

通滞苏润江滴丸成型工艺

薛桂蓬^{1*}, 邢建国¹, 冷英莉², 刘宣麟¹, 王云飞¹, 于宁¹

(1. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830004;

2. 新疆华康药业有限责任公司, 乌鲁木齐 830002)

[摘要] 目的: 确定通滞苏润江滴丸的最佳成型工艺。方法: 采用单因素及正交试验设计, 以滴丸的圆整度、硬度、溶散时限、丸重差异为评价指标, 优选滴丸成型的药液温度、冷却温度、滴头口径、滴速、滴距等工艺条件。结果: 确定最优滴丸成型工艺为药粉与 PEG4000 配比 1:1.5, 滴头内/外径 2.5/3.0 mm, 冷却剂为二甲基硅油, 冷却液温度 10 ℃, 药液温度 90 ℃, 滴速 40 滴/min, 滴距 6 cm。结论: 优选的通滞苏润江滴丸制备工艺稳定、可行。

[关键词] 通滞苏润江滴丸; 成型工艺; 聚乙二醇; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)19-0014-03

Moulding Process of Tongzhi Surunjiang Dropping Pills

XUE Gui-peng^{1*}, XING Jian-guo¹, LENG Ying-li², LIU Xuan-lin¹, WANG Yun-fei¹, YU Ning¹

(1. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China;

2. Xinjiang Hua-kang Pharmaceutical Co. Ltd., Urumqi 830002, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the optimum moulding process of Tongzhi Surunjiang dropping pills.

Method: Single experiment and orthogonal design were used to optimize temperature of drug liquid, temperature of cooling, internal and external diameter of emitter, dropping distance and dropping rate. Roundness, hardness, resolving time and pill weight difference were used as criteria. **Result:** The optimum moulding process was as follow: PEG4000-drug was 1.5:1, internal and external diameter of emitter were 2.5 mm and 3.0 mm, dimethyl silicone oil was coolant, temperature of cooling liquid was 10 ℃, temperature of drug liquid was 90 ℃, dropping rate was 40 drops·min⁻¹, dropping distance was 6 cm. **Conclusion:** This process is stable and feasible.

[Key words] Tongzhi Surunjiang dropping pills; moulding process; polyethylene glycol; orthogonal test

通滞苏润江滴丸由秋水仙、番泻叶、巴旦仁、西红花、司卡摩尼亚脂等 7 味药组成, 具有开通阻滞, 消肿止痛之功效; 用于治疗关节骨痛、风湿病、类风湿性关节炎、坐骨神经痛。为维药经典方, 最早被记载于维吾尔医籍《卡热巴丁卡地热》至今已有 600 多年历史。原方为胶囊剂, 方中主要有效成分秋水仙碱为难溶性药物, 生物利用度低, 现将其改成滴丸剂。滴丸剂具有生产周期短、溶出快、生物利用度高

等特点。试验采用单因素及正交试验设计对其成型工艺进行研究^[1-2]。

1 材料

DWJ-2000S 型自动滴丸机(烟台百药泰中药科技发展有限公司), LibrorAEG-200 型电子天平(北京永光明医疗器械厂), ZB-1C 型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂)。通滞苏润江提取物由新疆药物研究所自制(批号 070801), 聚乙二醇(PEG)4000, 6000(北京海淀会友精细化工有限公司), 液体石蜡(北京海淀会友精细化工有限公司), 二甲基硅油 100(天津大茂化学试剂厂)。

2 方法与结果

按处方比例称取药粉与基质(PEG4000 或 PEG

[收稿日期] 20110110(008)

[基金项目] 自治区科学研究和技术开发项目(200533302)

[通讯作者] * 薛桂蓬, 助理研究员, 从事中药新型给药系统与中药新药研究, Tel: 13999160606, 0991-2318172, E-mail: 667889116_xue@163.com

6000)适量,混匀,置于烧杯中水浴加热,并不断搅拌使熔融,然后将药液加入滴灌,保温 10 min。待冷凝温度、药液温度等达到要求时,进行滴制。用滤纸吸去丸表面的冷却液,即得通滞苏润江滴丸。

2.1 药粉粒度的考察^[3] 滴丸是将药物以微粒、微晶或分子状态等均匀分散在载体中,以增加难溶药物的溶解度和溶解速率。试验将药粉分别过 80, 100, 120, 150 目,然后与 PEG 4000 以 1:2 配比混合后滴制,以丸的表面光滑度为评价指标,考察药粉粒度。结果表明,粒度越细丸表面越光滑,当药粉粒度大于 100 目时丸表面基本无差异,从节约成本角度考虑,确定药粉粒度为 100 目。

2.2 药粉加入方式的考察 药粉的加入方式有 2 种,一种是药粉直接加入熔融的基质中,另一种是将药粉先和基质混匀(60 目)后再加热熔融,然后观察药液混合情况。前者容易出现被 PEG 包裹未分散的药粉粒,不但会造成堵塞滴头从而影响滴制速度,而且会使药液含量不均匀;后者则会避免以上情况发生。因此药粉加入方式采用药粉先和 PEG 4000 混匀(60 目)后再加热熔融较好。

2.3 基质种类及药物与基质配比的考察^[4] 方中秋水仙碱为难溶性药物,因此考虑选用聚乙二醇类水溶性基质。采用不同的基质与药粉配比(2:1),物料温度 90 ℃,滴口内/外径 2.5/3.0 mm,冷却液二甲基硅油 100,冷却液温度 10 ℃,滴速 40 滴/min,滴距 8 cm,以滴制情况、硬度、圆整度、溶散时限为评价指标,考察基质种类,结果见表 1。

表 1 基质种类考察

基质种类	滴制情况	硬度	圆整度	溶散时限 /min
PEG 4000	较易	硬	圆	7
PEG 4000: PEG 6000 (1:1)	难	较硬	略扁	11
PEG 6000	较难	较硬	扁	13

由试验结果可知,PEG 4000 物料的流动性要比用 PEG 6000 的流动性要好,滴制较为容易。因此基质种类选择 PEG 4000。在此基础上进一步对药粉与基质的配比进行筛选。结果见表 2。

由试验结果可见,当药液与基质配比为 1:1.5 和 1:2 时,均较易滴制,从减少服用量和节约成本的角度考虑,选用药液与基质配比为 1:1.5。

2.4 滴头内/外径的选择 采用不同内/外径的滴头,药粉:PEG4000 为 1:1.5,物料温度 90 ℃,滴速 40 滴/min,冷却剂二甲基硅油,冷却液温度为梯度

表 2 药物与基质配比的考察

药物与 PEG4000 配比	融合情况	稠度	滴制情况	溶散时限 /min
1:1	难	稠	难	20
1:1.2	一般	较稠	一般	16
1:1.5	较易	适中	较易	10
1:2	易	略稀	易	10
1:3	易	稀	易	6

冷却 10 ℃,滴距 8 cm。以圆整度、拖尾情况和平均丸重为评价指标,考察滴头内/外径。结果滴头口径对丸圆整度和丸重均有明显影响。口径越小,丸重越小,丸形也较圆整。综合考虑,选用滴头内/外径 2.5/3.0 mm,丸重为 35 mg。

2.5 冷却剂的选择 试验对液体石蜡、二甲基硅油 100、二甲基硅油 150 3 种冷却剂进行筛选,药粉与 PEG4000 配比 1:1.5,物料温度 90 ℃,滴口内/外径 2.5/3.0 mm,滴速 40 滴/min,滴距 8 cm,冷却液温度 10 ℃,以拖尾、黏连、硬度、圆整度为评价指标,考察冷却剂种类。由于液体石蜡较二甲基硅油粘度小,丸下沉速度过快,致使部分丸还未收缩完全即冷却成型,有时会使滴丸连结成团,所以选用二甲基硅油作为冷却剂;且二甲基硅油 100 即可满足滴制要求,因此确定二甲基硅油 100 为冷却剂。

2.6 冷却剂温度的选择 设定冷却液温度分别为 10, 13, 16 ℃,药粉与 PEG4000 的配比 1:1.5,物料温度 90 ℃,滴口内/外径 2.5/3.0 mm,冷却剂为二甲基硅油(100),滴速 40 滴/min,滴距 8 cm,以硬度、圆整度为评价指标。结果表明在一定范围内降低冷却剂的温度,有利于滴丸迅速散热凝固,使基质形成细小结晶,同时在较低的温度下,冷却剂的比重增大,黏滞度提高,滴丸下降速度减缓,有利于提高滴丸的圆整度。冷却液温度对硬度影响较大,但温度过高,会使丸冷却不充分,致使丸出来时略有点软。因此,确定冷却剂温度 10 ℃。

2.7 药液稳定性考察 高温下长时间保温使药液保持液体状态,是滴丸剂的基本特征,中药成份复杂,在高温下长期放置有效成分可能会有变化,故对药液在 90 ℃条件下 5 h 内的有效成份秋水仙碱进行含量测定^[5]。将药粉与 PEG4000 按 1:1.5 配比加热溶融混匀。将药液水浴 90 ℃保温放置,分别于 0, 1, 2, 3, 4, 5 h 取样滴制成丸,然后测定秋水仙碱含量并计算损失率。结果药液在 90 ℃保温下 5 h 内基本稳定,可以满足生产需要。

2.8 正交试验优选料液温度、滴速和滴距^[6] 通过上述试验确定了药粉:PEG4000 1:1.5,滴口内/外径 2.5/3.0 mm,冷却剂为二甲基硅油。在此基础上,对影响滴丸成型的料液温度、滴速和滴距 3 个因素安排正交试验,每个因素选取 3 个水平,以丸重变异系数(照《中国药典》2005 年版一部附录 I K 滴丸剂项下重量差异检查法检查)和外观质量(大小均匀,色泽一致,圆整。丸与丸之间不粘连,常温下不软化,满分为 10 分)为评价指标。优选最佳滴制条件。因素水平见表 3。

表 3 通滞苏润江滴丸因素水平

水平	A 料液温度/℃	B 滴速/滴·min ⁻¹	C 滴距/cm
1	85	40	6
2	90	50	8
3	95	60	10

按照表 3 所列的因素水平进行正交试验安排,选择 L₉(3⁴) 正交试验表,结果见表 4。方差分析结果见表 5,6。

表 4 通滞苏润江滴丸正交试验

No.	A	B	C	D	丸重变异系数 /% (n=20)	外观质量
1	1	1	1	1	4.32	6.0
2	1	2	2	2	4.14	6.0
3	1	3	3	3	4.67	7.0
4	2	1	2	3	3.02	8.5
5	2	2	3	1	3.01	9.5
6	2	3	1	2	3.13	9.0
7	3	1	3	2	3.36	7.0
8	3	2	1	3	3.28	7.5
9	3	3	2	1	3.23	7.0
K ₁₁	13.13	10.70	10.73	10.56		
K ₁₂	9.16	10.43	10.39	10.63		
K ₁₃	9.87	11.03	11.04	10.97		
R ₁	3.97	0.60	0.65	0.41		
K ₂₁	19.0	21.5	22.5	23.0		
K ₂₂	27.0	23.0	22.0	22.0		
K ₂₃	22.0	23.5	23.5	23.0		
R ₂	8.0	2.0	1.5	1.0		

表 5 丸重变异系数方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	2.988 0	2	1.494 0	93.182 9	<0.05
B	0.060 2	2	0.030 1	1.877 3	
C	0.070 5	2	0.035 2	2.197 5	
D(误差)	0.032 1	2	0.016 0		

由直观分析知,影响丸重变异系数效果的因素顺序为 A > C > B,以药液温度影响最大,由于丸重变异系数越小越好,故结果为 A₂B₂C₂。经方差分析知:药液温度对丸重变异系数有显著性影响,滴速和

表 6 外观质量方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	10.888 9	2	5.444 4	49	<0.05
B	0.722 2	2	0.361 1	3.25	
C	0.388 9	2	0.194 4	1.75	
D(误差)	0.222 2	2	0.111 1		

滴距无显著性差异,故选择 A₂B₁C₁;影响丸外观质量的因素顺序为 A > B > C,以药液温度影响最大,结果为 A₂B₃C₃。经方差分析知:药液温度对外观质量有显著性影响,滴速和滴距无显著性差异,故选择 A₂B₁C₁。确定最优滴丸成型工艺为药粉与 PEG4000 配比 1:1.5,滴口内/外径 2.5/3.0 mm,冷却剂二甲基硅油 100,冷却液温度 10℃,药液温度 90℃,滴速 40 滴/min,滴距 6 cm。

2.9 验证试验 按照优选出的工艺条件,进行验证试验,所得的滴丸圆整度好,溶散时限和丸重差异符合《中国药典》2005 年版 I 部附录 IK 滴丸剂项下规定。

3 讨论

滴丸的成型性和质量受滴速、滴距、药液及冷凝液温度等多种因素的影响,因此,优选滴丸制备工艺时,难于用某一个指标来衡量。本文正交试验时,采用可量化指标的丸重变异系数,以及对包括滴制圆整度、硬度、拖尾在内的外观质量来评定工艺的优劣,结果更可靠合理。

药物提取物入药方式及熔融方式对药物在基质中的分散程度影响较大,实验对其加入方法进行了考察,发现先将药粉与基质混匀再加热熔融,能够避免药液中有被 PEG 包裹未分散的药粉粒,这样就不会造成堵塞滴头而影响滴制速度,而且药液含量较均匀。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2005;附录 10.
- [2] 王和平,聂彦彦,王建明,等.复方血塞通滴丸成型工艺条件的优化[J].中国药师,2009,12(6):744.
- [3] 陈三宝.黄芩苷滴丸成型工艺研究[J].安徽医药,2008,12(5):395.
- [4] 苏瑾,于敏.逐瘀通脉滴丸的制备工艺研究[J].时珍国医国药,2009,20(2):376.
- [5] 袁理春,徐中志.丽江山慈姑秋水仙碱 HPLC 测定[J].西南农业学报,2007,20(1):120.
- [6] 贾献慧,刘汉清.蓟贞滴丸的制备及溶出度研究[J].时珍国医国药,2008,19(2):471.

[责任编辑 全燕]