

灵芝浓缩丸制备工艺研究*

叶辉岩¹, 马进原², 毛景华³, 出玮婧², 朱 铨^{2△}

(1. 厦门大学附属第一医院, 福建 厦门 361003; 2. 厦门大学药学院, 福建 厦门 361005; 3. 武夷山元生泰生物科技有限公司, 福建 武夷山 354300)

摘要:目的 建立灵芝浓缩丸的处方、制备方法。方法 采用塑制法制备灵芝浓缩丸。以成丸的情况、丸粒性状、烘干时间、丸粒质量、崩解时限及水分含量为指标确定处方工艺, 并根据药典相关要求进行检测。结果 破壁孢子粉与灵芝流浸膏用量比例为1:2, 在60℃环境下烘干5h后打光, 置60℃下干燥1h, 制得的灵芝浓缩丸成丸性好, 表面光洁, 水分含量、崩解时限均符合药典要求。结论 塑制法制备灵芝浓缩丸工艺简单, 适合于工业化生产。

关键词: 灵芝; 三萜; 多糖; 浓缩丸; 塑制法

中图分类号: R286.0; TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-4931(2018)03-0012-03

Study on Preparation Process of Linzhinongsuo Pills

Ye Huiyan¹, Ma Jinyuan², Mao Jinghua³, Chu Weijing², Zhu Xuan²

(1. The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian, China 361003; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen, Fujian, China 361005; 3. Wuyishan Yuanshengtai Biological Technology Co., Ltd., Wuyishan, Fujian, China 354300)

Abstract: Objective To establish the prescription and preparation method of Linzhinongsuo Pills. **Methods** The Linzhinongsuo Pills were prepared by plastic molded method. The preparation process of the pills was determined by the indexes such as the ease of making pills, properties of pills, drying time, quality of pills, disintegration time limited and moisture content, and the pills were tested according to the requirements of *Chinese Pharmacopoeia*. **Results** The ratio of germination-activating sporoderm-broken ganoderma spores(GSGS) and flow extract of *Ganoderma lucidum*(or *Ganodelma sinense*) was 1:2, and the pills were polished after drying 5 h at 60℃ in drying oven, and then the pills were dried for 1 h at 60℃. The prepared Linzhinongsuo Pills had good pellets and smooth surface, the water content and disintegration time limited were in accordance with the requirements of *Chinese Pharmacopoeia*. **Conclusion** The preparation process of Linzhinongsuo Pills by plastic molded method was simple, which is suitable for industrial production.

Key words: *Ganoderma lucidum*(or *Ganodelma sinense*); triterpenoid; polysaccharide; condensed pill; plastic molded method

灵芝是担子菌纲多孔菌科(Polyporaceae)灵芝属(*Ganodelma*)真菌赤芝 *Ganodelma lucidum*(Leyss. exFr.) karst 和紫芝 *Ganodelma sinense* zhao, xu et zhang 的干燥子实体。赤芝, 苦、平、无毒, 主治胸中结、益心气、补中、增智慧、不忘; 紫芝, 甘、温、无毒, 好颜色、治虚劳、治痔^[1]。现代药理研究发现, 灵芝具有调节人体神经系统、免疫系统、呼吸系统机能, 抗炎抑菌^[2], 调血脂^[3]、血糖^[4], 调理肝脏各项机能^[5], 抑制癌症发展^[6-7]等作用。灵芝所含化学成分复杂, 以多糖类、三萜类为主要药效成分^[8]。市面上的灵芝制剂多以简单的口服复方制剂或药材粉末胶囊为主, 往往灵芝子实体中药效成分的含量有限, 造成患者需要服用大量的药物才能达到预期效果, 大大降低了患者用药的顺应性, 既无法得到突出的药效, 也因为药物的生物利用度低造成此味贵重药材的浪费。浓缩丸是在水丸基础上改进而成的现代剂型, 系指药材或

部分药材提取清膏或浸膏, 与处方中其余药材细粉或适宜的赋形剂制成的丸剂^[9]。其在继承了水丸优点的同时, 也克服了水丸服用量大的缺点^[10], 具有体积小、容易服用、适合机械化生产、不需要另加辅料等优点。本试验中通过对其处方、制备条件及质量标准的研究, 制备得质量稳定的灵芝浓缩丸。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

AL104 型精密分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); H-1650 型台式高速离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司); DHG-9023A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); KQ-250E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); ZBS-6G 型智能崩解仪(上海优普科学仪器有限公司); BY300A 型小型包装机(上海黄海药检仪器有限公司)。

*基金项目: 福建省科技计划社会发展引导性(重点)项目[2014Y0074]。

第一作者: 叶辉岩(1973-), 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为医院药学(电话)0592-6248001(电子信箱)xmyy6232@sina.com。

△通信作者: 朱铨(1970-), 博士研究生, 教授, 研究方向药物制剂(电话)0592-2881181(电子信箱)zhuxuan@xmu.edu.cn。

1.2 试药

破壁灵芝孢子粉, 灵芝子实体提取物流浸膏, 均由武夷山元生泰生物科技有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 制备工艺考察

2.1.1 制备工艺

采用塑制法制备灵芝浓缩丸^[11]。将破壁灵芝孢子粉与灵芝子实体提取物^[12]按一定比例混匀制软材。按照一定丸剂质量要求(约为每粒0.1g)将软材分成相等质量的若干小份, 成丸。在一定温度下干燥一段时间并打光, 使所得药丸的崩解时限与水分含量符合2015年版《中国药典(一部)》的相关规定。

2.1.2 破壁灵芝孢子粉与灵芝流浸膏最佳配比选择

取破壁灵芝孢子粉与灵芝提取物流浸膏。按1:1, 5:9, 1:2, 7:16, 3:7, 2:5比例混匀, 制软材。软材的性状与丸粒的性状见表1。可见, 当药粉与流浸膏的用量比例为1:2时, 软材不黏器壁且容易成丸, 丸剂表面光滑, 无裂痕。故确定药粉与流浸膏的用量最佳比例为1:2。

表1 破壁灵芝孢子粉与提取物在不同用量比时
软材性状与成丸情况比较

用量比(g/g)	软材性状	成丸情况
1:1	太干而呈松散状	不能成丸
5:9	略显干燥, 不黏器壁	可以成丸, 丸粒表面易产生裂痕
1:2	略微黏手, 不黏器壁	容易成丸, 丸粒表面光滑无裂痕
7:16	太黏, 容易黏手、器壁	软材太黏不能成丸
3:7	太软, 容易黏手、器壁	不能成丸
2:5	太软, 黏附于器壁上	不能成丸

注: 法全部取下

2.1.3 干燥时间选择

按最佳比例(1:2)制备适量丸粒。将所得丸粒全部置恒温干燥仪中, 60℃干燥。随机选取20颗在干燥前精密称定质量, 后每隔1h测定所选取的20颗丸粒的总质量。于干燥3, 6, 9, 12h时取的丸粒适量, 根据《中国药典》规定方法测定溶散时间与水分含量。

丸粒质量考察: 每烘干1h便精密称定20颗丸粒的总质量, 并观察60℃下烘干时间与丸重之间的关系。结果见表2和图1。可见, 烘干的初期丸粒的总质量下降明显, 而当烘干至5h后丸重基本保持不变。

表2 干燥不同时间后丸剂质量测定结果

干燥时间(h)	丸剂质量(g)	干燥时间(h)	丸剂质量(g)
0	2.363 0	8	1.223 0
1	1.826 4	9	1.221 6
2	1.527 9	10	1.220 8
3	1.379 9	11	1.220 5
4	1.285 6	12	1.219 3
5	1.235 9	13	1.222 0
6	1.233 0	14	1.219 4
7	1.225 6	15	1.218 3

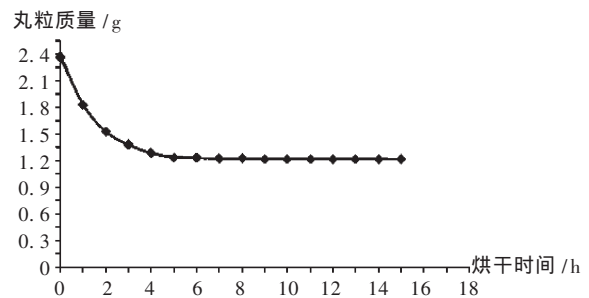


图1 灵芝浓缩丸丸粒质量与烘干时间的相关曲线

崩解时间考察: 分别取60℃温度下干燥3, 6, 9, 12h时的丸粒, 各1批, 每批6颗, 按照2010年版《中国药典(一部)》附录VIIA崩解时限检查法的规定, 置智能崩解仪中, 测定灵芝浓缩丸的崩解时间。结果见表3。可见, 丸粒的崩解时限与干燥时间之间并无明显的相关关系。干燥时间在3~12h范围内丸粒的崩解时限均符合药典规定(干燥2h)。

水分含量考察: 分别取烘干3, 6, 9, 12h时的丸粒, 各20粒, 粉碎至不存在直径大于3mm的颗粒后, 采用2010年版《中国药典(一部)》附录IXH水分测定法, 测定丸粒中所含的水分。干燥时间为3, 6, 9, 12h时, 丸粒中水分含量分别为7.667%, 6.285%, 6.273%, 6.395%。结果见图2。可见, 烘干6h后丸粒中的水分含量基本维持不变。制备软材时, 药粉与流浸膏用量为1:2时所得的软材软硬适中, 成丸容易, 且丸粒表面光滑无裂痕。结合实际生产中成本因素的影响及以上试验所得数据, 可确定丸剂的最佳烘干时间为5h。

2.1.4 打光工艺考察^[13-14]

按最佳比例(1:2)与最佳烘干时间(5h)制备丸粒。待丸粒室温冷却后, 称取约为10g的丸粒, 倒入小型包

表3 干燥不同时间后丸粒的崩解时限测定结果

烘干时间(h)	丸粒1	丸粒2	丸粒3	丸粒4	丸粒5	丸粒6
3h	40 min 33 s	92 min 21 s	2h内未崩解完全, 但残留物无硬心, 符合药典规定			
9h	42 min 30 s	44 min 32 s	66 min 30 s	89 min 29 s	112 min 42 s	丸剂在2h内未能崩解完全, 但无硬心存在, 符合药典规定
12h	36 min 33 s	38 min 9 s	40 min 56 s	43 min 43 s	118 min 24 s	

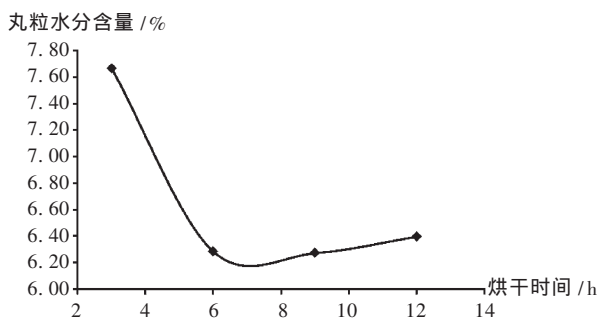


图2 灵芝浓缩丸水分含量与烘干时间的相关曲线图

衣锅中。启动包衣锅,调整速率至 40 r/min 后,将 95% 乙醇缓缓倒入包衣锅中,搅拌使丸粒表面润湿均匀。待丸粒表面不黏手时,加入 0.34% (加入丸粒的总质量) 的川蜡粉(100 目),吸附于丸粒表面,此时,包衣锅壁有少量余蜡;保持包衣锅以 40 r/min 运转 30 min 后,此时丸粒稍有光亮,表面无剩余蜡粉;再加入 0.1% (加入丸粒的总质量) 川蜡粉,保持包衣锅继续运转 30 min。所得丸粒置 60 ℃ 环境下干燥 1 h,即得。所得丸粒表面光亮,颜色均匀。

2.2 质量检查^[15]

2.2.1 崩解时限

取 6 粒丸粒,按照 2015 年版《中国药典(一部)》附录 VII A 崩解时限检查法,置智能崩解仪依法检测。结果丸粒崩解时间分别为 24 min, 47 min 20 s, 83 min 41 s, 93 min 55 s; 2 h 内溶出不完全,但无硬心,符合药典要求。

2.2.2 水分含量

取丸粒 2~5 g,粉碎,颗粒直径小于 3 mm,按 2015 年版《中国药典(二部)》附录 IX H 水分测定法测定丸粒中所含水分。结果丸粒的平均水分含量为 7.32%,符合药典规定(≤9%)。

3 讨论

由于小剂量制备(灵芝破壁孢子粉用量约 1 g)时水分挥发较快,与工业制造环境相差较大,而大剂量制备(灵芝破壁孢子粉用量约 10 g)时水分挥发较慢,故本试验中采用大剂量制备以确定最佳药粉与浸膏用量比例。若是工业自动制丸,采用 1:2 比例制丸。工业制丸速度较快,环境密闭,软材所含溶剂不容易挥发,可保持一定的湿度而不必担心软材过干导致制成丸粒易开裂。故工业自动制丸宜采用比例 1:2,药材不容易因为黏度太大而黏附于机械表面造成药材的损失,实际的最佳比例还需进一步试验证明。

随着烘干时间的延长,丸粒中水分含量下降明显,与丸重和干燥时间的相关关系试验结果相吻合。干燥 12 h 后的丸粒的水分含量上升,可能是因为干燥 9 h 后烘干对丸粒本身的水分含量影响很小,丸粒的水分含量

变化不大。但在测量水分含量的过程中可能因为种种原因导致丸粒吸湿,或是称量不准确,均可能导致最终测得的水分含量比干燥 9 h 时的水分含量高。

灵芝浓缩丸的最佳制备工艺为灵芝破壁孢子粉用量与灵芝流浸膏用量比例为 1:2;制成的湿丸置 60 ℃ 环境下干燥 5 h 后取出,室温环境下冷却。丸粒打光后,于 60 ℃ 环境下干燥 1 h。所得的浓缩丸外表美观且具有一定的硬度,各项标准均符合 2015 年版《中国药典(一部)》的相关要求。

参考文献:

- [1] 李时珍. 本草纲目(校点本下册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:1711-1712.
- [2] 刘华,唐琼. 中药灵芝药理作用研究[J]. 中国医药导报,2009,6(5):153-154.
- [3] Rubel R, Dalla Santa HS, Fernandes LC, et al. Hypolipidemic and antioxidant properties of Ganoderma lucidum (Leyss: Fr) Karst used as a dietary supplement[J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2011, 27(5): 1083-1089.
- [4] Li F, Zhang Y, Zhong Z. Antihyperglycemic Effect of Ganoderma Lucidum Polysaccharides on Streptozotocin-Induced Diabetic Mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2011, 12(9): 6135.
- [5] 李敏,仇雯倩,黄金华. 灵芝三萜对小鼠肝损伤的预防和保护作用研究[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(32): 3933-3934.
- [6] 魏晓霞,李鹏,许建华,等. 灵芝三萜组分 GLA 体内外抗肿瘤作用的研究[J]. 福建医科大学学报,2010,44(6): 417-420.
- [7] 黄艳娟,肖桂林. 灵芝三萜药理学作用研究进展[J]. 中医药导报,2008,14(9): 87-88.
- [8] 李晔,朱忠敏,姚渭溪,等. 灵芝三萜类化合物的研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(2): 165-171.
- [9] 肖绍玲,马燎原. 浓缩六味地黄丸制备工艺的优化[J]. 中成药,2009,31(2): 299-300.
- [10] 杜宏伟. 中药浓缩丸与水丸生产过程质量影响因素分析[J]. 中国药业,2011,20(22): 54-55.
- [11] 郭可锦. 养寿丹浓缩丸的制备工艺及质量标准的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2006.
- [12] 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,2015,27(1): 9-10.
- [13] 沈烈行,苏德民. 蜜丸“打光”的工艺探讨[J]. 中药材,1995,18(6): 283.
- [14] 朱志军,苏晓凯,陈耀升,等. 颐正活脉浓缩丸打光工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14): 47-49.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:附录 11-附录 13.

(收稿日期:2017-10-12;修回日期:2017-11-29)