

郑氏大力丸制备工艺及质量标准研究

巨少华^{1,2,3}, 谭友莉^{1,2,3}, 杨溢东^{1,3}, 程真真^{1,3}, 肖 锋^{1,3}, 王明建^{1,2,3}

(1. 成都体育学院附属体育医院, 四川 成都, 610041;

2. 郑怀贤骨伤研究所, 四川 成都, 610041;

3. 成都体育学院, 四川 成都, 610041)

[摘要] 目的: 研究郑氏大力丸的制备工艺和质量标准中药物的薄层鉴别方法。方法: 从丸剂自动化生产角度考察郑氏大力丸生产工艺的可行性, 并建立熟地黄和人参专属性强、简便的薄层鉴别方法。结果: 郑氏大力丸的生产工艺为: 在出条口直径5mm, 推料速度与切丸速度500r/min的条件下, 以纯化水为粘合剂制成含水量28.6%的软材后进行制丸; 郑氏大力丸中熟地黄、人参薄层鉴别方法重现性良好。结论: 郑氏大力丸制备工艺合理、质量标准良好, 可以应用于生产。

[关键词] 郑氏大力丸; 制备工艺; 质量标准

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.080

Preparation process and quality standard of Zheng's Dali pills

JU Shao-hua^{1,2,3}, TAN You-li^{1,2,3}, YANG Yi-dong^{1,3},

CHENG Zhen-zhen^{1,3}, XIAO Feng^{1,3}, WANG Ming-jian^{1,2,3}

(1. Sport Hospital Affiliated to Chengdu Sport University, Chengdu 610041, Sichuan, China;

2. Zheng Huaixian Bone Injury Institute, Chengdu 610041, Sichuan, China;

3. Chengdu Sport University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

Abstract: Objective: To investigate the preparation process for Zheng's Dali pills and thin-layer chromatography (TLC) for the identification of traditional Chinese medicines in quality standard. Methods: The feasibility of the preparation process for Zheng's Dali pills was investigated from the perspective of automatic production of pills, and a highly specific and convenient TLC method for the identification of prepared Radix Rehmanniae and Panax ginseng was established. Results: The preparation process for Zheng's Dali pills was as follows: with an outlet diameter of 5 mm and a speed of pushing and cutting of 500r/min, soft material with a water content of 28.6% was made with purified water as an adhesive and then processed into pills. The TLC method for the identification of prepared Radix Rehmanniae and Panax ginseng has good repeatability. Conclusion: The preparation process for Zheng's Dali pills is reasonable and has good quality standards, and therefore, it can be used in production.

Key words: Zheng's Dali pill; preparation process; quality standard

郑氏大力丸为“武医宗师”郑怀贤教授的经验方, 由龟甲、黄柏、牛膝、杜仲、天门冬、麦门冬、五味子、熟地黄等12味中药配伍组成, 具有补气血、强心肾、提神的功效, 用于治疗精神衰弱、食欲不振、骨劳、骨痿、气血虚弱、遗精等。为了保证药品质量及日益扩大的临床需求, 成都体育学院附属体育医院在传统制剂工艺的基础上, 对郑氏大力丸进行现代自动化生产工艺的初步研究, 并建立相应的质量标准, 为后续丸剂的自动化生产提供一定的理论依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器 全自动制丸机(WK-80-5mm, 青州市精诚医药装备制造有限公司); 热风循环流烘箱(CT-C-0, 成都永泰制药化工机械厂); 万能粉碎机(B, 江阴市伟翔机械制造有限公司); 高效漩渦振动筛(SXZ-350, 成都永泰制药化工机械厂); 水分快速测定仪(SH10A, 上海恒平科学仪器有限公司); 电子天平(FA1004N, 上海精密科学仪器有限公司); 智能崩解仪(ZB-2, 天大天发科技有限公司)。

基金项目: 成都体育学院年度项目(编号: 16YJ01)

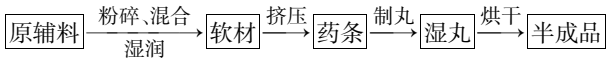
第一作者: 巨少华, 男, 中药师, 研究方向: 中药制剂工艺与药理学研究

通讯作者: 王明建, 男, 副主任药师, 研究方向: 药事管理与制剂研究, E-mail: wmj215@126.com

1.2 试药 薄层层析硅胶 G(0140316,青岛海洋化工有限公司分厂);毛蕊花糖苷对照品、人参对照药材、人参皂苷 Rb1 对照品、人参皂苷 Re 对照品、人参皂苷 Rf 对照品及人参皂苷 Rg1 对照品,均购自中国药品生物制品检定所。龟甲、黄柏、牛膝、杜仲、天门冬、麦门冬、五味子、熟地黄等 12 味中药饮片均购于四川省中药材饮片公司;淀粉为食用淀粉。

2 方法与结果

2.1 方法 该全自动中药制丸机采用挤压式制丸,工艺流程如下:



2.1.1 粘合剂的选择 取 80 目的药粉 4 份,每份 500g,分别以纯化水、10% 淀粉、20% 淀粉和 30% 淀粉为粘合剂,充分搅拌后制成软材,在推料速度为 $V=500\text{r/min}$ 的条件下考察生产过程中药条的性状。结果表明纯化水、10% 淀粉、20% 淀粉和 30% 淀粉作为粘合剂时,药条韧性均表现良好。但考虑到淀粉加入量过大会影响丸剂的溶散时限,且全粉末入药每天服药剂量过大等因素,最终选用纯化水制软材。(见表 1)

表 1 不同粘合剂对药条韧性的影响

粘合剂	药条变化情况
纯化水	药条韧性良好,1.5min 后陆续断开
10% 淀粉	药条韧性良好,2.0min 后陆续断开
20% 淀粉	药条韧性良好,2.5min 后陆续断开
30% 淀粉	药条韧性良好,3.0min 后陆续断开

2.1.2 制丸参数的选择 取 80 目的药粉 4 份,每份 5kg,加入适量纯化水制软材,分别以推料和切丸速度 300r/min、400r/min、500r/min 和 600r/min 进行生产试验,考察生产过程是否连贯及生产能力。结果表明 400r/min、500r/min 和 600r/min 时生产连贯性较好,600r/min 时试验生产能力最大。考虑到后续工序生产情况,最终采用推料和切丸速度 500r/min。(见表 2)

表 2 不同制丸参数对生产过程的影响

速度(r/min)	生产能力(kg/h)	生产状况
300	-	生产不连贯,药条易拉断
400	12.8	生产连贯
500	16.0	生产连贯
600	19.2	生产连贯

注:因速度为 300r/min 时生产不连贯,“-”表示生产能力不作计量。

2.1.3 软材含水量的选择 取 80 目的药粉 4 份,每份 5kg,分别加入纯化水 1、1.5、2、2.5kg,充分搅拌。4 份药材的含水量分别约为 16.7%、23.1%、28.6%、33.3%。将 4 份软材投入丸剂生产线,以推料和切丸速度 500r/min 的条件进行

试验,考察制丸情况。结果表明加入 2kg 纯化水,含水量为 28.6% 试验效果较好。(见表 3)。

表 3 不同含水量软材对制丸工艺的影响

纯化水量(kg)	含水量(%)	湿丸性状
1	16.7	两端有孔隙,有碎丸
1.5	23.1	表面光滑,两端偶有孔隙,有碎丸
2	28.6	表面光滑,丸粒圆整均匀
2.5	33.3	表面光滑,丸粒圆整但易粘连

2.1.4 郑氏大力丸制备工艺 根据上述试验结果,设计郑氏大力丸制备工艺为:取 80 目中药原料药细粉,加入 28.6% 纯化水制软材,以出条口直径 5mm,在推料速度与切丸速度 500r/min 的条件下进行制丸,在 60℃ 干燥 1h,50℃ 干燥 5h。

2.2 质量标准

2.2.1 薄层鉴别方法 (1)熟地黄的鉴别。取本品 2g,研细,加 80% 甲醇 100mL,超声处理 30min,滤过,滤液蒸干,残渣加水 10mL 使溶解,用水饱和正丁醇振荡 4 次,每次 20mL,合并正丁醇液,蒸干,残渣加甲醇 4mL 使溶解,作为供试品溶液。另取毛蕊花糖苷对照品,加甲醇制成每 1mL 含 1mg 的溶液,作为对照品溶液照薄层色谱法(通则 0502)试验,吸取供试品溶液 5 μ L、对照品溶液 2 μ L,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以乙酸乙酯-甲醇-甲酸(16:0.5:2)为展开剂,展开,取出,晾干,用 0.1% 的 2,2-二苯基-1-苦肟基无水乙醇溶液浸渍,晾干。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同的颜色斑点。而阴性液色谱则无相应的斑点,说明阴性无干扰。(2)人参的鉴别。取本品 1g,研细,加三氯甲烷 40mL,加热回流 1h,弃去三氯甲烷液,药渣挥干溶剂,加水 0.5mL 搅拌湿润,加水饱和正丁醇 10mL,超声处理 30min,吸取上清液加 3 倍量氨试液,摇匀,放置分层,取上层液蒸干,残渣加甲醇 1mL 使溶解,作为供试品溶液。另取人参对照药材 1g,同法制成对照药材溶液。再取人参皂苷 Rb1 对照品,人参皂苷 Re 对照品、人参皂苷 Rf 对照品及人参皂苷 Rg1 对照品,加甲醇制成每 1mL 各含 2mg 的混合溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(通则 0502)试验,吸取上述 3 种溶液各 1~2 μ L,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以三氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-水(15:40:22:10)10℃ 以下放置的下层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 10% 硫酸乙醇溶液,在 105℃ 加热至斑点显色清晰,分别置日光和紫外光灯(365nm)下检视。供试品色谱中,在与对照药材色谱和对照品色谱相应位置上,分别显相同颜色的斑点。而阴性液色谱则无相应的斑点,说明阴性无干扰。

2.2.2 半成品检查项 按照“2.1.4”项下制备工艺生产 3 批郑氏大力丸,批号分别为 170502、170516 和 170609。检查郑氏大力丸半成品的直径、水分含量、溶散时限和丸重。

结果见表4。

表4 3批郑氏大力丸直径、水分含量、溶散时限和丸重($\bar{x} \pm s$)

批号	数量(粒)	丸粒直径(mm)	水分含量(%)	溶散时限(min)	丸重(g)
170502	40	4.95±0.06	6.44±0.11	12±0.2	0.0752±0.005
170516	40	4.96±0.05	6.39±0.15	14±0.3	0.0761±0.003
170609	40	4.95±0.05	6.41±0.09	12±0.2	0.0756±0.002

3 讨 论

“未病先防,即病防变”的中医治未病思想十分符合骨质疏松等症以预防为主、防治结合的要求^[1]。郑氏大力丸为郑怀贤骨伤理论指导下形成的方剂,作为有独特疗效的经验方已在临床使用多年,治疗肝肾两虚、气血(气阴)两损所致的骨质疏松及兼症效果显著。本课题组在原有组方的基础上对郑氏“大力丸”进行现代制剂工艺研究,使之形成丸剂,更加便于患者服用且疗效显著,有利于改善病情。

在制剂工艺过程中,课题组发现使用纯化水、10%淀粉、20%淀粉和30%淀粉作为粘合剂时,药条韧性均表现良好,但最终选用纯化水直接制作软材,其原因是郑氏大力丸组方中富含熟地黄、天冬、麦冬、五味子等滋腻性中药材,又考虑到添加淀粉会增加崩解时限,且辅料会导致服药量增大。相比于传统手工泛丸^[2-3],自动化生产具有以下优点:操作简便、生产效率高、质量与药物疗效稳定等。本次试验在生产工艺的基础上建立了君药熟地黄^[4-5],贵重药材人

参^[5-6]专属性强、简便的薄层鉴别方法,结果表明薄层斑点分离度好,阴性无干扰,可作为质量标准项下的鉴别方法。

郑氏大力丸的生产以出条口直径5mm,在推料速度与切丸速度500r/min的条件下,以纯化水为粘合剂制成含水量28.6%的软材后进行制丸。本次试验仅是在现有仪器设备的条件下对郑氏大力丸的制剂工艺及质量标准进行的初步研究,可为后续郑氏大力丸的研发及生产提供了一定的理论依据。

参考文献

- [1] 王少君,李艳,刘红,等. 中医理论对骨质疏松症发病机制的认识[J]. 世界中医药,2013(9):1044-1048.
- [2] 于开彬. 手工水泛丸中存在的问题及对策[J]. 长春中医药大学学报,2010,26(6):963.
- [3] 朱兴贵,李敏,张郑华,等. 泛制法在医院浓缩丸制备中的运用经验[J]. 海峡药学,2015(1):9-10.
- [4] 王林,王婷媛,邱远金,等. 清肺扶正丸的质量标准研究[J]. 西北药学杂志,2017,32(3):294-298.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:125-126,8-9.
- [6] 雷明明,刘恬佳,李长惠,等. 人参益智片质量标准研究[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(4):706-707.

(收稿日期:2017-09-01)

(上接第129页)体验^[6]。硕士研究生阶段是一个由原来的接收性学习为主,过渡到以自我管理、自主思考、自主探索为主的自主学习阶段。尤其对于《内经》等经典著作的学习,需要融入到以后的漫长的临床实践中,更是一个自主学习的过程。

在教学上,教师要多培养学生的自学能力,强化自主学习意识,为学生提供自主学习资料,鼓励学生在自学过程中提出问题,自主解决问题,激发学生的学习主动性,提高其主动学习的意识,适当增加学生自主学习的环节和任务,充分调动学生自主学习的热情与动力。

学生的自主学习能力不会自发形成,需要通过教师的指导和帮助才能日渐完善。网络平台的建立和开放为学生自主学习创造了条件。因此,多激励学生进行网络上的交流与互助是有必要的。例如教师可指导学生通过网络探索,发现新知识的乐趣,引导学生在线观看名医名家对于中医经典的讲解,观看著名专家的学术讲座,可更直观的感知他们渊博的学识,独特的诊疗思路与卓越的临床技

能,从而形成自我学习的动机^[7]。改革评价方式,减少终结性性评价,大力推行形成性评价,关注学生学习的每个阶段,并及时跟进和指导。

参考文献

- [1] 张登本. 中医思维方法是开启中医殿堂大门的金钥匙——读《中医思维方法》一书有感[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(1):3-5.
- [2] 唐雪梅. 对本科阶段《内经》教学的思考[J]. 南京中医药大学学报:社会科学版,2006,7(4):248.
- [3] 王淑玲.《黄帝内经》教学方法初探[J]. 中国中医药现代远程教育,2009,7(10):98.
- [4] 向萍. 关于研究生创新教育的几点思考[J]. 学位与研究生教育,2006(1):18-21.
- [5] 陈子杰,贺娟,翟双庆. 有关《内经》教学的几点思考[J]. 辽宁中医药大学学报,2014(2):137-139.
- [6] 文立伟. 浅谈研究生自学能力的培养[J]. 课程教育研究,2013(28):189.
- [7] 田永衍,梁永林,成映霞,等. 基于建构主义理论的内经课程综合教学改革与实践[J]. 甘肃中医药大学学报,2016(4):104-106.

(收稿日期:2017-08-14)