

文章编号: (2008)03-0109-07

五味消毒饮分散片的处方优化及工艺考察

张宇¹, 金玲宇¹, 朱仝飞², 焦成美¹, 李三鸣¹

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学 中药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 对五味消毒饮分散片的处方进行优化, 并考察其制备工艺, 以提高有效成分溶出度, 使传统中药得到更有效的应用。 **方法** 以崩解时限及溶出百分率为指标, 采用正交设计筛选最佳处方和工艺。 **结果** 优选出最佳处方: 微晶纤维素(MCC)为填充剂, 交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)和交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)为崩解剂, 质量分数为95%的乙醇为黏合剂, 湿法制粒制备分散片。 **结论** 所制备的分散片处方合理, 崩解快, 溶出迅速而完全。

关键词: 药剂学; 分散片; 正交设计; 五味消毒饮; 制备

中图分类号: R 943 **文献标志码:** A

五味消毒饮源自《医宗金鉴》, 由金银花、野菊花、蒲公英、紫花地丁、天葵子组成, 具有清热解毒、消散疔疮等功效。本方为治疗疔毒的常用名方, 具有广谱抗菌、抗病毒及增强机体免疫功能作用, 已广泛应用于五官科、内科、外科、妇科等火毒湿热所致的多种全身感染性疾病^[1-2]。分散片(dispersible tablets)又称水分散片(water dispersible tablets), 系指遇水可迅速崩解形成均匀黏性混悬液的片剂, 兼具口服片剂和口服液体制剂的优点, 具有分散度高、溶出速度快、吸收快、生物利用度高、稳定性好、便于携带、服用方便、不良反应少等优点。作者将五味消毒饮制成新型中药口服固体速释制剂分散片, 增加了药物稳定性, 并采用正交设计法, 以崩解时限、绿原酸溶出百分率为指标对处方组成及制备工艺进行了筛选, 以提高有效成分的溶出度, 使传统中药得到更有效的应用。

1 仪器与材料

TDP单冲压片机(上海第一制药机械厂), ZRD6-B智能溶出仪(上海黄海药检仪器厂), Jasco高效液相色谱仪(日本Jasco公司), 78X-片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂), DT-100电子天平(上海医用科学激光仪器厂)。

五味消毒饮粉末(制备方法: 称取处方量的五味药材, 加10倍量的水, 浸泡0.5 h, 煎煮3次, 每次1 h。合并3次水煎液, 滤过, 滤液减压浓缩至相对密度为1.1~1.25, 加入乙醇使乙醇质量分数达到80%, 静置24 h, 滤过, 滤液回收乙醇, 真空干燥, 粉碎, 过150 μm筛), 交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP, 北京凤礼精求商贸有限公司), 羧甲基淀粉钠(CMS-Na, 天津迪博化工有限公司), 低取代羟丙基纤维素(LHPC, 天津迪博化工有限公司), 交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na, 天津迪博化工有限公司), 聚乙烯吡咯烷酮 K₃₀(PVP K₃₀, 天津迪博化工有限公司), 乳糖(天津迪博化工有限公司), 硫酸钙(北京化学试剂公司), 硬脂酸镁(沈阳化学试剂厂), 质量分数为95%的乙醇(分析纯, 沈阳化学试剂厂)。

收稿日期: 2007-11-06

作者简介: 张宇(1982-), 女(满族), 黑龙江哈尔滨人, 硕士研究生, Tel. 024-23986258, E-mail zhangyu_qfy@163.com; 李三鸣(1957-), 男(汉族), 辽宁开原人, 教授, 主要从事药物新剂型与新技术的研究, Tel. 024-23986258, E-mail li_sanming@sina.com。

2 方法与结果

2.1 片剂的制备

将原、辅料过150 μm 筛,称取处方量的药物及辅料混合均匀,加入质量分数为95%的乙醇溶液为黏合剂制软材,550 μm 筛制粒,40 $^{\circ}\text{C}$ 干燥4 h,550 μm 筛整粒,加入适量硬脂酸镁,混合均匀后压片。

2.2 片剂处方及工艺优化

2.2.1 粒度的选择

将五味消毒饮粉末与辅料过150 μm 筛,分别用1 000、880、700、550 μm 筛制粒,整粒,以分散片的外观和崩解时限为指标进行试验,结果见表1。结果表明,随着粒度的减小,粒度均匀性好,颗粒流动性好,制得的片剂光洁度也好,片质量差异小,而且片剂崩解明显加快,故选用550 μm 筛制粒,整粒。

Table 1 Screening test on particle size

$d_{\text{mesh}}/\mu\text{m}$	Appearance	$t(\text{disintegrating})/\text{s}$
1 000	Rough	326
880	Rough	238
700	Smooth	256
550	Smooth	206

2.2.2 填充剂的选择

填充剂用以增加分散片的质量和体积,同时还有利于片剂成型。选择几种常用的填充剂微晶纤维素(MCC)、乳糖、硫酸钙进行考察。将以上几种填充剂分别过150 μm 筛,按处方量,PVPP内加作崩解剂,硬脂酸镁作润滑剂,各填充剂用量相同,按“2.1”条方法压片,测定崩解时间。处方组成及测定结果见表2。

Table 2 Screening test on bulking agents

Formulation	$m(\text{drug})/\text{mg}$	$m(\text{MCC})/\text{mg}$	$m(\text{lactose})/\text{mg}$	$m(\text{calcium sulfate})/\text{mg}$	$m(\text{PVPP})/\text{mg}$	$t(\text{disintegrating})/\text{min}$
1	135	144			21	5
2	135		144		21	8
3	135			144	21	9

结果表明,不同填充剂对分散片的崩解时间有显著影响,以MCC为填充剂的分散片的崩解性能优于其他,故选用MCC作为填充剂。

2.2.3 崩解剂的选择

崩解剂的种类对分散片的崩解、溶出效果的影响至关重要,是分散片处方中首先要考虑的因素,一般要求选用的崩解剂溶胀度大于 $5\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 。常用的崩解剂有PVPP、LHPC、CCMC-Na等^[3]。本实验中选择PVPP、LHPC、CCMC-Na、CMS-Na四种崩解剂进行考察,将原、辅料过150 μm 筛,按处方量,MCC作填充剂,硬脂酸镁作润滑剂,各崩解剂用量相同,均采用内加法,按“2.1”条方

法压片,测定崩解时间,处方组成及测定结果见表3。

Table 3 Screening test on disintegrants

Formulation	<i>m</i> (drug)/ mg	<i>m</i> (MCC)/ mg	<i>m</i> (PVPP)/ mg	<i>m</i> (LHPC)/ mg	<i>m</i> (CCMC-Na)/ mg	<i>m</i> (CMS-Na)/ mg	<i>t</i> (disintegrating)/ min
1	135	144	21				5
2	135	144		21			7
3	135	144			21		6
4	135	144				21	9

结果表明,片剂外观以CCMC-Na最优;用PVPP制得的片剂松散,有裂片现象,分析可能是颗粒黏度不够,但黏合剂用量加大则崩解时限会延长;用CMS-Na或LHPC制得的片剂黏冲现象明显,原因是此两种辅料黏性较大。崩解时间的次序为:PVPP < CCMC-Na < LHPC < CMS-Na。综合考虑片剂外观和崩解时间两个因素最终选择PVPP、CCMC-Na两种崩解剂联合使用。

2.2.4 崩解剂加入方法的选择

根据“2.2.3”条试验结果,按处方量,以MCC作填充剂,以硬脂酸镁作润滑剂,以PVPP、CCMC-Na联合作崩解剂,分别采用内加、外加、内外加(1:1)的方法,按“2.1”条方法压片,测定崩解时间,处方组成及测定结果见表4。

Table 4 Screening test on addition of disintegrant

Formulation	<i>m</i> (drug)/ mg	<i>m</i> (MCC)/ mg	<i>m</i> (PVPP-CCMC-Na)/ mg	<i>t</i> (disintegrating)/ min	Appearance
1	135	144	21(Intra-add)	5	Smooth
2	135	144	21(Axtra-add)	4	Rough with powder
3	135	144	10.5:10.5(<i>m</i> _{Intra} : <i>m</i> _{Axtra})	3	Smooth

结果表明,崩解时间内外加法 < 外加法 < 内加法,且内外加法片剂表面光滑,光洁度好,所以选择崩解剂内外加法。

2.2.5 黏合剂的选择

选择3种黏合剂:质量分数为5%的PVPK₃₀-乙醇溶液、质量分数为5%的PVPK₃₀水溶液、质量分数为95%的乙醇溶液,考察不同的黏合剂对分散片崩解时间的影响,结果见表5。

Table 5 Screening test on binder

Formulation	<i>m</i> (drug)/ mg	<i>m</i> (MCC)/ mg	<i>m</i> (PVPP)/ mg	Binder	<i>t</i> (disintegrating)/ min
1	135	144	21	5%PVPK ₃₀ (alcohol solution)	9
2	135	144	21	5%PVPK ₃₀ (aq sol)	8
3	135	144	21	95% Alcohol	5

结果表明,用质量分数为5%的PVPK₃₀水溶液制颗粒时黏度过大,不便于过筛;质量分数为5%的PVPK₃₀乙醇溶液制得的片剂崩解时间过长;质量分数为95%的乙醇制得的片剂崩解时间最短,且生产成本最低,故选用质量分数为95%的乙醇溶液作黏合剂。

2.3 辅料配比的优化

采用正交设计方法优化MCC、PVPP和CCMC-Na在片剂中的最佳用量,以片剂的崩解时间和片剂中有效成分的溶出百分率为考察指标,在固定片质量和药物含量的情况下,通过改变糊精的用量来调节片质量,使之达到规定要求,控制片子硬度为 $3 \sim 4 \text{ kg}\cdot\text{cm}^{-2}$,因素水平设计结果见表6,正交设计结果见表7,方差分析结果见表8、9。

Table 6 Factors and levels

Level	Factor		
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
	w(CMC)/%	w(PVPP)/%	w(CCMC-Na)/%
1	30	5	4
2	35	7	6
3	40	9	8

Table 7 Result of experiments

Formulation	Factor			w (dissolution) /%	<i>t</i> (disintegrating) /s
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>		
1	1	1	1	69.5	156
2	1	2	2	79.6	138
3	1	3	3	83.7	103
4	2	1	3	80.2	106
5	2	2	1	81.5	112
6	2	3	2	89.3	78
7	3	1	2	79.7	117
8	3	2	3	87.5	94
9	3	3	1	93.2	57
K_1	77.600	76.467	82.100		
K_2	83.667	82.867	84.333		
K_3	86.800	88.733	81.633		
R_1	9.200	12.266	2.700		
L_1	132.333	126.333	109.333		
L_2	98.667	114.667	100.333		
L_3	89.333	79.333	110.667		
R_2	43.000	47.000	10.334		

Table 8 Result of variance analysis of dissolution percent

Variance	S_s	<i>f</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	Remark
<i>A</i>	131.262	2	14.947		
<i>B</i>	225.849	2	25.717	<0.05	*
<i>C</i>	12.496	2	1.423		
Error	8.78	2			

*—Significant effect $F_{0.05}(2,2)=19.0$

Table 9 Result of variance analysis of disintegrating time

Variance	S_s	f	F	P	Remark
A	3 069.556	2	19.079	<0.05	*
B	3 593.556	2	22.336	<0.05	*
C	189.556	2	1.178		
Error	160.89	2			

*—Significant effect $F_{0.05}(2,2)=19.0$

2.3.1 崩解时间考察

取样品6片,分别置崩解仪吊篮的玻璃管中,使吊篮浸入1 000 mL烧杯中,并调节吊篮位置使其下降时筛网距烧杯底部25 mm,烧杯内盛有温度为 (37 ± 1) °C的水,调节水位高度使吊篮上升时筛网在水面下15 mm处。启动崩解仪,观察崩解情况并记录时间。

2.3.2 溶出度考察

五味消毒饮分散片中抗菌消炎的主要成分为绿原酸,采用HPLC法以测定绿原酸的溶出百分率为指标,考察不同处方制备五味消毒分散片的体外溶出度。

2.3.2.1 色谱条件的选择

色谱柱: Irregular-H C_{18} 柱 (4.6 mm \times 250 mm, 10 μ m); 流动相: 乙腈-质量分数为0.04%的磷酸水溶液(体积比12:88); 流速: 1.0 mL \cdot min $^{-1}$; 检测波长: 327 nm; 柱温: 25 ; 进样量: 20 μ L。

2.3.2.2 标准曲线的绘制

精密称取绿原酸对照品4.08 mg置10 mL量瓶中,用质量分数为50%的甲醇溶解并稀释至刻度,作为绿原酸对照品储备液。分别精密量取该溶液0.1、0.4、0.5、0.6、0.8、1.0 mL置10 mL量瓶中,用质量分数为50%的甲醇稀释至刻度,摇匀,得系列对照品溶液。分别取系列对照品溶液各20 μ L进样测定,以质量浓度(ρ , mg \cdot L $^{-1}$)对峰面积(A)进行线性回归,得绿原酸的回归方程为:

$$A = 6.497 \times 10^5 \rho + 1.401 \times 10^4, r = 0.9996。$$

结果表明,绿原酸质量浓度在4.08 ~ 40.8 mg \cdot L $^{-1}$ 内与峰面积呈良好的线性关系。

2.3.2.3 回收率试验

取优选处方的分散片10片,均匀碾碎。精密称取5份已知绿原酸含量的粉末,分别加入绿原酸对照品适量,置具塞锥形瓶中,加质量分数为50%的甲醇50 mL,称定质量,超声处理30 min,放冷,再称定质量,摇匀,用0.45 μ m微孔滤膜滤过,精密量取续滤液5 mL,置25 mL棕色量瓶中,加质量分数为50%的甲醇至刻度,得待测溶液。精密吸取待测溶液20 μ L,注入液相色谱仪测定。将峰面积代入回归方程,计算回收率,结果见表10。

2.3.2.4 体外溶出度测定

照《中华人民共和国药典》2005年版二部附录XC溶出度测定法第2法装置测定分散片的溶出度($n=6$)。溶出介质为蒸馏水,体积为250 mL,温度为 (37 ± 0.5) ,转速为100 r \cdot min $^{-1}$,于10 min定位吸取溶液5 mL,用0.45 μ m微孔滤膜过滤, HPLC法测定绿原酸的含量,计算溶出百分率。

Table 10 Recovery of chlorogenic acid

$m_{\text{original}}/\text{mg}$	$m_{\text{added}}/\text{mg}$	$m_{\text{found}}/\text{mg}$	Recovery/%	Average/%	RSD/%
0.255	0.25	0.502	98.8		
0.268	0.25	0.510	96.8		
0.257	0.25	0.508	100.4	98.6	1.31
0.273	0.25	0.518	98.0		
0.254	0.25	0.501	98.8		

2.4 结果分析

由极差分析和方差分析结果可知,影响溶出百分率的因素依次为 $B > A > C$,优化条件为 $A_3B_3C_2$,因素 B 对溶出百分率影响有显著性差异($P < 0.05$)。影响崩解时限的因素依次为 $B > A > C$,优化条件为 $A_3B_3C_2$,因素 A 、 B 对崩解时限影响均有显著性差异($P < 0.05$)。结合崩解时间和主要成分的溶出百分率两项指标确定最佳工艺:MCC含量质量分数为40%,PVPP含量质量分数为9%,CCMC-Na含量质量分数为6%,将两种崩解剂混匀,内外加法质量比为2:3,硬脂酸镁为润滑剂,质量分数为95%的乙醇溶液为黏合剂,550 μm 筛湿法制粒,550 μm 筛整粒。

2.5 最佳工艺验证试验

按优选的处方工艺制备3批分散片,考察分散片的外观、崩解时限及绿原酸的溶出百分率,结果表明处方合理、工艺稳定。见表11。

Table 11 Quality investigation results of 3 batches of sample

No.	Appearance	$t(\text{disintegrating})/\text{s}$	$w(\text{dissolution})/\%$
1	Smooth	109	86.4
2	Smooth	115	87.2
3	Smooth	127	85.9

3 讨论

a. 分散片处方设计的原则是使片剂遇水后在尽可能短的时间内形成小颗粒并形成均匀混悬液。选择能提供快速崩解的适宜辅料是保证分散片的关键;压片压力、颗粒粒度等也是影响分散片崩解的重要因素。

b. 在分散片制备过程中,崩解剂的性能很关键。通常分散片中崩解剂的加入量要大于普通片,且混合使用优于单独使用。PVPP系高分子质量的交联聚合物,由于其具有毛细管活性高、水合能力强、在水中不溶、能迅速溶胀至体积增加1.5~2倍的特点,因此其作为崩解剂,可迅速吸水使药片瞬时崩解,且用量越大,崩解效果越好^[4];CCMC-Na又称改性纤维素胶,具有较大的引湿性,但由于有交联键存在,故不溶于水,在水中能吸收数倍于其本身质量的水膨胀而不溶解,具有良好的崩解作用和可压性^[4];CMS-Na结构与羧甲基纤维素类似,由于分子结构中羧甲基的强亲水性使淀粉分子内和分子间氢键减弱,结晶性减小,轻微的交联结构阻止其水溶性,从而在水中容易分散并溶胀,体积增加近300倍^[4];LHPC有较强的吸湿性,遇水溶胀而不溶解,且具有毛糙的表面结构,可增强

药粉和颗粒间的镶嵌作用,提高片剂黏度和光洁度^[5];MCC具有海绵状的多孔管状结构,受压时,其多孔结构由杂乱无章而成为线性排列,再加之塑性变形,使之遇水后,水分子进入片剂内部,破坏微晶之间氢键,促使片剂崩解,基于其优良的填充和崩解性,故常用于调节溶出速率^[5]。

c. 药物粉末的粒度是控制分散片质量的关键因素之一,为加速药物的溶出并使分散片遇水崩解后形成均匀的分散体,药物粉末在制备成分散片前一定要过150 μm筛。

d. 试验表明,水分含量对分散片的崩解速度影响较大,含水量过大或过小,均不利于分散片的崩解。中药成分复杂,不同水分含量对崩解速度的影响还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 张德昌. 五味消毒饮加味治疗脓疱疮82例应用[J]. 哈尔滨医药, 2005, 25(1): 42-43.
- [2] 唐伟东. 五味消毒饮在皮肤科疾病中的应用[J]. 中医药临床杂志, 2005, 17(3): 224-225.
- [3] 雷同康. 分散片的处方和工艺[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30 (2): 87-90.
- [4] 王玉玲. 分散片中崩解剂[J]. 食品与药品, 2005, 7(3): 51-52.
- [5] 沈岚, 林晓. 分散片的研究进展[J]. 中成药, 2004, 26(2): 145-148.

Preparation process of Wuweixiaoduyin dispersible tablets

ZHANG Yu¹, JIN Ling-yu¹, ZHU Tong-fei², JIAO Cheng-mei¹, LI San-ming¹

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the optimum formulation and preparation process of Wuweixiaoduyin dispersible tablets. **Methods** The formula of Wuweixiaoduyin dispersible tablets were optimized in terms of disintegration time and dissolution percent by orthogonal design test. **Results** The tablets were prepared by moist granulation method with alcohol (95%) as moistening agent, microcrystalline cellulose (MCC) as diluents, and the polyvinylpyrrolidone (PVPP) and sodium croscarmethylcellulose (CCMC-Na) as disintegrant. **Conclusion** The formula of the dispersible tablets is reasonable, with faster disintegration and more complete dissolution.

Key words: pharmaceuticals; dispersible tablets; orthogonal design; Wuweixiaoduyin; preparation

(责任编辑 高明)