

复方水飞蓟素-丹参素滴丸的制备工艺优选

祝冬青*

(江苏食品职业技术学院制药教研室,江苏淮安 223003)

[摘要] 目的:筛选固体分散体技术制备水飞蓟素-丹参素复方滴丸的最佳工艺条件。方法:采用聚乙二醇 4000,聚乙二醇 6000 和 Poloxamer 188 为固体分散体载体材料,熔融法制备复方水飞蓟素-丹参素滴丸。以丸重差异、圆整度、溶出度为指标,采用单因素试验考察滴速、冷却剂与冷却温度等因素对滴丸成型的影响;通过正交试验优选基质组成、药物与基质配比、药液温度、滴距等制备工艺条件。结果:最佳制备工艺条件为基质组成 PEG 4000-PEG 6000-Poloxamer 188 为 5:5:1,药物与基质配比 1:2,滴制时药液温度 90 ℃,滴距 5 cm,滴速 40 滴/min,二甲硅油为冷却剂,冷却温度(10~15) ℃。结论:优选的复方水飞蓟素-丹参素滴丸制备工艺合理可行,对主药有良好的增溶效果。

[关键词] 水飞蓟素;丹参素;滴丸;制备工艺;正交设计

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0061-03

Optimization of Preparation Technology for Compound Silymarin-Danshensu Dropping Pill

ZHU Dong-ying*

(Department of Pharmaceutical, Jiangsu Food Science College, Huai'an 223003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate optimal preparation technology of compound silymarin-Danshensu dropping pill by solid dispersion technology. **Method:** PEG 4000, PEG 6000 and Poloxamer 188 were used as carrier material of solid dispersion, compound silymarin-Danshensu dropping pill was prepared by fusion method. With weight difference of dropping pill, roundness and dissolution as indexes, orthogonal design was used to optimize composition of matrix, ratio of drug-matrix, temperature of drug liquid, dropping distance; Cooling agent, cooling temperature, dropping speed and other factors. **Result:** Optimal technology conditions were as follows: composition of matrix PEG 4000-PEG 6000-Poloxamer 188 as 5:5:1, ratio of drug-matrix 1:2, temperature of dropping drug liquid 90 ℃, dropping distance 5 cm, dripping rate was 40 drops·min⁻¹, dimethyl-silicone oil as cooling agent, cooling temperature 10-15 ℃. **Conclusion:** This optimized process of compound silymarin-Danshensu dropping pill was reasonable and feasible, it had good solubilization effect on main drugs.

[Key words] silymarin; Danshensu; dropping pill; preparation technology; orthogonal design

水飞蓟素是从水飞蓟种子的种皮中提取出来的有效成分,主要由水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭等黄酮木脂素类化合物组成,具有抗氧化、保护肝细胞膜、改善肝功能、抗肿瘤等药理活性,临床常用于急慢性肝炎、肝纤维化、肝硬变和代谢中毒性肝损伤的治疗^[1-3]。丹参素是从唇形科植物丹参的干燥根及根茎中提取的水溶性有效成分之一,具

有抑制血小板聚集、抗动脉粥样硬化、降血脂等药理作用^[4-6]。近年来,有临床研究报道^[7-9],采用水飞蓟素制剂配合丹参制剂,在治疗脂肪肝、肝纤维化、慢性肝炎、酒精性肝病等方面具有很好的协同作用,提示水飞蓟素-丹参素复方制剂具有存在的可能性。但水飞蓟素难溶于水,在普通制剂中溶出速度慢、吸收量低,影响了生物利用度和疗效^[10-11]。本研究采用固体分散技术将水飞蓟素-丹参素复方制成滴丸,以期提高水飞蓟素和丹参素的生物利用度,同时利用两药配伍的协同作用提高疗效。以丸重差异、圆整度、溶出度为指标,采用正交设计优化处方,为水

[收稿日期] 20120615(001)

[通讯作者] *祝冬青,硕士,讲师,从事生物制药教学和科研,
Tel:15061232001,E-mail:zizhudq@163.com

飞蓟素-丹参素复方制剂的研究提供试验依据。

1 材料

DWJ-2000S 型多功能滴丸实验机(烟台百药泰中药科技发展有限公司),RC-3 型智能溶出度测试仪(天津市新天光分析仪器技术有限公司),UV765 型紫外-可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司),FA2004 型电子天平(上海精密仪器仪表有限公司)。

水飞蓟素(江苏天士力帝益药业有限公司,含水飞蓟宾 80%,批号 200808001),丹参素提取物(西安鸿生生物技术有限公司,含水飞蓟素 20%,批号 20090502),水飞蓟素、丹参素钠等对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为 110856-200604,110855-200809),PEG 4000,PEG 6000(武汉鑫恒隆科技有限责任公司),Poloxamer 188(江苏省海安石油化工厂),大豆色拉油为市售,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 滴丸的制备 选择适合用熔融法制备滴丸的常用固体分散体基质,按一定比例准确称取后置烧杯中,水浴熔融,加入主药,搅拌使混匀,倒入滴丸机中,保温滴入冷却剂,固化成丸。收集滴丸,除去表面的冷却液,晾干,置干燥器内保存,备用。

2.2 溶出试验 取供试滴丸 6 份,每份 10 粒,以转篮法测定溶出度,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ 恒温水浴,溶出介质 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 900 mL,于 40 min 时取样 10 mL,立即用微孔滤膜过滤,滤液分成两等分,1 份在 288 nm 处以紫外分光光度法测定水飞蓟素的含量,以水飞蓟宾为对照;另 1 份在 280 nm 处以紫外分光光度法测定丹参素的含量,以丹参素钠为对照。溶出度测定方法的建立将另文报道。

2.3 处方因素的考察

2.3.1 基质的选择 根据主药性质,结合参考相关文献 [12-13],确定采用 PEG 4000,PEG 6000,Poloxamer 188 作为混合基质。预试验研究表明 PEG 4000 与 PEG 6000 在基质混合物中的最适合比例为 1:1,Poloxamer 188 在基质混合物中的含量通过正交设计考察确定。

2.3.2 药物与基质配比的初选 药物与基质配比的将影响滴丸的成形、质量稳定性、药效和生产成本。通过预试验确定药物与基质配比筛选范围为 1:10 ~ 1:1。

2.4 制备工艺因素的考察

2.4.1 冷却剂的选择 冷却剂的密度和黏度直接影响药液的沉降速度和滴丸的圆整度。预试验比较了大豆色拉油、液体石蜡和二甲基硅油对成丸的影响,结果表明以二甲基硅油为冷却剂,冷却温度 $10 \sim 15 \text{ }^\circ\text{C}$ 时,所得滴丸形状圆整,质地较硬,有光泽,有利于滴丸的成型。

2.4.2 滴头直径的选择 取不同直径和不同滴头壁厚滴头,分别滴制。结果证明,当滴头内径 3 mm,外径 4.5 mm 时,药物的包裹效果较好,滴丸圆整度好,大小均匀,丸重差异小。故选用该种规格的滴头进行试验。

2.4.3 滴速的确定 滴制速度以滴丸圆整、不互相黏连为宜。分别考察滴速 20,30,40,50,60 滴/min 的滴速对滴丸成形和丸重的影响,结果发现当滴速 $> 50 \text{ 滴/min}$ 时,容易出现液滴黏连融合,滴丸外观圆整度下降;滴速过慢,则容易使丸重差异较大。选择 40 滴/min 时,滴丸成形效果较为理想。

2.5 正交试验优选 根据预试验,确定对基质混合物中各组分配比、药物与基质配比、药液温度、滴距 4 个因素进行考察,每个因素 3 个水平,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选滴丸的制备工艺。因素水平见表 1。以丸重差异、圆整度、溶出度的综合评分为指标,对制得的滴丸进行综合评价,进行制备工艺条件优选。正交试验结果见表 2。方差分析见表 3。

$$\text{综合评分} = \frac{\text{最小丸重标准偏差}}{\text{各丸重标准偏差}} \times 100 \times 0.3 + \frac{\text{最小丸径标准偏差}}{\text{各丸径标准偏差}} \times 100 \times 0.3 + \frac{\text{各组溶出度}}{\text{最大溶出度}} \times 100 \times 0.4$$

以各指标的最佳测定值定为 100 分。

表 1 水飞蓟素-丹参素复方滴丸制备工艺优选正交试验因素水平

水平	A PEG 4000- PEG 6000- Poloxamer 188	B 药物- 基质	C 药液 温度/ $^\circ\text{C}$	D 滴距 /cm
1	1:1:1	1:1	70	5
2	5:5:1	1:2	80	10
3	10:10:1	1:3	90	15

由极差结果可知,各因素对滴丸质量的影响大小顺序为 $A > D > C > B$;以极值最小的 B 因素为误差项进行方差分析,结果 A, C, D 3 个因素对制得滴丸质量的综合评分均无显著影响。原因可能是滴丸质量确实主要受 4 个因素综合作用的影响,单因素影响不显著;或由于试验误差较大,且误差自由度

表2 水飞蓟素-丹参素复方滴丸制备工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	丸重差异 /%	圆整度/%	溶出度 /%	综合 评分
1	1	1	1	1	1.18×10^{-3}	6.04×10^{-2}	85.4	85
2	1	2	2	2	1.05×10^{-3}	6.75×10^{-2}	78.2	82
3	1	3	3	3	1.21×10^{-3}	7.52×10^{-2}	88.7	81
4	2	1	2	3	1.03×10^{-3}	6.88×10^{-2}	80.6	83
5	2	2	3	1	0.87×10^{-3}	5.25×10^{-2}	92.5	100
6	2	3	1	2	1.12×10^{-3}	6.53×10^{-2}	71.8	78
7	3	1	3	2	1.31×10^{-3}	7.13×10^{-2}	68.4	72
8	3	2	1	3	1.27×10^{-3}	7.07×10^{-2}	65.6	71
9	3	3	2	1	1.39×10^{-3}	5.78×10^{-2}	72.3	77
K_1	248	240	234	262				
K_2	261	253	242	232				
K_3	220	236	253	235				
R	41	17	19	30				

表3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	292.71	2	146.36	5.56	>0.05
B(误差)	52.66	2	26.33		
C	60.71	2	30.36	1.15	>0.05
D	182.05	2	91.02	3.46	>0.05

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

小,使检验的灵敏度较低,从而掩盖了考察因素的显著性。确定滴丸制备工艺为 $A_2B_2C_3D_1$, 即 PEG 4000-PEG 6000-Poloxamer 188 5:5:1, 药物-基质 1:2, 药液温度 90 °C, 滴距 5 cm。按优选的制备工艺制备 3 批复方水飞蓟素-丹参素滴丸, 测定其丸重差异、圆整度、溶出度指标分别为 $(0.82 \pm 0.07) \times 10^{-3}$, $(5.23 \pm 0.75) \times 10^{-2}$, $(95.2 \pm 1.17)\%$, 说明优化工艺稳定可行。

3 讨论

以固体分散体技术制备中药滴丸剂, 是一种具有发展前途的药物新剂型, 具有提高难溶性药物的生物利用度的突出优点, 近年来已有较大发展。本研究采用联合载体 PEG 4000, PEG 6000 和 Poloxamer 188 为载体材料, 制得具有良好增溶效果的水飞蓟素-丹参素复方滴丸。滴丸成型与基质组

成、主药性质、药液温度、冷却剂种类和冷却温度、滴制速度、滴距等多种因素有关, 本研究采用单因素试验和正交试验进行制备工艺及处方的优选, 选取 3 个评价指标来综合判断筛选的工艺条件, 使试验结果更加准确。应当指出, 开发水飞蓟素-丹参素复方滴丸对成型工艺影响因素还需要更深入细致的探讨, 体外溶出度与体内释放及疗效的一致性也有待进一步证实。

[参考文献]

- [1] 刘洪玲. 水飞蓟素的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2008, 17(7): 23.
- [2] 张永丽, 郑清婷, 张卫华, 等. 益肝灵分散片的质量标准研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 20.
- [3] 万华, 席宏丽, 陶迎红, 等. 水飞蓟宾葡甲胺片治疗非酒精性脂肪性肝炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 157.
- [4] 周立运, 朱晓新. 丹参及其化学成分药代动力学研究的进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(3): 66.
- [5] 豆利华. 丹参多酚酸盐治疗不稳定性心绞痛[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 205.
- [6] 张宁, 苏瑾, 金磊, 等. 丹参素心血管作用机制的研究概况[J]. 药学实践杂志, 2009, 27(6): 404.
- [7] 刘健, 丛文齐. 复方益肝灵加丹参注射液治疗慢性肝炎 63 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 1996, 6(3): 45.
- [8] 张其根. 水飞蓟素联合复方丹参注射液治疗酒精性肝病 30 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(1): 53.
- [9] 涂远航, 年磊, 尚斌. 水林佳联合复方丹参滴丸治疗脂肪肝和肝纤维化 22 例疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2006, 6(4): 241.
- [10] 严国兵, 白同春. 水飞蓟素在水中溶解度的测定及关联[J]. 苏州大学学报: 自然科学版, 2004, 20(2): 79.
- [11] 张婷婷, 徐文, 胡生亮, 等. 水飞蓟宾在不同介质中平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(20): 1569.
- [12] 汤秀珍, 侯世祥, 贺英菊, 等. 水飞蓟素增溶方法的比较研究[J]. 华西药学杂志, 2001, 16(3): 193.
- [13] 宗建成, 张彬. 通心舒滴丸成型工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2): 3.

[责任编辑 全燕]