

复方丹参滴丸天然基质辅料的筛选

孙青¹, 张晓洁², 王巍³ (1. 浙江医院, 浙江 杭州 310013; 2. 解放军总后勤部药材供应站, 北京 100071; 3. 解放军第455医院, 上海 200052)

[摘要] 目的 研制复方丹参滴丸的新型纯天然基质。方法 从植物胶体、植物多糖、多元醇及有机酸和盐中, 筛选具备滴丸基质特性的单一植物辅料; 针对单一辅料作为滴丸基质的某些不足, 通过低共熔混合原理对上述植物来源辅料进行两种辅料配合使用的筛选, 使其达到滴丸基质的要求。结果 经过单一辅料的筛选, 证明了木糖醇具有作为滴丸基质的特性, 但存在成丸后硬度不足; 通过2种辅料的复合使用, 得知植物多糖淀粉和植物胶体阿拉伯胶均可增加木糖醇的韧性和塑性。与淀粉相比, 阿拉伯胶具有较强的吸湿性, 但价格较贵, 故选用植物多糖淀粉与木糖醇配合使用作为复方丹参滴丸的新型基质。结论 经过对木糖醇类型及与淀粉用量的配比试验, 确定以粉末状木糖醇和淀粉按适当配比应用于新基质复方丹参滴丸。

[关键词] 复方丹参滴丸; 基质; 木糖醇; 淀粉

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)04-0293-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.04.015

Selection of auxiliary material of nature based for Compound Danshen Dropping Pills

SUN Qing¹, ZHANG Xiao-jie², WANG Wei³ (1. Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China; 2. Drug Supply Station of PLA General Logistics, Beijing 100071, China; 3. The 455th Hospital, Shanghai 200052, China)

[Abstract] **Objective** To explore a new pure nature based auxiliary material for Compound Danshen Dropping Pills. **Methods** A single herbal auxiliary material was used to produce Compound Danshen Dropping Pills. Then two auxiliary materials were mixed to produce Compound Danshen Dropping Pills. **Results** After the selection of single auxiliary material, xylitol was selected as the new base material. According to the principle of eutectic mixture, using two auxiliary materials could lower the melting point of xylitol. The mixture could make xylitol more suitable for dropping. **Conclusion** Xylitol and starch were mixed as new base materials for preparation of Compound Danshen Dropping Pills.

[Key words] Compound Danshen Dropping Pills; base; xylitol; starch

滴丸剂系采用现代药物制剂技术制备的固体分散体, 与其他药物剂型相比, 具有生产简单、质量易控、生物利用度高、能使药物发挥高效、速效、长效等优点。尽管滴丸剂在我国发展迅速, 但滴丸基础研究特别是滴丸辅料的研究跟不上滴丸产品发展的需要^[1], 滴丸基质长期局限于应用聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)^[2]。PEG 为合成辅料, 不能生物降解, 且由于在合成过程中反应单体、引发剂等去除不尽, 具有一定毒性。为扩大并提高滴丸基质的种类和质量, 满足国内外市场的需要^[3], 以临床治疗冠心病、心绞痛的常用药物复方丹参滴丸为模型药物, 研制开发滴丸剂的新型纯天然基质辅料, 为滴丸剂的发展提供更为广阔的空间。

本研究分两部分, 首先从植物胶体、植物多糖、多元醇及有机酸和盐等方面, 对具备滴丸基质特性

的单一辅料进行初步筛选, 而后针对单一辅料作为滴丸基质的某些不足, 通过低共熔混合原理对上述植物辅料进行两种辅料配合使用的筛选, 使其达到作为滴丸基质的要求。

1 材料与仪器

1.1 材料 卡拉胶、阿拉伯胶、印度胶、罗望子胶、刺槐豆胶、白芨胶、瓜儿豆胶、魔芋胶、刺梧桐胶 (安迪布朗中国有限公司); 羧甲基淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素 (山东赫达股份有限公司); 海藻酸钠 (青岛胶南明月海藻工业有限责任公司); 木糖醇 (浙江开化华康药业有限公司); 山梨醇、乳糖醇、乳糖 (武汉亚法生物有限公司); 甲基硅油 (杭州师范学院附属厂); 淀粉、可压性淀粉、予胶化淀粉、西黄蓍胶、果胶、琼脂、麦芽糖醇、异麦芽糖醇、甘露糖醇、糊精、环糊精、枸橼酸、山梨酸、琥珀酸、乙酸钠、聚乙二醇、重质液体石蜡、液体石蜡、蓖麻油 (中国医药集团上海化学试剂公司)。

[作者简介] 孙青 (1987-), 女, 药师。E-mail: baisetiankory2006@163.com.

[通讯作者] 王巍。E-mail: krick1998@yahoo.com.cn.

1.2 仪器 FA1004 电子天平(上海天平仪器厂);DKB-501A 超级恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司);DK-S22 型电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司);小型滴丸装置(自制)。

2 方法与结果

2.1 制备方法 将供试品与复方丹参浸膏置于带水浴循环的滴丸自制装置中,均匀加热并适时搅拌,熔融后,滴入与之不相混溶的冷凝液中,冷凝液置于 500 ml 量筒中,温度保持 0 ℃ 以下,冷凝后,取出滴丸,用纸擦去粘附在表面的冷凝液,低温干燥即得。

2.2 试验结果

2.2.1 单一植物辅料的初步筛选

2.2.1.1 从植物胶体中筛选 在下述亲水胶体中,

除阿拉伯胶外,均具有黏度大的特性,使其滴制非常困难,限制了胶体在滴丸中所占的比重。阿拉伯胶^[4]是典型的“高浓低黏”型胶体,水中具有高度的溶解性及较低的溶液黏度,配制成 50% 浓度的水溶液仍具有较好流动性,针对阿拉伯胶的上述特点,展开试验,并经考察得知,阿拉伯胶的高温凝固性和低温流动性未达到作为滴丸基质的要求。故所考察的植物胶体均不具备作为滴丸基质的可能性,结果见表 1。

2.2.1.2 从多糖中筛选 经考察得知,纤维素衍生物、淀粉及其衍生物、糊精、环糊精等,因其熔融液过于黏稠,无法成滴滴落;海藻酸钠溶液本身为果冻样,冷却后形成胶冻样半固体;乳糖熔融后流动性好,但其无法冷凝成形。综上所述,所考察的植物多糖不具备作为滴丸基质的可行性,结果见表 1。

表 1 从单一植物辅料中筛选滴丸基质的试验结果

名称	滴制情况	冷凝情况
阿拉伯胶	高温低浓度,易滴出 低温高浓度,不易滴	高温低浓度,不冷凝 低温高浓度,能冷凝
卡拉胶、西黄蓍胶、白芨胶、瓜儿豆胶、魔芋胶、刺梧桐胶、果胶、琼脂、印度胶、罗望子胶、刺槐豆胶	黏度大、流动性差	冷凝后不凝固
海藻酸钠	流动性差,无法滴制	胶冻样半固体
乳糖	流动性好,可以滴制	冷凝后不凝固
甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、淀粉、羧甲基淀粉、预胶化淀粉、可压性淀粉、糊精、环糊精	过于黏稠,难于滴制	冷凝时间长

2.2.1.3 从多元醇中筛选 由试验可知,甘露糖醇、麦芽糖醇熔点过高,熔融困难,不利于工业化生产;山梨醇、乳糖醇、异麦芽醇,流动性差,不易滴制;木糖醇 91 ℃ 即可熔融,流动性好,可以滴下且可以冷凝,但冷凝为粉末状物、结构松散、韧性极差,捏之即碎。由此得知,在所考察的多元醇中木糖醇具备作为滴丸基质的可能性,但其成丸后又有韧性差的不足,需添加其它辅料予以弥补。

2.2.1.4 从有机酸和盐中筛选 经考察得知,枸橼酸、山梨酸、琥珀酸、乙酸钠具有熔点高、不易熔融,或与主药无法熔合的特点,故不宜作为滴丸基质。因此,在对植物胶体、植物多糖、多元醇及有机酸等单一植物辅料的初步筛选过程中,因植物胶体阿拉伯胶和多元醇木糖醇具有高温易熔融,低温能冷凝的特性,对二者分别展开试验,最终认定阿拉伯胶的高温凝固性和低温流动性达不到作为滴丸基质的要求,木糖醇的滴制和冷凝情况虽符合要求,但其冷凝成滴丸后韧性较差,捏之即碎。由此可见,必须通过两种辅料的配合使用改善单一辅料自身的不足,使之更能符合滴丸基质的要求。

2.2.2 木糖醇与其它辅料复合使用制备滴丸

2.2.2.1 木糖醇与其他辅料配合使用 为考察木

糖醇与其他辅料复合使用的工艺结果,在实验设计上,分别选取了与多元醇、植物胶体、植物多糖进行配合,进行滴丸制备的考察。结果显示:①木糖醇与甘露糖醇配合,可以滴下,但不能冷凝;②木糖醇与乳糖醇配合,可以滴下也可以冷凝,但易碎;③木糖醇与阿拉伯胶配合,滴制好,冷凝好;④木糖醇与糊精配合,滴制好,但凝固性稍差。

2.2.2.2 多元醇与有机酸的配合 木糖醇与山梨酸等不互溶经过与多元醇、植物胶体、植物多糖和有机酸的 4 组配合试验,得到如下结果:木糖醇与淀粉或阿拉伯胶配合使用,均可以使滴丸具有很好的硬度,解决滴丸易碎的问题,又不影响其能滴能冷凝的特性,故木糖醇与上述二者配合均可作为新型基质制备复方丹参滴丸。与淀粉相比,阿拉伯胶具有较强的吸湿性,但价格较贵,试验结果提示,淀粉与木糖醇复合使用可作为滴丸的新型基质。

2.2.3 木糖醇与淀粉复合应用制备滴丸

2.2.3.1 木糖醇类型的选择 与粒状及结晶状相比,粉末状木糖醇的熔点较低,流动性及冷凝性均好,故选用粉末状木糖醇作为复方丹参滴丸的基质,结果见表 2。

2.2.3.2 木糖醇与淀粉比例的选择 经考察得知:

当木糖醇:淀粉为1:0.1~1:0.35时,药物基质熔融液均能滴出,并能冷凝。设计如下试验,考察其最佳比例范围。结论:当木糖醇:淀粉为1:0.17~1:0.24时,滴丸圆整度与硬度俱佳,将此作为二者最佳比例范围。并经不断验证,确定了以粉末状木糖醇与淀粉按1:0.21比例混合,共同作为复方丹参滴丸的新型基质,结果见表3。

表2 木糖醇类型对滴丸制备及成形性的影响

木糖醇类型	熔点(℃)	流动性	冷凝性
粒状	94	不易熔融,流动性差	凝固性差,冷凝需时长
结晶状	92	较易熔融,流动性一般	凝固性一般,可以冷凝
粉末状	88	易熔融,流动性好,滴制容易	凝固性好,冷凝较易

表3 作为滴丸基质木糖醇与淀粉比例的优选结果

木糖醇:淀粉	滴制情况	冷凝情况
1:0.1~1:0.17	滴丸圆整度好	冷凝后硬度稍差,易碎
1:0.17~1:0.24	滴丸圆整度好	冷凝后硬度好
1:0.24~1:0.35	滴丸稍拖尾	冷凝后硬度好

3 结论

3.1 从天然辅料植物胶体、植物多糖、多元醇及有机酸和盐中,对具备滴丸基质特性的单一植物辅料进行筛选,证明了木糖醇具有作为滴丸基质的特性,但存在成丸后硬度差的不足。

3.2 针对木糖醇作为滴丸基质塑性差的不足,对上述植物来源辅料进行两种辅料配合使用的筛选,以达到滴丸基质的要求。通过两种辅料的复合使用,得知植物多糖淀粉和植物胶体阿拉伯胶均可增加木糖醇的韧性和塑性。与淀粉相比,阿拉伯胶具有较强的吸湿性,且价格较贵,故选用植物多糖淀粉与木糖醇配合使用作为复方丹参滴丸的新型基质。

3.3 经过对木糖醇类型及与淀粉的用量配比试验,确定了粉末状木糖醇:淀粉为1:0.21是两者的最佳比例。

4 讨论

4.1 单一使用木糖醇制备的滴丸结构松散、韧性极差。通过试验发现,亲水胶体类大多具有黏度大的特性,滴制困难并限制了胶体在滴丸中的比重。如阿拉伯胶^[4]是典型的“高浓低粘”型胶体,其高温流动性和低温凝固性不能同时达到作为滴丸基质的要求;植物多糖类熔融液大多过于黏稠,无法满足滴丸制剂成形的关键指标;多元醇类大多熔点高,熔融困难,熔融液流动性差,不利于工业化生产,多元醇中木糖醇具备作为滴丸基质的可能性,但其成丸后又

有韧性差的不足,需添加其它辅料予以弥补。

4.2 通过植物多糖淀粉可解决木糖醇滴丸的松散问题。针对木糖醇作为滴丸基质成丸后韧性差的不足,通过两种辅料的复合筛选,提高其韧性。经过试验得知,植物多糖淀粉和植物胶体阿拉伯胶均可增加木糖醇的韧性和塑性,且上述辅料的配合使用降低了木糖醇的熔点,分析认为根据低共熔混合原理形成了低共熔混合物^[5]。

4.3 木糖醇作为滴丸制备辅料应用前景广泛。滴丸是一种固体分散体,多元糖醇是固体分散体基质辅料中的一种,木糖醇是一个多元糖醇,可以用于固体分散体的研制^[6]。木糖醇能够通过抑制变形链球菌的产酸和生长而发挥直接的防龋作用,另外它还能减少菌斑和齿垢,长期食用含木糖醇的食品可以明显降低龋齿的发病率^[7,8]。木糖醇进入细胞内无需胰岛素的帮助,在糖利用障碍时也不会引起血糖升高、能改善糖尿病患者的症状、具有强大抑制酮体生成的作用、能促进肝糖元的生成、直接渗入组织参加代谢、能纠正蛋白质、脂肪和类固醇的代谢异常^[9,10]。木糖醇还可以改善骨代谢,成为预防骨质疏松的新手段^[11]。可见木糖醇是一种来源天然,安全有效的药用辅料。

【参考文献】

- [1] 朱莹,黄绳武. 中药滴丸剂的研究进展[J]. 医药导报, 2007, (26)12:1469.
- [2] 王文忠,王春玉,杨振宇. 聚乙二醇的性质及在药物制剂中的应用[J]. 黑龙江医药,1997,10(2):105.
- [3] Wei JP, Zhao XF, Zhu ZM. Study of the determination and pharmacokinetics of Compound Danshen Dripping Pills in human serum by column switching liquid chromatography electrospray ion trap mass spectrometry[J]. J Chromatogr B, 2004, 809(2):237.
- [4] 郑俊民. 药用高分子材料[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1992:63.
- [5] 王巍,王晓华,张晓洁,等. 新型基质复方丹参滴丸的药物动力学研究[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(5):331.
- [6] 姜言丽,张慧琳,曲韵智,等. 固体分散技术在中药制剂中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(8):32.
- [7] 韩旭,刘鲁川,张静哲,等. 木糖醇对变形链球菌生长和产酸影响的体外实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(12):1211.
- [8] 刘敏,王伟健,王文辉,等. 咀嚼木糖醇口香糖对牙面菌斑原位pH值的影响[J]. 现代口腔医学杂志, 2006, 20(5):476.
- [9] 陈军华,杨柳,万喜英. 木糖醇对糖尿病病人血糖及胰岛素释放的影响[J]. 护理学杂志, 2002, 17(8):625.
- [10] 邓淑凤,吴阿凤,宋湘晋. 木糖醇在糖尿病治疗中的应用[J]. 医药导报, 1998, 17(1):48.
- [11] 高秀梅,孙丽荣. 木糖醇与骨质疏松[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27(增刊):68.

[收稿日期]2012-10-22

[修回日期]2013-01-04