槐米滴丸制备工艺及其含量测定

谭桂莲, 武佳
(首都医科大学燕京医学院药学系, 北京 101300)

[摘要] 目的: 研究影响槐米滴丸制备的各种因素, 确立最佳制备工艺。方法: 以外观质量、溶散时限和丸重差异为评价指标, 采用正交设计试验对各影响因素进行考查, 以聚乙二醇 6 000-聚乙二醇 4 000(9∶1)为基质, 药物与基质的质量比1∶3, 药液温度 82 ℃, 二甲基硅油冷凝剂, 冷凝剂温度 7 ℃, 滴速 50 d·min^{-1}, 滴头内径 4.5 mm。结果: 所制得的滴丸, 用紫外分光光度法 $AlCl_3$ 显色, 在 410 nm 测定吸光度, 求其芦丁含量, 线性范围 10 ~60 mg·L^{-1}(r = 0.999 7)。结论: 滴丸的芦丁含量均匀, 外观质量好, 溶散时限短、丸重差异小, 重现性好; 分光光度法简便快捷, 准确度高, 可作为槐米滴丸的质量控制方法。

[关键词] 槐米; 滴丸; 制备工艺; 正交试验; 分光光度法; 质量控制
[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)05-0049-03

Research on Preparation and Measurement of Dropping Pills from Flos Sophorae Immaturus

TAN Gui-lian, WU Jia
(Department of Pharmacy, Yanjing Medical College, Capital Medical University, Beijing 101300, *China)*

[Abstract] **Objective:** To study the factors which affect the preparation of dropping pills of Flos Sophorae Immaturus and acquire the optimum preparation process. **Method:** The main evaluation criteria include the apparent quality, melting time and difference between pill weights by using orthogonal design. The substrate was a mixture of polyethylene glycol 6 000 and polyethylene glycol 4 000(with a ratio of 9∶1); the mass ratio of rutin to substrate was 1∶3 at the temperature of 82 ℃; condensate was dimethicone at 7 ℃. The dropping speed is 50 drops per minute and the inside diameter of the dropping tip was 4.5 mm. **Result:** The content of rutin in pill was determined with absorbency at 410 nm by using the ultraviolet spectrophotometry-$AlCl_3$ method; and the linear range was from 10 to 60 mg·L^{-1} (r = 0.999 7). **Conclusion:** Under the above preparation process, the type of dropping pills had stable rutin, a fine appearance, a short melting time and subtle difference between pill weights; in the mean time the above preparation process is accurate, convenient and can be used as quality control method for Flos Sohporae Immaturus.

[Key words] Flos Sohporae Immaturus; dropping pill; preparation process; orthogonal design; spectrophotometry; quality control

---

[收稿日期] 20101018(008)
[第一作者] 谭桂莲, 从事天然药物研究, Tel: 010-69426761

[4] 张炯炯, 李功华, 徐建泓, 等. 樟树叶挥发油 β环糊精包合工艺的研究[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(2): 146.
[5] 严建业, 王元清, 喻林华, 等. 八角茴香挥发油的提取与β环糊精包合研究[J]. 中成药, 2010, 32(2): 316.
[6] 崔征, 郑啸, 高珍, 等. β环糊精包合川芎挥发油的制备工艺研究[J]. 中药材, 2008, 31(12): 1904.
[7] 冯希勇, 朱小虎, 邢海燕. 川芎挥发油的 β环糊精包合工艺研究[J]. 现代中药研究与实践, 2008, 22(6): 65.
[8] 黄媛莉. 川芎配方颗粒药学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.
[9] 张爱军, 朱宁, 杨安东. 川芎超临界流体 CO_2 萃取挥发油-β环糊精包合物制备工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 39.

[责任编辑 仝燕]

槐米(Flos Sophorae Immaturus)系豆科属植物槐树的干燥花蕾,历来作为止血药,治疗痔疮、子宫出血、吐血、鼻出血,并有清肝泻火,治疗肝热目赤,头痛眩晕的功能。其主要化学成分为芦丁(芸香甙),含量高达12% ~20%,药理试验证明芦丁有调节毛细血管渗透性作用,临床上用作毛细血管性止血药,常作为高血压症的辅助用药。槐米滴丸通过固体分散技术,使药物呈现高度分散状态,与其他剂型相比,具有速效、吸湿性小、贮存、运输、携带、服用方便等优点。本试验采用正交设计法对槐米滴丸的最佳制备工艺进行优选。

1 材料

槐米(北京峰顺康医药有限公司);聚乙二醇6 000、聚乙二醇4 000(国药集团化学试剂有限公司);二甲基硅油(天津市科密欧化学试剂厂);滴丸装置(由烟台康达尔药业有限公司和烟台百药泰中药科技发展有限公司联合研制的DWJ-2 000S-D多功能滴丸试验机);DPYD-A滴丸片剂硬度测定仪(上海銘翔药检仪器有限公司);AUW22OD分析天平(岛津);DT-8药物溶出试验仪(天津市正通科技有限有限公司);芦丁对照品(中国药品生物制品检定所,批号100080-200306);$AlCl_3 \cdot 6H_2O$、甲醇均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 芦丁的提取 称取槐花粗粉200 g(压碎),加15倍量水煎煮2次,每次30 min,趁热过滤,合并2次滤液,放冷,用盐酸调至pH 3 ~4,放置冰箱中析晶,待全部结晶析出后,减压抽率,用蒸馏水洗涤芦丁结晶,抽干,得粗制芦丁,置空气中干燥后。称得芦丁粗品23 g,用紫外分光光度法$AlCl_3$显色,在410 nm测定芦丁粗品及标准品的吸光度,求得芦丁纯度为56.6%。

2.2 芦丁的精制 将芦丁粗品23 g,加蒸馏水400 mL,煮沸至芦丁全部溶解,趁热抽滤,冷却后即可析出结晶,抽滤。得到芦丁精制品16.5 g,用紫外分光光度法$AlCl_3$显色,在410 nm测定芦丁精品及标准品的吸光度,求得芦丁纯度为99.4%。

2.3 槐米滴丸的制备 取精提芦丁适量,加入熔融的基质中,搅拌均匀,将加热熔融好的滴制液从滴罐上部加料口处加入。设置药液温度,调节滴入速度、滴制口径、滴距,滴入二甲基硅油冷却液中冷却。取出已冷却的滴丸,除去滴丸表面的冷却液,风干,即得。下面是对制备槐米滴丸影响因素的考察研究。

2.4 混合基质的考察 聚乙二醇6 000与聚乙二醇4 000基质比例按照表1中设计,制备滴丸,考察其成型性,并计算丸重差异。

表1 不同比例的混合基质在二甲基硅油中成型性考察(n = 20)

样品	基质 PEG6000∶PEG4000	外观形态	丸重差异 RSD /%
1	12∶1	扁圆形	9.32
2	11∶1	扁圆形	8.93
3	10∶1	类圆形	6.31
4	9∶1	圆球形	4.32
5	8∶1	圆球形	6.33
6	7∶1	类圆形	8.67

试验结果中,4号样品成型性较好,圆整率高,丸重差异限度最小,故选用基质质量比为PEG6000∶PEG4000为9∶1。

2.5 药物与基质比例考察 按质量比称取混合基质(PEG6000∶PEG4000为9∶1)和精制芦丁,先将基质融化,然后再加入芦丁混匀直至溶解,使药物与混合基质比例分别为1∶5,1∶4,1∶3,1∶2和1∶1,逐一倾入滴丸装置中,在82 ℃温度下滴入二甲基硅油冷凝剂中冷却,取出已冷却的滴丸,除去滴丸表面的冷凝剂,风干,即得。结果见表2。

表2 药物与基质不同比例滴丸成型性考察结果

样品	药物与基质比例	外观形态	丸重差异 RSD/%
1	1∶5	扁圆形	11.8
2	1∶4	类圆形	9.35
3	1∶3	圆球形	5.33
4	1∶2	圆球形	7.47
5	1∶1	类圆形	8.23

结果表明:药物与基质的质量比例在1∶3的情况下(1 g芦丁与3 g的混合基质),滴丸的圆整度较好,丸重差异小,故选用药物与基质的质量比例为1∶3进行试验。

2.6 正交设计实验 试验操作在单因素筛选的基础上,筛选决定影响滴丸质量的4个重要因素:滴头口径,滴速、药料温度、冷凝剂温度,每个因素取3个水平。选用$L_9(3^4)$表安排实验,以外观质量、溶散时限、丸重差异作为考察指标,按系数0.3,0.4,0.3加权评分法综合评分。外观质量评价中,圆整度由不圆至圆分1 ~5级,硬度由软至硬分1 ~5级(DPYD-A滴丸片剂硬度测定仪),拖尾现象由差至

表 3　滴丸制备工艺正交试验因素水平

水平	A 滴头内径 /mm	B 滴速 /d·min^{-1}	C 药料温度 /℃	D 冷凝剂温度 /℃
1	3.2	30	75	7
2	4.5	40	82	10
3	5.8	50	85	15

表 4　滴丸制备工艺正交试验安排及结果

No.	A	B	C	D	外观质量(平均分)	溶散时限 /min	丸重差异 /%	综合评分
1	1	1	1	1	8.6	5.6	5.6	6.50
2	1	2	2	2	8.2	5.7	6.3	6.63
3	1	3	3	3	8.4	4.9	5.8	6.22
4	2	1	2	3	7.1	5.1	5.3	5.76
5	2	2	3	1	7.3	4.8	6.3	6.00
6	2	3	1	2	7.2	4.7	5.5	5.69
7	3	1	3	2	6.8	6.4	6.2	6.46
8	3	2	1	3	7.0	6.4	6.9	6.73
9	3	3	2	1	6.9	6.3	6.1	6.42
K_1	19.35	18.72	18.92	18.92				
K_2	17.45	19.36	18.81	18.78				
K_3	19.61	18.33	18.68	18.71				
R	2.16	1.03	0.24	0.21				

好分 1-5 级, 每项 5 分, 总分为 15 分。外观质量评分 = 15(三项评分之和)。溶散时限按《中国药典》2010 年版一部崩解时限项目来进行。滴丸的质量差异检测为: 取 20 粒滴丸, 称定质量, 计算 RSD。结果进行综合评分, 综合评分 = 0.3 ×外观质量评分 + 0.4 ×溶散时限 + 0.3 ×丸重差异, 其数值越小越好, 正交试验因素水平见表 3, 结果见表 4, 方差分析见表 5。

表 5　综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.309 0	2	0.154 5	123.60	< 0.05
B	0.060 1	2	0.030 1	24.04	< 0.05
C	0.003 2	2	0.001 6	1.28	> 0.05
D(误差)	0.002 5	2	0.001 3		

结果分析由表 5 的方差分析结果可知, 影响槐米滴丸的质量因素大小依次为 $A > B > C > D$, 且 A, B2 个因素具有显著性($P < 0.05$), 滴头口径和滴速为影响滴丸形成的主要因素, 选者 A_2 B_3 滴头口径为 4.5 mm, 滴速为 50 d·min^{-1}; 而 C, D 对滴丸滴制无显著影响, 即药料温度和冷凝剂温度对滴丸的形成影响较小, 选择了 C_2D_1 即药料温度为 82 ℃, 冷凝剂温度为 7 ℃, 至此, 选择槐米滴丸的最佳制备工艺条件为 $A_2B_3C_2D_1$。

2.6.1　验证试验[1-2]　按最佳工艺, 滴头内径 4.5 mm, 滴速为 50·min^{-1}, 药料温度为 82 ℃, 二甲基硅油冷凝剂的温度 7 ℃, 以 PEG6000 和 PEG4000 (9∶1) 为基质, 药物与基质的质量比为 1∶3, 滴距 5 cm, 制备的滴丸外观质量好, 圆整率高, 丸重差异为 4.5%, 溶散时限为 5.0 min, 即所选滴丸制备工艺良好。

3　滴丸的含量测定[3]

3.1　对照品溶液的制备　取对照品 25 mg, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 置水浴上微热使溶解。放冷, 加甲醇至刻度摇匀, 即得(每 1 mL 芦丁含量 1 mg)。

3.2　标准曲线的制备　精密量取对照品溶液 1, 2, 3, 4, 5, 6 mL 分别置 100 mL 量瓶中, 各加甲醇适量, 加 0.1 mol·L^{-1} $AlCl_3·6H_2O$ 1.0 mL, 用甲醇定容至刻度, 摇匀, 放置 40 min, 在 410 nm 处测定吸光度(A)值。得线性回归方程: $A = 2.893\ 4 \times 10^{-2} C + 1.012\ 7$。$r = 0.999\ 7$。线性范围为 10.0 ~60 mg·L^{-1}。

3.3　供试品溶液的配制　取芦丁滴丸 20 丸, 精密称重, 研细, 置 100 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 置水浴上微热使溶解, 放冷, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得。

3.4　含量测定　精密量取供试品溶液 7 mL, 置 100 mL量瓶中, 加甲醇适量, 加 0.1 mol·L^{-1} $AlCl_3·6H_2O$ 1.0 mL, 用甲醇定容置刻度, 摇匀, 放置 40 min, 在 410 nm 处测定吸光度 A 值, 计算滴丸中芦丁的含量为 12.55 μg /滴丸($n = 5$)。

4　讨论与结论

采用 PEG6000 和 PEG4000 混合基质, 质量比例为9∶1, 硬度适宜, 溶散时限短, 滴丸表面均匀光亮, 园整率高, 重现性好, 用分光光度法 $AlCl_3$ 显色, 测得每粒滴丸芦丁含量均匀(RSD 0.2%), 结果可靠。

中药的生产工艺是决定其质量的关键, 滴丸以其服用方便, 溶出速度快、胃肠刺激小等优点受到广泛的应用。本文从槐米的提取、成型、检测等多项因素选择了条件比较适合的生产工艺。该生产工艺合理、稳定、可行、具有科学性、实用性和可重复性。分光光度法简便快捷, 准确度高, 重复性好, 可作为槐米滴丸的质量控制方法。

[参考文献]

[1]　中国药典. 一部[S]. 2010: 附录 XII A: 71.
[2]　中国药典. 二部[S]. 2010: 附录 I H: 10.
[3]　张秀梅, 曾祖平, 王永红. 柿叶总黄酮提取工艺的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 36.

[责任编辑　仝燕]