

根痛平滴丸的制备工艺研究

朱顺法¹, 任建航¹, 唐 维¹, 邢加慧^{1*}, 诸葛周², 余允建², 戴德雄²

1. 台州市中心医院, 浙江 台州, 318000

2. 浙江维康药业有限公司, 浙江 丽水 323000

摘要: 目的 研究根痛平滴丸的最佳成型工艺。方法 通过对根痛平滴丸制备过程的试验, 以丸质量变异系数和溶散时限为考察指标, 药物与基质质量比、PEG4000 与 PEG6000 质量比、药物与水质量比为考察因素, 采用 L₉(3⁴) 正交试验对根痛平滴丸的制备工艺进行优选, 并考察了影响滴丸成型的其他因素。结果 滴丸最佳成型工艺为药物-PEG4000-PEG6000 (1.5:2.0:0.5), 熔融温度为 70 ℃, 滴制温度为 85 ℃, 冷却剂为甲基硅油-液体石蜡 (3:1), 冷却剂温度为 1~5 ℃。结论 通过试验确定的成型工艺条件制备的根痛平滴丸表面光滑, 大小一致, 工艺方法简便可行, 各质量指标符合《中国药典》规定。

关键字: 根痛平; 滴丸剂; 正交试验法; 制备工艺; 变异系数

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)10-2020-03

Preparation process of Gentongping Dropping Pills

ZHU Shun-fa¹, REN Jian-hang¹, TANG Wei¹, XING Jia-hui¹, ZHUGE Zhou², YU Yun-jian², DAI De-xiong²

1. The Central Hospital in Taizhou City, Taizhou 318000, China

2. Zhejiang Welcome Pharmaceutical Co., Ltd., Lishui 323000, China

Key words: Gentongping; Dropping Pills; orthogonal test; preparation technology; variation coefficient

滴丸剂的特点是溶解快、吸收好、生物利用度高, 是一种高效、速效的中药剂型。本课题组将收载于《药品注册管理办法》中药/天然药物第 8 类的根痛平片改制成滴丸剂^[1]。其处方由伸筋草、白芍、狗脊(沙烫去毛)、续断、地黄、红花、乳香(醋炙)、没药(醋炙)、桃仁、牛膝、葛根、甘草 12 味中药组成。具有活血、通络、止痛的功效, 用于风寒阻络所致颈椎病引起的肩颈疼痛、活动受限、上肢麻木。根痛平制成的复方滴丸制剂疗效确切, 未见不良反应报道, 临床应用广泛。本实验对该处方制剂工艺进行研究, 以期为临床提供一种疗效确切、服用方便的中药复方滴丸制剂。

1 仪器和材料

TZDW—1 型实芯滴丸机(烟台百药泰中药科技发展有限公司), BS110S 电子分析天平(北京赛多利斯天平有限公司), ZB—1C 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂)。

PEG4000、PEG6000(南京威尔化工有限公司), 甲基硅油(山东大易化工有限公司), 液体石蜡(中国石化集团杭州炼油厂)。

2 方法和结果

2.1 根痛平干浸膏的制备

按根痛平处方取 12 味药材。取白芍 210 g 粉碎成细粉, 剩余白芍及其余 11 味药材加 10 倍量水煎煮 2 次, 第 1 次浸泡 1 h, 煎煮 1.5 h, 第 2 次煎煮 1 h, 合并煎液, 滤过, 滤液减压浓缩至相对密度为 1.1~1.2 (50 ℃) 的浸膏, 与上述白芍细粉混匀, 干燥成干膏。

2.2 滴丸制备工艺单因素试验^[2-3]

2.2.1 基质的选择 选择熔点低, 具有良好分散力和较大内聚力的 PEG4000 作基质, 但初步试验表明, 以 PEG4000 作基质时, 滴丸硬度较差。为此, 在基质中加入 PEG6000 来调整滴丸的硬度。

2.2.2 熔融温度的考察 按优选的药物与基质配比,

收稿日期: 2011-03-13

作者简介: 朱顺法(1953—), 浙江临海人, 主任药师, 副教授, 主要从事非甾体激素抗炎药与抗生素的临床应用与研究。

Tel: 13905868243 E-mail: su7ki@163.com

*通讯作者 邢加慧 Tel: 13867699033 E-mail: xingjiahui0906@sohu.com

将药物与基质置于不同温度的水浴上加热, 熔融后加入挥发油, 倒入滴丸机中滴丸。以丸形圆整度, 滴出难易为指标, 结果见表 1。可知熔融温度在 70、80 °C 时, 都易滴出, 滴出的丸型圆整度好, 综合考虑, 选择熔融温度为 70 °C。

表 1 熔融温度试验结果

Table 1 Results of melting temperature tests

熔融温度/°C	圆整度	滴制状态
60	差	慢
65	较差	较慢
70	好	易滴出
80	好	易滴出
90	较差	易滴出

2.2.3 滴制温度的考察 按优选的药物与基质配比, 将药物与基质置于 70 °C 水浴上加热, 熔融, 倒入滴丸机中, 不同温度保温, 滴丸。以丸形圆整度, 滴出难易为指标, 结果见表 2。因此选择滴制温度为 85 °C。

表 2 滴制温度试验结果

Table 2 Results of dripping temperature tests

滴制温度/°C	圆整度	滴制状态
70	差	慢
80	较差	较慢
85	好	易滴出
90	较差	易滴出
95	差	易滴出

2.2.4 冷却剂的选择 以药物-PEG4000-PEG6000 (1.5 : 2.0 : 0.5) 的比例, 从甲基硅油、液体石蜡中选择合适的冷却剂。以滴丸下降速度、成型情况为指标, 结果见表 3。可知甲基硅油-液体石蜡 (3 : 1) 为冷却剂, 下降速度合适, 成型好。

2.2.5 冷却剂温度考察 按优选的药物与基质配比, 将药物与基质置 70 °C 水浴上加热, 熔融, 倒入滴丸机中, 85 °C 保温, 滴入不同温度的冷却剂中, 以丸形圆整度为指标, 结果见表 4。选择冷却剂温度为 1~5 °C。

2.3 滴丸制备工艺正交试验

2.3.1 根据单因素试验结果及相关文献报道^[4], 选择对滴丸成型影响较大的 3 个因素, 即药物与基质质量比 (A)、PEG4000 与 PEG6000 质量比 (B)、

药物与水质量比 (C) 作为考察对象, 并分别选定 3 个水平, 因素水平见表 5。

表 3 冷却剂选择结果

Table 3 Results of coolant selection

冷却剂	下降速度	成型情况
甲基硅油	油滴状快速滴出, 下沉过慢	扁球型, 链珠状, 丸较小
液体石蜡	油滴状快速滴出, 下沉过快	扁球型, 链珠状, 丸较小
甲基硅油-液体石蜡 (1 : 1)	油滴状快速滴出, 下沉较快	扁球型, 链珠状, 丸较小
甲基硅油-液体石蜡 (2 : 1)	油滴状快速滴出, 下沉适中	扁球型, 略有小气孔, 丸较小
甲基硅油-液体石蜡 (3 : 1)	油滴状快速滴出, 下沉适中	扁球型, 无小气孔, 丸较小

表 4 冷却剂温度试验结果

Table 4 Results of coolant temperature tests

冷却剂温度	圆整度
0 °C 以下	较差
1~5 °C	好
10 °C 以上	较差

表 5 因素与水平

Table 5 Factors and levels

水平	因素		
	A/(g·g ⁻¹)	B/(g·g ⁻¹)	C/(g·g ⁻¹)
1	1.5 : 2.5	1 : 0.25	1 : 0
2	1.5 : 3.0	1 : 0.5	1 : 0.3
3	1.5 : 4.0	1 : 1.0	1 : 0.5

2.3.2 正交试验及方差分析 将上述因素排入正交表, 以丸质量变异系数和溶散时限为考察指标, 进行最佳工艺筛选, 试验设计及结果见表 6。方差分析见表 7。

方差分析结果表明, 以丸质量变异系数为考察指标, 因素 A、B、C 均有显著影响 ($P < 0.05$), 根据直观分析结果, 最佳工艺应为 $A_1B_1C_1$; 以溶散时限为考察指标, 因素 A 有显著影响 ($P < 0.05$), 因素 B、C 无显著影响, 根据直观分析结果, 最佳工艺应为 $A_1B_1C_1$ 。综合上述两方面结果, 由极差分析得知影响滴丸效果以基质最大; 由直观分析得最佳工艺为 $A_1B_1C_1$, 即以药物-PEG4000-PEG6000 (1.5 : 2.0 : 0.5) 为基质, 熔融温度为 70 °C, 滴制

表 6 正交试验及结果

Table 6 Results of orthogonal tests

试验号	因素				丸质量变异系数/%	溶散时限/min
	A	B	C	D (空白)		
1	1	1	1	1	5.2	10
2	1	2	2	2	3.9	8
3	1	3	3	3	2.9	8
4	2	1	2	3	4.4	7
5	2	2	3	1	3.3	6
6	2	3	1	2	4.1	8
7	3	1	3	2	2.9	7
8	3	2	1	3	3.0	7
9	3	3	2	1	2.1	6
K_1	12.0	12.5	12.3	10.6		
K_2	11.8	10.2	10.4	10.9		
K_3	8.0	9.1	9.1	10.3		
R_K	4.0	3.4	3.2	0.6		
J_1	26	24	25	22		
J_2	21	21	21	23		
J_3	20	22	21	22		
R_J	6	3	4	1		

表 7 方差分析

Table 7 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	方差	F 值	显著性	
丸质量变异系数	A	3.387	2	1.693	56.461	$P < 0.05$
	B	2.007	2	1.003	33.454	$P < 0.05$
	C	1.727	2	0.863	28.786	$P < 0.05$
	D	0.060	2	0.030		
溶散时限	A	6.889	2	3.444	31.003	$P < 0.05$
	B	1.556	2	0.778	7.001	
	C	3.556	2	1.778	16.002	
	D	0.222	2	0.111		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

温度为 85 °C, 冷却剂为甲基硅油-液体石蜡(3 : 1), 冷却剂温度为 1~5 °C。以此工艺条件进行验证试验, 结果见表 8。可知该条件较稳定, 适合大生产。

表 8 验证试验

Table 8 Verification tests

试验号	丸质量变异系数/%	溶散时限/min
1	2.0	8
2	2.1	7
3	2.0	7

3 讨论

最终选定根痛平的工艺条件为药物-PEG4000-PEG6000 (1.5 : 2.0 : 0.5) 的配比, 熔融温度为 70 °C, 滴制温度为 85 °C, 冷却剂为甲基硅油-液体石蜡 (3 : 1), 冷却剂温度为 1~5 °C。

在滴制温度初选时, 由于聚乙二醇类受热温度过高会出现色泽加深不易凝固, 通过预试滴制温度在 80 °C 左右时, 滴速很慢, 成型不好, 选择滴制温度在 85 °C 左右时, 滴速适中, 成型良好。因此, 滴制温度初选温度为 85 °C。

滴丸的成型性和质量受多种因素影响, 难用 1 个指标来衡量。因此, 本实验采用正交试验 $L_9(3^4)$ 进行工艺优选, 用量化指标丸质量变异系数、溶散时限综合评定工艺的优劣, 结果更加可靠、合理。该工艺也适用于其他中药滴丸的实验室制备和工业化生产。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2005.
- [2] 王艳萍, 孟庆彪, 王伟东, 等. 一清滴丸的工艺及质量标准研究 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(12): 906-908.
- [3] 邢建国, 魏改芹, 何承辉. 香青兰滴丸制备工艺的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(8): 1173-1176.
- [4] 诸葛周, 戴德雄, 朱莹. 肿节风滴丸的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2011, 42(9): 1759-1760.