

斑鸠菊固体分散体滴丸制备工艺研究

章慧, 陈新*, 史茹茹 (武汉轻工大学生物与制药工程学院, 湖北武汉 430023)

摘要 [目的]考察斑鸠菊固体分散体滴丸的制备工艺。[方法]采用固体分散技术结合滴制技术制备斑鸠菊固体分散体滴丸,以溶散时限、质量差异和外观质量为综合评价指标,对聚乙二醇 4000(PEG4000)与聚乙二醇 6000(PEG6000)比例、斑鸠菊提取物与基质比例、滴制温度和滴制速度进行考察,优选斑鸠菊固体分散体滴丸的最佳成型工艺。[结果]以 PEG4000-PEG6000(3:1)为基质,以 20℃二甲基硅油-100 为冷却剂,斑鸠菊固体分散体滴丸的最佳成型工艺为:斑鸠菊提取物与基质比例为 1:7,滴制温度为 80℃,滴速为 20 滴/min。[结论]所选择的成型工艺可行,可为斑鸠菊固体分散体滴丸的工业化生产工艺。

关键词 斑鸠菊;滴丸;成型工艺;固体分散剂;聚乙二醇

中图分类号 R284.2 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2018)03-0003-03

Study on Preparation Technology for Solid Dispersion Dropping Pills of *Vernonia esculenta*

ZHANG Hui, CHEN Xin, SHI Ru-ru (School of Biology and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan, Hubei 430023)

Abstract [Objective] The research aimed to research the preparation technology for *Vernonia esculenta* dropping pills. [Method] The solid dispersion drop pills of *Vernonia esculenta* were prepared by the solid dispersion technology combined with droplet technology. With the dissolution time limit, weight difference and appearance quality as the comprehensive evaluation index, the ratio of PEG4000-PEG6000 and extract-matrix, dropping temperature and speed were investigated, the preparation technology of solid dispersion dropping pills of *Vernonia esculenta* was optimized. [Result] The condition for preparation of solid dispersion dropping pills of *Vernonia esculenta* were: the temperature of condensation medium(simethicone 100) of 20℃, PEG4000-PEG6000 (3:1), extract-matrix (1:7), dropping temperature 80℃, dropping speed 20 drops/min. [Conclusion] The preparation technology for the solid dispersion dropping pills of *Vernonia esculenta* is simple and feasible, it can provide a reference for industrial production.

Key words *Vernonia esculenta*; Dropping pills; Preparation technology; Solid dispersion; Polyethylene glycol

斑鸠菊(*Vernonia esculenta*)是菊科斑鸠菊属的植物,该属植物约 1 000 种,主产热带地区;我国有 30 余种,分布在西南至东南部和台湾^[1]。我国民间作为草药入药,全草药用,清热解毒、生肌敛疮,主治阑尾炎、疮疖、烫火伤^[2];该属植物美洲被用作驱虫、抗疟植物药,疗效显著。国内外学者曾对该属植物的化学成分有较多研究,发现主要成分为倍半萜类、三萜、黄酮、甾体、挥发油等,这些成分展现了多方面的药理活性,如抗肿瘤、抗真菌、抗疟等^[3]。斑鸠菊提取物中黄酮含量高、水溶性不好、生物利用度不高,难以充分发挥生物活性。固体分散技术可增加功效成分的分散度,显著提高功效成分溶解度和溶出速率,是提高功效成分生物利用度的一种有效方法^[4]。滴丸剂具有生产设备成熟、制备工艺简单、生产成本低、服用方便等优势^[5],研制斑鸠菊固体分散体滴丸具有较强的理论意义和现实意义。笔者采用固体分散技术结合滴制技术制备斑鸠菊固体分散体滴丸,对影响斑鸠菊固体分散体滴丸的主要因素进行系统考察,以期建立适合工业生产的制备工艺。

1 材料与方 法

1.1 试验材料 斑鸠菊全草采集于中国贵州,由福建省亚热带植物研究所陈华良博士鉴定为 *Vernonia esculenta*,药材标本保存于武汉轻工大学天然产物资源开发与利用研究室。

1.2 试验仪器 DWJ-2000S 多功能滴丸机,烟台百药泰中药科技发展有限公司;十万分之一分析天平,日本岛津公司,

AUW120D;数显恒温水浴锅,常州丹瑞实验仪器设备有限公司,HH-D4;KQ-250B 型数控超声波清洗器,昆山超声仪器有限公司;DT-8 药物溶出度仪,天津正通科技有限公司;聚乙二醇 4000(PEG4000),聚乙二醇 6000(PEG6000),国药集团化学试剂有限公司;二甲基硅油,天津科密欧化学试剂厂。

1.3 试验方法

1.3.1 斑鸠菊提取物的制备。斑鸠菊全草 5 kg,粉碎,以 95%乙醇加热回流提取 3 次,将提取液合并浓缩至无醇味。浓缩液石油醚萃取后乙酸乙酯萃取,乙酸乙酯萃取液蒸干,真空减压浓缩至流浸膏,热风干燥(80℃)12 h,除去残留溶剂,得浸膏 82 g 备用。

1.3.2 滴丸的制备。取适当比例的滴丸基质于容器中,置水浴上加热至基质熔融,加入斑鸠菊提取物,搅拌至均匀,除尽气泡,转移至滴丸机储液罐内,匀速搅拌并保持一定的滴制温度,进行滴丸制备。冷却剂选择二甲基硅油,冷凝管长约 80 cm,滴制时可调节滴距、滴速、冷却剂温度等。滴丸机出料口收集滴丸,滚筒离心机去除滴丸表面冷凝介质,晾干,置干燥器内保存,备用。

1.3.3 评价指标的测定。

1.3.3.1 质量差异。随机取滴丸 20 丸,精密称定总质量,求得平均丸重后,再分别精密称定每丸的质量,计算平均丸重及滴丸质量差异(%)。

1.3.3.2 溶散时限。随机取滴丸 5 丸,按照中国药典(2010 年版一部)附录 XIA 崩解时限检查法^[6]进行测定($n=2$),取平均值(min)。

1.3.3.3 外观质量。以滴丸的圆整度、硬度、色泽和黏连拖尾等外观性状为指标,对滴丸外观质量进行综合评分(满分

基金项目 国家自然科学基金项目(31370369)。

作者简介 章慧(1995—),女,安徽宣城人,硕士研究生,研究方向:天然药物化学。*通讯作者,教授,博士,硕士生导师,从事天然药物化学研究。

收稿日期 2017-11-24

为10分)。首先根据圆整度(A_1)、硬度(A_2)、色泽(A_3)和黏连拖尾(A_4)情况按照好、较好、一般、较差、差、极差分别给予评分10、8、6、4、2、0分,再按权重系数($A_1:A_2:A_3:A_4=3:2:1:4$)计算其总评分外观质量总得分(A)= $A_1 \times 0.3 + A_2 \times 0.2 + A_3 \times 0.1 + A_4 \times 0.4$ 。

1.3.3.4 综合评分标准。综合评分 $Y=A \times 0.3 + B \times 0.3 + C \times 0.4$,其中, A 为外观质量评分; B 为溶散时限评分, $B=(\text{最小溶散时间}/\text{样品溶散时间}) \times 10$; C 为质量差异评分, $C=(\text{最小丸重差异}/\text{样品丸重差异}) \times 10$ 。

1.3.4 影响因素考察。

1.3.4.1 基质选择。PEG具有较大的相对分子质量,分子可形成两列平行的螺旋链状,活性成分可在熔融时插入螺旋链中,以分子状态分散,形成填充型固态溶液,能显著提高溶出速率和生物利用度^[7],由于斑鸠菊黄酮的溶解性和渗透性均较差,因此,选择PEG4000和PEG6000进行考察。以滴丸质量差异、溶散时限和外观质量为指标,具体考察PEG4000和PEG6000不同比例(PEG4000:PEG6000=10:0、5:1、3:1、1:1、0:10)对滴丸成型的影响。

1.3.4.2 冷却剂种类和温度选择。冷却剂条件是滴丸制备工艺的关键参数,其密度、黏度、温度等特性决定着滴丸的沉降速度、收缩程度、拖尾状况和气泡多少等^[8]。在固定滴丸基质的基础上,分别考察不同黏度冷却剂二甲基硅油等对滴丸制备的影响以及不同冷却温度(5、10、15、20、25℃)的成型效果。

1.3.4.3 斑鸠菊提取物与基质比例选择。在制备产品时,往往希望滴丸的载药量越大越好,以提高疗效。但随着滴丸载药量的增大,往往容易变软,形状变得不规则。在固定滴丸基质、冷却剂种类和温度的基础上,分别对不同斑鸠菊提取物与基质比例(斑鸠菊提取物:基质=1:1、1:3、1:5、1:7、1:9)进行考察。

1.3.4.4 滴制温度选择。聚乙二醇类基质温度过低,则不能熔融,或者会堵住滴头,温度过高会出现不易凝固等现象。在固定滴丸基质、冷却剂种类和温度、斑鸠菊提取物与基质比例的基础上,分别在60、70、80、90、100℃条件下进行滴丸制备。

1.3.4.5 滴制速度选择^[9-10]。从生产角度分析,滴丸机滴速越快,滴丸生产效率越高。但由于滴速过快,会严重影响滴丸的成型和圆整度等,容易出现丸重差异过大、拖尾等问题。在固定滴丸基质、冷却剂种类和温度、斑鸠菊提取物与基质比例、滴制温度的基础上,分别在滴速为10、20、40、60滴/min条件下进行滴丸制备。

1.3.4.6 正交设计试验。在单因素筛选的基础上,筛选影响滴丸质量的主要因素PEG4000和PEG6000比例,斑鸠菊提取物与基质比例、滴制温度和滴制速度,以溶散时限、质量差异和外观质量为综合评价指标。按照 $L_9(3^4)$ 正交表(表1)进行正交设计,优化斑鸠菊滴丸的最佳成型工艺参数。

表1 正交试验因素与水平

Table 1 Orthogonal test factors and levels

水平 Level	A(PEG4000: PEG6000)	B(提取物: 基质 Extract-matrix)	C(滴制温度 Dropping temperature//℃)	D(滴制速度 Dropping speed 滴/min)
1	5:1	1:3	70	20
2	3:1	1:5	80	30
3	1:1	1:7	90	40

2 结果与分析

2.1 基质选择 试验结果表明,以PEG4000为基质,斑鸠菊滴丸外观质量中,圆整度、色泽较好,但硬度偏低,易出现黏连现象;以PEG6000为基质,圆整度、色泽、硬度较好,熔融温度升高,易出现斑鸠菊提取物与基质混合不均匀,造成外观色泽不均匀,同时,溶出时限变长。采用混合基质进行比较和综合评分,结果如表2所示。由表2可知,PEG4000:PEG6000=5:1评分最高,选择该条件较为合适。

表2 斑鸠菊固体分散体滴丸基质筛选结果

Table 2 Screening results of the solid dispersion drop pills matrix of *Vernonia esculenta*

PEG4000/ PEG6000	外观质量 Appearance quality	容散时限 Dissolution time limit	质量差异 Weight difference	综合评分 Comprehensive score
10:0	7.3	8.3	9.8	8.61
5:1	9.0	10.0	10.0	9.73
3:1	8.3	8.0	7.8	8.05
1:1	7.5	8.8	6.4	7.52
0:10	6.4	6.7	5.2	6.07

2.2 冷却剂种类和温度选择 对不同黏度的二甲基硅油(100、350、500 mPa·s)进行了比较,发现不同黏度的硅油对滴丸沉降速度影响较大,黏度过大,斑鸠菊滴丸沉降速度十分缓慢,因此,选择下降速度合适的二甲基硅油-100作为冷却剂。不同冷却温度(5、10、15、20、25℃)的成型研究表明,冷却温度过低,造成斑鸠菊滴丸过早冷却,出现拖尾现象,温度为20℃时,斑鸠菊滴丸成丸效果最理想,滴丸圆整度好、色泽均匀光滑。

2.3 斑鸠菊提取物与基质比例选择 由表3可看出,基质比例越大,斑鸠菊滴丸成型性越好。斑鸠菊提取物比例高时,滴丸硬度差,容易变形,质量差异大,斑鸠菊提取物在基质中分散不够,包封不完整,造成溶出时限增加。综合考虑,确定斑鸠菊滴丸的斑鸠菊提取物与基质的比例在1:7比较理想(表3)。

表3 斑鸠菊固体分散体滴丸斑鸠菊与基质配比筛选结果

Table 3 Screening results of *Vernonia esculenta* and matrix matching for the solid dispersion drop pills of *Vernonia esculenta*

提取物:基质 Extract-matrix	外观质量 Appearance quality	容散时限 Dissolution time limit	质量差异 Weight difference	综合评分 Comprehensive score
1:1	7.3	8.3	9.8	8.62
1:3	7.2	8.3	6.3	7.26
1:5	8.9	9.8	8.2	8.95
1:7	9.4	10.0	10.0	9.83
1:9	9.4	10.0	10.0	9.87

2.4 滴制温度选择 由表 4 可看出,60、70 ℃时,不能达到熔融温度,很快出现堵塞滴头的现象,而且产生的滴丸形状不规则;80 ℃时,产生的滴丸形状有一定改善;100 ℃,滴丸硬度较低,斑鸠菊提取物包封不完全,而且斑鸠菊提取物中含有挥发性成分,容易损失,滴丸机冷却负担加大,冷却液温度上升,冷却效果变差,圆整度下降。90 ℃时,外观指标评分最优,选择滴制温度为 90 ℃。

表 4 斑鸠菊固体分散体滴丸滴制温度筛选结果

Table 4 Screening results of dropping temperature for the solid dispersion drop pills of *Vernonia esculenta*

滴制温度 Dropping temperature ℃	外观质量 Appearance quality	容散时限 Dissolution time limit	质量差异 Weight difference	综合评分 Comprehensive score
60	7.3	8.3	9.8	8.60
70	5.2	7.9	7.3	6.91
80	7.6	10.0	8.8	8.84
90	9.1	9.8	10.0	9.73
100	7.6	10.0	8.8	8.88

2.5 滴制速度选择 在滴速为 10、20、40、60 滴/min 条件下进行滴制速度筛选,结果表明,60 滴/min 条件下,滴速过快,斑鸠菊提取物与基质的熔融液黏度较大,滴与滴之间来不及分离,因此形成拖尾,质量差异大;20 和 40 滴/min 时,滴丸制备顺利,综合生产效率和质量因素,选择滴制速度为 40 滴/min。

2.6 正交试验 从表 5 可以看出,各因素对滴丸成型影响主次顺序依次为 B、A、D、C,即提取物与基质的比例对滴丸

表 5 正交试验结果

Table 5 Orthogonal test results

试验号 No.	A	B	C	D	综合评分 Comprehensive score
1	1	1	1	1	2.69
2	1	2	2	2	5.71
3	1	3	3	3	5.63
4	2	1	2	3	5.85
5	2	2	3	1	8.62
6	2	3	1	2	9.11
7	3	1	3	2	5.21
8	3	2	1	3	6.94
9	3	3	2	1	9.16
k_1	4.677	4.583	6.247	6.823	
k_2	7.860	7.090	6.907	6.677	
k_3	7.103	7.967	6.487	6.140	
R	3.183	3.383	0.660	0.683	

(上接第 2 页)

[4] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典:2010 年版一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010.

[5] 林秋霞,李敏,周海玉,等. 植物生长调节剂对川麦冬总皂苷和总多糖

含量的影响研究[J]. 中国现代中药,2014,16(5):399-401,409.

成型的影响最大,其次是 PEG4000 与 PEG6000 的比例、滴制速度,滴制温度对滴丸成型的影响最小;优选出斑鸠菊固体分散体滴丸的最佳工艺条件为 $A_2B_3C_2D_1$,即 PEG4000 与 PEG6000 比例为 3:1,提取物与基质比例为 1:7,滴制温度为 80 ℃,滴制速度为 20 滴/min。

2.7 验证试验 按照上述确定的最佳工艺参数,进行 3 批滴丸制备,所得滴丸为黑色、色泽均匀、表面光滑、无气泡,说明优选工艺合理可行,稳定性好(表 6)。

表 6 斑鸠菊固体分散体滴丸验证试验结果

Table 6 Verification test results of the solid dispersion drop pills of *Vernonia esculenta*

批次 Batch	外观质量 Appearance quality	容散时限 Dissolution time limit min	平均丸重 Average weight of pills//mg	质量差异 Weight difference %
1	色泽均匀、表面光滑、无气泡	7.9	40.8	4.9
2	色泽均匀、表面光滑、无气泡	8.0	40.3	4.7
3	色泽均匀、表面光滑、无气泡	8.2	39.9	4.9

3 结论

该研究通过对斑鸠菊固体分散体滴丸制备影响因素进行系统比较,确定了斑鸠菊固体分散体滴丸的制备工艺,基质为 PEG4000:PEG6000(3:1),冷却剂为二甲硅油-100,冷却温度为 20 ℃,斑鸠菊固体分散体滴丸的最佳成型工艺参数为斑鸠菊提取物与基质比例为 1:7,滴制温度为 80 ℃,滴制速度为 20 滴/min。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京:科学出版社,1985:74,47.
- [2] 刘清华,杨峻山,索茂荣. 斑鸠菊属的倍半萜内酯类及甾体皂苷类化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2007,32(1):10-17.
- [3] 孙力,巴玉兰,于鲁海,等. 斑鸠菊属植物药理活性研究进展[J]. 新疆中医药,2009,27(6):82-85.
- [4] 何丹,杨林. 隐丹参酮固体分散体制备工艺研究[J]. 中国药业,2009,18(14):45-46.
- [5] 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.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录XIIA,71.
- [7] 罗杰英,王玉蓉,张自然,等. 现代物理药剂学理论与实践[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2005:236.
- [8] 刘琳娜,张琰,徐媛,等. 正交试验法优选小柴胡汤滴丸制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(9):44-47.
- [9] 杜文伟. 中药滴丸剂的研究开发进展[J]. 中国药业,2013,22(5):1-3.
- [10] 俞金,崔佰吉,张秀荣. 五味子滴丸成型工艺的研究[J]. 中国现代应用药学,2010,27(4):326-329.

含量的影响研究[J]. 中国现代中药,2014,16(5):399-401,409.

- [6] 毛灵芝. 不同栽培条件下铁皮石斛(*Dendrobium candidum*)光合特性和主要药用成分的变化[D]. 金华:浙江师范大学,2008.
- [7] 张春柳. 昼夜温差对铁皮石斛原球茎多糖含量的影响及机理研究[D]. 福州:福建农林大学,2015.