

文章编号：(2008)05-0264-06

红景天滴丸成型工艺考察

江爽, 佟佳伟, 张宇, 刘洪卓, 李三鸣

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要：目的 确立红景天滴丸的最佳成型工艺，以提高药物的稳定性，增加生物利用度，方便患者服用。**方法** 采用熔融法，将药物浸膏分散于辅料中，滴入冷凝液中收缩成丸；以滴丸硬度、圆整度、脱尾情况及溶散时限为指标，采用单因素试验考察载药量及辅料的用量；以综合外观为评价指标考察基质、药物与基质的配比、滴制温度、滴速、滴距、柱长和冷凝液温度对滴丸成型性的影响；以硬度、圆整度等为评价指标，确定红景天最佳用量；结合实际条件，以丸质量差异RSD为评价指标，选用3因素3水平正交设计筛选滴丸的滴制条件。**结果** 红景天滴丸最佳生产工艺为：药液温度 80℃，载药量质量分数 50%，滴距 4 cm，PEG 4000与PEG 6000的质量比为3:1。**结论** 该工艺简便，可行，适用于红景天滴丸实验室试验和工业化生产。

关键词：药剂学；滴丸；正交设计；红景天；熔融法；圆整度；重量差异

中图分类号：R 94 **文献标志码：**A

红景天为景天科红景天属植物红景天 (*Rhodiola crenulata*) 的干燥根和根茎，原载于《中华人民共和国药典》(1977年版一部)，具有清热解毒、燥湿的功能，用于肺热、脉热、瘟病、四肢肿胀的治疗。现代药理学研究证明，红景天具有活血化淤、抗心肌缺血作用，并具有抗缺氧、抗寒冷、抗疲劳、抗微波辐射等显著功效。中国为红景天属植物的主产区之一，该属植物种类多、分布广，在医药和食品工业中具有重要的开发前景。近年，作为一种适用于特殊地区开发的、具有很大发展前途的环境适应性药物，红景天在军事医学、航天医学、运动医学和保健医学等方面都显示出十分重要的作用^[1]。为了更合理的开发利用，应对红景天属植物资源进行更深入的多学科的综合研究^[2]。滴丸系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，再滴入不相溶、互不作用的冷凝液中，由于表面张力的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^[3-4]，与传统中药服用方式相比，具有速效、便于携带、生物利用度高、稳定性强、作用持久等特点。作者采用固体分散技术将红景天提取物制备成滴丸剂，并对成型工艺进行了考察^[5]，期望提高药物的稳定性，增加生物利用度，方便患者服用。

1 仪器与材料

滴丸制备装置(自制)，SZCL数显智能控温磁力搅拌器(河南巩义予华仪器有限责任公司)，升降式崩解仪(上海黄海药检仪器厂)，螺旋测微仪(上海实验仪器厂)，DT-100电子天平(上海医用科学激光仪器厂)。

收稿日期：08-03-17

作者简介：江爽(1981-)，男(汉族)，北京人，硕士研究生，Tel. 15940038439, E-mail js102181@sina.com; 李三鸣(1957-)，男(汉族)，辽宁开原人，教授，主要从事药物新剂型与新技术研究，Tel.024-23986258, E-mail li_sanming@sina.com。

红景天提取物(自制), PEG 4000、PEG 6000(化学纯, 中国医药集团上海试剂公司), 二甲基硅油(化学纯, 天津博迪化工有限公司), 液体石蜡(化学纯, 天津科密欧化学试剂有限公司)。

红景天药材产于西藏, 购至沈阳市药材公司, 经沈阳药科大学中药学院孙启时教授鉴定为景天科红景天属植物红景天(*Rhodiola crenulata*)的根和根茎。

2 方法与结果

2.1 基质质量比的选择

以PEG 4000和PEG 6000为基质, 将处方量红景天浸膏($1.1 \sim 1.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)制备成滴丸, 考察PEG 4000和PEG 6000不同配比(质量比1:0、2:1、3:1、0:1)对滴丸硬度、圆整度、脱尾情况及溶散时限的影响。硬度由软至硬分为1~5级, 外形由不圆整至圆整分为1~5级, 脱尾情况由差至好分为1~5级。结果见表1。

Table 1 Effects of matrix composition on the hardness, degree of sphericity, tailing and dissolution time of *Rhodiola crenulata* dropping pills

$m(\text{PEG}4000): m(\text{PEG}6000)$	Hardness /score	Circularity degree/ score	Tailing/score	$t_{\text{dissolution}}/\text{min}, \bar{x} \pm s$
1:0	3	2	1	6.32±0.19
2:1	4	4	5	6.58±0.23
3:1	5	5	5	6.18±0.24
0:1	3	2	1	6.84±0.18

PEG 4000与PEG 6000质量比不同对溶散时限没有显著影响, 而对硬度、圆整度和脱尾情况影响较显著。当PEG 4000与PEG 6000质量比为3:1时, 溶液稠度适中, 丸圆整度好, 且表面光滑无拖尾及空洞现象, 成型较好。因此, 确定二者质量比为3:1。

2.2 药物与基质配比的选择

基质PEG 4000与PEG 6000的质量比为3:1, 考察药物与基质总质量配比不同时(1:5、1:3、1:2、3:5)对滴丸的硬度、圆整度、脱尾情况及溶散时限的影响。硬度由软至硬分为1~5级, 外形由不圆至圆分为1~5级, 脱尾情况由差至好分为1~5级。结果见表2。

Table 2 Effects of drug content on the hardness, degree of sphericity, tailing and dissolution time of *Rhodiola crenulata* dropping pills

$m(\text{drug}): m(\text{total base})$	Hardness /score	Circularity degree/ score	Tailing/score	$t_{\text{dissolution}}/\text{min}, \bar{x} \pm s$
1:5	5	5	3	8.45±0.22
1:3	5	5	4	6.82±0.19
1:2	4	5	4	6.23±0.26
3:5	2	3	2	5.14±0.37

药物与基质总量的质量配比不同对滴丸的硬度、圆整度和脱尾情况和溶散时限均有明显影响。

当药物与基质总量的质量比为 1:3 或 1:2 时, 滴丸的硬度、圆整度和脱尾情况较好。考虑到服药方便, 故处方中确定药物与基质总量的质量比为 1:2。

2.3 滴制成型性工艺考察

滴丸质量评价的一个重要指标是丸质量差异^[6-11], 差异越小, 含量分布越均匀, 剂量更准确。影响丸质量差异的因素有熔融药液温度、滴口内外径长度、滴速、冷却柱长度、冷却剂温度、滴距等。通过预试验并结合实际条件确定滴口内径: 2.5 mm; 冷却剂温度: 硅油层<5 (下层), 液体石蜡层10~15 (上层)。以药液温度(A)、滴距(B)、冷却柱长度(C)为考察因素, 以丸质量差异和综合外观(1~10级)为指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交设计表安排试验。因素水平设计及结果见表3~5。

Table 3 Factors and levels of dropping conditions for the orthogonal design

Level	Factor		
	A t/	B d/cm	C l/cm
1	70	2	80
2	80	4	100
3	90	6	120

Table 4 Results of the orthogonal design

No.	A	B	C	RSD _{weight variance} / %	Appearance quality/score
1	1	1	1	5.10	4
2	1	2	2	4.62	7
3	1	3	3	4.11	5
4	2	1	2	4.72	4
5	2	2	3	2.99	9
6	2	3	1	3.12	6
7	3	1	3	3.98	5
8	3	2	1	3.22	8
9	3	3	2	4.32	6
<i>j</i>	4.610	4.600	3.813		
<i>j</i>	3.610	3.610	4.553		
<i>j</i>	3.840	3.850	3.693		
<i>R</i>	1.000	0.990	0.860		
<i>j</i>	5.333	4.333	6.000		
<i>j</i>	6.333	8.000	5.667		
<i>j</i>	6.333	5.667	6.333		
<i>R</i>	1.000	3.667	0.666		

Table 5 Analysis of variance

Index	Factor	<i>S</i>	<i>f</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
RSD _{weight variance} / %	A	1.646	2	20.835	<0.05
	B	1.600	2	20.253	<0.05
	C	1.302	2	16.481	
	D	0.080	2		
Appearance quality	A	2.000	2	2.999	
	B	20.667	2	30.985	<0.05
	C	0.667	2	1.000	
	D	0.670	2		

$$F_{0.05}(2.2) = 19.00, F_{0.01}(2.2) = 99.00$$

直观分析结果表明，各因素对丸质量差异的影响大小顺序为 $A > B > C$ ，最优组合为 $A_2B_2C_3$ ；方差分析结果表明，药液温度和滴距对丸质量差异均有显著性影响，各因素对滴丸外观的影响大小顺序为 $B > A > C$ ，最优组合为 $A_2B_2C_3$ ，即药液温度80℃，滴距4 cm，冷却柱长120 cm；滴距对滴丸外观有显著性影响 ($P < 0.05$)。

对滴速进行进一步考察，结果见表6。

Table 6 Effect of dropping rate on the variance of weight

Drop number per min	RSD _{weight variance} / %	Appearance quality/ score
10	2.35	9
20	2.52	9
30	3.08	8
40	3.45	6

可见，滴速为每 min 10~20 滴时，滴丸的丸质量差异较小，外观较好。综合考虑制备的时间、成本等问题，故选择滴速为每 min 20滴。

2.4 最佳工艺验证

选用“2.3”条所得最优处方及滴制工艺制备3批滴丸^[12]，按文献[13]方法对滴丸圆整度、丸质量差异、溶散时限等指标进行考察，结果见表7。最佳工艺验证结果表明，根据优选处方和滴制工艺所滴制得的滴丸质量稳定，重现性好。

Table 7 Results of repetition experiments ($\bar{x} \pm s$)

Batch	Appearance quality/score	$t_{\text{dissolution}}/\text{min}$	RSD _{weight variance} / %
2007501	9	7.43±0.24	2.74
2007502	9	7.22±0.19	3.01
2007503	9	7.65±0.21	2.83

3 讨论

a. 筛选基质比例时发现, 当 PEG 4000 过高时, 滴丸硬度不够, 流动性、耐热性差, 当 PEG 6000 过高时, 料液的黏度高, 滴丸的光泽度差, 易拖针状尾。

b. 中药提取物与基质的比例很关键, 如果药物占的比例较大则不易成型, 滴出的丸不圆整, 硬度不够; 基质占的比例大则丸的圆整度较好。

c. 滴制时, 如料液温度较低, 药液黏滞度较高, 易拖尾; 如料液温度较高, 药液黏滞度较低, 成型性好。滴速过快, 滴丸易粘连, 反之则较好。滴距过高, 容易跌散出细丸; 滴距过低则收缩不完全, 成型性较差。冷凝温度对成型性影响也较大, 温度过低不利于收缩成球, 过高则易粘连。

4 结论

PEG 4000 与 PEG 6000 质量比不同对滴丸的硬度、圆整度和脱尾情况影响较显著, 对溶散时限没有明显影响。药物与基质的质量配比不同对滴丸的硬度、圆整度和脱尾情况和溶散时限均有明显影响。最终确定滴制条件为: 药物与基质总量的质量比为 1:1, PEG4000 与 PEG6000 的质量比为 3:1, 冷凝剂为二甲基硅油和液体石蜡, 药液温度 80℃, 滴速 每 min 20 滴, 滴距 4 cm, 冷却柱长 120 cm, 滴口内径 2.5 mm, 冷凝剂硅油层温度 <5℃, 液体石蜡层温度 10~15℃。3 批样品重现性好, 方法可行。

参考文献:

- [1] 秦红霖, 刘丽丽, 高月. 红景天研究概述[J]. 天津中医药, 2005, 22(5): 436-438.
- [2] 谢秀琼. 中药新制剂的研究开发与应用[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 141.
- [3] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 15-21.
- [4] 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.
- [5] SERAGUDDIN A T, SHEEN P C, AUGUSTINE M A. Improved dissolution of a poorly water soluble drug from solid dispersions in PEG: Polysorbate 80 [J]. J Pharm Sci, 1990, 79(5): 463-467.
- [6] 李慧, 杨鸿, 孟繁蕴. 固体分散技术在速释、缓释滴丸剂中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(4): 105-107.
- [7] 程宇慧, 廖工铁, 侯世祥. 滴丸基质和冷凝介质的概况[J]. 医药工业, 1988, 19(11): 521-523.
- [8] 马云淑, 宁朝香. 小青龙滴丸的制备工艺及质量标准[J]. 云南中医学院学报, 1999, 22(3): 14-16.

- [9] 朱如彩, 谢邵明, 李顺祥, 等. 舒心滴丸成型工艺研究[J]. 中成药, 2002, 24(4): 249-251.
- [10] 黄绳武, 吴智慧. 安心康滴丸成型工艺研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(3): 293-295.
- [11] 孙延标, 高玉珍, 陈莉琳, 等. 速效心痛滴丸的成型工艺设计研究[J]. 中成药, 2003, 25(10): 789-791.
- [12] 王艳萍, 孟庆彪, 王伟东, 等. 一清滴丸的工艺及质量标准研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(12): 906-909.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005:106.

Investigation on the preparation technics of *Rhodiola crenulata* dropping pills

JIANG Shuang, TONG Jia-wei, ZHANG Yu, LIU Hong-zhuo, LI San-ming

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To establish an optimal preparation process for the production of *Rhodiola crenulata* dropping pills in order to enhance the stability and bioavailability of the drug. **Method** *Rhodiola crenulata* dropping pills were prepared by dispersing *Rhodiola crenulata* extracts into the melted excipients and the molten suspension was dropped into the cooling mixture of polydimethylsiloxane and paraffin liquid. Thereafter the drops contracted, cooled and solidified into dropping pills. A series of tests were performed for the choice of substrate, drug to substrate ratio, the dropping and cooling temperature, and the dropping speed. Using hardness, degree of sphericity and dissolution time as standards, the amount of extracts and excipients were selected via single factor experiments. Subsequently, the dropping condition was optimized on the basis of three factors and three levels orthogonal design. by assessing weight variance of the pill. **Result** The optimized pill production process was: processing temperature 80 °C; loading of the extract 50%, dropping distance: 4 cm above liquid level and weight ratio of PEG 4000 to PEG 6000 was 3:1. **Conclusion** The optimized preparation method is simple and convenient, and can be used to prepare *Rhodiola crenulata* dropping pills in the laboratory or for industrial production.

Key words: pharmaceutics; dropping pill; orthogonal design; *Rhodiola crenulata*; fusion method; roundness; weight variation

(责任编辑 高明)