

· 药物研究 ·

正交实验优化硝苯地平缓释滴丸制备工艺

金晓勇

(泰州亿腾景昂药业有限公司研发部, 江苏)

摘要:目的 优选硝苯地平缓释滴丸的制备工艺。方法 利用单因素实验优选了基质、冷凝液、冷凝液温度和滴速, 并通过正交实验优选了基质配比、药液温度、药物和基质比例、滴距等因素。结果 优选成型工艺为: 基质配比 (PEG4000: PEG6000: 单硬脂酸甘油酯=2: 1: 1), 药液温度为 80, 药物和基质的配比如为 1: 3, 滴距为 7cm。结论 通过验证实验明确该工艺稳定可行, 易于制备, 效果良好。

关键词: 单因素实验; 正交实验; 硝苯地平缓释滴丸; 制备工艺

中图分类号: R749.053 **文献标识码:** B **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.76.137

本文引用格式: 金晓勇. 正交实验优化硝苯地平缓释滴丸制备工艺 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 244, 248.

0 引言

硝苯地平作为一种治疗高血压和心绞痛的临床常用药物, 疗效确切, 通常作为首选药物应用。硝苯地平是二氢吡啶类结构的钙离子通道的阻滞剂, 其结构导致其水溶性较差, 口服的效果不好, 而且, 另外一方面, 由于半衰期比较短, 造成患者依从性差, 为改善硝苯地平临床应用的效果, 本研究考虑制备缓释滴丸, 提高其应用的顺应性和生物利用度^[1]。

1 材料和仪器

硝苯地平的原料药物 (安徽康茂生物科技有限公司, 批号 110569); PEG4000 和 PEG6000 (上海八源化工有限公司, 分析纯); 硬脂酸和单硬脂酸甘油酯 (恒泰化工有限公司, 分析纯); 滴丸制备装置 (自制装置); 梅特勒电子天平 (梅特勒-托利多仪器公司); 恒温水浴锅 (上海一恒有限公司)。

2 硝苯地平缓释滴丸熔融法制备

选取制备滴丸工艺处方中常用的水溶性基质 PEG4000 和 PEG6000, 以及脂溶性的基质硬脂酸和单硬脂酸甘油酯, 按照熔融法的制备工艺制备硝苯地平缓释滴丸, 干燥备用。

3 单因素实验

3.1 滴丸基质的选择

缓释滴丸的制备需要水溶性基质以达到快速释放的作用, 同时需要脂溶性基质以达到缓释作用。本实验前期预实验分别选择 PEG4000、PEG6000、PEG4000 和 6000 混合三种水溶性基质进行对比选择, 发现 PEG4000 和 6000 混合应用效果更好。通过对比硬脂酸和单硬脂酸甘油酯两种脂溶性基质, 发现单硬脂酸甘油酯较优^[2]。

3.2 滴丸冷凝液的优选

通过单因素实验, 以滴丸完整度、沉降速度作为指标考察, 比较了液体石蜡和二甲硅油, 结果发现二甲硅油较优。

3.3 滴丸冷凝液温度和滴速的选择

对于冷凝温度的选择, 通过单因素预实验考察 6、8、10、12、15℃ 作为考察对象, 以滴丸外观成型性作为指标, 发现 10℃ 时较优。滴速的选择, 考察了每分钟 30、40、50、60、70 滴的效果, 发现以每分钟 50 滴较优。

4 制备工艺的正交实验

4.1 因素水平表设计

在硝苯地平缓释滴丸制备工艺单因素考察的基础上, 根据滴丸制备工艺的主要影响因素, 本实验确定采用四因素三水平正交实验优选滴丸制备工艺中基质的配比比例、滴丸药液的温度、药物和基质的配比比例、滴距等四个因素的工艺条件, 通过 L₉ (3⁴) 的正交试验设计对滴丸的制备成型工艺进一步考察。因素水平表见表 1。

4.2 正交实验的结果

按照设计的正交实验表进行工艺研究, 采用熔融法制备

表 1 因素水平表

基质配比 因素 A	药液的温度 (°C) 因素 B	药物基质配比 因素 C	滴距 (CM) 因素 D
1 : 1 : 1	70	1 : 2	6
1 : 2 : 1	75	1 : 3	7
2 : 1 : 1	80	1 : 4	8

硝苯地平缓释滴丸, 制得滴丸以后根据 2015 版《中国药典》记载的方法计算滴丸的重量差异系数, 并得出丸重差异得分 (计算得到的滴丸重量差异系数 / 最大差异系数), 并通过自制的外观成型性质量 (滴丸的圆整度、滴制容易程度、滴丸硬度) 评分表进行评分 (圆整度、滴制容易程度、硬度各占 5 分, 总得分 / 15 作为外观质量得分), 将两项评分相加得到最后的综合评分, 综合起来的评分越高, 滴丸制备的质量越好, 制备工艺相对较差^[3-4]。正交实验设计表以及具体实验结果见表 2。

表 2 正交实验表

序号	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	丸重差异 系数 % (n=20)	质量评分 (质量分数 /15)	综合 评分 N
1	1 : 1 : 1	70	1 : 2	6	10.89	0.47	1.22
2	1 : 1 : 1	75	1 : 3	7	14.57	0.47	1.47
3	1 : 1 : 1	80	1 : 4	8	9.25	0.63	1.26
4	1 : 2 : 1	70	1 : 3	8	6.89	0.59	1.06
5	1 : 2 : 1	75	1 : 4	6	4.98	0.63	0.97
6	1 : 2 : 1	80	1 : 2	7	9.29	0.67	1.26
7	2 : 1 : 1	70	1 : 4	7	7.32	0.70	1.19
8	2 : 1 : 1	75	1 : 2	8	10.21	0.75	1.45
9	2 : 1 : 1	80	1 : 3	6	11.39	0.78	1.56
K1	1.317	1.157	1.310	1.250			
K2	1.097	1.297	1.363	1.307			
K3	1.400	1.360	1.140	1.257			
R	0.303	0.203	0.223	0.057			

由以上直观分析可以得出, 对硝苯地平缓释滴丸制备工艺影响的因素, 其重要性顺序为基质配比比例 > 药物和基质配比比例 > 药液温度 > 滴距, 优选的工艺为: 基质配比 (PEG4000: PEG6000: 单硬脂酸甘油酯 = 2: 1: 1), 药液温度为 80℃, 药物和基质的配比如为 1: 3, 滴距为 7cm。然后对该直观分析结果进行方差分析, 结果见表 3。

通过正交实验的方差分析结果可知, 基质的配比比例对于正交实验的工艺优选具有显著性的影响, 而滴距对于成型工艺的影响最小, 最终确定的成型工艺为: 基质配比

(下转第 248 页)

表2 安亭社会福利院 ADL、GDS、MMSE、MUNSH 入组前及干预 12 个月后的比较

组别	ADL	GDS	MMSE	MUNSH
安亭初始 (n=70)	29.8 ± 8.1	10.8 ± 6.8	18.8 ± 6.3	34.8 ± 6.3
安亭 12 个月后 (n=70)	21.4 ± 9.0	8.3 ± 4.8	17.0 ± 5.7	38.4 ± 5.9
t 值	5.817	2.525	1.765	-3.473
P	<0.001	0.013	0.080	0.001

表3 2 组研究对象 ADL、GDS、MMSE、MUNSH 入组前及干预 12 个月后的比较

组别	入组时				12 个月后			
	ADL	GDS	MMSE	MUNSH	ADL	GDS	MMSE	MUNSH
安亭社会福利院 (n=70)	29.8 ± 8.1	10.8 ± 6.8	18.8 ± 6.3	34.8 ± 6.3	21.4 ± 9.0	8.3 ± 4.8	17.0 ± 5.7	38.4 ± 5.9
方泰敬老院 (n=70)	28.4 ± 10.1	12.3 ± 7.9	16.9 ± 8.5	32.9 ± 8.5	28.8 ± 8.9	13.5 ± 6.7	14.5 ± 6.9	33.9 ± 8.6
t 值	-0.916	1.192	-1.457	1.502	4.862	4.390	-2.372	-3.568
P	0.361	0.235	0.147	0.135	<0.001	<0.001	0.019	<0.001

3 结论

研究表明“整合照料”医养融合服务模式与“联合运行”医养融合服务模式相比，“整合照料”的医养融合服务模式在对慢性病控制率更加理想，并发症发生率低，老年人外出就诊及住院率也低；同时在日常生活质量、抑郁指数及幸福指数的评价指标上均优于“联合运行”医养融合服务模式；“整合照料”模式对于养老机构的护理人员的业务提升有很大的帮助，它更多得到养老机构从业人员、老人及老人家属的认可，取得的社会效益更多。当然，“整合照料”模式相对与“联合运行”模式而言，其投入的医疗成本更多，各养老机构根据医疗资源情况采用不同的医养融合服务模式，重视人才队伍的建设 and 合理配置人力资源，提高自身管理水平，政府相关部门发挥主导作用^[4]，完善养老、医疗保险制度及人员的福利待遇等，促进医养融合的不断推进，解决老有所养、老有所医的问题，促进社会“健康老龄化”。

卫生部的统计数据显示，我国 60 岁以上老年人慢性病的患病率是全部人口的 3.2 倍，老年人消耗的医疗费是全部人口平均消耗卫生资源的 1.9 倍^[5]。目前养老机构大多只能提供一般生活照料，一些条件好的养老机构也只配备简单的医疗设施，不能满足老年人医疗服务的需求，医疗机构和养老机构之间互相独立，而慢性病以医院治疗为主，导致费用支

2.3 两组老年人在年龄、文化程度、民族、宗教信仰及慢性病患病情况等基本资料方面无明显差异 ($P>0.05$)。相对于方泰敬老院，安亭社会福利院老人在干预 12 个月后，其 ADL 及 GDS 评分显著降低，同时，MMSE 及 MUNSH 评分均显著增高 ($P<0.05$)，而入组前各项评分无差异 ($P>0.05$)，见表 3。

出高，医疗保险资金压力大，使老年人经常不得不在家庭、医院和养老机构之间往返。医养融合的养老模式可以打破医疗与养老之间的分割，统筹解决养老机构医疗服务能力不足^[6]，有效解决老有所养、老有所医的问题，节省大量的照料成本和医疗开支，解决医疗卫生与养老服务之间互不相接的现状，是促进“健康老龄化”、提高养老服务的总体水平的重要途径，提高了老年人的整体健康水平和改善了老年人生活自理能力。

参考文献

- [1] 刘华. 关于上海推进“医养融合”的思考与建议[J]. 科学发展, 2014,5(66):97-105.
- [2] 医养结合成老龄化社会重要养老模式[EB/OL]. 中国养老信息, 2013[2015-03-22]. http://www.yanglao120.com/view/1829.html
- [3] 医养结合: 养老新模式 政策需给力[EB/OL]. 人民政协网: 人民政协报, 2014[2015-03-22]. http://www.rmzxb.com.cn/sy/yw/2014/09/29/386394.shtml.
- [4] 刘清发, 孙瑞玲. 嵌入式视角下的医养结合养老模式初探[J]. 西北人, 2014,6(35):94-97.
- [5] 赵晓芳. 健康老龄化背景下“医养结合”养老服务模式研究[J]. 兰州学刊, 2014,9:129-136.
- [6] 王素英, 张作森, 孙文灿. 医养结合的模式与路径[J]. 社会福利, 2014.

(上接第 244 页)

表3 正交实验方差分析结果

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	F 临界值	显著性 P
A	0.147	2	24.500	19.000	*
B	0.065	2	10.833	19.000	
C	0.082	2	13.667	19.000	
D	0.006	2	1.000	19.000	
误差	0.01	2			

(PEG4000:PEG6000:单硬脂酸甘油酯=2:1:1), 药液温度为 80℃, 药物和基质的配比比例为 1:3, 滴距为 7cm。

4.3 正交实验的验证实验

按照正交实验优选的硝苯地平缓释滴丸的成型工艺制备 3 个批次的滴丸, 根据 2015 版《中国药典》的规定, 对硝苯地平缓释滴丸的质量进行考察, 考察内容包括滴丸的圆整度、硬度、重量差异、溶散时限等。结果见表 4。

表4 验证实验考察结果

批次	丸重均数 (mg)	丸重差异百分数 %	溶散时限 (min)	外观性状
1	47.8	4.89	4.85	符合要求
2	48.5	4.95	4.78	符合要求
3	46.2	4.86	4.97	符合要求

通过验证实验结果可知, 外观形状、丸重差异、溶散时限等符合药典规定, 该工艺条件稳定, 具有很高的可行性。

5 讨论

在本研究前期的工作中, 笔者从文献以及相关的预实验, 优选了硝苯地平缓释滴丸的制备方法, 通过熔融法制备缓释滴丸, 使硝苯地平和相关基质均匀分散, 能够明显提高硝苯地平的溶出效果。通过单因素实验和正交实验相结合的方式, 考察了相关的工艺因素, 并且以丸重差异、圆整度、外观色泽等多种因素作为工艺的考察指标, 通过综合评分, 优选缓释滴丸的制备工艺, 该工艺经验证可靠稳定, 制备工艺良好。

参考文献

- [1] 杜丽, 杜艳, 阎爱荣, 等. 硝苯地平缓释滴丸的制备含量测定和释放度考察[J]. 中国药物与临床, 2018,18(03):415-416.
- [2] 夏海建, 张振海, 徐凤娟, 等. 正交试验法优化黄芩苷缓释滴丸的制备工艺[J]. 中华中医药杂志, 2013,28(10):2937-2941.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:951.
- [4] 任君刚, 程刚. 硝苯地平缓释微丸的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.