

滴丸剂的生产与理论

曾德惠 编著



中国医药科技出版社

滴丸剂的生产与理论

曾德惠 编著

中国医药科技出版社



数据加载失败，请稍后重试！

前 言

滴丸剂是用能提高药品生物利用度的熔融法制得固体分散物,利用物态的自然变化规律来成形的剂型。这种剂型在国外 30 至 50 年代使用过,随后就消失了。经我国广大科技人员的辛勤研究,取得了新的成就,从 70 年代起发表了许多研究报告,使这一剂型在我国获得新生。国内现有 20 多家药厂及不少医院在制作滴丸,中国药典从 1977 年版开始也连续收载这一剂型的药品。50 年代以前国内外文献上关于滴丸剂有成功经验及失败教训的记载,50 年代以后虽无此剂型的报道,但有大量的与其密切相关的、用熔融法制备固体分散物新技术的研究报道。因此作者综合国内、国外文献及本人从事滴丸剂工作的 20 多年经验编著本书。书中系统介绍其分类、制法、设备、工艺、基质、冷凝液、质量规格、制备理论、试制、研究、性状检测等,对有争议的溶出度稳定性问题也作了讨论,还收集有 46 个滴丸剂的处方与制法,有的制法工艺独特。希望本书有助于人们了解和掌握滴丸剂的生产、理论以及发展概况。

滴丸剂是我国独有的剂型,不可避免的有这样或那样的问题,有待我们在实践中不断地摸索与改进。对刚起步的新的检测手段,如 X 射线衍射、差热分析、差示扫描量热、溶出度测定等,国内有些文献在方法上、结论上的不合理之处,本书也适当予以提示。限于作者的知识面与水平,错误必然很多,敬请读者批评指正,使这一剂型更加完善,在我国及世界上得到更广泛地应用。

曾德惠

1994 年 2 月

目 录

第一章 总论	1
一、概述	1
二、滴丸剂的特点	2
三、滴丸剂分类	2
(一) 速效、高效滴丸	3
(二) 缓释、控释滴丸	3
(三) 药液固化滴丸	3
(四) 溶液滴丸	4
(五) 各种栓剂滴丸	4
(六) 肠溶滴丸	5
(七) 混悬滴丸	5
(八) 包衣滴丸	5
(九) 干压包衣滴丸	5
(十) 硬胶囊滴丸	6
四、滴丸剂的质量要求	6
参考文献	6
第二章 滴丸剂的基质与冷凝液	9
一、基质应具备的条件	9
二、水溶性基质	9
(一) 聚乙二醇	9

(二) 聚氧乙烯 (40) 单硬脂酸酯·····	10
(三) 泊洛沙姆·····	11
(四) 尿素·····	12
(五) 聚乙二醇加表面活性剂·····	13
三、水不溶性基质·····	13
(一) 硬脂酸·····	13
(二) 十八醇·····	14
(三) 十六醇·····	14
(四) 单硬脂酸甘油酯·····	14
四、水溶性与水不溶性基质混合·····	15
五、冷凝液·····	15
(一) 二甲基硅油·····	16
(二) 液状石蜡·····	16
(三) 植物油·····	16
(四) 水溶液·····	17
参考文献·····	17
第三章 滴丸剂的试制及小量制作·····	19
一、试制·····	19
二、初步试验·····	19
(一) 熔化·····	20
(二) 冷凝·····	20
(三) 扩大初试·····	20
三、滴丸剂试验设备及操作·····	21
(一) 滴丸剂试验设备·····	21
(二) 试验滴丸剂的操作·····	23
四、滴制中可能发生的问题及处理·····	23
(一) 丸重·····	23

(二) 形状·····	24
(三) 粘结·····	24
(四) 不凝固·····	24
(五) 扁度·····	24
(六) 溶散时限或溶出度·····	25
五、滴丸设备及操作·····	25
(一) 设备性能·····	25
(二) 滴丸设备·····	27
(三) 滴制操作·····	28
(四) 滴瓶液位稳定的机理·····	28
六、上滴的滴丸设备与操作·····	29
(一) 向上滴制的特点·····	29
(二) 上滴的滴丸设备·····	29
(三) 向上滴制的操作·····	31
(四) 正常滴制的条件·····	32
参考文献·····	32
第四章 滴丸剂的生产·····	33
一、滴丸机·····	33
(一) 滴丸机概况·····	33
(二) 单品种滴丸机·····	33
(三) 多品种滴丸机·····	36
(四) 定量泵滴丸机·····	37
(五) 上滴滴丸机·····	39
二、除冷凝液·····	39
(一) 离心机·····	39
(二) 搽丸机·····	39
(三) 洗丸设备·····	40

三、选丸	41
四、废冷凝液及残丸的回收	42
五、滴丸剂的包衣	42
(一) 糖衣	42
(二) 干压包衣	43
六、滴丸剂的包装和贮藏	46
(一) 包装物料	46
(二) 数丸板分装	46
(三) 滴丸包装机	46
(四) 滴丸剂的贮藏	48
七、滴丸剂的质量检查	48
(一) 外观性状	48
(二) 重量差异	48
(三) 溶散时限	49
(四) 鉴别	49
(五) 含量测定	49
(六) 药品卫生标准	50
(七) 溶出度	50
(八) 不溶性异物	50
(九) 致病菌	50
参考文献	50
第五章 滴丸剂提高生物利用度原因	52
一、形成微细晶粒	52
二、基质的可溶性、增溶性和表面活性	53
三、消除药物粉末聚集、附聚成团	53
四、形成亚稳定型晶体	53
五、形成无定型微粒	54

六、形成固体溶液	55
七、形成复合物或化合物	55
八、类脂基质减少药物在胃肠道的破坏	56
参考文献	57
第六章 滴丸剂制备理论	58
一、溶解	58
(一) 相似相溶	59
(二) 成复溶媒	60
(三) 用表面活性剂	60
(四) 熔化温度	60
(五) 溶剂熔融法	61
(六) 药物与基质的分子体积	61
二、混悬	62
三、熔化	63
(一) 低共熔物	63
(二) 复合物	65
(三) 有限固体溶液	66
(四) 单斜形物	67
(五) 单斜形低共熔物	68
(六) 无低共熔物的有限固体溶液	68
(七) 熔化时部分相溶的共熔物	69
四、丸重	70
(一) 滴出口管壁的厚薄	71
(二) 滴速	71
(三) 温度	72
(四) 滴出口与冷凝液面的距离	72
(五) 液滴在冷凝液中下降速度	72

五、成形	72
(一) 形成力的计算	72
(二) 形成力的调整	73
(三) 形成力的应用	74
六、圆整度	75
(一) 液滴在冷凝液的移动速度	75
(二) 上部冷凝液的温度	75
(三) 液滴的大小	76
七、避免产生玻璃态	76
(一) 调整处方	77
(二) 变换冷凝等条件	77
参考文献	78
第七章 滴丸剂性状检测	79
一、溶出度	79
(一) 一般滴丸剂的质量指标	79
(二) 缓释、速释、控释滴丸剂的质量指标	79
(三) 滴丸剂处方、工艺设计的筛选	80
(四) 粒度、晶形、固体溶液的测试	80
二、体内试验	80
(一) 血药浓度法	80
(二) 尿药浓度法	82
(三) 药理效应法	82
(四) 溶出度与体内试验的相关性	82
三、X 射线衍射	83
(一) 低共熔物	84
(二) 复合物	85
(三) 有限固体溶液	86

四、差热分析法, 差示扫描量热法	86
(一) 低共熔物	87
(二) 复合物	87
(三) 有限固体溶液	88
五、滴丸剂溶出度的稳定性	89
(一) 溶出度规格的合理范围与有效期	89
(二) 对部分溶出度下降品种的情况分析	89
(三) 对溶出度变快品种的情况分析	90
(四) 固体分散物的溶出度试验方法	91
(五) 溶出度变化规律有待进一步研究	91
参考文献	92
第八章 滴丸剂处方集	94
一、川归(复方川芎)滴丸	94
二、六氯对二甲苯滴丸	95
三、水杨酸滴丸	96
四、双炔失碳酯滴丸	96
五、卡比马唑(甲亢平)滴丸	97
六、甲硝唑牙用滴丸	98
七、灰黄霉素滴丸	99
八、扑尔敏滴丸	100
九、四逆汤滴丸	100
十、冬凌草滴丸	101
十一、当归腹宁滴丸	102
十二、安宫牛黄滴丸	103
十三、牡荆油滴丸	104
十四、吡啶美辛滴丸	105
十五、芸香油滴丸	105

十六、利血平滴丸·····	107
十七、利福平眼药水滴丸·····	107
十八、苏冰滴丸·····	108
十九、吡哌酸耳用滴丸·····	109
二十、呱西替柳滴丸·····	110
二十一、洗必泰滴丸·····	111
二十二、氟哌酸耳用滴丸·····	112
二十三、复方甲基炔诺酮滴丸·····	112
二十四、复方黄连耳用滴丸·····	114
二十五、复方氯霉素耳丸·····	115
二十六、枸橼酸维静宁（咳必清）滴丸·····	115
二十七、维静宁（咳必清）氯化铵片·····	116
二十八、香连滴丸·····	117
二十九、氢化泼尼松滴丸·····	118
三十、度米芬滴丸·····	119
三十一、盐酸可乐定滴丸·····	120
三十二、秦香滴丸·····	121
三十三、探亲避孕丸·····	121
三十四、雪胆素滴丸·····	122
三十五、联苯双酯滴丸·····	123
三十六、氯烯雌醚（泰舒）滴丸·····	124
三十七、氯霉素耳丸·····	125
三十八、氯霉素控释眼丸（眼泰）·····	126
三十九、莫连浸膏滴丸·····	127
四十、硫双二氯酚（别丁）滴丸·····	128
四十一、硫酸阿托品滴丸·····	128
四十二、硝硫氰胺（7505）兽用注射滴丸·····	129
四十三、满山红油滴丸·····	130

四十四、鼻用薄荷滴丸·····	130
四十五、醋酸泼尼松滴丸·····	131
四十六、螺内酯（安体舒通）滴丸·····	132

第一章 总 论

一、概 述

滴丸剂是固体或液体药物与固体基质加热熔化混匀后,经适当口径的管口滴出所需剂量的液滴,在不相溶的冷凝液中收缩冷凝成球形或各种扁圆形的滴丸,供内服、腔道或配制溶液等用。国内外 30~50 年代研究报道的有维生素 A、AD、ADB₁ 及 ADB₁C、苯巴比妥及酒石酸锑钾等滴丸。生产设备有下滴、向上滴及定量泵滴等,研究文献约有 10 篇。由这些文献可知当时的制造理论尚不成熟,不能解决生产上的问题,无法保证产品的质量,因此以后这个剂型销声匿迹了。直到 60 年代末,由于我国科技工作者辛勤地作了大量的研究工作,研究报道不断涌现,使滴丸剂的理论、应用范围和生产设备等有了长足的进展^[1~3],具备了工业化生产的条件。目前国内已有 12 个省市约 20 家药厂生产 20 多个滴丸品种,有的医院也在制作。滴丸剂已收入国内高等药学院的教材^[4~7],并载入中国药典 1977、1985 及 1990 年版,使中国药典成为国际上第一个收载滴丸剂的药典。

提高药物生物利用度的新技术之一,是用熔融法制备固体分散物,即将难溶性药物与水溶性基质熔化成溶液,骤冷成块状固体,使所含药物转变成易溶解吸收的微粒。国外由于没有滴丸剂型,只得在冷凝后再磨粉、制粒,加工成片剂或胶囊使用,如美国药典 1985 年版及 1990 年版的超微粉灰黄霉素片 (Ultramicro-size griseofulvin tablets),与我国生产的灰黄霉素滴丸都是用聚乙

二醇 6000 作基质，已证明疗效都比微粉片剂高出 1 倍。近年来，国外虽应用了一些新的成形方法使之直接成为可使用的剂型，但都无滴丸剂简便，如将熔化溶液注入栓剂模型^[8]或小圆模中^[9]，冷后取出使用或服用；也有趁热灌装在硬胶囊或软胶囊内冷后服用的^[10,11]，如英国 Lilly 药厂生产的称为胶态万古霉素（Vancocin Matrigel）胶囊^[12]。

二、滴丸剂的特点

1. 物态自然变化的规律成形。药物与基质受热熔化成溶液，液滴的定量滴出、收缩、凝固成形，都是固体与液体间的自然变化，无需借助机械外力，故设备、操作简便，质量稳定，占地少，成本低，无粉尘，卫生条件、劳动保护好。一般当天可出成品。药厂、医院、学校与科研部门均有条件制作。

2. 固体分散制成。滴丸剂是用固体分散法制成，生物利用度高，可作成速效、高效、缓释或控释滴丸。

3. 稳定性好。因药物与基质熔合成实体无间隙，与空气接触面小，不易氧化和挥发，基质为非水物不会引起水解。

4. 使液体药物固化。

5. 可作成在水中澄明溶解的滴丸。

滴丸剂虽有以上优点，但一般只能应用于剂量较小的药物，因丸重多在 70mg 以下。

三、滴丸剂分类

滴丸剂分为以下十类。

(一) 速效、高效滴丸

药物在体内溶解后才能吸收,水难溶性药物在滴丸中与水溶性基质形成固体分散,在体内当基质溶解时,药物以微细结晶、无定形微粒或分子形式释出,所以溶解快,吸收快,作用快,生物利用度高,疗效高。如联苯双酯滴丸,其剂量只需片剂的 $1/3^{[13]}$,灰黄霉素滴丸的疗效为微粉剂片的 1 倍。此类滴丸还有苏冰滴丸、六氯对二甲苯滴丸、螺内酯滴丸^[4]、氢化泼尼松滴丸^[15]、醋酸泼尼松滴丸、氨苯硫脲滴丸^[16]、秦香滴丸、双炔失碳酯滴丸^[17]、四逆汤滴丸^[18]、呱西替柳滴丸^[13]、吡啶美辛滴丸^[20]、速效救心滴丸^[21]及华山参滴丸等。

(二) 缓释、控释滴丸

缓释是使滴丸中的药物在较长时间内缓慢地不断溶出,而达到长效的作用,如一般每 4~6 小时服用 1 次的可延长至 8、12 或 24 小时服用 1 次。控释是使药物在滴丸中以恒定的速度溶出药物,其作用可达数日以上。此类滴丸是根据药物的溶解性能,选用水可溶性基质,或难溶性基质,或两者的混合物来调节药物在滴丸中的溶出速度,以达到所需的要求^[22~24]。如氯霉素控释眼丸是用水不溶性的无味氯霉素来控制氯霉素的溶出速度,能在眼内恒速释药 10 天。在泪液中维持的浓度为 $199.25\mu\text{g/ml}$,相当于 10 天中日夜不停地每 8.4 分钟用氯霉素眼药水滴眼 1 次后的浓度^[26]。由此解决了用眼药水频繁滴眼及不能维持较高浓度导致疗效差的问题。

(三) 药液固化滴丸

片剂中不能含有较多的液体药物,因为压片时会产生粘冲、塞冲及药液溢出等。熔点低的药物在压片时因软化,也会同药液一

样产生粘冲、塞冲等。滴丸剂使药液固化的方法有：①形成固态凝胶，如芸香油滴丸用硬脂酸钠为凝胶剂，使含油量达 94.9% (V/W)；②形成固态乳剂，如牡荆油滴丸用表面活性剂将油与热明胶水溶液作成乳剂，在滴制成形后低温烘去水分制成，含油量约 30%^[27]；③形成含液体的固体分散物，即药液与基质熔化成溶液，冷凝后药液以分子或液状微粒形式存在于固态的基质中，如川归滴丸含油量为 50%^[28]，当归腹宁滴丸含油量为 10%^[29]等。

(四) 溶液滴丸

片剂所使用的润滑剂、崩解剂多是水不溶性，所以通常不能用片剂来配制澄明溶液。而滴丸可用水溶性基质来配制在水中能澄明溶解的滴丸，如度米芬滴丸可按每丸的含量，用丸数来配制各种外用的消毒液^[30]；利福平眼药水滴丸，使用时用所附缓冲溶液将滴丸溶解，克服溶液的不稳定^[31]；扑尔敏滴丸除口服外，也可配液作滴鼻用；洗必泰滴丸用于饮水消毒等^[32]。

(五) 各种栓剂滴丸

栓剂是腔道给药的剂型，除常用的直肠与阴道给药外，还可用于眼、耳、鼻等。对栓剂的要求是在腔道能迅速溶解、熔融、软化，与分泌液混合溶解、而产生局部或全身的作用。滴丸剂的基质与栓剂相似，同样能达到这些要求，尤其适用于较小的腔道。由滴丸剂制成的栓剂除具有作用快、疗效高、缓释、控释等固体分散的特点外，且因不用模型而简化了栓剂的操作，提高了劳动生产率。在腔道分泌液中能溶解的有氯霉素耳丸^[33]、复方氯霉素耳丸^[34]、氟哌酸耳用滴丸^[35]、氯霉素控释眼丸^[26]、牙用中药滴丸^[36]、甲硝唑牙用滴丸^[37]等。在腔道中熔融、软化的有鼻用薄荷滴丸，是用半合成脂肪酸酯作基质^[38]。在腔道中能熔融、软化，又能溶解的有水杨酸滴丸^[39]、复方黄连耳用滴丸^[40]、吡哌酸耳用滴丸^[41]，