

姜黄素滴丸的成型工艺优选及质量评价

王月花*, 范小琴, 侯立新(太原市第三人民医院, 太原 030012)

中图分类号 R284.2;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)31-2929-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.31.17

摘要 目的: 优选姜黄素滴丸的成型工艺, 并对滴丸进行质量评价。方法: 以硬度、圆整度、拖尾和粘连度的评分为评价指标, 采用单因素试验对基质种类、基质与药物的配比、滴制温度、冷凝剂温度进行初步筛选; 以姜黄素与聚乙二醇4000(PEG4000)的配比、滴制温度、冷凝剂温度为考察因素, 采用正交试验优选姜黄素滴丸的成型工艺, 并对制备的滴丸进行含量测定, 丸重差异、溶散时限检查和加速、长期试验。结果: 姜黄素滴丸的最佳成型工艺为: 以PEG4000为基质, 姜黄素与PEG4000的配比为1:5.5(m/m), 滴制温度为85℃, 冷凝剂温度为4℃; 每粒滴丸含姜黄素3.175 2 mg, 滴丸的丸重差异为-6.2%~7.8%, 且在5.5 min内全部溶出, 加速6个月和长期24个月试验中各项指标均未出现明显变化。结论: 所选成型工艺合理、可行, 可制备质量合格的姜黄素滴丸。

关键词 姜黄素滴丸; 制备; 高效液相色谱法; 溶散时限

Forming Process and Quality Evaluation of Curcumin Dripping Pills

WANG Yue-hua, FAN Xiao-qin, HOU Li-xin(Taiyuan Municipal Third People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the forming process of Curcumin dripping pills and to evaluate the quality of it. METHODS: Single factor test was used to screen matrix type, the proportion of matrix to drug, the temperature of making dripping pill and the temperature of cooler using solidity, roundness, tailing and adhesion degree as index. The forming technology of curcumin was optimized by orthogonal test using the proportion of PEG4000 to curcumin, the temperature of making dripping pill and the temperature of cooler as factors. The content of prepared dripping pills was determined, and the difference of pill weight, dissolving time test, acceleration test and long-term test were also conducted. RESULTS: The optimal forming process was as follows: PEG 4000 as matrix, the proportion of PEG4000 to curcumin 1:5.5(m/m), the temperature of making dripping pill at 85℃, the temperature of cooler at 4℃. The content of curcumin was 3.175 2 mg in each pill, and the difference of dripping pills were -6.2%-7.8%. The dripping pills were dissolved completely within 5.5 min, and no significant change of above index was found in 6 months acceleration test and 24 months long-term test. CONCLUSIONS: The forming process is reasonable and feasible, and it can be used for the preparation of qualified Curcumin dripping pills.

KEY WORDS Curcumin dripping pills; Preparation; HPLC; Dissolving time

姜黄素是从姜科、天南星科中一些植物的根茎中提取的一种化学成分。据报道, 其可以抑制肿瘤细胞的生长^[1], 且抗癌谱广, 毒副作用小, 是一种具有良好应用前景的抗癌新药。但姜黄素水溶性差, 在体内难吸收, 口服生物利用度低, 易代谢, 大部分以原形排出体外, 在体外也易被氧化^[2]。因此, 姜黄素制剂的剂型选择特别重要。滴丸具有生产工艺简单、产率高、工艺条件易控制、质量稳定、剂量准确等优点^[3-4], 将姜黄素制成滴丸剂可提高姜黄素的溶解度, 有利于其在体内迅速发挥作用。

1 材料

1.1 仪器

TU-1910 双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司); JH-752 紫外-可见分光光度计(上海菁华科技仪器有限公司); HH-2 数显恒温水浴锅(上海浦东物理光学仪器厂); KQ-100 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司, 功率: 100 W, 频率: 40 kHz); AUY-120 电子天平[岛津国际贸易(上海)有限公司]; ZB-2 型智能崩解仪(天大天发科技有限公司)。

* 副主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: wyh641118@163.com

1.2 试剂

姜黄素标准品(山西省药品检验所, 批号: 20060209, 纯度: 99.99%); 液体石蜡(天津市风船化学试剂科技有限公司); 聚乙二醇4000(PEG4000, 天津市清华津英科技有限公司); PEG6000(北京国人逸康科技有限公司); 无水乙醇(天津市东丽区天大化学试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 单因素试验

2.1.1 基质的选择 PEG类聚合物无生理作用, 无毒、无味, 化学稳定性好, 易溶于水, 可用于释放水溶性及油性药物, 同时能容纳部分液体药物, 且熔点低, 具有良好的分散力和较大的内聚力, 是目前较为理想的一类水溶性基质。为提高姜黄素的水溶性, 笔者选择PEG类聚合物作为滴丸基质^[5-6]。

笔者对PEG4000和PEG6000进行了空白试验: 取PEG4000和PEG6000各2g, 分别置蒸发皿中, 于水浴加热至70℃熔融, 滴入冷凝液(盛于100ml量筒)中, 冷却温度为6℃左右, 冷却距离为20cm, 滴距为6~8cm, 滴口粒径为1.6mm, 得到滴丸。结果, PEG4000稠度较低, 滴丸成型及外观较好; 而PEG6000稠度较高, 滴丸成型及外观较差。姜黄素本身熔

融后稠度较高,故选择PEG4000作为基质。

2.1.2 药物与基质的配比选择 据文献报道^[4],滴丸的药物与基质的配比一般在1:1~1:10(m/m)的范围内。一般情况下,含药量越高,滴丸越难成型,而含药量过低则会加大服用剂量。考虑到姜黄素熔融后稠度较高,故选择姜黄素与PEG4000比例在1:5~1:8(m/m)范围内进行滴制试验。试验条件:药液温度为90℃,冷却温度为6℃左右,100 ml量筒(冷却距离为20 cm),滴距为6~8 cm,滴口粒径为1.6 mm。结果,姜黄素与PEG4000配比对滴丸的成型有显著影响。姜黄素与PEG4000的配比较大时,稠度较高,容易造成拖尾,且滴制困难,姜黄素与PEG4000配比较小时,稠度低,但硬度欠佳。姜黄素与PEG4000的配比为1:5.5(m/m)时,滴丸成型较好,故选择姜黄素与PEG4000配比为1:5.5(m/m)。

2.1.3 滴制温度的选择 选择姜黄素与PEG4000配比为1:5.5(m/m),置蒸发皿中,分别于70、80、90℃熔融,按“2.1.2”项下条件进行试验。结果,当药液熔融温度为70℃时,药液稠度较高,滴丸在冷凝液中冷凝快,易拖尾,且滴制困难;当药液温度为90℃时,药液稠度低,易滴制,在相同温度的冷凝液中,冷凝相对迅速,圆整度稍差,故确定滴制温度为90℃。

2.1.4 冷凝液温度的选择 选择姜黄素与PEG4000配比为1:5.5(m/m),将药液于90℃熔融后,分别滴入0、5、10、15℃的冷凝液中,按“2.1.2”项下条件进行试验。结果,当冷凝液温度为10℃时,冷却不足,硬度不好,容易粘连;而温度为0℃时,冷凝液黏度过大,滴丸下降速度较慢,滴丸在冷凝液中迅速冷却,不能自然收缩,圆整度较差,故冷凝液温度确定为5~10℃。

2.2 正交试验优选姜黄素滴丸成型工艺

2.2.1 试验设计 根据单因素试验结果,选定姜黄素与PEG4000的比例(A)、药液温度(B)、冷凝液温度(C)为考察因素,每个因素选取2个水平,根据L₄(3²)正交表进行试验。因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A	B,℃	C,℃
1	1:7.0	85	10
2	1:5.5	100	5

2.2.2 评价指标及试验结果 对制得滴丸的圆整度、粘连度、硬度和拖尾情况进行评分。具体评分办法如下:硬度由软到硬得分为1~5,圆整度由不圆整到圆整得分为1~5,由拖尾到不拖尾得分为1~5,由粘连到不粘连得分为1~5,得分高的为最佳。正交试验结果见表2;方差分析结果见表3。

由表2、表3可知,各因素影响滴丸成型工艺的大小顺序为B>C>A,最佳成型工艺为A₂B₁C₂,即以PEG4000为基质,姜黄素与PEG4000的配比为1:5.5(m/m),滴制温度为85℃,冷凝液温度为5℃。

2.3 姜黄素滴丸的制备

精密称取0.5 g的姜黄素标准品,加适量无水乙醇,微热溶

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

试验号	A	B	C	圆整度得分	粘连度得分	硬度得分	拖尾得分	总分
1	1	1	1	4	5	4	4	17
2	1	2	2	4	4	3	5	16
3	2	1	2	5	5	5	5	20
4	2	2	1	4	4	4	3	15
K ₁	33	37	32					
K ₂	35	31	36					
\bar{K}_1	16.5	18.5	16					
\bar{K}_2	17.5	15.5	18					
R	1	3	2					

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A(误差)	1.000	1	1.000	1.000	>0.05
B	9.000	1	9.000	9.000	>0.05
C	4.000	1	4.000	4.000	>0.05

注: $F_{0.05}(1,1)=161.00$

note: $F_{0.05}(1,1)=161.00$

解,加入到3.75 g的PEG4000熔融液中,搅拌混合均匀,直至乙醇挥尽,静置于90℃水浴上保温30 min。待气泡除尽,在保温的条件下,用1.6 mm的注射器吸取熔融物,控制滴距在6~8 cm范围内,冷却高度为15 cm,滴入5℃冷凝液液体石蜡中,待冷凝完全,倾去冷凝液,收集滴丸,沥净和用滤纸除去滴丸上的冷凝液^[7],即得。

2.4 姜黄素含量测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱:ZORBAX SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-乙腈-5%醋酸=55:20:25(V/V/V);流速:1.0 ml/min;检测波长:433 nm;进样量:20 μl。

2.4.2 标准曲线的制备 精密称取姜黄素标准品2 mg,置25 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容,得姜黄素标准品贮备液。精密吸取此贮备液适量,用甲醇稀释成质量浓度分别为32、16、8、3.2、0.8、0.2 μg/ml的标准品溶液,按上述色谱条件分别进样20 μl,测定。以峰面积积分值(A)为纵坐标,质量浓度(c)为横坐标,进行线性回归,得回归方程为 $A=4.752+132.3c$ ($r=0.9999$)。结果表明,姜黄素质量浓度在0.2~32 μg/ml范围内与峰面积积分值呈良好线性关系。

2.4.3 精密度试验 取“2.4.2”项下姜黄素标准品贮备液适量,按上述色谱条件进样测定6次。结果,RSD=0.33%(n=6),表明仪器精密度良好。

2.4.4 加样回收率试验 取质量分数为12.0%的姜黄素滴丸适量,研碎,共9份,每份30 mg(含姜黄素约3.6 mg),分别加入姜黄素标准品2.81、2.90、2.83、3.63、3.55、3.66、4.38、4.25、4.30 mg,加入适量沸水溶解,超声振荡15 min,在100 ml量瓶中定容。过滤弃去初滤液,取续滤液1.0 ml,置100 ml量瓶中,加蒸馏水至刻度,摇匀,按上述色谱条件测定,并计算加样回收率。结果,平均回收率为100.21%,RSD=1.2%(n=9)。

2.4.5 样品含量测定 取30粒姜黄素滴丸,用研钵研末,精密称取0.51 g粉末,加入适量沸水溶解,超声振荡15 min,在100

ml量瓶中定容。过滤弃去初滤液,取续滤液1.0 ml,置100 ml量瓶中,加蒸馏水至刻度,摇匀,按上述色谱条件测定含量。

2.5 姜黄素滴丸的性状、重量差异、溶散时限的检查

按上述优选的工艺制备3批滴丸,按2010年版《中国药典》(一部)项下规定,对滴丸进行性状、重量差异、溶散时限检查。结果,所得滴丸呈黄色,外观圆整,质地均匀,制得滴丸每粒质量约24.9 mg,重量差异为-6.2%~7.8%,溶散时限约为5 min。

2.6 姜黄素滴丸稳定性考察试验

2.6.1 加速试验 取制备的姜黄素滴丸适量,共3批,在(40±2)、(60±2)℃,相对湿度(75±5)%的条件下分别放置1、2、3、6个月,分别考察姜黄素滴丸的性状、薄层色谱鉴别、溶散时限和姜黄素含量,并按2010年版《中国药典》(一部)要求进行微生物限度检查,所有结果均与0个月的样品进行比较。结果,姜黄素滴丸在(40±2)℃加速试验中,溶散时限略有延长,但在合格范围内,其他各项指标均未见明显变化;在(60±2)℃加速试验中,溶散时限略有延长,至第6个月时样品有粘连现象,含量略有降低,但各项指标均在合格范围内。加速试验考察结果见表4。

表4 加速试验考察结果

Tab 4 Results of acceleration test

试验条件		取样时间,月	性状	鉴别	溶散时限,min	微生物限度	每丸含姜黄素质量,mg
温度,℃	相对湿度,%						
(40±2)	(75±5)	0	#	+	10.0	+	3.19
		1	#	+	10.2	+	3.18
		2	#	+	10.8	+	3.17
		3	#	+	12.6	+	3.16
		6	#	+	14.8	+	3.14
		6	##	+	12.2	+	3.11
(60±2)	(75±5)	0	#	+	11.0	+	3.18
		1	#	+	11.5	+	3.15
		2	#	+	12.4	+	3.13
		3	#	+	14.7	+	3.12
		6	#	+	14.7	+	3.12
		6	##	+	12.2	+	3.11

注:#表示棕褐色滴丸,表面光洁,未见粘连;##表示棕褐色滴丸有粘连;+表示符合规定。

note:#means brown dripping pills with smooth appearance without adhesion; ##means brown dripping pills with adhesion; +means up to the standard

2.6.2 长期试验 取制备的姜黄素滴丸适量,共3批,在(25±2)℃、相对湿度(60±10)%的条件下放置24个月。分别于放置1、2、3、6、9、12、18、24个月时,考察姜黄素滴丸的性状、薄层色谱鉴别、溶散时限、姜黄素含量和微生物限度,所有结果均

与0个月的样品进行比较。结果,在长期试验的每个阶段,溶散时限均略有延长,其他各项指标未见明显改变,表明姜黄素滴丸质量合格。长期试验考察结果见表5。

表5 长期试验考察结果

Tab 5 Results of long-term test

取样时间,月	性状	鉴别	溶散时限,min	微生物限度	每丸含姜黄素质量,mg
0	#	+	9.8	+	3.20
1	#	+	10.2	+	3.18
2	#	+	10.3	+	3.17
3	#	+	10.6	+	3.16
6	#	+	10.1	+	3.14
9			10.8		3.13
12	#	+	11.2	+	3.15
18	#	+	12.4	+	3.13
24	#	+	14.7	+	3.12

注:#表示棕褐色滴丸,表面光洁,未见粘连,##表示棕褐色滴丸有粘连,+表示符合规定。

note:#means brown dripping pills with smooth appearance without adhesion; ##means brown dripping pills with adhesion; +means up to the standard

3 讨论

由于姜黄素分子结构中含有双键、酚羟基及羟基等多个活性基团,其化学反应性较强,故在制备过程中必须考虑其稳定性。经考察,在85℃避光条件下,姜黄素的稳定性良好。

参考文献

- [1] 许东晖,王胜,金晶,等.姜黄素的药理作用研究进展[J].中草药,2005,36(11):1737.
- [2] 刘冬,杜守颖,何秀峰,等.蟾酥中三种脂溶性有效成分提取工艺及含量测定方法研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,12(21):1552.
- [3] 崔德福.药剂学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2003:1-528.
- [4] 朱莹黄,绳武.中药滴丸剂的研究进展[J].医药导报,2007,27(12):1469.
- [5] 刘令安,杨华,高晓慧,等.四磨汤滴丸成型工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):46.
- [6] 施钧瀚,牛晓静,赵新红.安胃胶囊提取工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(13):36.
- [7] 蒋蔡滨,林亚平,余丽梅.大豆异黄酮滴丸的制备工艺及质量标准[J].中国中药杂志,2007,32(10):906.

(收稿日期:2013-03-05 修回日期:2013-06-08)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅