

正交试验法优选甲磺酸帕珠沙星滴丸的制备工艺

张晓云¹, 乔华² (1. 兰州大学药学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000)

摘要:目的 确立甲磺酸帕珠沙星滴丸的最佳制备工艺。方法 以丸重变异系数、溶散时限、滴丸成型率为评价指标, 对基质及冷却剂的选择用平行试验法, 对药物加入比例、药液温度、冷却液温度及滴速的选择用正交试验法, 优选最佳滴制条件。结果 以聚乙二醇 4000 为基质, 甲基硅油-液状石蜡 (3:1) 为冷却剂, 用玻璃注射器做滴管, 12 号针头, 以 20~25 滴/min 的滴速将 (75±2)℃ 的药液滴入 10~12℃ 的冷却液中 (冷却柱高度固定) 进行滴制, 滴丸成型率最高。结论 本实验筛选出的滴丸成型工艺条件制成的滴丸, 符合药典规定。

关键词: 甲磺酸帕珠沙星滴丸; 制备工艺; 正交试验

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)05-0370-03

Optimization of processing technology of pazufloxacin mesilate drop pills by orthogonal design

ZHANG Xiao-yun¹, QIAO Hua² (1. Department of Pharmacy of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the best preparation technology of pazufloxacin mesilate drop pills. **METHODS** Parallel test was used to choose matrix and refrigerant with the different coefficients of drop pills weight, dissolved time and shaped ratio of drop pills as the evaluation index. Orthogonal test was used to choose the best dropping conditions by proportion of ingredients, temperature of drug solution, refrigerant temperature and dropping speed. **RESULTS** When PEG4000 acted as matrix, mixture of methyl-silicon and liquid-paraffin (3:1) acted as refrigerant, burette was glass injector, drug solution (temperature: 75±2℃) was dropped into the refrigerant (temperature: 10~12℃) by the rates of 20~25 drops per minute. Moulding probability of drop pills was the highest at the above conditions. **CONCLUSION** The technology conditions of the pazufloxacin mesilate drop pills accord with pharmacopoeia criterion.

KEY WORDS: pazufloxacin mesilate drop pills; processing technology; orthogonal design

甲磺酸帕珠沙星滴丸是以甲磺酸帕珠沙星为主药滴制而成的制剂。甲磺酸帕珠沙星是由日本富山化学工业株式会社研究开发的第四代喹诺酮类广谱抗菌药, 本品不仅保留了抗 G⁻ 菌的高活性, 且明显增强了抗 G⁻ 菌的活性, 对厌氧菌亦有较强的抗菌活性, 特别是改变了环丙沙星对肺炎链球菌活性弱的缺点, 故对一些严重的腹腔感染、某些腹腔手术感染以及妇产科感染具有很好的疗效, 中枢神经系统的不良反应少, 几乎无光毒性^[1]。

将甲磺酸帕珠沙星制成滴丸剂, 以期降低成本, 增加药物的稳定性和安全性, 减少刺激性, 确保产品的质量和疗效。

滴丸剂系用一种熔点较低的脂肪性基质或水溶性基质将主药溶解、混悬或乳化后, 滴入一种不相混溶的冷却液中而成的丸剂。这种滴法制丸的过程, 实际上是将固体分散体制成滴丸的形式。因为其主药分散度大, 所以药物溶解快、吸收好, 生物利用度高, 是一种高效、速效的剂型^[2]。滴丸剂的质量与基质及冷却剂的选择、药物与基质的比例、转速及滴速等因素有关, 因此, 对甲磺酸帕珠沙星滴丸不同的成型条件进行了筛选研究, 现介绍如下。

1 材料与仪器

甲磺酸帕珠沙星 (四川大学提供); PEG4000 (上海合成洗涤剂二厂), PEG6000 (上海试剂一厂), 甲基硅油 (杭州师范学院附属厂), 液状石蜡 (天津市天新精细化工开发中心), 简易滴丸装置 (自行设计), ZB-IB 型智能崩解仪 (天津大学精密仪器厂), 恒温水浴锅 (金环市大地自动化仪器厂)

2 方法与结果

2.1 基质与冷却液的选择^[3-5]

甲磺酸帕珠沙星是水溶性成分, 因此, 我们选择常用的水溶性基质 PEG4000, PEG6000, 常用的冷却剂液体石蜡、甲基硅油进行了滴制实验, 结果见表 1。

试验中, 采用玻璃注射器作滴管, 12 号注射针头, (80±2)℃ 保温滴制, 滴速为 20~30 滴/min, 冷却液柱为 100 mL (全部用同一量筒), 冷却液温度为 20~25℃。

试验结果表明, 采用 PEG4000 为基质, 甲基硅油: 液状石蜡 (3:1) 为冷却剂, 滴丸的成型情况最好, 所得滴丸呈圆球形, 表面光滑, 色泽一致, 大小均匀。

2.2 药物加入比例、药液温度、冷却液温度及滴速的选择

表 1 基质与冷却剂的选择

Tab 1 Selection of matrix and refrigerant

基质	与药物融合性	冷却剂	滴制情况	成型情况
PEG4000	较易互融	液状石蜡 (下称液)	油滴快速滴出,下沉过快	粘连在一起
PEG4000	较易互融	甲基硅油 (下称甲)	油滴快速滴出,下沉过慢	扁球形,丸较小,有气孔
PEG4000	较易互融	甲:液 (1:1)	油滴快速滴出,下沉较快	圆球形,丸较小,有气孔
PEG4000	较易互融	甲:液 (2:1)	油滴快速滴出,下沉适中	圆球形,丸较小,略有气孔
PEG4000	较易互融	甲:液 (3:1)	油滴快速滴出,下沉适中	圆球形,丸较小,无气孔
PEG6000	较难互融	液状石蜡	滴速慢,滴头堵塞,下沉过快	粘连在一起
PEG6000	较难互融	甲基硅油	滴速慢,滴头堵塞,下沉过慢	扁球形,丸较大,有气孔
PEG6000	较难互融	甲:液 (3:1)	滴速慢,滴头堵塞,下沉适中	扁球形,丸较大,无气孔

注:甲基硅油与液体石蜡混合为冷却剂,括号内为混合相对体积比。

Note: Mixture of methyl-siliconil and liquid-paraffin is refrigerant. Relative volume ratio of mixture is listed in the brackets.

滴丸的滴制,除了选择适宜的基质与冷却剂以外,药物加入比例、药液温度、冷却液温度及滴速也是影响滴丸成型的因素,因此,对该四种因素设计了三个水平,用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验,以丸重变异系数、溶散时限、滴丸成型率为考察指标,优选滴制条件。正交试验因素水平表见表 2,正交试验安排及结果见表 3。

表 2 正交试验因素水平表

Tab 2 Factor level table of orthogonal experiment

水平	A 药物:基质 (mg:g)	B 药液温度 (℃)	C 冷却剂温度 (℃)	D 滴速 (滴/分)
	12:1.0	75±2	0~2	10~15
2	2:1.2	85±2	10~12	20~25
3	2:1.4	95±2	20~22	30~35

注:冷却液柱高度保持一致。

Note: The height of freeze-pillar keeps invariable.

表 3 正交试验结果

Tab 3 Results of orthogonal experiment

序号	因素				指标		
	A	B	C	D	丸重变异系数 (%)	溶散时限 (min)	滴丸成型率 (%)
1	1	1	1	1	10.75	3.18	80.51
2	1	2	2	2	7.41	2.93	76.60
3	1	3	3	3	6.42	3.32	72.13
4	2	1	2	3	12.83	3.42	81.47
5	2	2	3	1	6.63	3.82	76.12
6	2	3	1	2	7.33	3.45	79.63
7	3	1	3	2	11.21	3.57	90.33
8	3	2	1	3	12.49	3.53	87.65
9	3	3	2	1	13.55	3.83	92.44

2.3 结果分析^[6]

滴丸的质量是不能仅用一个指标衡量的,本实验采用 3 个评价指标直观分析法进行数据处理,求得不同指标下各因素的极差,从极差大小判定影响因素的主次。若选用各因素不同水平下,滴丸丸重变异系数最小,溶散时间最短,滴丸成型率最高为最佳搭配,则 3 个指标下可供选择的最佳工艺条

件,分别归纳如表 4。

表 4 影响因素主次、最佳水平与工艺搭配结果

Tab 4 Results of effect factor primary and secondary, the best level and technology arrange

指 标	丸重变异系数	溶散时限	滴丸成型率
因素主次	A>C>B>D	A>D>C>B	A>B>C>D
最佳工艺搭配	A ₁ B ₂ C ₃ D ₂	A ₁ B ₁ C ₂ (C ₁) D ₂	A ₃ B ₃ C ₂ D ₁
药物:基质 (mg:g)	2:1.0	2:1.0	2:1.4
药液温度 (℃)	85±2	75±2	75±2
冷却液温度 (℃)	20~22	10~12	10~12
滴速 (滴/min)	20~25	20~25	10~15

综合表 4 各指标下最佳工艺搭配,选择两个或两个以上指标中均为较佳的工艺条件,甲磺酸帕珠沙星滴丸成型工艺最佳条件为 A₁ B₂ C₂ D₂,即药物:基质 (mg:g) 为 2:1.0,药液温度为 75℃,冷却液温度为 10~12℃,滴速为 20~25 滴/min。按此最佳工艺条件重复制备 3 批滴丸样品,外观质量较好,考察丸重变异系数、溶散时限均符合药典滴丸剂通则要求,且重现性良好。

3 讨论

3.1 甲磺酸帕珠沙星滴丸最佳成型处方为甲磺酸帕珠沙星:PEG4000 (mg:g) = 2:1.0。最佳工艺为药液温度 (75±2)℃,冷却液为甲基硅油:液状石蜡 (3:1),冷却温度 10~12℃,滴速为 20~25 滴/min (滴距及冷却液柱高度固定)。

3.2 PEG4000 和 PEG6000 均可考虑作为滴丸剂基质,但在本实验中发现 PEG6000 与甲磺酸帕珠沙星不能很好融合且 PEG6000 溶融后黏稠度较大,滴制困难,易堵塞滴头,所得滴丸外形不圆整,而 PEG4000 则无上述缺点,故选用 PEG4000 作为甲磺酸帕珠沙星滴丸的基质。

3.3 甲基硅油和液状石蜡均可考虑作为滴丸剂冷却液,但在本实验中发现单用液状石蜡作冷却液时,滴丸下沉过快,易粘连;单用甲基硅油作冷却液时,滴丸下沉过慢,所得滴丸大且呈扁球形,而将二者按照一定的体积比混合使用作冷却液时,则可克服单用时的缺点。试验证明当甲基硅油:液体石蜡 (3:1) 作为冷却液时,所得结果最好。

3.4 滴丸的成型性和质量受多种因素影响,因此用正交法优选其制备工艺时,难用一个指标来衡量。本实验采用丸重变异系数、溶散时限及滴丸成型率三项指标评定工艺的优劣,结果更可靠合理。

参考文献

- [1] 胡欣,闫小燕,曹国颖,等. RP-HPLC法测定甲磺酸帕珠沙星及有关物质[J].中国新药杂志,2002,11(11):862.
- [2] 陆彬.药物新剂型与新技术[M].北京:人民卫生出版社,1998.

- [3] 程宇慧.滴丸基质和冷凝介绍的概况[J].医药工业,1988,19(11):521.
- [4] 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.
- [5] 罗晓健,郭世江.香连滴丸制备方法的实验研究[J].中成药,1992,14(9):46.
- [6] 周怀梧,王珍,倪永兴,等.医药应用数理统计[M].济南:山东教育出版社,1986.

收稿日期:2005-03-14