

· 研究报告 ·

复方川芎滴丸制备工艺再探讨

张 炜, 魏 燕, 马守江(解放军 107 医院药剂科, 山东 烟台 264002)

[摘要] 目的 优选复方川芎滴丸的最佳制备工艺。方法 以药物与基质的配比、滴制温度、冷却液的温度为考察因素,采用正交试验设计,以滴丸的圆整度、丸重差异、溶散时限、外观质量的综合评分为评价指标,优选滴丸的成型工艺;以滴距、滴速为考察因素,优选最佳滴制工艺。结果 滴丸制备的最佳条件为药物中间体与基质配比 1:2,滴制温度 80℃,冷却剂温度 15~20℃,滴距 5 cm,滴速 40 gtt/min。结论 该制备工艺合理,简便,易于控制,适用于本制剂的制备。

[关键词] 复方川芎滴丸;制剂工艺;正交试验

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)01-0060-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.01.016

Re-evaluation on preparation technology of compound Chuanxiong dropping pills

ZHANG Wei, WEI Yan, MA Shoujiang(Department of Pharmacy, No. 107 Hospital of PLA, Yantai 264002, China)

[Abstract] **Objective** To optimize the preparation technology of compound Chuanxiong dropping pills. **Methods** Ratio of intermediate material to matrix, dripping temperature and condensate temperature were used as factors, with spherical degree, pill weight variation, dissolve time limit coefficient and appearance quality as indexes, the forming technology of compound Chuanxiong dropping pill was optimized by orthogonal test. The dropping preparation technology was optimized using dropping distance, dropping speed as factors. **Results** The optimal preparation conditions were as follows: ratio of intermediate material to matrix was 1:2, dripping temperature was 80℃, temperature of condensate was 15-20℃, dripping distance was 5 cm, dripping speed was 40 drops/min. **Conclusion** The preparation technology was reasonable, simple and easy to control for the preparation of compound Chuanxiong dropping pills.

[Key words] compound Chuanxiong dropping pill; preparation technology; orthogonal test

复方川芎滴丸以中药川芎、当归组方^[1]。川芎性温、味辛、微苦,具有活血行气,祛风止痛之功效。川芎可上行头目,下行血海,可以改善脑组织供血状态和脑血管舒缩功能。临床主要用于治疗心脑血管、呼吸、泌尿系统及妇科方面的疾病。如血瘀气滞所致的月经不调、痛经、闭经;肝郁气滞而致血行不畅的疼痛,头痛;风寒湿痹,跌打肿痛等疾病^[2]。当归属血中气药,其性温、味甘、辛,归心脾经,具有补血活血、祛瘀通脉、润肠通便的功效^[3]。当归所含的有机酸具有抗心肌缺血的作用,能增加心脏的血液供应,降低心肌耗氧量,保护心肌细胞。当归成分中的阿魏酸具有抗氧化、清除自由基的作用,能保持动脉壁中进入和移出的脂质动态平衡,抑制脂质沉积于血管壁,阻止附壁血栓形成,从而起到有效降脂改善动脉粥样硬化的作用^[4]。当归与川芎合用,共奏活血化瘀、通窍止痛之作用。制成滴丸剂含服,溶

解迅速,易于吸收,生物利用度高。临床用于预防和治疗冠脉循环功能不全、动脉硬化、头痛、失眠,服用方便,疗效确切。

1 仪器与试剂

DWJ-2000S5 型滴丸实验机(山东烟台百药泰中药科技发展有限公司);78X-2 型四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);电子天平(梅特勒-托利多 AB135-S 型);恒温水浴箱(北京医疗设备厂)。

聚乙二醇 6000、聚乙二醇 4000(南京威尔化工有限公司);二甲基硅油(分析纯,山东大易化工有限公司);川芎 *Rhizoma Chuanxiong*、当归 *Angelica sinensis* 药材均经烟台市药检所鉴定(安徽亳州德昌药业);液体石蜡(分析纯,天津市光复化学试剂研究所);玉米油(食用级,邹平三星油脂工业有限公司)。

2 方法与结果

2.1 药物中间体的制备 按处方比例称取川芎、当归两味药材,粉碎成粗粉,置有盖容器中,加乙醚适量,密盖,时时振摇,浸渍 24 h,倾取上清液,同法提取

2次,合并浸出液,过滤,滤液置60℃以下水浴蒸至无醚味,即得药材提取物^[1]。

2.2 滴丸制备工艺单因素考察

2.2.1 熔融温度的选择

药物中间体与基质混合后温度过低,不易混匀,药液黏稠,滴丸易拖尾,滴出困难,圆整度差。温度过高,使滴丸表面出现褶皱,圆整度降低^[5]。结果表明,熔融温度在80℃左右时,药液易滴出,滴出的丸型圆整度好。

2.2.2 冷凝剂的选择

常用的水溶性冷凝剂有液体石蜡、二甲基硅油、植物油等。本实验分别选取二甲基硅油、液体石蜡、玉米油为冷凝剂,以滴丸的下降速度、圆整度和拖尾情况为评价指标进行考察。结果显示,二甲基硅油比液体石蜡、玉米油更有利于滴丸的成形与分离。主要因为二甲基硅油的表面张力小于玉米油和液体石蜡,在二甲基硅油中滴丸成丸力大,圆整度好^[6]。

2.2.3 基质的选择

滴丸中常用的水溶性基质包括聚乙二醇(PEG)、硬脂酸钠、甘油、明胶、水等^[7]。PEG溶散性能好,化学性质稳定,无生理活性,可容纳液体药物,是目前较为理想的一类水溶性基质^[5]。实验表明,PEG6000做基质时,滴制液较黏稠,滴丸较硬;PEG4000做基质时滴制液黏度适中,滴丸融散时限符合要求,故选用PEG4000作为基质。

2.2.4 滴距的选择

滴距主要影响到滴丸的圆整度,滴距过小,液滴收缩不完整,冷却过快,丸型不圆整;滴距过大,液滴容易呈扁形或因重力作用离散而

产生小丸。我们将滴距调整为3、5、8cm,实验表明滴距在5cm时滴丸圆整度最佳。

2.2.5 滴速的选择

滴速在很大程度上与药液的黏稠度有关。滴速太快,滴丸在冷凝液中受阻下降慢可能导致互相黏连。在本实验中,笔者将滴速分别控制在20、30、40、50gtt/min,结果发现,滴速在40gtt/min时滴丸圆整度较好。

2.3 滴丸制备工艺各因素正交试验

2.3.1 因素与水平

根据单因素实验结果,选择对滴丸成型影响较大的3个因素:药物中间体与基质的配比(A)、滴制温度(B)、冷凝液的温度(C)作为考察指标,因素水平见表1。

表1 因素与水平表

水平	A因素(g:g)	B因素(℃)	C因素(℃)
1	2:1	70±2	15
2	1:1	80±2	20
3	1:2	90±2	25

2.3.2 正交试验结果与分析

将上述3个因素排入正交表,以溶散时限、丸重差异和外观质量的综合评分为考察指标,进行工艺筛选。丸重差异和溶散时限均按《中国药典》2010年版一部附录方法进行检查;外观质量分别为圆整度、硬度、色泽,通过肉眼检视及用手轻捏每批样品,以表面圆整光滑、大小均匀、色泽一致者记为5分,按质量由好到差分别记为5~1分。正交试验设计及结果见表2。

表2 正交试验设计及结果

试验号	因素				溶散时限(t/min)	丸重差异(%)	外观质量			
	A	B	C	D			圆整度	色泽	硬度	评分
1	1	1	1	1	10	6.67	2	2	2	6
2	1	2	2	2	6	4.95	3	3	2	8
3	1	3	3	3	11	6.47	1	2	1	4
4	2	1	2	3	8	5.27	3	3	2	8
5	2	2	3	1	7	5.25	4	3	3	10
6	2	3	1	2	11	6.52	3	2	1	6
7	3	1	3	2	6	3.01	3	3	3	9
8	3	2	1	3	5	2.54	4	5	3	12
9	3	3	2	1	5	3.08	3	3	2	8
溶散时限	K ₁	9.000	8.603	8.930	7.717					
	K ₂	9.030	6.230	6.657	8.113					
	K ₃	5.790	9.383	8.630	8.387					
	R	3.607	3.153	2.273	0.670					
丸重差异	K ₁	6.153	4.983	5.277	5.040					
	K ₂	5.720	4.443	4.557	4.950					
	K ₃	2.910	5.375	4.950	4.793					
	R	3.243	0.914	0.270	0.240					
外观质量	K ₁	6.000	7.333	8.000	8.333					
	K ₂	8.000	10.000	8.333	7.333					
	K ₃	9.667	6.333	7.333	8.000					
	R	3.667	3.667	1.000	1.000					

表3 溶散时限方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	P
A	23.640	2	34.714	19.000	<0.05
B	16.185	2	23.767	19.000	<0.05
C	9.152	2	13.439	19.000	>0.05
D	0.681	2	1.000	19.000	
误差	0.68	2			

表4 丸重差异方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	P
A	17.925	2	194.837	19.000	<0.05
B	1.914	2	20.804	19.000	<0.05
C	0.994	2	10.804	19.000	>0.05
D	0.092	2	1.000	19.000	
误差	0.09	2			

表5 外观质量方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	P
A	20.222	2	91.090	19.000	<0.05
B	24.222	2	109.108	19.000	<0.05
C	0.222	2	1.000	19.000	>0.05
D	0.222	2	1.000	19.000	
误差	0.22	2			

由表2、表3可知,各因素主次作用排序为A>B>C,根据方差分析结果,确定最佳工艺组合为A₃B₂C₁,即药物中间体与基质配比1:2,滴制温度80℃,冷凝液温度C₁、C₂无显著差异,因此冷凝液温度控制在15~20℃之间即可。

2.3.3 验证实验 按实验确定的最佳工艺条件制备3批滴丸,按照《中国人民解放军医疗机构制剂规范》^[1]的要求对丸重差异、溶散时限、外观质量及阿魏酸的含量进行检验,结果各项指标均符合规定,表明优选的工艺合理可行。结果见表6。

2.3.4 稳定性考察 按上述确定的最佳制备工艺制备滴丸3批,进行加速实验,在温度(40±2)℃、相对湿度(75±5)%的条件下放置6个月,结果各批样品的丸重差异、溶散时限、外观质量及阿魏酸的含量

表6 复方川芎滴丸制备工艺验证实验结果

批号	外观分值(分)	丸重差异(%)	溶散时限(t/min)	阿魏酸含量(%)
120301	9	5.68	7	0.415
120302	10	6.13	8	0.397
120303	9	6.10	8	0.402

均符合《中国人民解放军医疗机构制剂规范》^[1]的要求。

3 讨论

复方川芎滴丸的制备是将药材的提取粉末与聚乙二醇4000混合,由上述实验可以看出药物中间体与基质的配比、滴制温度对滴丸的制备影响较大,此外,冷凝液温度、滴速、滴距、药物的熔融温度等因素均对滴丸的制备产生一定影响。本实验优选的复方川芎滴丸的最佳制备条件为:药物的熔融温度80℃,以二甲基硅油作为冷凝剂,滴距5cm,滴速40gtt/min,药物中间体与聚乙二醇4000的比例为1:2,滴制温度80℃,冷凝液温度15~20℃。制得的滴丸成品圆整光滑,溶散时限、重量差异、阿魏酸的含量等各项指标均符合《中国人民解放军医疗机构制剂规范》的要求。

【参考文献】

- [1] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 中国人民解放军医疗机构制剂管理规范[S]. 北京:人民军医出版社,2002:81.
- [2] 黄兆胜. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:303-304.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2010年版一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:124.
- [4] 夏泉,张平,李绍平,等. 当归的药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2004,15(3):164-166.
- [5] 周文孝. 聚乙二醇在剂型优化中的应用[J]. 中国药学杂志,1995,30(12):713-716.
- [6] 栾立标,朱家璧. 布洛芬滴丸剂的研制及体外溶出度[J]. 中国医药工业杂志,2000,31(9):359-402.
- [7] 程宇慧,廖工铁,侯世祥. 滴丸基质和冷凝介质的概况[J]. 医药工业,1988,(11):521-523.

[收稿日期] 2013-09-12 [修回日期] 2014-02-25

[本文编辑] 陈静