

头痛舒滴丸的成型工艺研究

魏玉平, 刘俊, 姚欣, 田立武(解放军北京军医学院, 北京 100071)

摘要: 以滴丸剂的制剂学参数为指标, 筛选出了头痛舒滴丸的最佳成型处方组成, 在此基础上, 运用正交实验筛选出了合理的成型工艺条件, 中试研究表明处方组成合理、工艺稳定、可控、易行。

关键词: 头痛舒滴丸; 成型处方; 成型工艺; 制剂学参数; 正交实验

中图分类号: R283.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2000)04-0017-03

头痛舒滴丸是根据中医古方研制而成的纯中药复方制剂, 主治偏正头痛, 其临床用量仅相当于原方的 1/37.5, 具有高效、速效、稳效的特点, 本文报道其最佳成型处方和滴制工艺的筛选研究。

1 仪器与材料

仪器: 滴丸机(自制), NDJ-1 型旋转式粘度计(上海天平仪器厂), 分析天平(上海天平仪器厂), 乳匀机(北京丰华机械厂), 游标卡尺等。

材料: 提取物半成品(自制)、PEG6000(进口分装)、PEG4000(进口分装)、液体石蜡(北京化工厂)

2 基质的选择^[1,2]

偏正头痛具有急性发作性特点, 要求制剂迅速缓解症状, 加之药效成分多为挥发性、热不稳定性成分, 故选择熔点低、具有良好分散力和较大内聚力的 PEG4000 作基质来满足临床治疗和药效成分性质的要求。但初步研究表明, 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。

3 冷凝剂的选择

通过预试, 以液体石蜡为冷凝剂能满足滴剂需求。

4 成型处方筛选

4.1 成型处方设计 首先, 我们用 PEG4000 作基质, 将熔融基质与药物在乳匀机作用下混合均匀, 85℃ 保温滴入 160cm 长的 10℃ 液体石蜡冷却柱中, 以滴丸基本能成型为依据, 筛选出基质与药物的最低配比为 3: 1。在此基础上, 用 PEG6000 来替换 PEG4000, 设计出一系列不同配比的复合基质处方(见表 1)。

表 1 成型处方组成

组成处方号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
药物	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
PEG4000	240	216	192	168	144	120	96	72	48	24	0
PEG6000	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240

4.2 成型处方筛选 按表 1 称取各处方的药物和基础, 分别测定其粘度(80℃ 时), 然后各取少量在 4.1 的条件下滴制成丸, 以影响滴丸质量的料液粘度、丸的硬度、耐热性、流动性为指标, 将各指标的考查结果由好至差依次用“+++”、“++”、“+”表示, 根据各指标的重要性, 确定其权重系数依次为 0.3、0.3、0.2、0.2, 将各指标的最好结果定为 100 分, 得到综合评判公式:

$$Y = 0.3 \times (1760 - A) \div 10 + 0.3 \times B \div 3 \times 100 + 0.2 \times C \div 3 \times 100 + 0.2 \times D \div 3 \times 100,$$

对各处方的实验结果进行评判, 筛选出最佳成型处方组成是药物: PEG6000: PEG4000 为 8: 14.4: 9.6, 实验结果见表 2。

表 2 最佳成型处方的筛选

指标 处方号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
粘度(mpa·s) (A)	760	774	786	802	814	826	840	870	940	1040	1230
硬度 (B)	+	+	+	+	+	++	++	++	++	+++	+++
耐热性 (C)	++	++	++	++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++
流动性 (D)	+	+	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
综合评分 (Y)	60.0	59.6	59.2	58.7	65.1	74.7	87.6	86.7	84.6	81.6	75.9

5 成型工艺研究

5.1 熔融温度、滴距、滴速及冷却温度的确定 根据成型处方筛选的实验经验确定基质熔融温度为 85~ 90℃、滴距为 6cm、滴速为 60/min、冷却温度为 10~ 15℃。

5.2 滴制温度、丸重、冷却柱长的选择 在实验中发现滴制料温度、丸重、冷却距离(柱长)对成型工艺的的稳定、可控和易行有重要影响、故采用正交试验,以圆整度 i(最短径/最长径)、丸重的相对标准偏差 ii(RSD)、成品收率 iii 为指标,将各指标的最佳测定值定为 100 分,依据各因素的重要性确定其权重系数分别为 0.3、0.3、0.4,得到综合评判公式:
 $Y = i/0.968 \times 0.3 \times 100 + 2.2/ii \times 0.3 \times 100 + iii/94.5 \times 0.4 \times 100$, 实验结果见表 3。

方差分析(见表 4)表明滴制料温度和冷却柱长对工艺有显著性影响:直观分析表明三因素的主次顺序为 C、A、B,最佳条件为 A₃B₁C₃,为了降低服用粒数,尽量避免药效成分受热影响,将滴制料温度定位 80℃(A₂)、丸重定为 30mg(B₂),则滴制条件为 A₂B₂C₃,即滴制温度为 80℃、丸重为 30mg、冷却柱长为 140mm。

综上所述,最佳成型处方组为:提取物: PEG4000: PEG6000 为 8: 14.4: 9.6;成型工艺条件为:熔融温度 85~ 90℃、滴制温度 80℃、滴速 60 滴/min、滴距 6cm、丸重 30mg(滴头口径 3.2mm/5.0mm)、冷却剂为液体石蜡、冷却温度 10~ 15℃、冷却柱长 140cm,经中试研究表明处方组成合理、工艺稳定、可控、易行。

表 3 因素水平表

因素 水平	A (滴制温度)	B (丸重)	C (柱长)
1	75	20	60
2	80	30	100
3	85	40	140

表 4 正交实验设计及结果分析

试验号	A	B	C	D	i	ii	iii	Y' (综合评分)
1	1	1	1	1	0.827	18.70	40.2	46.48
2	1	2	2	2	0.887	17.40	70.1	61.29
3	1	3	3	3	0.792	15.20	78.3	62.37
4	2	1	2	3	0.948	2.70	87.5	91.89
5	2	2	3	1	0.932	2.80	92.5	92.60
6	2	3	1	2	0.794	7.20	50.4	55.59
7	3	1	3	2	0.960	2.27	94.5	100.00
8	3	2	1	3	0.931	4.21	50.4	66.60
9	3	3	2	1	0.803	5.23	90.8	75.94
I _E	170	238	169	215				
II _E	240	220	229	221				
III _E	243	194	255	217				
R	73	44	86	6				

表 5 方差分析表

方差来源	SS	S ²	F
A	1172	586	29
B	216.2	108	5.3
C	1331	666	32
误差 e	41.04	20.5	

F_{0.05}(2, 2) = 19.00; f = 2

6 讨论

通过实验发现(1)当复合基质中二者的比例为1:1时,其耐热性最差,不利于药品运输和储藏;(2)对于含大量挥发油的中药提取物,当用PEG4000作基质时,若滴丸硬度不够、流动性差、耐热性差,可用PEG6000来替换部分PEG4000。(3)当采用PEG6000作基质时,料液的粘度高、滴制温度高、滴丸的光泽度差、易拖针状尾时,可用PEG4000来替换部分PEG6000。(4)PEG4000和

PEG6000在紫外区(200~400nm)无吸收,这对在紫外有吸收的药效成分的检测很有意义。本篇报道可为滴丸的研制者借鉴,将对其工作有一定帮助。

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, 1998. 1~ 15.
- [2] 陆锦芳, 赛德纳. 固体分散技术在中药制剂中的应用[J]. 中成药, 1995, 17(3): 6~ 7.