

猫爪草滴丸的制备工艺优化^Δ

陈琼*,李娟,李阳,杨俊杰#,余红霞(信阳农林学院信阳市中药资源开发工程技术研究中心/信阳市中药质量分析检测重点实验室,河南信阳 464000)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)22-3122-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.30

摘要 目的:优选猫爪草滴丸的最优制备工艺并进行质量评价。方法:在单因素考察的基础上,以滴丸的外观、重量差异、溶散时限组成的综合评分为考察指标,采用正交试验设计对影响猫爪草滴丸成型工艺的4个因素(药物干浸膏与基质质量比、冷凝介质温度、滴速、滴距)进行考察,优选猫爪草滴丸的制备工艺并进行验证试验及质量考察。结果:最优成型工艺为药物干浸膏与基质(聚乙二醇6000)质量比1:1.5、冷凝介质(二甲硅油)温度8℃、滴速40滴/min、滴距150mm。验证试验结果显示3批滴丸综合评分分别为94.05、93.78、94.12(RSD<3%,n=3)。该工艺制备的滴丸外观圆整度良好、硬度较好、色泽均一;平均丸质量为60mg,溶散时限为5min,每丸猫爪草多糖含量为20.20mg。结论:优选的猫爪草滴丸制备工艺简单、可行,重现性好。

关键词 猫爪草;滴丸;制备工艺;正交试验;优化;质量评价

Optimization of the Preparation Technology of *Ranunculi ternati Radix* Dropping Pills

CHEN Qiong, LI Juan, LI Yang, YANG Jun-jie, YU Hong-xia(Xinyang Engineering Research Center for the Exploitation of Traditional Chinese Medicine Resources, Xinyang College of Agriculture and Forestry/Xinyang Key Laboratory of Quality Analysis and Detection of Traditional Chinese Medicine, Henan Xinyang 464000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation technology of *Ranunculi ternati radix* dropping pills and evaluate the quality. METHODS: Based on single factor test, with the overall score of the appearance, weight difference and dissolution time of the dropping pills as the evaluated index, orthogonal test design was adopted to investigate 4 factors such as weight ratio of substrate to drugs dry extract, temperature of condensation medium, dropping rate and dropping distance which would affect the molding technology of *Ranunculi ternati radix* dropping pills, to optimize the preparation technology of *Ranunculi ternati radix* dropping pills, and verification tests and quality investigation were carried out. RESULTS: The optimal molding technology was as follows as the weight ratio of drugs dry extract to substrate (polyethylene glycol 6000) of 1:1.5, the temperature of condensation medium (simethicone) of 8℃, dropping rate of 40 drops/min, dropping distance of 150 mm. The overall scores of the dropping pills by 3 verification tests were 94.05, 93.78 and 94.12 (RSD<3%, n=3) respectively. The dropping pills prepared by the above-mentioned technology had good round appearance, appropriate hardness and uniform color. The average weight of pills was 60 mg, dissolution time was 5 min and the content of polysaccharides in each *Ranunculi ternati radix* dropping pill was 20.20 mg. CONCLUSIONS: The optimal preparation technology of *Ranunculi ternati radix* dropping pills is simple and feasible with good reproducibility.

KEYWORDS *Ranunculi ternati radix*; Dropping pills; Preparation technology; Orthogonal test; Optimization; Quality evaluation

猫爪草 *Ranunculi ternati radix* 系毛茛科植物小毛茛 *Ranunculus ternatus* Thunb. 的干燥块根,主产于河南信阳地区的淮滨、潢川、息县及驻马店地区的正阳、确山等地。猫爪草性温,味甘、辛,归肝、肺经,具有化痰散结、解毒消肿的功效,用于治疗瘰疬结核、疔疮肿毒、蛇虫咬伤^[1]。现代研究证实猫爪草的药理作用主要有抗结核、抗菌、抗癌、免疫调节、抗氧化作用等^[2-3]。猫爪草在治疗多种结核^[4-5]、婴儿接种卡介苗后腋窝

淋巴结反应^[6]、肿瘤^[7-9]、咽喉炎及其他疾病^[10]、附睾炎^[11]等方面均有临床应用的报道。

猫爪草20世纪50年代发现于河南省信阳地区,河南省既是猫爪草的发现地和野生分布区,而信阳地区又是全国主要的猫爪草种植区,仅信阳淮滨县王岗乡种植规模已达3万亩。猫爪草已成为国家重点发展的三类药材之一,而上市的猫爪草制剂现只有猫爪草胶囊^[12],药材利用有限,临床应用也受到很大限制。本研究发挥产地优势,充分利用猫爪草资源,采用固体分散技术,选用水溶性基质将猫爪草制成起效迅速、生物

本栏目协办

南京伊登生物医学科技有限公司

地址:江苏省南京市玄武区龙蟠中路29号珠江路都市经济园312室
邮编:210018

Δ基金项目:河南省科技攻关项目(No.132102310266)

*副教授。研究方向:中药制药新技术。E-mail:599299467@qq.com

#通信作者:副教授,硕士。研究方向:中药化学。E-mail:285385557@qq.com

利用度高的滴丸^[13],不但扩大了猫爪草的临床应用,而且克服了胶囊剂对于老人和儿童患者使用不便、起效慢的缺点^[14]。猫爪草滴丸口感良好,既可含服也可吞服,既可作为药品也可作为保健食品。在本文中,笔者以猫爪草滴丸的外观、重量差异、溶散时限为考察指标,并对含量较高且药理作用明确的猫爪草多糖进行测定,为猫爪草新剂型的开发提供试验数据。

1 材料

1.1 仪器

751G型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司);DL-5型离心机(上海安亭科学仪器厂);电磁炉(广东美的生活电器制造有限公司);SHB-3型循环水多用真空泵(郑州杜甫仪器厂);水循环恒温水浴箱(上海智城分析仪器制造有限公司);AB-135-S型电子天平、PB602-S电子天平[梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司];101AS-2电热恒温干燥箱(上海实验仪器有限公司);SCQ-8201E型超声清洗仪(上海声彦超声波仪器设备有限公司);DWJ-2000S-D型滴丸机(烟台百药泰中药科技发展有限公司)。

1.2 药材、药品与试剂

猫爪草药材(2014年5月份购自河南淮滨县王岗乡毛庄村,由信阳农林学院中药专业杨俊杰副教授鉴定,使用前将猫爪草挑拣、淘洗后,105℃烘干,粉碎成中粉60目备用);无水葡萄糖纯度标准物质(中国计量科学研究院,编号:GBW10062 13001,纯度:99.6%);萘酚、硫酸、乙醇、聚乙二醇6000、二甲基硅油等均为分析纯,纯化水为自制。

2 方法与结果

2.1 猫爪草滴丸的制备

2.1.1 猫爪草干浸膏的制备 取猫爪草中粉100g,超声提取3次(功率设定为300W),第1次加10倍量95%乙醇,第2次加10倍量70%乙醇,第3次加10倍量饮用水(即固液比为1:30),每次20min。首次浸泡30min,浸提温度为50℃,超声介质温度为60℃,过滤、滤液浓缩成稠膏,于105℃干燥,制得猫爪草干浸膏。

2.1.2 猫爪草滴丸的制备 按设定的处方称取猫爪草干浸膏和聚乙二醇6000适量,置于适宜容器内,于70℃加热至熔融状态,迅速转移到预热至规定温度的滴丸机中,按设定要求调节滴丸机的各项参数(冷凝介质的温度、药液温度、滴速、滴距),使药液匀速滴入冷凝介质中,取出滴丸并除去表面的冷凝介质,干燥,即得猫爪草滴丸。

2.2 处方及工艺的正交试验与验证试验

根据前期对药物干浸膏与基质质量比、基质聚乙二醇4000与基质聚乙二醇6000质量比、冷凝介质种类、冷凝介质温度、药液温度、滴速、滴距等的单因素考察结果,将冷凝介质固定为二甲基硅油,药液温度固定为70℃,基质固定为聚乙二醇6000,选取对滴丸成型性影响较大的因素[药物干浸膏与基质质量比(A,g/g)、冷凝介质温度(B)、滴速(C)、滴距(D)]进行条件优化,采用正交表 $L_9(3^4)$ 试验,确定猫爪草滴丸最优工艺条件。

正交试验设计结果数据处理方法参照文献[15]方法,按15分制对外观进行评分,将15分定为100分,其余各项按 $x_1=100X_i/15$ 计算;任取20丸,称定质量,求出丸重量差异 X_2 ,将 $X_2=0.83\%$ 定为100分,其余各项按 $x_2=100.83-X_2$ 计算;按《中国药典》方法^[1],测定样品溶散时限 X_3 ,将 $X_3=5.7$ min定为100

分,其余各项按 $x_3=105.7-X_3$ 计算;3个指标按权重分别为0.4、0.3、0.3,计算综合分。因素与水平表见表1,正交试验设计结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A(药物干浸膏与基质质量比)	B(冷凝介质温度),℃	C(滴速),滴/min	D(滴距),mm
1	1:1.0	3	30	120
2	1:1.5	5	40	130
3	1:2.0	8	50	150

表2 正交设计试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

序号	因素				指标			
	A	B	C	D	外观 X_1	重量差异 X_2	溶散时限 X_3	综合分
1	1	1	1	1	5	5.65	6.32	71.70
2	1	2	2	2	6	7.92	5.98	73.79
3	1	3	3	3	12	4.39	6.91	90.57
4	2	1	2	3	10	3.90	5.96	85.67
5	2	2	3	1	3	3.01	5.72	67.34
6	2	3	1	2	13	5.55	5.74	93.24
7	3	1	3	2	8	4.38	6.89	79.91
8	3	2	1	3	6	2.59	6.14	75.34
9	3	3	2	1	12	5.83	5.20	90.65
K_1	236.06	237.28	240.28	229.69				
K_2	246.25	216.47	250.11	246.94				
K_3	245.90	274.46	237.82	251.58				
R	10.19	57.99	12.29	21.89				

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	22.31	2	11.16		
B	575.36	2	287.68	25.78	显著
C	28.20	2	14.10	1.26	
D	88.70	2	44.35	3.97	

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$; $F_{0.01}(2,2)=99.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$; $F_{0.01}(2,2)=99.00$

由表3方差分析结果可知,猫爪草滴丸中各因素对猫爪草滴丸影响的主次顺序为:B>D>C>A,即冷凝介质温度为为主要影响因素,药物干浸膏与基质质量比影响最小。最优成型工艺条件为 $A_2B_3C_2D_3$,即药物与基质比1:1.5、冷凝介质温度8℃、滴速40滴/min、滴距150mm。

按优选的工艺条件,制备猫爪草滴丸3批:取猫爪草干浸膏50g、聚乙二醇6000 75g,于70℃加热至熔融状态,迅速转移到预热至70℃温度的滴丸机中,调节冷凝介质二甲基硅油的温度为8℃、滴速为40滴/min、滴距为150mm,滴制,即得。结果3批滴丸的综合评分分别为94.05、93.78、94.12(RSD<3%, $n=3$),高于正交表中任何一组数据。另外,所制备的滴丸圆整度、硬度、重量差异、溶散时限均符合规定。

2.3 猫爪草滴丸多糖含量测定^[16]

2.3.1 供试品溶液的制备 取猫爪草滴丸数丸,研细,取0.5g,精密称定,置于25ml量瓶中,加纯化水溶解并稀释至刻度,过滤;精密量取续滤液10ml置于小烧杯中水浴蒸干,加1ml纯化水超声使溶解,加无水乙醇10ml,放置30min,离心(离心半径16cm,2000r/min)5min,沉淀物用热纯化水溶解并转移

至25 ml量瓶中,放冷,加纯化水至刻度,摇匀。取溶液适量,离心,精密量取上清液1 ml置于50 ml量瓶中,加纯化水稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3.2 对照品溶液的制备 取105℃干燥至恒质量的无水葡萄糖标准物质适量,精密称定,加纯化水制成每1 ml含0.1 mg的溶液,即得。

2.3.3 标准曲线的制备 精密移取上述对照品溶液0.4、0.8、1.0、1.2、1.5、2.0 ml,分别置于10 ml具塞试管中,各加纯化水至2 ml,迅速精密加入硫酸蒽酮溶液(精密称取蒽酮0.1 g,加硫酸100 ml使溶解,摇匀)6 ml,室温放置15 min后,立即置于冰浴中冷却15 min,取出。以相应的试剂为空白,照紫外-可见分光光度法^[1],在625 nm波长处测定吸光度。以吸光度(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标,绘制标准曲线,得回归方程为 $y=0.010\ 454x+0.006\ 82$ ($r=0.999\ 3$)。结果表明,葡萄糖检测质量浓度线性范围为5.08~25.40 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.3.4 精密度试验 精密移取对照品溶液1.2 ml 6份,分别置于10 ml具塞试管中,加纯化水至2 ml,照“2.3.3”项下方法,自“迅速精密加入硫酸蒽酮溶液6 ml”起,同法操作,测定吸光度,计算得吸光度的RSD为1.6%($n=6$)。

2.3.5 稳定性试验 精密量取供试品溶液2 ml,置于10 ml具塞试管中,照“2.3.3”项下方法,自“迅速精密加入硫酸蒽酮溶液6 ml”起,同法操作,分别于放置0、1、2、4、6、12 h后测定吸光度,计算得吸光度的RSD为2.32%($n=6$),表明供试品溶液在12 h内稳定性良好。

2.3.6 重复性试验 精密称取同一批次的样品6份,照“2.3.1”项下方法制备供试品溶液,依法测得猫爪草多糖以无水葡萄糖计的平均含量为235.4 mg/g,RSD为2.17%($n=6$)。

2.3.7 加样回收率试验 取已知猫爪草多糖含量的样品6份,分为3组,以样品滴丸80%、100%、120%含量精密加入一定量的葡萄糖标准物质,照“2.3.1”项下方法制备供试品溶液,测定含量,结果3种质量浓度的样品平均回收率为99.54%(RSD为2.08%, $n=6$)。

2.3.8 样品中多糖含量测定 精密量取供试品溶液2 ml,置于10 ml具塞试管中,照“2.3.3”项下方法,自“迅速精密加入硫酸蒽酮溶液6 ml”起,同法操作,测定吸光度,代入回归方程中计算供试品溶液中无水葡萄糖的含量,即得。本品含猫爪草多糖以无水葡萄糖($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$)计。结果,3批样品的平均含量为20.20 mg/丸。

2.4 优选工艺所制3批猫爪草滴丸的质量评价

所制猫爪草滴丸为棕红色半透明的滴丸,平均丸质量60 mg,溶散时限5 min,平均每丸猫爪草多糖含量为20.20 mg,每丸相当于猫爪草饮片0.062 g,相当于每1 g猫爪草饮片含猫爪草多糖325.8 mg,与干浸膏的猫爪草多糖含量(相当于每1 g猫爪草饮片含猫爪草多糖327.1 mg)一致。

3 讨论

滴丸为固体分散体,药物以分子、微晶等形式高度分散于基质中,具有溶解速度快、作用迅速、生物利用度高等优点,为中药急症治疗的良好剂型^[13];且滴丸剂的生产工序少,生产周期短,自动化程度高,劳动强度低,生产率高^[14]。猫爪草滴丸从配液、滴制到干燥一步完成,且无粉尘飞扬,避免了猫爪草胶囊制备的配制、制丸、填充、抛光等烦琐工序。本品体积小,服

用、携带均比胶囊方便。猫爪草滴丸的研制填补了国内外猫爪草制剂滴丸剂型的空白,有助于提高患者的依从性,扩大猫爪草的临床应用。

滴丸质量(外观、重量差异、溶散时限等指标)的影响因素很多,处方因素主要有药物与基质的质量比、基质的种类与配比;工艺条件方面的影响因素主要有药液温度、冷凝介质温度、滴距、滴速等,因此需要综合考察确定其成型工艺及对质量的影响。本试验采用3个指标按照不同权重的方法,利用单因素试验及正交试验设计系统地考察了影响猫爪草滴丸质量的工艺条件。

猫爪草浸膏提取和滴丸制备均在实验室条件下进行,故本试验样本量偏小,浸膏的干燥条件还需进一步考察。作为新剂型,还需对滴丸的稳定性、安全性、有效性和猫爪草的其他有效成分进行相关考察。

参考文献

- [1] 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,2010:300、附录9、附录30.
- [2] 刘佳琨.猫爪草的药理作用研究进展[J].医学信息,2014,27(4):491.
- [3] 苗耀东,李小江,贾英杰.猫爪草的化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2014,45(11):1 651.
- [4] 刘敬峰,许水.猫爪草胶囊治疗结核28例分析[J].哈尔滨医药,2006,26(3):60.
- [5] 张凤池,石详奎,刘成永.猫爪草胶囊对颈淋巴结结核的治疗效果观察[J].抗感染药学,2006,3(1):23.
- [6] 陆云,郁万霞,任强.猫爪草胶囊治疗婴儿接种卡介苗后腋窝淋巴结反应的临床观察[J].职业与健康,2006,22(10):7.
- [7] 李穗晖,陈锐深,吴玉生,等.仙鱼汤治疗中晚期原发性肺癌例疗效观察[J].新中医,2006,38(9):26.
- [8] 唐汉钧.乳腺癌的中医临床与实验研究[J].中医药学刊,2003,21(2):168.
- [9] 陈璇,童晔玲,杨锋,等.猫爪草总皂苷对人肝癌HepG2细胞活性的影响[J].中国现代医生,2013,51(10):3.
- [10] 廖豪,童志平.中药猫爪草的研究进展[J].中国药房,2008,19(12):956.
- [11] 邓平荟.猫爪草杨桃煎剂为主治疗急性附睾炎76例[J].中国性科学,2008,17(2):31,40.
- [12] 卫生部.药品标准中药成方制剂:第10册[S].北京:中华人民共和国卫生部药典委员会,1998:170.
- [13] 翁蓓,张岩.中药滴丸剂的研究进展[J].天津药学,2013,25(2):50.
- [14] 陈琼,李恒.中药制剂技术[M].北京:中国农业大学出版社,2014:160、211.
- [15] 顾泉琳,张会宁,贝伟剑.乌参醒脑滴丸制备工艺研究[J].广东药学院学报,2014,30(2):132.
- [16] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:第二增补本[S].北京:中国医药科技出版社,2013:93-94.

(收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-03-25)

(编辑:刘 萍)