

# 正交设计法优选复方泽泻滴丸的制备工艺

## Preparation technology of compound alisma pills

### by orthogonal design method

何丽君<sup>1</sup> 陈豪<sup>1</sup> 郑婉玉<sup>1</sup> 张英杰<sup>2</sup> 阮时宝<sup>2</sup>

(1.福建中医药大学附属人民医院, 福建 福州, 350004; 2.福建中医药大学药学院, 福建 福州, 350108)

中图分类号: R283 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2011) 16-0041-03

**【摘要】** 目的: 考察复方泽泻滴丸的最佳制备工艺。方法: 采用滴制法结合评分法对影响滴丸成型因素进行了考察。从基质、冷却剂的温度、提取物与基质用量的配比以及药液温度等方面用正交实验法进行考核。结果: 优选制备工艺条件为: B<sub>3</sub>A<sub>1</sub>D<sub>1</sub>C<sub>1</sub>, 即基质(PEG4000:PEG6000=3:1), 药物与基质(1:4), 料温为75℃, 滴距5~8cm, 滴速为45d/min, 冷凝剂为液体石蜡, 冷凝剂的温度为0~2℃。结论: 采用优选制备工艺条件所得复方泽泻滴丸外观质量良好、丸形圆整、色泽均一, 证明该工艺稳定可行。

**【关键词】** 正交设计; 制备工艺; 复方泽泻滴丸; 滴丸成型因素

**【Abstract】** Objective: To establish the best preparation technology process of compound alisma pills. Methods: To investigate the formation factor of pill by the pill making technique and scoring. Evaluating the orthogonal experimental method through matrix, coolant temperature, matrix of drug and dosage, liquid temperature and other parts. Results: The best prescription is B<sub>3</sub>A<sub>1</sub>D<sub>1</sub>C<sub>1</sub>, matrix (PEG4000 : PEG6000=3 : 1), drug and matrix (1 : 4), material temperature 75℃, the distance of drop is 5~8cm, dropping speed 45 drops/min, refrigerant liquid is paraffin, temperature of refrigerant is 0~2℃. Conclusion: Making compound alisma pills by optimization preparation process is reasonable and feasible.

**【Keywords】** Orthogonal design method; Preparation technology; Compound alisma pills; Formation factor of pills

泽泻汤出自《金匱要略·痰饮咳嗽病篇》, 方中泽泻是君药, 白术是臣药, 方中泽泻和白术的剂量配比为5:2<sup>[1]</sup>, 是治疗梅尼埃病的专方。目前临床上使用的泽泻汤剂不利于携带、使用、贮藏, 进行其制备工艺改革的探讨是很有必要的。考虑到滴丸剂的特点是溶解快、吸收好、生物利用度高, 是一种高效、速效的中药剂型<sup>[2]</sup>, 因此本课题组在前期的实验研究基础上结合方中药物的性质进行泽泻滴丸的制备工艺研究。首先将泽泻汤按上述比例使用CO<sub>2</sub>超临界萃取的方法用95%的乙醇提取有效成分<sup>[3]</sup>, 然后用回旋蒸发仪将药液浓缩成浸膏, 再以PEG (Polyethylene Glycol) 4000和6000为基质制成滴丸<sup>[4]</sup>。实验结果认为优选制备工艺条件为: B<sub>3</sub>A<sub>1</sub>D<sub>1</sub>C<sub>1</sub>, 即基质PEG4000与PEG6000为(3:1), 药物与基质(1:4), 料温为75℃, 滴距5~8cm, 滴速为45d/min, 冷凝剂为液体石蜡, 冷凝剂的温度为0~2℃。本工艺简单可靠, 稳定性与重现性均好, 符合药典要求。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

HA221-40-11超临界萃取装置(江苏南通华安超临界萃取有限公司); 电子天平(北京塞利多利斯天平有限公司 BS210s max×210g d=0.1mg); 水浴锅(郑州长城工贸有限公司 HH-S型水浴锅); 冷凝设备(郑州长城工贸有限公司 OLSB低温冷凝循环泵); 冷凝管(姜堰市春光玻璃仪器厂 300mm 24×2); 崩解仪: ZBS-6G智能崩解仪试验仪器(天大天发科技股份有限公司制造); 超声清洗仪: KQ-500E型超声波清洗器(昆山市超声波清洗器)。

1.2 试药: 聚乙二醇4000、聚乙二醇6000(国药集团化学试剂有限公司); 液体石蜡:(上海联试化工试剂有限公司); 泽泻(批号为100320, 安徽省本草国药饮片), 白术(批号为100312, 安徽省本草国药饮片)处方提取物(课题组自备)。

## 2 试验方法与结果<sup>[2] [3] [5]</sup>

### 2.1 滴丸的制备方法

将以95%的乙醇为溶剂用CO<sub>2</sub>超临界萃取的药物有效成分用回旋蒸馏成浸膏待用。将一定比例的基质在水浴中加热熔融, 慢慢加入一定比例的药物搅拌均匀, 保温下倒入滴丸机中, 以适宜的滴速滴入互不相溶的冷凝剂中, 冷却固化成滴丸。

#### 2.1.1 基质配比的选择

将不同比例的基质熔融。加入药物混合均匀, 制备滴丸。固定其他条件(如药物与基质比例为1:3; 滴制温度为80℃; 滴距2~3cm; 滴速为45滴/min, 冷却剂的温度为4~6℃。)将制得的滴丸进行评价, 评价指标为: 硬度由软到硬得分为1~5分, 圆整度由不圆整到圆整得分为1~5分, 流动性由差到好得分为1~5分。丸重差异由大到小得分为1~5分, 根据综合评分进行筛选。结果见表1。

表1 基质配比的选择

PEG4000 : PEG6000	圆整度	流动性	硬度	丸重 差异	综合 评分
1 : 0	2	5	3	2	12
3 : 1	5	5	3.1	5	18.1
2 : 1	5	5	3.1	4	17.1
1 : 1	4	4	3.2	4	15.2
1 : 2	4	4	3.3	3	14.3
1 : 3	4	4	3.4	3	14.4
0 : 1	4	3	4	2	13

由实验结果可知, PEG4000 与 PEG6000 在 3 : 1~1 : 1 之间滴丸成型效果较好。

2.1.2 药物与基质的配比

根据文献报道, 滴丸的药物与基质比例一般为 1 : 1~1 : 10, 一般情况下, 含药量越高, 成型以及生物利用度越差, 含药量过低则会加大服用量, 故选择药物与基质比例在 1 : 1~1 : 4 范围内进行滴制实验。固定其它条件 (PEG4000: PEG6000 为 2 : 1), 滴制条件及观察指标和评分方法按 2.1.1 项下的进行实验, 结果见表 2。

表 2 药物与基质配比的選擇

药物: 基质	圆整度	流动性	硬度	丸重差异	综合评分
1 : 1	2	3	3	2	10.1
1 : 2	4	4.5	3.1	5	16.6
1 : 3	5	5	3.1	4	17.2
1 : 4	5	5	3.2	3	16.2

由试验结果可知, 药物比例高, 稠度大、流动性差。滴制困难; 基质比例高。载药量小, 服用剂量大。故药物与基质合适的配比范围为 1 : 2~1 : 4。

2.1.3 药液的选择

药液温度偏低, 稠度大、流动性差。滴制较困难; 料温偏高, 稠度过稀, 滴制不易控制。丸重差异大, 且药物中含有挥发性成分, 料温不宜过高。故选择料温在 75℃~85℃之间。

2.1.4 滴距的选择

滴距 (滴管口与冷凝剂液面之间的距离) 对滴丸成型有一定的影响, 如果滴距过大, 会使滴丸扁平而影响到圆整度; 反之, 会使液滴来不及收缩成型而影响到滴制的效果。选择 5~8cm 进行试验。

表 4 正交试验设计

水平	因素			
	A PEG4000 : PEG6000	B 药物 : 基质	C 药液温度	D 冷却剂温度℃
1	3 : 1	1 : 2	75	0~2
2	2 : 1	1 : 3	80	4~6
3	1 : 1	1 : 4	85	8~10

2.2.2 试验方法与结果

按照正交试验表。将 PEG4000 与 PEG6000 按比例混合, 在水浴中加热熔融。按比例加入浸膏与基质搅拌均匀, 保温下滴制, 以 45 滴/min 的滴速滴入液体石蜡冷凝剂中, 冷却固化成丸。

表 5 实验结果

实验	因素				评分				
	A	B	C	D	圆整度	流动性	硬度	丸重差异	综合评分
1	1	1	1	1	4	4	4	4	16
2	1	2	2	2	4	3.3	3	5	15.3
3	1	3	3	3	5	4	4	5	18
4	2	1	2	3	5	3.5	3	3	14.5
5	2	2	3	1	4	4	4	4	16
6	2	3	1	2	4.5	3.5	5	5	18
7	3	1	3	2	3	2.9	4	3	12.9
8	3	2	1	3	3	3.5	5	2	13.5
9	3	3	2	1	5	3	5	5	18
X <sub>1</sub>	49.3	43.4	47.5	50					
X <sub>2</sub>	48.5	44.8	47.8	46.2					
X <sub>3</sub>	44.4	54	46.9	46					
$\bar{X}_1$	16.433	14.467	15.833	16.667					
$\bar{X}_2$	16.167	14.933	15.833	15.4					
$\bar{X}$	14.8	18	15.633	15.333					
R	1.367	3.533	0.2	1.334					

2.1.5 滴速的选择

在预实验中, 滴速只要不让粘连对滴丸的成型性影响较小, 故实验定为 45 滴/min。

2.1.6 冷却剂的选择

经过预试表明液体石蜡和二甲硅油均可以能满足滴丸剂的要求, 考虑到前者较经济, 所以本实验选液体石蜡。

2.1.7 冷却剂的温度

冷却剂的温度对滴丸成型有一定的影响, 如果冷却剂温度过高则不能充分冷却使滴丸出现粘连与拖尾, 温度过低有可能使滴丸未收缩及成型, 固定其他条件, 按 2.1.1 项下的观察指标和评分方式进行实验, 结果见表 3。

表 3 冷却剂温度的选择

冷却剂温度℃	圆整度	流动性	硬度	丸重差异	综合评分
0~2	5	3	3	5	16
4~6	5	3	3.1	4	15.1
8~10	4	3	3.1	5	15.1
12~14	1	3	3.2	2	9.1
16~18	1	3	3	2	8

结果表明, 在 12~18℃ 是所制的滴丸圆整极差, 扁平严重。故选择 0~10℃。

2.2 正交试验法优选滴丸成型工艺<sup>[3]</sup>

2.2.1 正交试验设计

根据以上的实验, 以圆整度、流动性、硬度、丸重差异为评价指标, 选定 PEG4000 与 PEG6000 的比例、药物与基质的比例、药液温度、冷却剂温度 4 个因素, 每个因素选择 3 个水平, 采用正交试验设计对滴丸成型工艺进行优选。因素水平见表 4。

评价指标: 硬度由软到硬得分为 1~5 分, 圆整度由不圆整到圆整得分为 1~5 分, 流动性由差到好得分为 1~5 分, 丸重差异由大到小得分为 1~5 分, 根据综合评分进行筛选。结果见表 5。

正交试验的方差分析见表 6。

表6 正交实验方差分析

因素	平方和	自由度	F 值	显著性
PEG4000 : PEG6000	4.606	2	16.45	
药物 : 基质	22.162	2	79.15	*
药液温度	0.14	2	1	
冷却剂温度	3.389	2	12.103	
误差	0.14	2		

注：\* 表示显著性差异。

由正交试验直观分析和方差分析结果可知：各因素对滴丸成型工艺的重要性依次为 B>A>D>C，B 因素有显著性差异，故工艺为 B<sub>3</sub>A<sub>1</sub>D<sub>1</sub>C<sub>2</sub> 由于药物中含有挥发油成分，且药液温度无显著性差异，故可以将药液温度选择为 75℃，所以最终确定最优工艺为 B<sub>3</sub>A<sub>1</sub>D<sub>1</sub>C<sub>1</sub>。

### 2.3 验证试验

按照药物与基质 1 : 4 的比例加入到熔融的基质中 (PEG4000 : PEG6000=3 : 1) 混合均匀。75℃保温滴制，滴距 5~8cm，以 45d/min 的滴速滴入液体石蜡冷凝剂 (温度为 0~2℃) 中，冷却，固化成丸，取出，擦干即得。

随机抽取样本进行考核，结果滴丸的外观质量好，色泽均匀，硬度较好，无拖尾和粘连现象；按照 (中国药典) 2010 版一部附录 IK 滴丸项下重量差异检查法以及溶散时限检查法。结果丸重差异，溶散时限 (3min 内崩解) 均符合药典要求，表明优选的滴丸成型工艺合理可行。

## 3 总结讨论

### 3.1 复方泽泻滴丸最佳成型工艺为

药物与基质 1 : 4，基质 PEG4000 与 PEG6000 为 (3 : 1)，基质熔融温度 75℃，冷却柱长为 80cm。冷却液位液体石蜡，冷却温度 0~2℃，滴距为 3~5cm，滴速为 45 滴/min，丸重为 25.2mg。经实验表明处方组合合理，工艺稳定，可控易行。

### 3.2 基质的选择

聚乙二醇聚合物 (PEG 类) 其本身无生理作用，化学稳定性较好，易溶于水，可以从中释放出水溶性或油性药物，对药物有助溶作用，且熔点低，具有良好的分散力和较大的内聚力，是目前理想的一类水溶性基质<sup>[3]</sup>，实验表明 PEG4000 具有良好的成形性，但耐热性能和硬度较差，PEG6000 硬度以及耐热性能好，但对于药物的溶解度，成型性较差，故滴制时使用一定比例配成复合基质。

### 3.3 冷却剂的选择

常用的水溶性基质的冷却剂为液体石蜡和甲基硅油。分别试用了液体石蜡和甲基硅油，成型效果好，在甲基硅油中滴制速度较慢，故选用液体石蜡。液体石蜡不仅价格低廉且适合大批量生产。

### 3.4 考察指标

滴丸的质量评价指标如圆整度，流动性，外观等，作为一种非量化的主观判断，难以全面客观的反映滴丸的内在质量，而仅以量化的指标如丸重差异，硬度评价滴丸质量也同样不够全面<sup>[3]</sup>。故本实验采用两者相结合的方法进行综合评价，进而筛选出滴丸的最佳制备工艺。

### 3.5 冷却条件

冷却剂温度的选择也是制好滴丸的关键所在，温度过高会使滴丸扁平，过低则会使滴丸未收缩成丸前就凝固，导致滴丸不圆整；有空洞则气泡来不及逸出；拖尾则逸出气泡时带出少量药液未缩回。本次实验若结合梯度冷却<sup>[4]</sup>，则可能会取得更好的实验效果。

### 参考文献：

- [1]陈学习,阮时宝,吴水生,等.泽泻汤辨治梅尼埃病用药规律初探[J].浙江中医药大学学报,2010,34(1):64-65
- [2]周雅琴,陈燕军,冯青燃,等.中药滴丸机的研究进展[J].中国中药杂志,2006,31(2):101-104
- [3]易醒,肖小年,冯永明,等.超临界二氧化碳萃取泽泻中三萜类总组分[J].时珍国医国药,2006,17(7):1129-1130
- [4]苏春梅,梁翠茵.滴丸制备方法及其装置的改进[J].时珍国医国药,2006,17(1):70-71
- [5]于莲,郑淑琴,焦淑清,等.三七固体分散体滴丸制备工艺及质量研究[J].黑龙江医药科学,2004,12(6):17-18

### 基金项目：

福建省科技厅科研课题资助项目 (项目编号: 2008Y0046);

福建省自然科学基金项目 (项目编号: 2009J01166)。

### 作者简介：

何丽君 (1973-), 女, 福建上杭人, 副主任中药师, 福建中医药大学方剂专业高校在职研究生, 从事医院药学工作。

阮时宝, 通讯作者, 福建中医药大学药学院方剂专业学科带头人, 教授。

编号: EA-11052001 (修回: 2011-08-19)