

# 仙灵骨葆滴丸的制备工艺

高静<sup>1,2</sup>, 曲韵智<sup>1</sup>, 潘辉<sup>1</sup>, 齐红<sup>1</sup>, 洪霞<sup>1</sup>

(1. 北京正大绿洲医药科技有限公司, 北京 101113; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] 目的: 研究仙灵骨葆滴丸的最佳成型工艺。方法: 以硬度、圆整度、溶散时限、得率作为评价指标, 对药物与基质的比例、滴制温度、冷却剂上部温度 3 因素进行正交试验。结果: 优选的最佳成型工艺是二甲硅油 350 cs 作为冷却液, 处方配比为: 提取物 聚乙二醇1500(PEG1500) 聚乙二醇4000(PEG4000) (1 0.8 0.4), 滴制液温度  $85 \pm 2$ , 冷却剂上部温度为  $35 \pm 2$ , 滴丸成型率最高。结论: 以筛选出的成型工艺条件制成的滴丸, 成品得率高。

[关键词] 仙灵骨葆滴丸; 正交试验; 制剂工艺

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)05-0025-03

仙灵骨葆滴丸由淫羊藿、续断、丹参、知母、补骨脂、地黄 6 味中药组成, 具有补肾壮骨的功效。用于治疗肝肾不足, 瘀血阻络所致骨质疏松症, 症见腰脊疼痛, 足膝酸软, 乏力<sup>[1]</sup>。中药滴丸剂是由处方药材的提取物加入辅料-非离子表面活性剂聚乙二醇(PEG), 经熔融法制备而成的固体分散体—固态的液体制剂。采用固体分散技术制备滴丸, 可以使药物以分子、胶体或微晶状态分散于基质中, 使药物总表面积增大, 从而溶出速率加快, 吸收完全, 提高了生物利用度<sup>[2]</sup>。本文利用正交试验设计法和统计学分析对仙灵骨葆滴丸的最佳成型工艺进行优选。

## 1 仪器和材料

试验用滴丸机, 自制; 实心滴丸机(TZDW-7 型, 北京长征天民高科技有限公司); 智能崩解试验仪(ZBS-6G 型, 天津大学无线电厂); 电子天平(CP124S-Sartorius); 数显温控水浴锅(DZKW-4 型北京市永光明医疗仪器厂); 温控超声清洗器(KQ-250DB 型, 昆山市超声仪器有限公司)。

仙灵骨葆滴丸提取物; PEG1500、PEG4000、二甲硅油、液体石蜡, 均为药用规格。

## 2 方法与结果

**2.1 基质的选择** 滴丸剂常用的水溶性基质有聚乙二醇(PEG)系列、硬脂酸聚羟氧(40)酯(S-40), 泊洛沙姆, 甘油明胶等, 其中以 PEG 系列最为常用<sup>[2-3]</sup>。从提取物的性质及临床要求考虑, 优先选择常用的具有良好分散力和内聚力的 PEG 系列聚

合物作为本制剂的载药基质(PEG<sub>4000</sub>)。

**2.2 冷却剂的选择** 以水溶性载体材料为基质制备滴丸剂, 冷却剂常选择二甲硅油和液体石蜡。通过试验优选, 选择二甲硅油 350 cs 作为制备本制剂的冷却剂。

**2.3 滴制温度的筛选** 根据本提取物的理化性状及其主要有效成分的理化性质, 同时兼顾 PEG 类基质的熔点及辅料使用的最小原则, 选择 85 作为滴制温度。

**2.4 冷却剂上部温度筛选** 冷却剂的上部温度优先选择室温  $25 \pm 2$  条件。

**2.5 主药与基质的配比筛选** 以筛选出来的 PEG<sub>4000</sub> 等为基质, 二甲硅油 350 cs 为冷却剂进行主药与基质的配比筛选。试验表明, 主药与 PEG<sub>4000</sub> 和 PEG<sub>1500</sub> 的配比分别为 1 1.3 和 1 1.0 时, 是使用单一基质主药与基质配比的最低限。单独使用 PEG<sub>1500</sub> 为基质制得的滴丸, 当贮存温度较高时易发生表面黏连的现象, 因而我们使用了 PEG<sub>4000</sub> 和 PEG<sub>1500</sub> 的混合基质。结果发现, 提取物 PEG<sub>1500</sub> PEG<sub>4000</sub> (1 0.5 0.7) 时制得的滴丸质量、药液的稠度及滴制情况都比较好, 在此基础上进行正交优化。

**2.6 提取物与辅料相互作用的研究** 按 2.5 项下提取物 PEG<sub>1500</sub> PEG<sub>4000</sub> (1 0.5 0.7) 的试验条件制成的滴丸, 在常温下放置 10 d, 以淫羊藿苷为检测指标, 采用 2.7 项下的含量测定方法测定放置前后滴丸中的含量, 并与仙灵骨葆提取物中的淫羊藿苷含量进行比较。仙灵骨葆提取物在制成滴丸前后, 以单位提取物中淫羊藿苷质量分数计算, 分别为 9.689, 9.603 mg·g<sup>-1</sup>, 转移率达到 99.11%。0 d 与

[收稿日期] 2009-11-20

[通讯作者] \* 高静; Tel: (010) 13031133837; E-mail: paeonia0309@163.com

10 d 滴丸中淫羊藿苷质量分数无明显变化(分别为 4.365, 4.350 mg·g<sup>-1</sup>; RSD 0.34%), 说明辅料和制备工艺条件, 对仙灵骨葆提取物中的指标性成分无影响, 可以进行进一步的工艺优化。

**2.7 淫羊藿苷含量测定方法** 淫羊藿苷的 HPLC 测定法如下, 该方法的线性范围为  $Y = 2.06 \times 10^4 X - 3.02 \times 10^4$ ,  $r = 0.9999$ 。

**2.7.1 色谱条件** 色谱柱 Kromasil C<sub>18</sub> 柱 (5 μm, 4.6 mm × 250 mm); 流动相乙腈-水 (30:70); 检测波长 270 nm; 柱温室温; 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 进样量 10 μL。

**2.7.2 对照品溶液的制备** 精密称取淫羊藿苷对照品适量, 加甲醇溶解, 制成每 1 mL 含 0.1 mg 的对照品溶液。

**2.7.3 供试品溶液的制备** 取仙灵骨葆滴丸粉末约 1.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入稀乙醇溶液 10 mL, 称定重量, 超声处理 60 min, 放冷。用稀乙醇溶液补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

**2.7.4 提取物供试品溶液制备** 取仙灵骨葆提取物粉末约 0.5 g, 精密称定, 同法配制, 滤过, 作为提取物供试品溶液。

**2.7.5 测定法** 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL, 注入液相色谱仪, 测定, 按外标法计算含量。

## 2.8 成型工艺的正交试验优选

**2.8.1 正交试验优选** 在处方筛选预试验的基础上, 用正交试验法对药物与基质的比例、滴制温度、冷却剂上部温度等 3 种因素进行考察, 每个因素取 3 个水平(见表 1); 以硬度、圆整度、溶散时限、收率作为滴丸的评价指标, 结果由差到好依次设定为 1~5 分, 对正交滴丸样品进行评价并做统计学分析, 确定最佳工艺条件。

表 1 滴丸因素水平表

	A	B	C
水平	主药 PEG <sub>1500</sub> PEG <sub>4000</sub>	滴制温度 /	冷却剂上部 温度 /
1	1.0 0.5 0.7	75 ± 2	15 ± 2
2	1.0 0.8 0.4	80 ± 2	25 ± 2
3	1.0 1.0 0.1	85 ± 2	35 ± 2

**2.8.2 正交试验结果评价** 由表 1 可看出, B 因素极差最大(14.00), 说明滴制温度是影响本试验的最

主要因素; 其次是 A 和 C 因素; 即:  $B > A > C$ 。在 A 因素中 A<sub>2</sub>(即 A<sub>K2</sub>) 值最大(43.00), 证明 A<sub>2</sub> 为最佳药辅配比; 在 B 因素中 B<sub>3</sub>(即 B<sub>K3</sub>) 值最大(46.00), 证明 B<sub>3</sub> 为最适宜的滴制温度; 在 C 因素中 C<sub>3</sub>(即 C<sub>K3</sub>) 值最大(41.00), 证明 C<sub>3</sub> 为最适宜的冷却剂上部温度。由此可见, B 因素为影响试验的最主要因素, 且具显著性差异 ( $P < 0.05$ ), A 因素和 C 因素对试验结果的影响则无统计学意义(见表 3)。

表 2 滴丸 L<sub>9</sub>(3)<sup>4</sup> 正交试验方案

No.	因素	A	B	C	D	硬度	圆整度	溶散时限	得率	总分
1		1	1	1	1	5	2	4	—	11
2		1	2	2	2	5	3	4	2	14
3		1	3	3	3	5	4	4	3	16
4		2	1	2	3	5	2	4	—	11
5		2	2	3	1	5	3	4	3	15
6		2	3	1	2	5	4	4	4	17
7		3	1	3	2	5	1	4	—	10
8		3	2	1	3	5	2	4	—	11
9		3	3	2	1	5	3	4	1	13
K <sub>1</sub>		41.00	32.00	39.00	39.00					
K <sub>2</sub>		43.00	40.00	38.00	41.00					
K <sub>3</sub>		34.00	46.00	41.00	38.00					
R		9.00	14.00	3.00	3.00					

表 3 滴丸的正交试验方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	14.888 9	2	7.44	9.57	
B	32.888 9	2	16.44	21.14	< 0.05
C	1.555 6	2	0.78	1.00	
D(误差)	1.555 6	2	0.78		

$$F_{0.05}(2, 2) = 19.0 \quad F_{0.01}(2, 2) = 99.0$$

上述结果表明, 本处方和工艺研究的最佳条件是 A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>。即处方配比为 主药 PEG<sub>1500</sub> PEG<sub>4000</sub> (1 0.8 0.4), 滴制温度应为 (85 ± 2) ; 冷却剂上部温度为 (35 ± 2) 。

**2.9 滴丸成型工艺验证** 按照确定的最佳工艺条件, 进行 3 批 10000 粒样品的工艺验证试验, 结果表明丸重差异、溶散时限符合《中国药典》2005 年版一部的规定, 滴丸成品率高, 工艺合理、可行。见表 4。

表 4 中试生产

批号	060723	060726	060729
药材量 / kg	6.25	6.25	6.25
辅料量 / kg	1.36	454.8	454.8
成品率 / %	88.6	88.2	87.2
溶散时限 / min	12	11	10
淫羊藿苷质量分数 / mg·丸 <sup>-1</sup>	1.41	1.38	1.40