

· 药剂学 ·

草乌甲素滴丸成型工艺研究

段申富, 石军飞 (内蒙古医科大学第二附属医院药剂科, 内蒙古 呼和浩特 010030)

[摘要] 目的 确立草乌甲素滴丸的最佳成型工艺。方法 采用正交试验法,以滴丸的丸形、溶散时间以及滴丸的质量差异系数为评价指标,优选药物与基质配比、药液温度、滴速以及滴头的口径,确定最佳滴制条件。结果 原料药与基质以1:6:1.5~1:8:2配比,药液温度为(80±1)℃,滴速为50滴/min,滴口内外径为1.32/2.28 mm的滴头为最佳滴制条件。结论 草乌甲素滴丸滴制方法简单、操作容易切实可行,成品率高,质量稳定。

[关键词] 草乌甲素滴丸;成型工艺;正交试验

[中图分类号] R282.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)03-0217-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.03.017

Study on molding technology of *Bulleyaconitine A* dropping pill

DUAN Shen-fu, SHI Jun-fei (Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010030, China)

[Abstract] **Objective** To establish the optimized molding technology of *Bulleyaconitine A* dropping pills. **Methods** The optimum extraction process was selected with orthogonal experiment, difference of pill mass, dissolution-time and quality difference coefficient of pill were taken as indicators. Through examination, the ratio of drug to matrix, mixture temperature, dropping speed and the external diameter of burette were selected as the best dropping conditions. **Results** The best dropping conditions were that the ratio of drug to matrix was 1:6:1.5~1:8:2, the mixture temperature was (80±1)℃, the dropping speed was 50 drops per minute, and the external diameter of burette was 1.32/2.28 mm. **Conclusion** The molding technology of *Bulleyaconitine A* dropping pills was a very simple, feasible, stable and high-achievement ratio.

[Key words] *Bulleyaconitine A* dropping pills; molding technology; orthogonal experiment

草乌甲素(*Bulleyaconitine A*, C₃₅H₄₉O₁₀N)系从毛茛科乌头属植物北乌头块根中得到一种二萜类生物碱^[1],为一优良的抗炎镇痛类药物,对风湿性及类风湿性关节炎、肩周炎、良性关节痛、腰及四肢关节扭伤、挫伤、带状疱疹、癌症晚期疼痛等均有良好疗效^[2,3],但其现有的给药方式存在不合理之处,阻碍了该药的进一步推广应用。由于草乌甲素具有剂量小,药效强,但毒性和刺激性较大,肝脏首过效应强的特点,因此认为滴丸剂是其比较理想的给药剂型。为此本文研究了草乌甲素滴丸剂的成型工艺。

本实验以水溶性的聚乙二醇(PEG)-6000、聚乙二醇(PEG)-4000为辅料,利用固体分散技术将其研制成草乌甲素滴丸新剂型,可改善药物的溶出与吸收,从而提高其生物利用度,并达到速效的目的。

1 材料与方法

1.1 仪器、药品和试剂 滴丸制备装置(实验室自

制);AL204型电子天平(梅特勒公司);草乌甲素原料(云南和泰药业有限公司);PEG-4000、6000(天津化工有限公司);液体石蜡、二甲基硅油(天津福晨化学试剂厂)。

1.2 处方 草乌甲素0.1 g,PEG-6000:PEG-4000(2:1)9.9 g共制成1 000丸。

1.3 制备方法 将PEG-6000:PPEG-4000(2:1)共9.9 g水浴加热熔融,在搅拌下加入草乌甲素使混合均匀,到全部溶解完,保持温度在(80±1)℃,调节滴距、滴速,将混合物滴入二甲基硅油(15℃冷水浴)冷凝液中,冷凝成丸,静置30~35 min后,收集滴丸,用吸油纸吸去粘附的冷凝液,50℃以下干燥即得^[4,5]。

2 结果

2.1 工艺处方筛选

2.1.1 基质的选择 采用提取物与PEG-6000、PEG-4000的不同比例进行单因素考察预试试验。以滴丸的光滑度、硬度、表面黏性3个指标评价滴丸的质量。以评分(1~5)方式评价所制备的滴丸,分数越高,表示光滑度好,硬度高和丸表面黏性低。结果见表1。

[作者简介] 段申富(1965-),男,副主任药师。Tel:(0471)6351146, E-mail:shenfuduan2006@163.com.

表1 草乌甲素原料药与基质配比优选预试验

组别	原料药:PEG-6000:PEG-4000	结果评分			总分
		光滑度	硬度	丸表面黏性	
1	0.1:2:1	1	1	1	3
2	0.1:4:2	2	1	2	5
3	0.2:6:3	5	4	3	12
4	0.2:8:4	5	5	3	13
5	0.2:10:5	5	5	2	12

由表1可见,当原料药、PEG-6000、PEG-4000的混合比例为0.2:6:3~0.2:8:4时,综合评分最高,为12~13分。故根据生产实际情况选择第3组混合方式,即PEG-6000与PEG-4000(2:1)为基质,药物与基质的比例为1:45。

2.1.2 冷却剂选择及其温度控制 采用不同形式梯度冷却,以选择最适冷却温度。本试验在冷凝管和锥形瓶中装满二甲基硅油,于冷凝管中分别通入冷水、空气和冰水,锥形瓶外加冰水浴、冷水浴或空气浴,结果见表2。

表2 冷凝液温度对草乌甲素滴丸成型的影响

组别	冷凝管冷水浴温度(℃)	锥形瓶空气浴温度(℃)	成品外观
1	15	15	托尾
2	15	15	丸黏连
3	15	5	圆整
4	15	5	丸黏连
5	15	15	圆整

由表2可见,采用二甲基硅油作冷却剂时,冷却条件为:15℃冷凝管冷水浴、15℃锥形瓶冷水浴时,滴丸成形性好。

2.2 正交试验 除了选择原料药与基质的比例,冷却液和冷却温度外,混合物的温度、滴管口与冷却液面的距离、滴速也会影响滴丸的成形。因此,以这3项为主要因素并设计3个水平,用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验,以滴丸的溶散时间、丸重差异变异系数及圆整度作为评价指标,优选滴制条件^[6]。以评分(1~5)方式评价所制备的滴丸,分数越高,表示溶散时限短,丸重差异变异系数小和圆整度高。结果见表3、表4、表5。

表3 草乌甲素滴丸成型正交试验因素水平表

水平	A因素 混合物温度(℃)	B因素 滴距(cm)	C因素 滴速(滴/min)
1	79±1	4	25
2	89±1	5	35
3	99±1	6	45

表4 草乌甲素滴丸成型正交试验 $L_9(3^4)$ 正交表及结果

序号	因素				丸重差异	溶散时限	圆整度	总分
	A	B	C	D				
1	1	1	1	1	5.60	4.34	0.943	90.978
2	1	2	2	2	5.04	3.99	0.964	88.351
3	1	3	3	3	8.71	4.50	0.921	96.469
4	2	1	2	3	4.08	3.85	0.968	85.811
5	2	2	3	1	2.97	3.87	0.991	85.137
6	2	3	1	2	6.39	4.09	0.957	91.101
7	3	1	3	2	4.25	3.97	0.987	86.595
8	3	2	1	3	2.97	3.82	0.983	84.422
9	3	3	2	1	6.62	4.23	0.942	91.830
K1	275.789	263.384	266.501	267.945	275.798	263.384	266.501	
K2	262.049	257.91	265.992	266.047	262.049	257.91	265.992	
K3	262.847	279.4	268.201	266.702	262.847	279.4	268.201	
SSj	39.711	83.144	0.892	0.620	39.711	83.144	0.892	

表5 草乌甲素滴丸成型正交试验方差分析表

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F值	P值
A	39.71	2	19.86	64.09	<0.05
B	83.14	2	41.57	134.19	<0.05
C	0.89	2	0.45	1.44	>0.05
D	0.62	2	0.31		

注: $F_{0.05(2,2)} = 19.00$

从表4中直观分析可知,混合物温度、滴距及滴

速对滴丸成型影响大小为滴距>混合物温度>滴速,即滴距的影响最大,其次是混合物的温度、滴速的影响最小。

从表5中可以看出,混合物温度(A因素)、滴距(B因素)对滴丸的成型差异有显著性,滴速(C因素)对滴丸的成型差异无显著性。因此, $A_1 > A_3 > A_2, B_3 > B_1 > B_2, C_3 > C_1 > C_2$,故本实验选 $A_1B_3C_3$

为滴丸的最佳滴制工艺。即混合物温度(79 ± 1) °C,滴距8 cm,滴速45滴/min。

2.3 验证实验 按比例称取原料药与基质15 g,分为3份,置研钵中充分研磨混匀,80 °C水浴上熔融,按最佳工艺A,B,C,进行滴制,二甲基硅油为冷却液,冷却温度为15 °C冷凝管冷水浴、5 °C锥形瓶冰水浴。以平均丸重为10 mg,溶散时限≤5 min,测量两条粒径比为1作为评分标准。结果见表6。

表6 草乌甲素滴丸成型工艺验证实验

序号	外观	平均丸重(mg)	溶散时限(min)	圆整度
1	圆整	10.1	3.9	0.991
2	圆整	10.4	4.1	0.993
3	圆整	10.3	4.0	0.992

3 讨论

3.1 滴丸的成型性和质量 参照中国药典(2010版)中崩解时限检查法,采用5分制对其包括滴制成型性、外形、圆整度和硬度在内的外观质量评分。在试验过程中发现,水浴加热很难使原料药与基质混合均匀,采取先将二者研磨均匀后,再加热熔融的方法,效果良好。

3.2 固体分散技术的采用 固体分散技术对难溶性药物提高生物利用度应用较广泛。不少学者用水不溶性聚合物、肠溶性材料、脂质材料为载体,草乌甲素为原料制备成固体分散体的报道,使分散体的研究进入新的发展阶段,为缓释制剂的制备开辟了一条新的途径。本实验在总结相关报道的基础上制

得了草乌甲素滴丸。

3.3 冷却条件 实验中曾采用滴丸在液状石蜡中冷却,但由于温度过高混合物冷却不完全,滴丸发生黏连。且液体石蜡中下降速率较快,且冷凝液下部需用水浴降温冷凝,而滴丸在二甲基硅油中沉降速度较慢,使液滴在上部有充足的时间释放气泡收缩成型。但当二甲基硅油温度过低,混合物来不及收缩成丸,即会产生拖尾现象。同时,由于冷凝液下部不需用水浴降温冷凝,故选二甲基硅油为冷凝液,既缩短了冷凝柱高度,又方便操作。

本实验优化的草乌甲素滴丸成型工艺方法简单、操作容易、成品率高、质量稳定,可作为草乌甲素滴丸大规模工业生产的工艺条件。

【参考文献】

- [1] 中国药典2010版. 二部[S]. 2010:373.
- [2] 张源潮,杨清锐,尹宏恩,等. 草乌甲素治疗骨关节炎及类风湿性关节炎临床观察[J]. 中药药理与临床, 2000; 16(2):43.
- [3] Xiong X, Zhai S. Sensitive quantification of bulleyaconitine A in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2009; 73(7):1572.
- [4] 李春花,王丽萍,高艳芝,等. 连贞滴丸的成型工艺研究[J]. 中国医院药学杂志, 2008; 28(8): 631.
- [5] 林华庆,张蜀,邓红. 正交试验法优选雪胆素滴丸的成型工艺[J]. 广东药学院学报, 2006;22(1): 4.
- [6] 黄贤惠,邢建国,王新春,等. 正交设计法优选天山雪莲凝胶剂基质处方[J]. 中国中药杂志, 2010; 35(14): 1803.

[收稿日期]2012-07-19

[修回日期]2012-10-19

(上接第190页)

量和库存量与药品包装规格不一致,成套储备的各个药品订购周期不一致、库存量与配套量不一致等等。包装不一致问题的解决方法为:将需求函数 X 的单位调整为最小包装数或最小供应数,相应的 h 、 u 、 o 也折算成相同单位的费用,然后对模型重新求解。成套储备各品种不一致问题的解决方法为:对于需求概率不明、按人份量成套供应的品种(如核辐射损伤防治药品),可采取成套储备方案,并以人份量为单位进行模型求解,取单个药品中安全库存量最大值作为成套药品的安全库存限,用于订购和轮换决策;对于需求概率分布明确的药品则可直接应用模型最优解。

【参考文献】

- [1] 国家经贸委. 关于印发《国家医药储备管理办法》的通知(国经贸医药[1999]544号)[Z]. 颁布日期 1999-06-14.

[收稿日期]2013-04-02

[修回日期]2013-05-02

- [2] 中国军事后勤百科全书编审委员会编. 中国军事后勤百科全书:卫生勤务卷[M]. 北京:金盾出版社,2002. 8,278.
- [3] 中国人民解放军总后勤部. 军队特需药品管理办法[S]. 2005.
- [4] 胡运权. 运筹学教程[M]. 第3版. 北京:清华大学出版社, 2007. 4:322.
- [5] Mohtadi H, Murshid A. A Global chronology of incidents of chemical, biological, radioactive and nuclear attacks: 1950-2005[EB/OL]. <http://www.ncfpd.umn.edu/Ncfpd/assets/File/pdf/GlobalChron.pdf>. [2006-07-07],[2011-01-10].
- [6] 国务院中央军事委员会第413号令.《军人抚恤优待条例》[Z]. 2004.
- [7] 国家发改委经济运行局、国家统计局贸易外经司、中国物流与采购联合会. 2010年全国重点企业物流统计调查报告[EB/OL]. <http://www.ndrc.gov.cn/zjgx/t20110126-392628.htm>.
- [8] Waters D. 库存控制与管理[M]. 北京:机械工业出版社, 2008,103.