

正交试验设计优选银杏叶滴丸成型工艺研究

胡诗钦, 林 红

(万邦德制药集团股份有限公司, 浙江 温岭 317500)

摘要:目的 研究银杏叶滴丸的制备工艺。方法 采用自然滴制法制备银杏叶滴丸,以滴丸的丸重差异为考察指标,正交优选最佳制备工艺参数。结果 最佳制备工艺为滴速 30 滴/min,药液高度 160 mm,药液温度 80℃,Poloxamer188 用量 5%,冷却剂二甲硅油。结论 优选出的银杏叶滴丸制备工艺合理,制得滴丸丸重差异小,含量稳定,外观圆润。

关键词:银杏叶滴丸;正交试验;制备工艺

中图分类号:TQ461

文献标识码:B

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.07.057

文章编号:1006-1959(2020)07-0171-02

Research on Optimizing the Forming Process of Ginkgo Leaf Dropping Pills by Orthogonal Design

HU Shi-qin, LIN Hong

(Wanbangde Pharmaceutical Group Co., Ltd., Wenling 317500, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To study the preparation process of ginkgo leaf dropping pills. Methods The ginkgo leaf dropping pills are prepared by natural dropping method, taking the difference in pill weight of dripping pills as an inspection index, and the optimal preparation process parameters were selected orthogonally. Results The best preparation process was a drip rate of 30 drops/min, a liquid height of 160 mm, a liquid temperature of 80℃, a Poloxamer 188 dosage of 5%, and a coolant dimethicone. Conclusion The optimized preparation process of Ginkgo biloba dripping pills is reasonable, the weight of the dripping pills is small, the content is stable, and the appearance is round.

Key words: Ginkgo leaf dripping pills; Orthogonal test; Preparation process

银杏叶为银杏科植物银杏(*Ginkgo biloba* L.)的干燥叶,具有活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊降脂的临床功效,临床上主要用于瘀血阻络、胸痹心痛、中风偏瘫、肺虚咳喘、高脂血症等多种病症的治疗^[1],2015年版药典对其所含主要成分总黄酮醇苷、萜类内酯进行了定量控制,按干燥品计按总黄酮醇苷不得低于 40 mg/g,含萜类内酯以银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C、和白果内酯的总量计不得少于 2.5 mg/g。银杏叶提取物为银杏叶经加工而成的提取物,主要含有黄酮类、萜类内酯、有机酸等 160 多种有效成分^[2],银杏叶提取物主要活性成分分为银杏黄酮和银杏内酯类化合物,其中黄酮类主要含槲皮素甙、山奈酚甙及双黄酮类化合物,银杏双黄酮、异银杏双黄酮及 7-去甲基银杏双黄酮为其双黄酮类主要成份,具有抗炎、抗氧化、扩张血管、抑制血小板聚集等作用;银杏内酯类主要含有银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C、银杏内酯 M、银杏内酯 J 以及白果内酯等化合物,对脑缺血、再灌注后脑组织具有保护作用。现代研究表明银杏叶提取物具有防治心血管病、抗老防衰、改善循环、抗血小板聚集、保护神经系统、保护皮肤、抗癌、抗菌、抗氧化和清除自由基、抗过敏和提高自身免疫力等作用,对心血管系统疾病、神经系统疾病、呼吸系统疾病以及辅助治疗肿瘤治疗效果明确。银杏叶提取物含有的黄酮类是最佳的天然抗氧化剂之一,能够起到清除自由基、提高超氧化物歧化酶的活性,保护

细胞膜,调节器官组织的功能。但是国内生产的银杏叶提取物,由于工艺技术方面的原因,水溶性问题始终没有得到很好解决、溶出速度慢、生物利用度低,影响了药效的发挥。在经济价值、应用面上和人体吸收上均不如银杏叶滴丸,银杏叶滴丸具有起效迅速^[3],提高生物利用度的特点,是开发难溶性药物的理想剂型。虽有银杏叶滴丸制备的文献报道,但滴丸丸重差异大,为减小丸重差异率,本研究采用正交试验设计方法优选了银杏叶滴丸的成型工艺。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 DWJ-2000D-2T 滴丸机(烟台百药泰机械制造有限公司);SY-3D 四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);MS205DU 型梅特勒-托利多电子天平(梅特勒-托利多有限公司,精度:0.01 mg);Agilent1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司,配备二极管阵列检测器,网络版色谱工作站)。银杏叶提取物(江苏贝斯康药业有限公司);聚乙二醇(辽宁奥克医药辅料股份有限公司);二甲硅油(成都华邑药用辅料制造有限责任公司);液体石蜡(吉林市吉化江城油脂化工有限责任公司);Poloxamer 188(南通辰润化工有限公司);乙腈、甲醇、磷酸(色谱纯,霍尼韦尔公司)。

1.2 方法

1.2.1 基质考察方法 采用 Poloxamer 188 为助溶剂,对比考察不同滴丸基质^[4](聚乙二醇 1500、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000)对银杏叶提取物滴丸成型的影响。

1.2.2 冷凝液和温度考察方法 以滴丸圆整度、外观为指标^[4],对比考察滴丸在不同冷凝液(液体石蜡、

基金项目:浙江省食品药品监督管理局与产业发展研究会科研课题(编号:ZYH20180104)

作者简介:胡诗钦(1964.5-),男,湖北恩施人,本科,工程师,主要从事药物制剂生产管理及工艺优化研究工作

二甲基硅油、植物油)中的冷凝效果。

1.2.3 滴丸成型工艺优化方法 选取滴头直径为 7.7 mm,以滴速 A[低速(20 滴/min)、中速(30 滴/min)、高速(40 滴/min)]、药液高度 B(80 mm、120 mm、160 mm)、药液温度 C(80℃、85℃、90℃)为考察因素,以滴丸剂的丸重差异为考察指标^[9],采用正交试验方法,优选银杏叶滴丸最佳成型工艺。

2 结果

2.1 基质考察结果 试验中发现,采用聚乙二醇 1500 单独作为基质时,丸形较好但是硬度差,手捏变形;采用聚乙二醇 4000 单独作为基质时,滴制不易成形;采用聚乙二醇 6000 单独作为基质时,熔融基质不分散、不流动;采用聚乙二醇 4000 与聚乙二醇 1500 以 3:4 比例共同作为基质使用时,所得丸型圆整,硬度适中。故将滴丸基质确定为聚乙二醇 4000、聚乙二醇 1500,助溶剂为 Poloxamer 188。

2.2 冷凝液和温度考察结果 试验结果显示,液体石蜡所得滴丸不易成形,植物油所得滴丸拖尾严重,故将冷凝液选为二甲基硅油。根据预试验,冷凝剂温度控制在 10~15℃时滴丸成型较圆整。

2.3 滴丸成型工艺优选结果 正交试验结果见表 1、表 2,结果表明各因素对丸重差异的影响的顺序是 A>B>C,因素 A(滴速)和因素 B(药液高度)影响显著,药液温度对丸重差异影响最小,但有一定影响。从 K 值看最佳组合为 A₂B₃C₁,故最终确定滴速为 30 滴/min,药液高度为 160 mm,药液温度为 80℃。

表 1 正交实验方案及结果

实验号	A	B	C	D	丸重差异(%)
1	1	1	1	1	9.31
2	1	2	2	2	8.92
3	1	3	3	3	7.54
4	2	1	2	3	7.33
5	2	2	3	1	5.03
6	2	3	1	2	3.34
7	3	1	3	2	7.72
8	3	2	1	3	6.84
9	3	3	2	1	3.81
K ₁	8.590	8.120	6.497	6.050	/
K ₂	5.233	6.930	6.687	6.660	/
K ₃	6.123	4.897	6.763	7.237	/
R	3.357	3.233	0.266	1.187	/

表 2 银杏叶滴丸滴制正交实验方案及合格率方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	显著性
A	18.144	2	1.592	10.900	显著
B	15.940	2	1.398	10.900	显著
C	0.113	2	0.010	10.900	不显著
D	34.20	6	/	/	/

2.4 工艺验证试验 根据优化的工艺参数,制备 3 批滴丸,投料量为 1000 g(处方为银杏叶提取物 250 g,聚乙二醇 1500 为 400 g,聚乙二醇 4000 为 300 g,Poloxamer188 为 50 g),水浴熔融后经筛网入料桶,搅拌 20 min 后自然滴制,滴速为 30 滴/min,药液温度 80℃,药液高度为 160 mm,滴头直径 7.7 mm,以总黄酮醇苷含量、丸重差异及外观为评价指标,验证优化后工艺的可行性。结果 3 个批次总黄酮醇苷含量为别为 4.28、4.33、4.29 mg/丸,符合质量标准要求;丸重差异分别为 3.43%、3.52%和 3.28%,丸重差异小;滴丸硬度合适,圆整度良好,外观丸形色泽均匀、明亮。

3 讨论

3.1 影响滴丸成型工艺的因素分析 对于影响滴丸圆整度的因素,药物基质比、药料温度、滴速、滴距等因素至关重要,同时冷凝剂的黏度亦是影响滴丸成型的关键因素^[6,7]。试验中发现,液体石蜡由于黏度低,使滴丸下降过快,不易收缩成形,故换用黏度较大的二甲基硅油。经考察,将温度控制在 10~15℃,滴距固定在 160 mm,银杏叶滴丸在下降成型过程中利于收缩,圆整度较好。

3.2 助溶剂用量的确定 助溶剂用量是影响丸剂成型效果的重要因素,在实验过程中,通过不断摸索,最终确定采用 Poloxamer 188 为助溶剂,用量为处方量的 5%。

总之,本文通过对银杏叶滴丸所用基质、冷凝液和温度的单因素考察,确定了最佳的基质及基质比例,选取了最佳的冷凝液和冷凝剂温度,通过正交试验法优化了滴丸的成型工艺,方法操作便捷,经 3 个批次的工艺验证,优化后工艺滴丸质量稳定,丸重差异小,外观色泽均匀,圆整度好。

参考文献:

- [1]国家药典委员会.中华人民共和国药典(2015 年版一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:316-317,416-417.
- [2]唐勇,江立生,刘晓东,等.银杏叶滴丸对老年冠状动脉硬化心脏病患者血小板聚集性及心脏功能的影响[J].血栓与止血学,2017,23(6):942-944.
- [3]周红霞,于养生.银杏叶滴丸联合非洛地平治疗冠心病心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(5):1047-1051.
- [4]刘刚.老年急性冠脉综合征应用银杏叶滴丸联合低分子肝素钙治疗的疗效及对患者心脏功能的影响[J].当代医学,2017,23(27):139-140.
- [5]刘璐.舒血宁注射液质量及化学成分研究[D].北京中医药大学,2015.
- [6]吴玲.淫羊藿素-泊洛沙姆 188 固体分散体的制备及溶出度研究[J].中国药房,2015,26(19):2702-2704.
- [7]李慧云.解毒通络片和滴丸的制备工艺及溶出度对比研究[D].北京中医药大学,2014.

收稿日期:2019-07-31;修回日期:2019-08-20

编辑/成森