铁军^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 优化三拗汤滴丸的制备工艺。方法 以滴丸的成型、圆整度、滴距、滴速、基质与药物比为主要考察因素, 对三拗汤滴丸的制备进行优化。结果 最佳工艺条件为药物与基质比为 1:3, 滴距为 4 cm, 温度 75 ℃。结论 此方法制备工艺简单、操作方便, 制得的滴丸丸重差异小、综合质量好, 符合滴丸的质量要求, 可以用于三拗汤滴丸的制备。

关键词: 三拗汤滴丸; 成型工艺

中图分类号: R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2012)03-0178-04

Formation technology of Sanaotang Drop Pills

HAO Zi-bo^{1,2}, HE Jun^{1,2}, LIAO Mao-liang², XU Jun², ZHANG Tie-jun²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Release Technique and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To optimize the formation technology for Sanaotang Dropping Pills (SDP). **Methods** To choose the molding, roundness, dropping distance, dropping speed, and ratio of the matrix to the drugs as main factors, the best method to make SDP was optimized. **Results** The optimum technology condition was as follows: The ratio of matrix to drugs was 1:3, the dropping distance was 4 cm, and the temperature was 75 ℃. **Conclusion** The method is simple and convenient, and SDP with low pill weight variation and good quality could be produced under the conditions.

Key words: Sanaotang Dropping Pills (SDP); ephedrine; glycyrrhizic acid; amygdalin

三拗汤出自东汉末年著名医学家张仲景的《金匮要略》,由麻黄、杏仁、甘草三味中药组成,具有宣肺解表、止咳平喘的功效。主治外感风寒,肺气宣证,症见鼻塞声重,语言不出,或伤风受寒,头痛目眩,四肢拘急,咳嗽痰多,胸闷气促,无汗,口不渴,苔白,脉浮。现代药理学研究表明三拗汤具有明显的止咳、祛痰、平喘、抗炎和抑菌等作用^[1-2]。滴丸是指固体或液体药物与适宜的基质加热熔融后,溶解、乳化或混悬于基质中,再滴于不相溶且互不作用的冷却剂中,由于表面张力作用使液滴收缩成球状而制成的制剂。通过固体分散技术将中药提取物制备成滴丸后较传统中药制剂类型具有速效、便于携带、生物利用度高、稳定性强等优点^[3]。所以将三拗汤剂改进成滴丸剂,使这一经典

的传统方剂拥有了滴丸剂的优点,可口中噙化,起效迅速,符合哮喘病的临床用药需求。

1 仪器和试剂

Agilent1100 高效液相色谱仪;BP211D-sartorius 十万分之一天平;滴丸机(自制);星海旋转蒸发器 R501B; Anke LXJ—B 低速大容量多管离心机; Autoscience 超声仪。

盐酸麻黄碱对照品(批号 171241-200506)、盐酸伪麻黄碱对照品(批号 171237-200505)、苦杏仁苷对照品(批号 110820-200403)、甘草酸铵对照品(批号 110731-200615)均购于中国药品生物制品检定所;乙腈(色谱纯, Fisher Scientific);麻黄(河北 08091427)、杏仁(内蒙 08040199)、甘草(内蒙 08081273)均购于天津中药饮片厂。

收稿日期: 2012-04-18

基金项目: 国家科技支撑计划资助项目(2006BAI06A01-02)

作者简介: 郝子博, 天津中医药大学 2009 级硕士研究生, 研究方向为新药研发。

*通讯作者 张铁军 Tel: 15122680549 E-mail: haozibo123@126.com

2 方法与结果

2.1 药材的提取与纯化

取麻黄药材 1 kg, 用 8 L 蒸馏水连续回流提取 3 次, 每次 1 h。合并提取液, 浓缩至 1 L、离心, 取上清液, 用 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 12, 用等体积醋酸乙酯萃取 4 次, 将萃取液合并, 浓缩至 300 mL。加无水硫酸钠, 滤过, 得滤液, 继续浓缩至 20 mL。加稀盐酸调 pH 至 2, 加少量丙酮, 水浴至无分层, 静置 12 h, 在 60 °C 烘箱中烘干。

取杏仁药材 1 kg, 粉碎, 用 1.5 倍量石油醚浸泡 3 次脱脂, 每次 24 h, 取脱脂后的杏仁, 加 10 倍量 70%乙醇提取两次, 每次 2.5 h, 合并提取液, 将滤液浓缩至 1 L, 静置 12 h, 吸出上清液, 残余液体中加少量乙醚, 静置 12 h 析晶, 在 60 °C 烘箱中烘干得苦杏仁苷提取物。

取甘草药材 1 kg, 粉成细粉, 加 10 倍量 1%氨水, 冷浸 3 次, 每次 3 h。合并提取液用硫酸调 pH 至 2, 静置 12 h, 滤过后收集沉淀, 用少量蒸馏水洗涤, 减压干燥并研成细粉。用 10 倍量的 95%乙醇连续回流提取 2 次, 每次 1 h。合并提取液, 抽滤去沉淀。用旋转蒸发器将其旋至无醇味, 加少量蒸馏水, 用 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 6.5。将提取物过 AB-8 大孔树脂柱, 用蒸馏水洗脱, 将提取物用旋转蒸发器旋干, 得甘草酸提取物。

2.2 滴丸成型工艺的研究

2.2.1 基质的选择 滴丸基质可分为水溶性与脂溶性两大类, 其中聚乙二醇 (PEG) 为水溶性基质, 溶解性能好, 化学性质稳定, 无生理活性。本实验中单独使用 PEG 4000 作为基质, 其成型性良好, 但硬度稍大。加入少量的 PEG 400, 可改善滴丸硬度, 故使用 PEG 4000 与 PEG 400 混合作为基质^[4-5] (1 g PEG 4000 加 PEG 400 2 mL)。

2.2.2 冷却剂的选择 主要对二甲基硅油与液体石蜡两种冷却剂进行考察。实验发现, 因二甲基硅油密度较大, 所以滴丸在其中停留时间过长, 致使前后两滴滴丸在冷却剂中极易粘连。而使用液体石蜡作为冷却剂时, 因其密度较小, 不存在以上情况, 故选用液体石蜡作为滴制的冷却剂。

2.2.3 滴制温度的选择 对滴制温度进行单因素考察, 以滴丸的硬度、粘连、圆整度、拖尾作为外观评分指标, 将各项指标分为 3 等, 评分标准见表 1 (5 人打分, 取平均值)。滴制温度对滴丸的影响见表 2, 结果显示在 75~85 °C 时, 滴丸外观较好, 各

项指标都基本符合要求, 确定正交筛选在这些温度下进行考察。

表 1 滴丸外观质量的评价标准

Table 1 Standard of evaluation on appearance quality of SDP

指 标	差 (1 分)	良 (2 分)	优 (3 分)
硬度	轻压变形	重压变形	较好
粘连	严重	略有粘连	无粘连
圆整度	不规则	类圆球型	较好
拖尾	严重	略有拖尾	无拖尾

表 2 滴制温度对滴丸成型的影响

Table 2 Effect of dropping temperature on SDP formation

滴制温度/°C	硬度	粘连	圆整度	拖尾	总分
70	2	2	3	2	9
75	3	2	3	3	11
80	3	3	3	3	12
85	3	3	3	2	11
90	3	2	3	3	10

2.2.4 滴距的选择 滴距主要影响滴丸的圆整度。滴距太大, 则滴液易被打碎成小丸或形状扁圆; 滴距太小, 则液滴来不及收缩就开始冷却, 成丸不圆整, 结果见表 3。可见滴距为 2、6 cm 时滴丸外观差, 在正交筛选中选择 3、4、5 cm 进行考察。

表 3 滴距对滴丸成型的影响

Table 3 Effect of dropping distance on SDP formation

滴距/cm	硬度	粘连	圆整度	拖尾	总分
2	3	1	1	2	7
3	3	2	3	3	11
4	3	3	3	3	12
5	3	3	3	2	11
6	2	3	1	2	8

2.2.5 基质与药物的比例 基质与药物的比例对滴丸的成型有显著的影响, 比例在 1:1、2:1 时由于过于黏稠, 不易成型, 所以选择以下 3 种配比进行单因素考察, 结果见表 4。结果表明, 在基质与药物比例在 2.5:1~3.5:1 时, 成型较好。

表 4 基质与药物的比例对滴丸成型的影响

Table 4 Effect of PEG 4000 and drug ratio on SDP formation

基质: 药物	硬度	粘连	圆整度	拖尾	总分
2.5:1	3	2	3	2	10
3:1	3	3	3	3	12
3.5:1	2	3	3	3	11

2.2.6 滴速的选择 在上述基础上, 对滴速进行单因素考察。结果表明, 滴速在 20~30 滴/min 时, 滴丸成型性较好。

2.3 滴丸工艺的正交优化

采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排 9 组实验^[6-7], 根据预实验结果, 选择基质与药物比例、料液温度、滴距等对滴制工艺有较大影响的因素作为考察因素, 以滴丸的外观质量、丸重差异和溶出时限作为评价指标。滴丸的外观质量见上表所示, 丸重变异系数及溶散时限均按照《中国药典》2010 年版中相关要求进行检测。见表 5、6。

从外观质量、丸重差异和溶出时限方差分析(表 7~9) 可知, 药物和基质的比例对滴丸成型影响显著, 而温度和滴速对滴丸质量没有显著影响, 综合

表中最佳工艺搭配为基质与物料比为 3:1, 料液温度为 75 ℃, 滴距为 4 cm, 滴速为 20 滴/s。

2.4 验证试验

按照筛选出的最佳工艺条件重复制备 3 批滴丸样品, 以外观质量、丸重差异、溶出时限为考察指标, 结果见表 10, 验证结果表明, 正交优选的最佳工艺条件合理, 重现性较好。

表 5 因素水平
Table 5 Factors and levels

水 平	因 素		
	A (基质: 药物)	B (料温)/℃	C (滴距)/cm
1	2:1	75	3
2	2.5:1	80	4
3	3:1	85	5

表 6 $L_9(3^4)$ 正交实验表
Table 6 Results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	因 素				外观质量	丸重变异系数/% (n=20)	溶出时限/min (n=6)
	A	B	C	D (空白)			
1	1	1	1	1	8	5.4	3.4
2	1	2	2	2	9	4.5	3.8
3	1	3	3	3	9	3.3	4.1
4	2	1	2	3	10	1.7	3.2
5	2	2	3	1	12	1.5	3.3
6	2	3	1	2	12	1.9	3.4
7	3	1	3	2	10	2.9	3.4
8	3	2	1	3	10	4.7	3.3
9	3	3	2	1	11	3.2	3.5
K_1	8.667	9.333	10.000	10.333			
K_2	11.333	10.333	10.000	10.333			
K_3	10.333	10.667	10.333	9.667			
R_1	2.666	1.334	0.333	0.666			
L_1	4.400	3.333	4.000	3.367			
L_2	1.700	3.567	3.133	3.100			
L_3	3.600	2.800	2.567	3.233			
R_2	2.700	0.767	1.433	0.267			
M_1	3.767	3.333	3.367	3.400			
M_2	3.300	3.467	3.500	3.533			
M_3	3.400	3.667	3.600	3.533			
R_3	0.467	0.334	0.233	0.133			

表 7 外观方差分析
Table 7 Variance analysis on appearance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	显著性
A	10.899	2	5.449 5	49.050	$P<0.05$
B	2.889	2	1.444 5	13.014	
C	0.222	2	0.111	1.000	
误差 (D)	0.889	2	0.444 5	4.005	

表 8 丸重变异系数方差分析
Table 8 Variance analysis on variation coefficient of pills weight

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	显著性
A	11.540	2	5.770	12.449	$P<0.05$
B	0.927	2	0.463 5	1.000	
C	3.127	2	1.563 5	3.373	
误差 (D)	0.107	2	0.053 5	0.115	

表9 溶散时限方差分析

Table 9 Variance analysis on disintegration time

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	显著性
A	0.362	2	0.181	4.415	$P < 0.05$
B	0.169	2	0.084 5	2.061	
C	0.082	2	0.041	1.000	
误差 (D)	0.036	2	0.018	0.439	

表10 工艺验证试验

Table 10 Validation test of optimal parameters

批号	外观	丸重变异系数/%	溶出时限/min
100401	11	1.4	3.46
100402	12	2.0	3.23
100403	12	1.8	3.38

3 讨论

本实验采用药材提取物粉末滴制滴丸而没有采用三拗汤浸膏,是因为在实际操作中发现单独提取各药材有效成分高于浸膏中有效成分的量。所以分别对麻黄、杏仁、甘草进行提取与纯化,不但节约了成本,而且因为有效成分质量分数的提高,还减小了服用量。

将麻黄、甘草、杏仁提取物的粉末直接加入基质中分散极不均匀,造成滴丸间色差较大,滴丸表面不光滑,有效成分质量分数也有较大差距。故将所有药粉在研钵中混匀后过200目筛网,其细粉再溶于基质中,则滴丸表面光滑,色差较小,有效成分质量分数较均匀,各项要求均符合标准。

对滴丸的质量评价,不同实验室的方法各不相同。为避免主观评分中人为因素的干扰,除安排多

人进行平行打分外,还应用丸重差异系数,溶出时限等为客观考察指标,从而选出比较合理的滴丸成型工艺。

经过对三拗汤滴丸的正交筛选,将基质与药物比定在3:1,药液温度为75℃,滴距为4cm,滴速为20滴/s,在此工艺下制备的滴丸圆整度好,丸重差异小,滴丸表面光华,质地均匀,成型率高。

根据本实验所确定的最佳工艺,均符合《中国药典》2010年版中关于滴丸的有关规定,因此基本确定该滴丸成型工艺稳定可行。另外,三拗汤滴丸不但继承了传统经方的优点,还拥有滴丸剂稳定性强、便于携带等特点。使三拗汤这一传统剂型重新焕发了青春,为三拗汤的进一步研究奠定了基础。

参考文献

- [1] 杨启悦,龙飞,欧水平.浅谈经方三拗汤饮片炮制与临床辨证应用[J].中草药,2011,42(8):1655-1660.
- [2] 张咏梅.三拗汤辅助治疗儿童肺炎支原体感染疗效观察[J].中草药,2012,43(2):341-342.
- [3] 逢秀娟,刘晓红,崔德福,等.紫草浸膏固体分散物的制备及稳定性的研究[J].中成药,2001,23(1):5-7.
- [4] 王著宁.中药滴丸剂型优势分析[J].中国制药信息,2002,18(40):2.
Wang Z N. Formulation advantages of Chinese medicine pills [J]. Chin Pharm Inf, 2002, 18 (40): 2.
- [5] 何群,邓清平.麻杏石甘滴丸成型工艺的研究[J].中草药,1996,27(3):150-152.
- [6] 刘定远.医药数理统计方法[M].第3版.北京:人民卫生出版社,1992.
- [7] 邱娇英.正交试验法优选丹皮酚滴丸制备工艺[J].中国药业,2007,16(3):36-37.