

清脑降压滴丸的制备

郑雅楠¹, 吕沅珊², 吴疆¹, 任涛¹

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 天津市南开医院 天津市中西医结合急腹症研究所, 天津 300100

摘要: **目的** 研究影响清脑降压滴丸成型的因素, 确定最佳制备工艺。 **方法** 通过单因素筛选和正交试验设计, 进行清脑降压滴丸的制备工艺条件的研究。 **结果** 优选的最佳成型工艺为药物与基质配比为 1:2、基质为聚乙二醇 6000、滴制温度为 75 °C、冷却液温度为 10 °C。 **结论** 优选的清脑降压滴丸成型工艺简便易行, 成品得率高, 丸质量差异、崩解时限符合要求。

关键词: 清脑降压滴丸; 制备; 聚乙二醇 6000; 正交试验

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** B **文章编号:** 1674-5515(2011)04-0299-03

Preparation of Qingnao Jiangya Dropping Pills

ZHENG Ya-nan¹, LV Yuan-shan², WU Jiang¹, REN Tao¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin Institute of Acute Abdominal Diseases by Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin 300100, China

Abstract: Objective To optimize the technical parameters on Qingnao Jiangya Dropping Pills. **Methods** To investigate the preparation technique and optimal formulation of Qingnao Jiangya Dropping Pills based on the studies of influential factors, optimal formulation was obtained by the orthogonal design. **Results** The optimum molding parameters were as follows: the ratio between drug and matrix was 1:2, matrix was PEG 6000, dropping temperature was 75 °C, the cooling fluid temperature was 10 °C. **Conclusion** The optimization of the molding process is simple, high-yield, and the weight deviation and the disintegration time conform to the standard.

Key words: Qingnao Jiangya Dropping Pills; preparation; PEG 6000; orthogonal test

清脑降压滴丸由《中国药典》2010年版一部收载品种清脑降压片改剂型制成, 具有平肝潜阳的功效, 主治肝阳上亢所致眩晕, 症见头晕、头痛、项强、血压偏高。清脑降压片崩解过程较缓慢, 且药物外包糖衣中含有大量的糖分和滑石粉, 中老年、糖尿病患者不宜长期服用。滴丸剂型选择聚乙二醇类为药物载体, 适宜长期服用; 另外滴丸通过药物与基质共熔后使药物分散, 同时基质调节使药物发挥速效、长效的效果^[1-2]。清脑降压片作为治疗高血压类药物, 需要持续药效, 将其改制为滴丸剂型可通过基质发挥缓释效果, 平稳控制血压。同时该剂型具有设备操作简单, 工艺条件易于控制, 质量稳定等特点。本实验采用单因素和正交试验法对影响滴丸成型因素条件, 如基质、冷却剂选择、药物与基质配比、物料温度、滴制温度、滴距、滴口内外

径、滴速等因素^[3]均进行了优选, 得到制剂成型的最佳工艺条件。

1 仪器、试剂与药品

滴丸机(自制); ZB—1C 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂); BP211D 电子天平(美国 Sartorius); DK—98—11A 电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司)。

清脑降压提取物(自制, 4 g 生药/g 干粉); 聚乙二醇 4000、6000 (PEG 4000、6000, 天津天泰精细化学品有限公司); 甲基硅油(天津市化学试剂三厂); 液体石蜡(天津市天河化学试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 滴丸的滴制流程

取清脑降压提取物 10 g, 粉碎成细粉, 与基质以一定比例混合, 于水浴上加热熔融混匀, 倒入保

持一定温度的滴丸机中，以一定的速度滴入不相混溶的冷却剂中，滴制完毕后，冷却，固化成丸，取出滴丸，擦干，即得。

2.2 基质和冷却剂的选择

分别选择 PEG 6000 和 PEG 4000 为基质，甲基硅油和液体石蜡为冷却剂，观察物料黏稠度、滴制情况、成丸外观、成丸圆整度、成丸硬度。结果见

表 1。可见，PEG 4000 混合物料后滴丸，药液质地稀薄，物料快速流下，不易成丸，易拖尾粘连，且滴丸不呈圆形。PEG 6000 混合物料后滴丸，药液黏稠度适中，在甲基硅油中的下降速度比液体石蜡中缓慢，在液体石蜡中成圆差，无粘连但有拖尾；甲基硅油中呈较好圆形，无粘连且无拖尾，因此选择 PEG 6000 作基质，甲基硅油作冷却剂。

表 1 基质和冷却剂的选择

Table 1 Selection of stroma and refrigerant

| 基 质 | 冷却剂 | 滴制情况 | 外 观 | 圆整度 | 硬度 |
|----------|------|------|--------|-----|----|
| PEG 4000 | 液体石蜡 | 滴速快 | 拖尾粘连 | 不成圆 | 较软 |
| PEG 4000 | 甲基硅油 | 滴速快 | 拖尾粘连 | 不成圆 | 较软 |
| PEG 6000 | 液体石蜡 | 滴速较快 | 拖尾无粘连 | 成圆差 | 较硬 |
| PEG 6000 | 甲基硅油 | 滴速适中 | 无拖尾、粘连 | 成圆形 | 硬 |

2.3 滴距的选择

选择滴距分别为 3、5、8 cm，观察滴丸外观、成丸圆整度、成丸硬度，考察滴距的改变对滴丸成型的影响，结果见表 2。滴距 8 cm 时滴丸成扁圆型；滴距为 3、5 cm 时直观观察各滴丸没有明显差别，滴丸均无拖尾粘连，丸型圆整，硬度适中，因此滴距选择 3~5 cm 时滴丸外观成型较好。

表 2 滴距的选择

Table 2 Selection of dropping distance

| 滴 距/cm | 外 观 | 圆整度 | 硬度 |
|--------|--------|-----|----|
| 3 | 无拖尾无粘连 | 圆整 | 硬 |
| 5 | 无拖尾无粘连 | 圆整 | 硬 |
| 8 | 无拖尾无粘连 | 扁圆型 | 硬 |

2.4 滴口内外径的选择

选择滴口内外径分别为 3 mm/5 mm、4 mm/5 mm、4 mm/6 mm，观察滴丸外观、成丸圆整度、成丸硬度、丸质量差异，考察滴口内外径的改变对滴丸成型的影响，结果见表 3。直观观察各条件发现，滴制过程中没有明显差别，滴丸的外观均无拖尾无粘连、丸型圆整，硬度适中，但是滴丸丸质量差异随内外径比例的增大而加大，因此滴口内外径选择为 4 mm/5 mm 时丸质量差异最小。

2.5 滴速的选择

选择滴速分别为 30、35、40 滴/min，观察滴丸外观、成丸圆整度、成丸硬度、丸质量差异，考察滴速的改变对滴丸成型的影响，结果见表 4。直观观察各条件滴制结果，没有明显差别，滴丸的外观

表 3 滴口内外径的选择

Table 3 Selection of inside and outer diameter

| 内外径 | 外 观 | 圆整度 | 硬度 | 平均丸质量 (mg·粒 ⁻¹) |
|----------------|------------|-----|----|--------------------------------|
| 3 mm / 5 mm | 无拖尾 无粘连 | 圆整 | 硬 | 50.12 |
| 4 mm / 5 mm | 无拖尾 无粘连 | 圆整 | 硬 | 52.89 |
| 4 mm / 6 mm | 无拖尾 无粘连 | 圆整 | 硬 | 55.31 |

表 4 滴速的选择

Table 4 Selection of dropping speed

| 滴 速/ (滴·min ⁻¹) | 外 观 | 圆整度 | 硬度 | 平均丸质量 (mg·粒 ⁻¹) |
|--------------------------------|------------|-----|----|--------------------------------|
| 30 | 无拖尾 无粘连 | 圆整 | 硬 | 50.71 |
| 35 | 无拖尾 无粘连 | 圆整 | 硬 | 50.12 |
| 40 | 无拖尾 无粘连 | 圆整 | 硬 | 49.61 |

无拖尾无粘连、丸型圆整，硬度适中。各条件下滴丸丸质量差异比随滴速的改变没有明显变化，结果表明滴速选择为 30 滴/min 时丸质量差异最小。

2.6 滴制工艺条件的选择

以 PEG 6000 为基质，甲基硅油作为冷却剂，滴距为 3~5 cm，滴口内外径为 4 mm/5 mm，滴速

为 30 滴/min 滴制成滴丸，以滴丸的综合评价为指标，选择基质与药物配比 (A)、物料温度 (B)、冷却剂温度 (C) 为 3 个主要因素，见表 5。

表 5 因素和水平
Table 5 Factors and levels

| 水平 | 因素 | | |
|----|-----|------|------|
| | A | B/°C | C/°C |
| 1 | 1:1 | 65 | 0 |
| 2 | 2:1 | 75 | 5 |
| 3 | 3:1 | 85 | 10 |

按 $L_9(3^4)$ 正交试验设计，进行综合质量评分。评分标准为圆整度由差到好评分为 1~5，粘连由粘连到分散评分为 1~5，拖尾由显著到不显著评分为 1~5，硬度由较软到硬评分为 1~5。试验结果和直观分析见表 6。对试验结果进行方差分析，确定滴丸滴制工艺的最佳成型工艺条件，见表 7。结果表明影响滴丸成型工艺的因素大小依次为基质与药物配比 (A) > 物料温度 (B) > 冷却剂温度 (C)，A 因素具有统计学极显著性差异 ($P < 0.01$)、B 因素具有统计学显著性差异 ($P < 0.05$)，冷却剂温度则无统计学差异。确定滴丸成型最佳工艺条件为： $A_2B_2C_3$ ，即基质 PEG 6000 与药物配比为 2:1，滴制温度选为 75 °C，冷却剂温度为 10 °C。

表 6 $L_9(3^4)$ 正交试验设计和结果

Table 6 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

| 试验号 | A | B | C | 空白 | 综合评分 |
|-------|------|------|------|------|------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 11 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 10 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 15 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 19 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 17 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 16 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 18 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 17 |
| K_1 | 9.7 | 13.0 | 14.3 | 14.7 | |
| K_2 | 17.0 | 16.0 | 14.3 | 14.7 | |
| K_3 | 17.0 | 14.7 | 15.0 | 14.3 | |
| 极差 R | 7.3 | 3.0 | 0.7 | 0.3 | |

表 7 方差分析结果

Table 7 Analysis of variance

| 方差来源 | 离均差平方和 | 自由度 | F 值 | 显著性 |
|------|---------|-----|---------|------------|
| A | 107.556 | 2 | 484.486 | $P < 0.01$ |
| B | 13.556 | 2 | 61.063 | $P < 0.05$ |
| C | 0.889 | 2 | 4.005 | |
| 误差 | 0.222 | 2 | 1.000 | |

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

2.7 验证试验

按上述确定的最佳制备工艺条件，制备 3 批样品，投料量为处方量的 10 倍，按《中国药典》2010 年一部制剂通则检查，考察最佳工艺条件放大生产是否符合要求，结果见表 8。可见滴丸滴制过程中不拖尾、不粘连，滴丸圆整度好、硬度高、外观质量较好，且成品率高，该工艺合理、可行，符合放大生产的要求。

表 8 放大试验结果

Table 8 Results of scaling-up

| 批号 | 圆整度 | 硬度 | 成丸率/% | 平均丸质量/(mg·粒 ⁻¹) | 崩解时限/min |
|--------|-----|----|-------|-----------------------------|----------|
| 100001 | 圆整 | 硬 | 92.03 | 50.41 | 6 |
| 100002 | 圆整 | 硬 | 94.53 | 49.92 | 5 |
| 100003 | 圆整 | 硬 | 96.57 | 49.71 | 6 |

3 讨论

通过上述研究，确定清脑降压滴丸最终制备工艺为：取清脑降压提取物按药物与基质 1:2 比例加入到熔融的聚乙二醇 6000 中混合均匀，75 °C 保温下倒入滴丸机中，以滴距 10 cm 滴入甲基硅油冷凝剂中（冷却温度 10 °C），冷却，固化成丸，取出擦干，即得。

放大验证试验结果表明制备的清脑降压滴丸外观质量好，丸形圆整，色泽均一，硬度较好，无拖尾和粘连现象，成品率高，表明优选的滴丸成型工艺合理、可行。丸质量差异、崩解时限均符合《中国药典》有关规定。

参考文献

- [1] 杨波, 杨书良, 陈宁, 等. 克感平滴丸成型工艺的研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 710-712.
- [2] 杨书良, 赵威, 杨波, 等. HPLC 法测定心脑泰滴丸中紫丁香苷 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 230-231.
- [3] 吴晓宁, 岳信念. 中药滴丸剂研究进展 [J]. 中医研究, 2009, 22(8): 59-61.