

返魂草缓释滴丸的制备工艺研究[△]

张宏梅*, 崔佰吉, 郭淑英[#](吉林医药学院药学院, 吉林 吉林 132013)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4837-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.28

摘要 目的:研究返魂草缓释滴丸的制备工艺。方法:以水溶性速释材料聚乙二醇(PEG)6000、PEG4000和缓释材料单硬脂酸甘油酯(GM)为主要载体材料,采用正交试验和单因素试验,以滴丸的圆整度、丸质量差异、外观质量为主要考察指标,以GM-PEG质量比、药液温度、管口温度、滴速、滴距、滴头内径等为考察因素,优选返魂草滴丸制备的工艺条件并进行验证试验。结果:最优条件为GM-PEG质量比3:7、药液温度85℃、滴速40滴/min、滴距4cm、管口温度15℃、滴头内径4mm。验证试验中3批滴丸各指标的RSD均值 $\leq 0.58\%$ ($n=3$),绿原酸的平均含量为0.14 mg/g,丸质量差异平均值为3.21%,圆整度评分平均值为9.43,外观质量平均分为4.33;1h累计释放百分率(Q_{1h})平均值分别为23.4%、24.4%、23.3% ($n=6$), Q_{12h} 平均值分别为89.6%、91.2%、91.5% ($n=6$)。结论:优选的制备工艺稳定、简便,适于返魂草缓释滴丸的工业化生产。

关键词 返魂草;缓释滴丸;体外释放;制备工艺;优化

Study on the Preparation Technology of Fanhuncao Sustained-release Dropping Pills

ZHANG Hong-mei, CUI Bai-ji, GUO Shu-ying (School of Pharmacy, Jilin Medical College, Jilin Jilin 132013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the preparation technology of Fanhuncao sustained-release dropping pills. METHODS: The preparation technology of Fanhuncao sustained-release dropping pills was optimized by orthogonal design and single factor test with PEG4000, PEG6000 and glycerol monostearate (GM) as carrier materials, using sphericity, pill weight difference and appearance quality as index, GM-PEG weight ratio, liquid temperature, nozzle temperature, dipping speed, dropping distance, diameter of emitter as factors and the verification test was conducted. RESULTS: The optimal technology was that the ratio of GM-PEG was 3:7; the temperature of drug mixture was 85℃; the dropping speed was 40 drop/min; dropping distance was 4 cm; and the condensate temperature was 15℃; diameter of emitter was 4 mm. RSD of each index of 3 batches of dripping pills were all $\leq 0.58\%$ ($n=3$) in verification test; the average content of chlorogenic acid was 0.14 mg/g; the average pill weight difference was 3.21%; the average sphericity was 9.43; and the average appearance quality was 4.33. Q_{1h} were 23.4%, 24.4% and 23.3% in average ($n=6$), and Q_{12h} were 89.6%, 91.2% and 91.5% ($n=6$). CONCLUSIONS: The optimal preparation technology is stable and simple, and can be used for industrial production of Fanhuncao sustained-release dropping pills.

KEYWORDS Fanhuncao; Sustained-release dropping pills; *in vitro* release; Preparation technology; Optimization

返魂草为菊科千里光属植物返魂草(*Senecio cannabifolius* Less.)的干燥全草,通常以全草入药,具有理气化痰、清热消肿、止痛镇痛等功效^[1-2]。返魂草颗粒在临床上广泛应用,主要用于治疗肺内感染、气管及支气管炎,效果良好^[3-4]。目前返魂草制剂主要以返魂草中水溶性酚酸类成分入药,该类成分中含有大量的绿原酸、咖啡酸,且绿原酸的药理活性已经得到广泛的证实,故在本研究中采用绿原酸的含量作为制剂质量评价的指标。滴丸制剂为近年发展起来的一种中药制剂,具有起效快、生物利用度高等特点^[5],依据文献报道^[6],本研究以聚乙二醇(PEG)和单硬脂酸甘油酯(GM)为基质制备固体分散体,再进一步制成返魂草缓释滴丸,以达到制剂中药物能够缓慢释放、维持体内稳态血药浓度、提高其生物利用度的目的。

1 材料

[△]基金项目:吉林省教育厅“十二五”科学技术研究项目(No.吉教科合字[2014]第549号)

*讲师。研究方向:中药新剂型与新技术。E-mail: 33134016@qq.com

[#]通信作者:副教授,博士。研究方向:天然药物化学。电话:0432-64560530。E-mail: 445411598@qq.com

1.1 仪器

CAP225D电子天平(德国赛多利斯公司);DWJSY-III滴丸机(烟台康达尔药业有限公司);THZ-D恒温震荡箱(江苏太仓实验设备厂);78X-2片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);游标卡尺(哈尔滨量具刀具集团有限责任公司)。

1.2 药材、药品与试剂

返魂草提取物(吉林医药学院药学院药剂教研室制备,批号:T150401,绿原酸含量:0.90 mg/g。提取方法:称取返魂草粗粉适量,15倍量水煎煮2次,每次2h,收集水提取液;残渣加20倍量60%乙醇加热回流提取3次,每次3h,收集乙醇提取液;将水提取液和乙醇提取液混合、浓缩、干燥,得提取物粉末。绿原酸含量不低于0.8 mg/g,干燥失重不超过1.0%);绿原酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110753-201314,纯度:99.6%);PEG4000(批号:T20090312)、PEG6000(批号:T20080923)均来源于国药集团化学试剂有限公司;GM(批号:20130823)、硬脂酸(SC,批号:20130723)均来源于天津市凯信化学工业有限公司;乙腈为色谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 绿原酸含量测定

色谱条件:色谱柱为 Wonda SiL™ C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈(A)-0.4%磷酸水溶液(B),梯度洗脱(0→25→50→52→60 min, 90%→80%→75%→90%→90% B);流速为 1.0 ml/min;检测波长为 325 nm;柱温为 30 ℃;进样量为 20 μl。

方法学考察:按相关方法进行考察。专属性试验中供试品中其他成分不干扰绿原酸的分析;以绿原酸的质量浓度(x)为横坐标、色谱峰面积(y)进行回归,得绿原酸的线性方程为 $y=2\ 586.9x+14\ 993$ ($r=0.999\ 4$),表明绿原酸检测质量浓度线性范围为 0.37~14.60 μg/ml,定量限为 0.37 μg/ml;取供试品溶液分别在 0、2、4、6、8、12、24 h 进样,结果供试品溶液在 24 h 内稳定性良好, RSD 为 0.82% ($n=7$);取供试品溶液连续进样 6 次进行精密度考察,峰面积的 RSD 为 0.54% ($n=6$),表明精密度良好;平行制备 6 份供试品溶液测定,其含量的 RSD 为 1.21% ($n=6$),表明方法的重复性良好;采取平行 6 份的加样回收试验,得平均回收率为 98.54%, RSD 为 1.07% ($n=6$)。上述各项试验结果表明,本含量测定方法适用于返魂草中绿原酸的含量测定。

2.2 体外释放度测定

按 2010 年版《中国药典》(二部)附录 X C 浆法^[7]测定。取滴丸 6 份,每份约 10 g,以 250 ml 0.5% 聚山梨酯 80 为释放介质,转速 100 r/min,温度(37±0.5) ℃,取样体积 1 ml。取样后补充同体积保温介质,取样点分别为 1、2、3、4、6、8、10、12 h,取样后离心(离心半径 5 cm, 12 000 r/min)5 min,取上清液进行含量测定,计算绿原酸累计释放百分率(Q),绘制体外释药曲线。

2.3 滴丸的制备

固定返魂草提取物与载体质量比为 1:6。精密称取载体材料适量,置于水浴锅中加热融化,加入处方量的返魂草提取物,充分混合均匀,趁热倒入滴丸机储液灌中,通过仪器操作面板设定储液罐温度(药液温度),保温;同时设定滴丸冷却装置上端管口的温度(管口温度),待仪器设定参数稳定后,开启滴丸滴制开关,调节滴制速度进行滴丸的滴制。滴丸滴制完成后,用滤纸除去表面的冷凝液,即得。

2.4 辅料的考察

2.4.1 缓释材料筛选 根据文献报道^[6,8-9],选择 PEG4000 为速释性固体分散体载体材料,采用 SC 和 GM 2 种缓释型载体材料,固定药物与载体质量比 1:6。根据文献[6],选择缓释材料与速释材料的比例为 1:1、1:3、1:9 进行试验,并计算其 Q 值,结果见图 1。

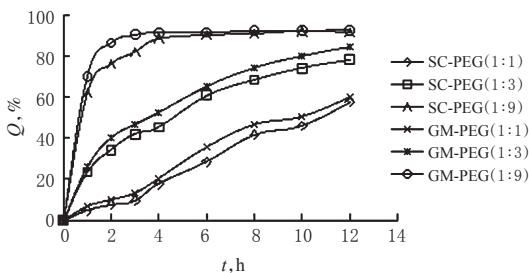


图1 不同缓释材料及比例对药物释放的影响

Fig 1 Effect of different sustained-release materials and its ratios on drug release

试验结果与文献[6]报道结果非常相似。结果表明,相同比例下,SC所制样品的 Q 值低于 GM 所制样品的 Q 值,整个释放过程呈现有规律的变化,控制缓释和速释材料的比例都应该能够达到实际需求。由于以 GM 为缓释材料所制样品的释放更平稳,故选择 GM 为缓释材料进行进一步的试验筛选。

2.4.2 载体比例筛选 由于本滴丸主要成分质量较轻,在滴制过程中滴丸在冷却剂中下降速度较慢,同时为利于滴丸的成型效果考察,在速释基质中加入少量的 PEG6000 以调节滴丸的整体质量。对 PEG4000-PEG6000 以 4:2 的比例按照“2.3”项下方法进行滴丸的制备,按照“2.2”项下的方法分别考察 GM-PEG 比例分别为 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5 时的释放曲线,结果见图 2。

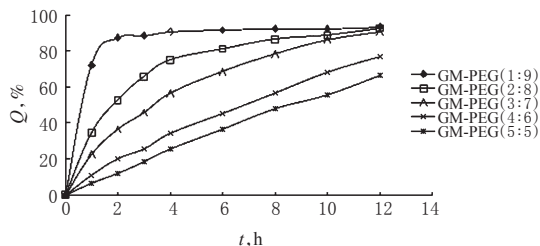


图2 不同载体比例对药物释放的影响

Fig 2 Effect of different carrier ratios on drug release

由图 2 可见,GM-PEG 的比例对滴丸的释放速度具有显著的影响,且 GM 比例过大滴丸存在不完全释放的现象;GM-PEG 为 3:7 时, Q_{1h} 为 25%, Q_{12h} 达 90%。故认为当 GM-PEG 为 3:7 时,药物缓释效果良好,基本符合缓释设计要求。

2.5 滴丸制备条件的选择

2.5.1 滴丸评价依据 滴丸质量评价指标选择其圆整度(I)、外观质量(II)、丸质量差异系数(III)。3 项指标对滴丸成型进行综合评价,分别给予每个指标不同的权重系数,综合得分 $(Y)=0.3 \times I + 0.3 \times II + 0.4 \times III$ 。

(1)圆整度的考察^[10]:随机抽取各批次样品 20 粒,用游标卡尺测量各粒的最长径(L)和最短径(S),按照公式(1)(2)进行计算,对滴丸圆整度进行评价:

$$Y=L/S \dots\dots\dots (1)$$

$$I = \sum_{i=1}^n \left(\frac{Y_n}{Y_{\infty}} \times 10 \right) / 20 (i=1, 2, 3, \dots, 20) \dots\dots\dots (2)$$

式中, Y_n :每粒滴丸长短径之比; Y_{∞} :每批滴丸长短径之比的最大值; I:每批滴丸得分; 10:统一评价单位的平衡系数。

(2)丸质量差异:每批滴丸随机抽取 20 粒,精密称量,并计算其平均相对标准偏差(R),同法计算正交试验 9 个批次的平均相对标准偏差($R_n, n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$),取 R 中最大值记为 10 分,其余各处方的评分为: $(R_n/R_{\max}) \times 10$,采用低分最优的评价方法。

(3)外观质量:随机抽取滴丸 20 粒,观察滴丸表面是否光洁,是否有“气眼(1分/个)、拖尾(1分/个)”现象。有 1 个计分项则加 1 分,采用低分最优的评价方法。

2.5.2 正交设计试验 经过预试验发现本滴丸在制备过程中,药液温度、管口温度和滴制速度影响很大。采用 $L_9(3^4)$ 正交设计试验表进行试验,考察各因素对滴丸制备的影响。试验因素与水平、结果、方差分析详见表 1~表 3。

表1 因素与水平

Tab 1 Levels and factors

水平	因素		
	A(药液温度), °C	B(管口温度), °C	C(滴速), 滴/min
1	75	10	20
2	80	15	30
3	85	20	40

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	指标			
				丸质量差异	圆整度	外观质量	综合分
1	1	1	1	6.7	9.64	4	8.1
2	1	2	2	5.4	9.22	3	6.9
3	1	3	3	5.1	9.43	5	7.4
4	2	1	2	6.1	9.64	4	7.7
5	2	2	3	4.7	9.34	3	6.5
6	2	3	1	6.4	9.64	5	8.2
7	3	1	3	4.8	9.22	5	7.1
8	3	2	1	4.0	9.50	4	6.4
9	3	3	2	5.9	9.70	4	7.6
K_1	7.45	7.65	7.58				
K_2	7.48	6.61	7.42				
K_3	7.07	7.74	7.00				
R	0.42	1.04	0.58				

表3 方差分析

Tab 3 Analysis of variance

因素	偏差平方和	自由度	均方	F	F临界值	P
A	0.376	2	0.188	3.450	19.00	
B	2.362	2	1.181	21.670	19.00	显著
C	0.509	2	0.255	4.670	19.00	
误差	0.11	2	0.055			

由结果分析可知,3个因素中管口温度对滴丸的制备过程的影响最大,直接影响滴丸的成型效果。各因素对滴丸成型影响的大小依次为B>C>A。根据直观分析和方差分析结果,确定的最优方案为A₃B₂C₃,即:药液温度85℃,管口温度15℃,滴速为40滴/min。

2.5.3 滴距的选择 采用“2.5.2”项下最优工艺条件,调整滴距分别为3、4、5 cm,分别制备滴丸。以滴丸形成的难易程度、外观状态为考察指标对滴距进行优化选择。

结果显示,滴距的差异对滴丸的整个成型效果影响不大,但滴距为5 cm时,有个别出现小碎丸的迹象;3、4 cm时也有时出现,但相对几率较小。所以选择滴距4 cm作为本滴丸制备的最优滴距。

2.5.4 滴头内径的选择 根据“2.5.2”“2.5.3”项下最优条件,考察滴头内径为3、3.5、4 mm时滴丸滴制情况。以滴丸形成的难易程度为考察指标对滴丸内径进行选择。结果,滴头内径越小,滴制过程中滴速越不易控制;滴头内径大,滴丸质量相对较大,有利于滴丸在冷却剂中快速下降,防止滴丸滴制过程中出现大量的连珠丸。所以最优滴头内径确定为4 mm。

2.5.5 工艺验证试验 采用上述优选工艺条件,即提取物-载体质量比1:6、GM-PEG质量比为3:7、药液温度85℃、管口温度15℃、滴距4 cm、滴头内径4 mm、滴制速度40滴/min,进行3批滴丸的验证试验。滴丸的有效成分以绿原酸的含量计算,

暂定内控质量标准为每1 g滴丸中绿原酸的含量应不少于0.10 mg。质量考察结果见表4,体外释放试验结果见图3。

表4 3批滴丸质量考察结果

Tab 4 Quality investigation of 3 batches of dripping pills

批号	绿原酸含量, mg/g	丸质量差异	圆整度评分	外观质量评分
1	0.14	3.14	9.34	4
2	0.14	3.18	9.52	5
3	0.13	3.31	9.44	4
$\bar{x} \pm s$	0.14 ± 0.01	3.21 ± 0.09	9.43 ± 0.09	4.33 ± 0.58

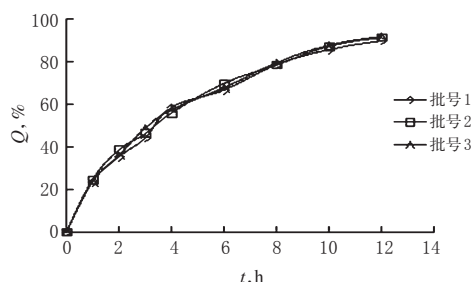


图3 3批滴丸体外释药曲线(n=6)

Fig 3 Drug release curves of 3 batches of dripping pills in vitro (n=6)

验证试验的RSD值(均≤0.58%, n=3)结果表明,该工艺稳定、重现性好。从体外释药曲线可知,3批滴丸 Q_{1h} 平均值分别为23.4%、24.4%、23.3%, Q_{12h} 平均值分别为89.6%、91.2%、91.5%。整个释放过程中未见明显的突释过程,最后的Q值也超过了75%,达到了缓释制剂对体外释放度的要求。

3 讨论

返魂草有效成分提取物质量较轻,笔者按照文献[6]的报道,选取PEG4000和GM为基质制备滴丸,制备方法也参考该文献方法。但是笔者在制备过程中发现,单纯以PEG4000为基质其成型效果较差,后经试验发现合用PEG4000与PEG6000的效果更好,所以本试验采用这2种速释材料为基质制备滴丸,且后续试验证明效果较好。

由于本滴丸质量轻,对滴制过程中工艺参数的控制较严格。滴头的内径和滴距等模具参数较容易控制,且差异性也比较小,但是在滴制过程中各个环节的温度控制对滴丸的制备效果影响非常大。分析原因可能是由于GM分子质量较小,相对体积较大,与传统的PEG的分子质量有约10倍以上的差距。质量轻,易熔化,所以本滴丸的滴制与传统的速释滴丸比较,药液温度即储液管和滴盘的温度相对较低,且比较容易控制;但是冷却剂的管口温度的控制相对比较严格,这是以往的速度释丸制备过程中不常见的现象。故此因素的控制在实际制备过程中对该缓释滴丸的制备具有关键意义。

参考文献

- [1] 林莉,杜惠莲,李琦.返魂草提取物对胃溃疡大鼠胃黏膜炎症反应的调节作用[J].中华中医药学刊,2010,28(6):1298.
- [2] 傅钰,范红艳,杨颖杰,等.返魂草提取物的药理作用研究进展[J].吉林医药学院学报,2014,35(4):294.
- [3] 赵光云,王晓波,袁荣刚,等.返魂草素II对小鼠全氟异丁烯吸入性急性肺损伤的预防作用[J].解放军药理学学报,

响应面法优化番石榴幼果提取液粉末原料喷雾干燥工艺^Δ

苏丹*, 谢果, 刘文利, 吴敏芝(电子科技大学中山学院化学与生物工程学院, 广东中山 528402)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4840-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.29

摘要 目的: 优选番石榴幼果提取液的喷雾干燥工艺条件。方法: 以得率为指标, 基于单因素试验对番石榴幼果提取液的进样质量浓度、进样温度、进样速度3个因素采用响应面法优化喷雾干燥工艺条件; 同时考察了总黄酮和总多酚在各工艺步骤中的含量和转移率。结果: 最优工艺条件为进样质量浓度100 g/L、进样温度170 ℃、进样速度180 ml/h; 验证试验显示3批产品得率为(56.08 ± 0.58)% (RSD=1.04%, n=3), 试验值与预测均值差值为0.25, 无显著性差异(P>0.05); 喷干粉中保留了较高的总黄酮和总多酚, 二者质量分数分别为(17.80 ± 0.09)%和(1.23 ± 0.06)%, 工艺转移率分别为87.7%、25.7%。结论: 优化的工艺可行, 所得产品合格, 可用于进一步制备多种固体制剂。

关键词 番石榴; 幼果; 提取液; 喷雾干燥; 工艺优化; 响应面法; 总黄酮; 总多酚

Optimization of Spray Drying Process of Powder from the Raw Fruits Extracts of *Psidium guajava* by Response Surface Method

SU Dan, XIE Guo, LIU Wen-li, WU Min-zhi (School of Chemistry and Bioengineering, Institutes of Zhongshan, University of Electronic Science and Technology, Guangdong Zhongshan 528402, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize spray drying process for the raw fruits extract of *Psidium guajava*. METHODS: Based on single factor, the response surface method was designed to optimize spray drying process condition, using extract rate as index and mass concentration, sampling temperature and sampling speed as factors. The contents and transport rate of total flavones and total polyphenol were determined in each step. RESULTS: The optimal process was as follows as mass concentration of 100 g/L, sampling temperature of 170 ℃, sampling speed of 180 ml/h. Under this condition, the yield of 3 batches of product was (56.08 ± 0.58)% (RSD=1.04%, n=3). The difference value between test value and predict value was 0.25, without significant difference (P>0.05). The powder of the raw fruits of *P. guajava* had high contents of total flavones [(17.80 ± 0.09)%] and total polyphenol [(1.23 ± 0.06)%]. The transport rates of them were 87.7% and 25.7%. CONCLUSIONS: Optimized process is feasible to obtain qualified product, and can be used to make medicinal solid preparation.

KEYWORDS *Psidium guajava*; Raw fruits; Extract; Spray drying; Process optimization; Response surface method; Total flavones; Total polyphenol

番石榴(*Psidium guajava* L.)为桃金娘科(Myrtaceae)番石榴属(*Psidium*)常绿灌木或小乔木, 又称芭乐、鸡矢果、番桃等。其原产于南美洲热带地区, 于17世纪传入中国, 在我国南部广东、广西、福建、云南等省广泛分布。近年来的许多研究表明, 番石榴具有降糖、降压、抗病毒等多种生理作用^[1-3]。

广东省中药材标准(第一册)记载了番石榴的未成熟幼果

及叶, 其主要功效是涩肠止泻、收敛止血, 用于治疗泄泻、下痢不止; 其幼果果汁具有降血糖作用^[4]。相对于番石榴的成熟果实, 虽然其幼果本身是种植过程中的副产品, 但却具有更强的生物活性和药用价值, 更值得进一步研究和开发^[5-7]。笔者在本研究中, 先采用超声波法提取番石榴幼果, 再对其提取液进行喷雾干燥, 以得率为指标, 采用响应面法进行工艺优选; 并

2013, 29(1): 13.

- [4] 代春敏, 曹柏营, 昌友权. 返魂草对人体免疫作用的试验研究[J]. 吉林农业大学学报, 2010, 32(3): 299.
- [5] 王月花, 范小琴, 侯立新. 姜黄素滴丸的成型工艺优选及质量评价[J]. 中国药房, 2013, 24(31): 2 929.
- [6] 夏海建, 张振海, 贾晓斌. 雷公藤红素缓释滴丸的研究[J]. 中草药, 2013, 44(7): 834.

Δ 基金项目: 广东省中山市科技计划项目(No.2013A3FC0269; 20123A276)

* 讲师, 博士。研究方向: 天然药物的开发与利用。电话: 0760-88325742。E-mail: sdsy@163.com

- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010; 附录 86.
- [8] 李宁, 冯兆佳, 叶秀金, 等. 白芍总苷缓释滴丸的制备研究[J]. 中草药, 2009, 40(9): 1 388.
- [9] 方瑜, 向柏, 潘振华, 等. 姜黄素缓释滴丸的制备及体外释放度考察[J]. 中成药, 2010, 33(1): 111.
- [10] 张秀荣, 崔佰吉, 郝乘仪, 等. 均匀设计优化延灯滴丸的制备工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(2): 112.

(收稿日期: 2015-06-17 修回日期: 2015-08-31)

(编辑: 刘萍)