

天舒滴丸成型工艺及体外溶出度

张爱丽^{1*}, 毕宇安^{2,3}

(1. 江苏联合职业技术学院连云港中医药分院, 江苏 连云港 222006; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001; 3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001)

[摘要] 目的: 优化天舒滴丸的制备成型工艺, 并建立体外溶出度的测定方法。方法: 以滴丸光滑圆整率、丸重差异、溶散时限为指标, 采用正交设计试验对影响因素进行考察; 以阿魏酸为溶出指标, 采用小杯法和高效液相色谱法进行溶出度测定。结果: 滴丸成型最佳工艺-药物基质 1:2, PEG6000-S40 3:1, 冷却剂管口温度 (25~30) °C, 滴速 60~65 d·min⁻¹; 滴丸在 10 min 内阿魏酸累积溶出率超过 85%, 15 min 内基本溶出完全。结论: 制备工艺合理, 对工业化生产有帮助, 所得滴丸溶出度好。

[关键词] 天舒滴丸; 制备工艺; 正交试验; 体外溶出度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0011-03

Molding Process and Dissolution *in vitro* of Tianshu Dripping Pills

ZHANG Ai-li^{1*}, BI Yu-an^{2,3}

(1. Jiangsu Union Technical Institute, Lianyungang Traditional Chinese Medicine Branch, Lianyungang 222006, China; 2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China; 3. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-teach for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology of Tianshu dropping pills and to establish determination method of its dissolution *in vitro*. **Method:** Spherical degree, pill weight and time of dissolution as indexes, influential factors were investigated by orthogonal design. Small vessel and HPLC method were applied to determine dissolution of ferulic acid. **Result:** The optimal conditions were as follows: drug-matrix 1:2, PEG6000-S40 3:1, coolant nozzle temperature was 25-30 °C, dripping rate was 60-65 d·min⁻¹; Accumulated dissolution percentage of ferulic acid reached over 85% in 10 min, and dissolved completely within 15 min. **Conclusion:** This process is reasonable and favorable for industrial production, dissolution of Tianshu dropping pills was good.

[Key words] Tianshu dripping pills; preparation technology; orthogonal design; dissolution *in vitro*

天舒滴丸处方源自宋代赵佶《圣总目录》的“大芎丸”, 由川芎、天麻 2 味中药组成。方中川芎为君药, 具有活血化瘀功效, 是治疗心脑血管疾病的常用药, 其主要有效成分是阿魏酸; 天麻的镇静、镇痛作用强, 二药合用, 对血管性、神经性头痛有明显疗效。为了增加药物口服后的生物利用度, 使其达到治疗

速效的目的, 本试验采用固体分散技术, 研制了滴丸新剂型。针对影响天舒滴丸成型的因素进行了研究, 同时以阿魏酸含量为指标, 采用高效液相色谱法对滴丸的体外溶出度作测定, 为评价和控制产品内在质量提供依据。

1 材料

DJL-2000S 型滴丸机 (山东烟台百药泰中药科技发展有限公司), 岛津高效液相色谱仪, 浙大智达工作站, AB204-S 型分析天平 (瑞士梅特勒-托利多公司)。

川芎和天麻的精制提取物 (自制), 聚乙二醇 (PEG6000)、聚氧乙烯硬脂酸酯 (S-40) (北京鑫州科

[收稿日期] 20110503(007)

[基金项目] 国家科技重大新药创制专项(2009ZX09313-032)

[通讯作者] * 张爱丽, 硕士, 副教授, 执业中药师, 从事中药制剂技术教学与研究, Tel: 0518-85854703, E-mail: ailizhang1973@163.com

技有限公司), 二甲基硅油(上海化学试剂公司), 阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所提供, 批号 110773-200611, 供含量测定用), 乙腈为色谱纯, 水为超纯水, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 成型工艺

2.1.1 滴丸的制备 称取川芎和天麻的精制提取物, 加入适量无水乙醇, 微热溶解; 称取 PEG6000 和 S-40 混合均匀, 置烧杯中水浴加热熔融; 加入上述提取物搅拌均匀, 直至乙醇挥尽、气泡除尽, 转入滴丸机的贮液罐内, 在保温 80 °C 的条件下, 开启滴头阀门, 控制滴速, 收集滴丸, 沥净, 用乙醇洗去滴丸表面上的冷却剂, 室温下自然晾干, 即得, 每丸重 38 mg。

2.1.2 成型工艺的优化 已报道^[1]影响滴丸制备的因素除了药物本身性质外, 基质种类、基质与药物混合比例、滴制管内径、料液出口温度、滴速、滴距等都是决定滴丸成型性和质量的重要因素。根据多年生产经验, 并通过预试验, 将下面因素作为固定因素, 药液温度 80 °C, 滴距 3.0 cm, 冷却管长度 80 cm 以上, 滴头管内/外径 3.0 mm/4.0 mm, 冷却剂二

甲基硅油。以基质与药物配比(A)、基质的配比(B)、冷却剂管口温度(C)和滴速(D)为可变因素, 以滴丸光滑圆整率、丸重差异、溶散时限为考察指标, 按 4 因素 3 水平选用 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验^[2]。各因素水平表见表 1, 试验结果见表 2, 3。

表 1 天舒滴丸成型工艺正交试验因素水平

水平	A 药物: 基质	B PEG6000; S-40	C 冷却剂管口温度/ °C	D 滴速 /d·min ⁻¹
1	2:1	4:1	25 ~ 30	60 ~ 65
2	1:1	3:1	20 ~ 25	55 ~ 60
3	1:2	2:1	15 ~ 20	50 ~ 55

表 2 天舒滴丸成型工艺正交试验安排及结果

No.	A	B	C	D	光滑圆整率/%	丸重差异 /%	溶散时限 /min
1	1	1	1	1	89.87	6.52	8.63
2	1	2	2	2	78.32	7.44	8.85
3	1	3	3	3	85.67	7.06	8.38
4	2	1	2	3	96.44	7.75	7.14
5	2	2	3	1	91.56	6.72	5.58
6	2	3	1	2	96.27	6.94	8.47
7	3	1	3	2	89.63	4.86	6.66
8	3	2	1	3	85.54	4.65	5.83
9	3	3	2	1	76.64	5.04	6.74

表 3 各因素对考察指标影响的直观分析

指标	光滑圆整率/%				丸重差异/%				溶散时限/min			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
\bar{K}_1	84.62	91.98	90.56	86.02	7.01	6.38	6.04	6.09	8.62	7.48	7.64	6.98
\bar{K}_2	94.76	85.14	83.80	88.07	7.14	6.27	6.74	6.41	7.06	6.75	7.58	7.99
\bar{K}_3	83.94	86.19	88.95	89.22	4.85	6.35	6.21	6.49	6.41	7.86	6.87	7.12
R	10.82	6.84	6.76	3.19	2.29	0.11	0.71	0.39	2.21	1.11	0.77	1.01
影响顺序	A > B > C > D				A > C > D > B				A > B > D > C			
最佳工艺	A ₂ B ₁ C ₁ D ₃				A ₃ B ₂ C ₁ D ₁				A ₃ B ₂ C ₃ D ₁			

由表 3 可见, 在所设计的因素水平范围内, A 因素对 3 种考察指标的影响最大。综合表 3 中各指标下最佳工艺水平组合, 选择 2 个或 2 个以上的相同指标为较优工艺条件, 得出最佳优选工艺为 A₃B₂C₁D₁, 即药物: 基质 = 1:2, PEG6000; S40-3:1, 冷却剂管口温度(25 ~ 30) °C, 滴速 60 ~ 65 d·min⁻¹。

2.1.3 工艺验证 为了验证上述结论的准确性, 取处方量 10 倍原料, 按优选工艺条件重复制备 3 批滴丸样品, 对成品率及成型性指标考察。由表 4 可知, 通过正交试验得出的最佳工艺较为稳定, 符合质量要求, 能够作为天舒滴丸的成型工艺。

表 4 3 批工艺验证试验

No.	成品质量 /g	收率 /%	光滑圆整率 /%	丸重差异 /%	溶散时限 /min
1	511.2	94.7	98.7	5.62	7.58
2	507.6	94.0	97.6	5.24	7.53
3	510.8	94.6	96.8	5.75	7.57

注: 提取物和基质用量分别为 180.0, 360.0 g。

2.2 体外溶出度试验

2.2.1 色谱条件 ODS-C₁₈ 色谱柱(钻石)(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈 - 1% 的冰醋酸 20:80, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温为室温, 检测波长

322 nm。理论板数按阿魏酸峰计应不低于4 000。阿魏酸标准曲线为 $Y = 150.3X + 144.7$ ($r = 0.9999$),阿魏酸在 $0.16 \sim 6.0 \mu\text{g}$ 与峰面积积分值呈良好的线性关系。精密性、重复性、加样回收率、稳定性均符合要求。具体方法和数据已另文报道^[3]。

2.2.2 溶出度的测定 取天舒滴丸12粒,参照2010年版《中国药典》附录X C溶出度测定第三法(小杯法)^[4],量取十二烷基硫酸钠和 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 盐酸溶液($4 \sim 1000$)250 mL为溶出介质,转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,温度 $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 。分别于2,5,8,10,15,20,25,30 min取样3 mL(同时补充等温相同介质3 mL),用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,精密吸取续滤液20 μL 注入HPLC仪,按上述色谱条件和方法进行测定,外标法计算阿魏酸含量和溶出度百分比,以取样时间为横坐标,以累积溶出度为纵坐标绘制溶出曲线,体外溶出曲线见图1。

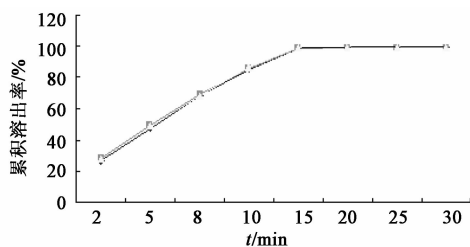


图1 天舒滴丸溶出曲线

由图1可知,用本试验优选的成型工艺制备的滴丸进行溶出度测定,天舒滴丸在10 min内的累积溶出率超过85%,15 min基本溶出完全。

2.3 滴丸的初步稳定性试验 将所制天舒滴丸3批样品在模拟市售包装条件下,做常温试验(温度 $25 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度60%)和加速试验(温度 $40 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度75%),分别于0,1,2,3,6月取样,考察外观、含量及体外溶出度。结果滴丸各项指标无明显变化,表明天舒滴丸在6个月内质量是稳定的。

3 讨论

本试验分别考察了PEG4000和PEG6000 2种

基质,结果表明,因PEG4000的熔点低,滴丸放置过程中易变形或发生黏连,而PEG6000制备的滴丸成型性和硬度都较好。为了降低固-液之间的表面张力,在基质选择上另外加入辅助基质S-40,以促进川芎和天麻提取物能均匀分散于液体基质PEG6000中。S-40具有无毒和良好的生物相容性等特点,还可以稳定处方。基于以上原因,试验选择S-40与PEG6000配合作为基质。

有文献报道^[5]川芎药材中川芎嗪的含量高于阿魏酸。针对这一情况,前期试验中考察了天舒滴丸中川芎嗪的含量,但结果不理想,制剂中川芎嗪的含量远小于药材中川芎嗪的含量。分析原因可能是川芎嗪对热的敏感性比阿魏酸高,原药材经提取浓缩后,川芎嗪转移率低于阿魏酸转移率,故试验选择阿魏酸为溶出度测定指标可能更有意义。

由于采用了固体分散体系,天舒滴丸的体外溶出速度快,有效成分的快速溶出能使制剂迅速发挥止痛功效。本试验仅对天舒滴丸的体外溶出度作了考察,下一步将更多的开展本滴丸在体内外的相关性研究,以反映制剂整个体外释放曲线与整个体内血药浓度-时间曲线之间的关系。

[参考文献]

- [1] 张志华,赵新华,孟庆军. 正交试验法优选益心酮滴丸制备工艺[J]. 中草药,2001,32(1):28.
- [2] 朱雯颖,王玉蓉. 葫芦素滴丸制备工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(1):11.
- [3] 张爱丽,张庆芬. 3种不同天舒固体剂型溶出度研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(18):10.
- [4] 中国药典. 二部[S]. 2010:附录85.
- [5] 朱长福,石全信,严玉平,等. 不同川芎药材中川芎嗪及阿魏酸含量及指纹图谱研究[J]. 中药材,2008,31(8):1113.

[责任编辑 全燕]