

通心舒滴丸成型工艺研究

宗建成, 张 彬

(青岛海川创新生物天然药物研究中心, 山东 青岛 266061)

摘要:目的: 通过试验选择通心舒滴丸最佳的成型工艺。方法: 以滴丸的溶散时间、丸重差异变异系数及外观质量作为综合评定指标, 对药物清膏与基质的比例、基质配比(PEG4000与PEG6000的比例)、滴速、药液温度以正交试验法实验, 优选出滴丸最佳成型工艺。结果: 以清膏: 基质= 1: 2.5, PEG4000: PEG6000= 1: 1, 滴速为 45 滴/min, 药液温度为 85℃进行滴制, 为最佳成型工艺。结论: 本试验筛选出的滴丸的最佳成型工艺, 滴丸外观质量好、溶散度较好, 丸重差异小, 符合滴丸剂的质量标准。

关键词: 通心舒滴丸; 成型工艺; 聚乙二醇

中图分类号: R283.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2005)02-0003-02

通心舒滴丸是由人参、川芎等中药组成, 经提取、精制、滴制而成的现代中药制剂, 具有活血祛瘀, 主治冠心病心绞痛等病症, 将其制备成滴丸剂具有高效、速效、稳定的特点。

1 材料和仪器

1.1 药物 人参、川芎等药材, 购自建联药店。

1.2 辅料 聚乙二醇(PEG4000、PEG6000)(天津泰精细化学品有限公司); 液体石蜡(上海大场化工厂)。

1.3 仪器 滴丸机(自制); FA2004 电子天平(上海精密仪器有限公司); LB-812A 崩解仪(上海药检仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 药液的配制 称取一定量人参、川芎等按确定工艺操作制成相对密度为 1.18~ 1.20(60℃)的浸膏; 另称取细辛等, 加 70% 乙醇, 回流提取 2 次(8、8

倍量), 每次 1h, 滤过, 滤液合并, 减压回收乙醇并浓缩至相对密度 1.18~ 1.20(60℃)。上述两药液合并, 并继续浓缩成相对密度为 1.36~ 1.38(60℃)的清膏(总固体物 4.97%)。

2.2 基质的选择^[1,2] 滴丸作为中药急症制剂, 需要选用水溶性基质以发挥速效作用。聚乙二醇(PEG)类聚合物无生理作用, 化学稳定性好, 易溶于水, 可用于释放水溶性或油溶性药物, 同时能容纳部分液体药物, 是目前较为理想的一类水溶性基质, 故选用聚乙二醇作为心通舒滴丸的基质。PEG4000具有良好的分散力和较大凝聚力, 但初步试验表明, 以PEG4000作基质时, 滴丸的硬度、流动性和耐热性均较差, 为此在基质中加入PEG6000来调整滴丸的硬度、耐热性和流动性。

2.3 冷却剂的选择 通过预试, 以液体石蜡为冷却剂能满足滴剂需求。

2.4 滴距的选择 滴距主要影响到滴丸的圆整度。滴距过小, 滴液来不及收缩, 丸型不圆整; 滴距过大, 液滴容易成扁形或因重力作用被跌散而产生小丸, 通过预试确定为 6cm。

收稿日期: 2003-11-04

通讯作者: 宗建成, Tel: (0532) 8898159

E-mail: zongjiancheng@yahoo.com.cn

2.5 影响滴丸成型因素的考察 滴丸的质量考核^[3]项目包括客观定量标准,如溶散时间、丸重差异等,但仅用这些指标难以反映滴丸的质量,需要可评价滴丸的外观质量的指标,如圆整度、硬度、色泽均一等进行判定^[4],但这种判定往往带有一定的主观随意性,为减少其误差,将各具体考核指标由好到差,分别记为 1、2、3 分,将各“主观指标”加和后,作为滴丸的“外观质量”,与“溶散时间”及“丸重差异”客观指标综合评分,共同评价滴丸的质量。采用 L₉(3⁴) 正交试验设计,对影响滴丸的成型因素进行考察,优选最佳成型工艺。因素水平见表 1。

表 1 试验因素水平表

水 平	因 素			
	清膏: 基质 (g: g)	PEG4000: PEG6000 (g: g)	滴速 (滴/min)	液药温度 (℃)
	A	B	C	D
1	1: 1.5	1: 1.5	30	75
2	1: 2	1: 1	45	80
3	1: 2.5	1.5: 1	60	85

分别按 L₉(3⁴) 实验列号各条件进行滴丸成型实验,结果见表 2,方差分析见表 3。

表 2 成型工艺正交试验及结果分析

实 验 号	列 号				溶散时间 (min) (n=6)	丸重差异 变异系数 (%) (n=20)	外观质量				综 合 评 分
	1 A	2 B	3 C	4 D			圆整 度	色泽	硬度	评分	
1	1	1	1	1	10.7	3.17	2	3	2	7	2.77
2	1	2	2	2	8.9	2.41	2	2	3	7	2.37
3	1	3	3	3	9.4	2.68	3	2	3	8	2.61
4	2	1	2	3	7.8	1.76	2	2	2	6	1.95
5	2	2	3	1	8.3	2.58	3	2	2	7	2.37
6	2	3	1	2	9.2	2.12	1	1	2	4	1.97
7	3	1	3	2	7.5	2.93	2	2	1	5	2.18
8	3	2	1	3	7.4	1.94	1	2	2	5	1.83
9	3	3	2	1	8.8	2.29	2	1	2	5	2.10
I _j	7.75	6.90	6.57	7.24							
II _j	6.29	6.57	6.42	6.52							
III _j	6.11	6.68	7.16	6.39							
R	1.64	0.33	0.59	0.72							
SS _j	0.5429	0.02243	0.1056	0.1434							

注:溶散时间按^[3]崩解时限检查法项下操作,实验数据为 6 粒滴丸的平均值。丸重差异检测方法为取 20 粒滴丸,测丸重,计算变异系数,以此作为丸重差异项。外观质量的评分为圆整度、色泽、硬度三项指标考核结果直接相加。

综合评分 = (溶散时间/最大溶散时间) + (丸重差异变异系数/最大丸重差异变异系数) + (外观质量分数/最大外观质量分数) × (1/9)。综合评分分数越高质量越差,分数越低质量越好。

表 3 方差分析

方差来源	SS _j	f	MS	F	P
A	0.5429	2	0.2715	24.20	< 0.05
B	0.02243	2	0.01122	—	—
C	0.1056	2	9.95280	4.71	> 0.05
D	0.1434	2	0.07170	6.39	> 0.05

$$F_{0.1(2,2)} = 9.00 \quad F_{0.05(2,2)} = 19.00 \quad F_{0.001(2,2)} = 99.00$$

由表 2、3 可知,对滴丸成型影响因素的排列由大到小为: A > D > C > B。优化条件为 A₃B₂C₂D₃,即清膏:基质 = 1: 2.5, PEG4000: PEG6000 = 1: 1, 滴速为 45 滴/min, 药液温度为 85℃。

3 讨论

滴丸制剂是一种固体分散体技术,药物高度分散于制剂之中,并与辅料形成不同类型的结合形式,从而显著增加药物的溶出;药物清膏与基质的比例、基质配比(PEG4000 与 PEG6000 的比例)、滴速、药液温度是影响滴丸成型的主要因素,滴丸的质量考核项目单从客观定量标准(溶散时间、丸重差异等),难以反映滴丸的质量。实验证明浓缩药物按照优化条件制备滴丸,随机抽取样本进行考核,结果丸重差异变异系数为 2.03%,平均溶散时间为 7.4min,滴丸外观质量好,色泽均一,硬度较好。结果证明该工艺条件稳定可行。

参考文献:

- [1] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1981. 1-15.
- [2] 陆锦芳, 塞德纳. 固体分散技术在中药制剂中的应用[J]. 中成药, 1995, 17(3): 6-7.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2000. 附录 VIA.
- [4] 冯伟华, 任常胜, 王继东. 正交实验法优选蓝盆花总黄酮滴丸的制备工艺[J]. 内蒙古中医药, 2001, 4(11): 40-41.