

平痛新素丸的处方设计及制备

常 翠 杨宏图 董 淳 毕殿洲¹ (深圳 518020 深圳市人民医院暨南大学第二附院药学部; ¹ 沈阳 110015 沈阳药科大学药剂教研室)

摘要 目的: 为制备平痛新包衣微丸提供良好的底物。方法: 以流动性指数为指标采用均匀设计优化平痛新素丸。结果: 确定了制备平痛新素丸的最佳处方工艺。结论: 淀粉量是影响产率的主要因素; 转速是影响堆密度、脆碎度的主要因素; 粘合剂用量是影响休止角和流动性的主要因素; 滚动时间是影响喷流指数的主要因素。

关键词 均匀设计; 平痛新素丸; 流动性指数

Formulation design and preparation of nefopam blank pellets

Chang cui (Chang C), Yang hongtu (Yang HT), Dong chun (Dong C), Bi dianzhou (Bi DZ)¹ (*Department of Pharmacy, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020; ¹Department of Pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide good basis for preparing Nefopam coated pellets. **METHODS:** Using the liquidate index as the evaluating parameter, uniform design was adopted to optimize Nefopam blank pellets. **RESULTS:** The optimal preparation process of Nefopam coated pellets was determined. **CONCLUSION:** The amount of starch was the main factor affecting the produce rate; the rev was the main affecting factor of the bulk density and the friability; the amount of adhesives was the main affecting factor of the angle of repose; the rolling time was the main affecting factor of the cascade index.

KEY WORDS Uniform design, Nefopam blank pellets, the liquidate index

平痛新(Nefopam, Acupan, Ajan, 简称 NFP) 是一种较新的非成瘾性镇痛药^[1]。此药化学结构与已知的其他镇痛药均不相同, 是苯海拉明的环化类似物, 平痛新为白色结晶性粉末, 无臭味, 味微苦, 略溶于水, 微溶于乙醇, 熔融同时分解。该药除了具有镇痛作用外, 尚具有轻微的降温、肌肉松弛和抗抑郁等作用。对于许多钝痛和癌痛患者, 痛觉是处于持续状态, 治疗中需要长期稳定的有效作用, 从而提高患者的痛阈值。因此, 目前临床疼痛患者急需合适的缓释镇痛制剂, 虽然目前已经出现一日一次的吗啡制剂, 但其成瘾性限制其应用范围, 本文制备平痛新缓释胶囊以满足临床需要^[2,3]。本文采用均匀设计优化平痛新素丸, 为制备平痛新包衣微丸提供良好的底物。

1 仪器与药品

平痛新(东北第六制药厂); 粉体基础物性测定仪(天津药物研究院); W FZ800-D2 型紫外可见分光光度计(北京第二光学仪器厂); 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪表 1 均匀设计实验方案与结果(平痛新 30%; 投料量 50g)

No.	因 素				结 果			
	X ₁	X ₂ (m in)	X ₃ (rpm)	X ₄ /x ₄ '(m l)	P% ^a	α ^b	II ^c	Fr ^d
1	25%	40	20	10%/8.5	59.2	36.2	92	10.66
2	20%	60	39	10%/8.0	55.8	41.5	86	11.11
3	15%	80	14.5	5%/6.5	44.4	46.5	85.5	12.29
4	10%	30	32	5%/7.0	51.94	35.0	89	12.68
5	5%	50	7.6	0%/4.5	55.92	31.5	93	10.09
6	0%	70	26.5	0%/4.0	57.30	38.3	91	13.03

注: a——产率(P%) $P\% = \frac{W_1}{W} \times 100\%$ (其中 18/24 目素丸的重量 W₁, 投料总重量 W)
b——休止角(α) 按照粉体仪操作手册测定
c——流动性指数(II) 按照粉体仪操作手册测定、计算
d——脆碎度(Fr) $Fr\% = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$
其中, 按片剂脆碎度测定震荡 10 分钟后, 用 24 目筛筛分, 留在筛网上的素丸重量为 W₂, 原微丸重为 W₁。

2.2 素丸的工艺

取过 100 目筛的平痛新, 加入其它辅料后研匀, 置于糖包衣锅中滚转(45 rpm) 30 分钟, 混匀。用适量的粘合剂制软材, 过 18 目尼龙筛制粒, 将湿微丸投入不锈钢糖包衣锅中, 一定转速下滚转一定时间。取出后, 60℃ 下干燥 1hr, 整粒, 筛去细粒即得。

2.3 处方工艺优化

在计算机上用均匀设计程序软件处理试验数据, 引入或剔除自变量的 F 临界值设定为 0.1, 对照 X₄ 和 X₄' 的影响, 可知后者大得多, 所以用后者替前者, 可得如下逐步回归方程:

$$P(\%) = 110.20 + 3.38X_1 - 0.1998X_1^2 + 0.08X_1X_3 - 0.126X_2X_3$$
$$(r^2 = 0.9993, F = 216, s = 0.034, N = 6)$$
$$\alpha = 18.049 - 0.086X_2 + 2.47X_4 - 0.0076X_1^2 + 0.0033X_3^2$$

器厂); XT86 型实验用小型包衣机(上海黄海药检仪器厂); TNW 型无级调速不锈钢糖包衣锅(宝鸡建华机械厂)。

2 方法与结果

2.1 均匀设计

以淀粉、转速、转动时间、淀粉浆浓度(或用量)为因素, 以微丸的流动性指数、休止角、产率和脆碎度为指标采用均匀设计法筛选素丸的处方及工艺。

在大量预实验的基础上, 确定以下因素及水平。

- X₁ 淀粉含量 30~ 0%
- X₂ 转动时间 30~ 80 m in
- X₃ 转速 7.6~ 39 rpm
- X₄ 淀粉浆浓度 0~ 10%

采用均匀表 U₇(7⁴), 去掉最后一行, 组成 U₆(6⁴) 表。按表 3 的安排制备素丸, 测定流动指数等, 综合各指标优化实验条件, 结果见表 1。

$$(r^2 = 0.9996, F = 323.9, s = 0.3273, N = 6)$$
$$II = 118.8 - 0.342X_3 - 3.31X_4' + 0.0192X_1^2 + 0.0018X_3^2$$

$$(r^2 = 0.9939, F = 20.17, s = 0.776, N = 6)$$
$$Fr = 6.742 + 0.479X_2 - 0.0057X_1^2 - 0.0091X_2^2 + 0.0015X_1X_3$$

$$(r^2 = 0.9999, F = 920.7, s = 0.0438, N = 6)$$

查表, 得 F_{1-0.01}(4, 6) = 15.2, F > F_{1-0.01}(4, 6), 故回归方程具有显著意义, 置信度达 99% 以上。

由表及其回归方程可知, 淀粉量是影响产率的主要因素, 转速是影响堆密度、脆碎度的主要因素; 粘合剂用量是影响休止角和流动性的主要因素; 滚动时间是影响喷流指数的主要因素。计算机处理所得各指标的最优化值为 X₃ = 30m in, X₄' = 4m l, 综合上述分析并结合实际经验, 确定制备平痛新素丸的最佳处方工艺条件为:

X_1	淀粉含量	15%
X_2	转速	15 rpm
X_3	转动时间	30 min
X_4	淀粉浆浓度	10% 4ml

按优化条件安排试验, 所得质量评价结果为:

$$P(\%) = 85.74\%$$

$$\alpha = 26.7$$

$$II = 98$$

$$Fr = 9.30$$

这些结果都在理论预报范围内, 说明回归结果是可信的, 预测的结果是准确的, 该素丸硬度大, 流动性好, 说明形状规则, 为包衣提供良好的底物。

3 讨论

流动性指数是由素丸的休止角、压缩度、抹角、均一度等指标综合评分而得。流动性通常用休止角表示, 而未充分考虑压缩角、抹角及均一度的影响, 因此两者有差别。本文以流动性指数代表流动性, 对比实验 1、4 可知, 1 比 4 休止角大, 表示 1 流动性差, 而用流动性指数判断, 则 1 比 4 流动性好。

淀粉浆用量(X_4)是许多指标的主要影响因素, 但因其更多决定于主、辅料的性质及工艺而往往是不能随机调整的。用粘合剂种类(X_4)替代 X_4 作为因素, 进行逐步回归, 则在各

方程中均无体现, 表明 X_4 对各性质影响不大, 所以粘合剂对素丸的各方面性质的影响不是可调因素, 是确定的。而糖粉(或淀粉)用量影响着素丸的脆碎度、产率、喷流性等性质, 对流动性有微弱影响, 且其对包衣微丸整体释药有很大影响, 是其渗透压产生的根源, 所以其在处方中占据重要地位, 也是处方优化的重点。在工艺因素中, 转动时间相对于转动速度来说更为重要, 因其在影响脆碎度、产率、休止角、流动性和喷流性方面均强于转速, 转动的目的是使湿颗粒棱角钝化、圆化, 形成圆整光滑的素丸, 若转速过大, 湿颗粒破碎率大、产率低, 所以在一定转速下, 通过长时间的转动, 才能达目的, 锅内应加入挡板以增加流动圆化效果。所以, 转动时间是制备符合要求的素丸的主要工艺因素。

参考文献

- 1 陈新谦. 新编药理学(第十四版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993, 148.
- 2 张宁. 口服缓控释剂技术发展的新动向. 国外医学·药学分册[J], 2000, 27(4): 239.
- 3 娄晟, 肖大伟, 陈良梅. 流化床制备胃漂浮型控释甲硝唑微丸[J]. 江苏药学与临床研究, 2000, 9, (3): 1.

收稿日期: 2000- 11- 08