

## 清热解聚分散片辅料处方优选

丁京伟,吴建明<sup>△</sup>,赵 准,朱 婷,张凌俏,叶志学,李鹏飞,沈彩虹

(浙江维康药业股份有限公司,浙江 丽水 323000)

**摘要:**目的 优选清热解聚分散片的辅料处方。方法 采用单因素试验法,以崩解剂类型、加入方法及填充剂和黏合剂的类型为考察因素,以崩解时限、可压性、硬度等为考察指标,优选清热解聚分散片的辅料处方。结果 以低取代羟丙纤维素为崩解剂,以微晶纤维素和二氧化硅为填充剂,以60%乙醇溶液作为黏合剂制备的分散片,可在3 min内全部崩解,可压性较好,硬度为3.5 kg/mm<sup>2</sup>,且分散均匀性良好。结论 优选的处方辅料类型及比例适宜,崩解时限符合要求,可为清热解聚分散片的工业化生产提供参考。

**关键词:**清热解聚分散片;崩解时限;制备工艺;辅料;优化

中图分类号:R932;R283.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)22-0018-04

### Optimization of the Prescription of Excipients for Qingre Jiedu Dispersible Tablets

DING Jingwei, WU Jianming, ZHAO Zhun, ZHU Ting, ZHANG Lingqiao, YE Zhixue, LI Pengfei, SHEN Caihong

(Zhejiang Wecome Pharmaceutical Company Limited, Lishui, Zhejiang, China 323000)

**Abstract: Objective** To optimize the prescription of excipients for Qingre Jiedu Dispersible Tablets. **Methods** The single factor test was used to optimize the prescription of excipients for Qingre Jiedu Dispersible Tablets with the type of disintegrating agent, adding method, the type of filler and adhesive as the factors, and with the disintegrating time, compressibility and hardness as the inspection indexes.

第一作者:丁京伟,男,大学本科,工程师,研究方向为药理学,(电子信箱)464000746@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:吴建明,男,大学本科,工程师,研究方向为生物化学及微生物学,(电子信箱)985978031@qq.com。

### 3 讨论

学习和记忆的基本过程可分为获得、巩固、再现3个阶段。东莨菪碱作为M胆碱受体拮抗剂,可降低大脑皮层和海马胆碱能系统活性,阻碍记忆的获得<sup>[8]</sup>;蛋白质是长期记忆形成的内在基础,记忆巩固与脑内蛋白质的合成密切相关,氯霉素是蛋白质合成抑制剂,可干扰记忆巩固过程;乙醇为中枢神经系统抑制剂,可导致记忆再现障碍。本实验中采用东莨菪碱、氯霉素、乙醇分别建立小鼠学习记忆(获得、巩固和再现)障碍模型。

Morris水迷宫是检验动物学习记忆能力最常用的方法,可评价空间学习记忆能力<sup>[9]</sup>。本实验结果表明,天麻醇提取物能缩短模型小鼠的逃避潜伏期和搜索距离,延长滞留时间百分比和搜索距离百分比,提示其对学习记忆过程的不同阶段、不同环节均有一定改善作用。

本课题组前期对天麻药材粉进行了安全性毒理学评价,结果显示,天麻醇提取物按最大给药量5 g/kg灌胃给予实验小鼠,未发现与受试物相关的毒性作用,相当于成人用量的140倍。故本实验中设置高剂量组为人体推荐量的25倍,即1.425 g/kg,低剂量组为人体推荐量的10倍,即0.57 g/kg,经换算,分别为1.0,0.4 g/kg。

综上所述,天麻醇提取物对模型小鼠的学习、记忆具有一定改善作用。

#### 参考文献:

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于征求将党参等9种物质作为按照传统既是食品又是中药材物质管理意见的

函[EB/OL]. (2018-05-06)[2019-03-28]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3585/201804/3bcf8b4d12e34b11bfc6e5404b6e74a3.shtml>.

- [2] 韩春妮,何芳雁,田野,等. 天麻提取物对记忆获得障碍模型小鼠胆碱能系统的影响[J]. 中国药业,2014,23(21):3-4.
- [3] 黄 红,刘新民,吕光华. 天麻防治神经精神疾病的研究进展[J]. 中草药,2018,49(9):2188-2194.
- [4] 张均田,斋滕洋. 十二种化学药品破坏小鼠被动回避性行为——跳台实验与避暗实验的作用比较观察[J]. 药理学报,1986,21(1):12-15.
- [5] 陈地灵,张 鹏,林 励,等. 巴戟天低聚糖对A25-35致拟痴呆模型大鼠学习记忆障碍的影响[J]. 中国药理学通报,2013,29(2):271-273.
- [6] CHEN PJ, LIANG KC, LIN HC, et al. Gastrodia elata Bl. Attenuated learning deficits induced by forced-swimming stress in the inhibitory avoidance task and Morris water maze[J]. J Med Food, 2011,14(6):610-617.
- [7] 谭 雪,高 莉,任 佳,等. 类叶升麻苷对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 中国新药杂志,2018,27(23):2812-2818.
- [8] 刘智慧,马 浩,王伟平,等. 天麻素及派立辛改善东莨菪碱致学习记忆障碍的构效关系[J]. 药理学报,2016,51(5):743-748.
- [9] VIVEK T, KAMAL S, PANDICHELIVAM V, et al. Amalaki Rasayana improved memory and neuronal metabolic activity in AbPP-PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Biosci, 2017,42(3):363-371.

(收稿日期:2019-04-10)

**Results** The dispersible tablets were prepared with low-substituted hydroxypropyl cellulose (LS-HPC) as the disintegrating agent, microcrystalline cellulose (MCC) and silica as filling agent and 60% ethanol solution as adhesive. The dispersible tablets with good compressibility, hardness of 3.5 kg/mm<sup>2</sup> and good dispersing uniformity could disintegrate completely in 3 min. **Conclusion** The optimal type and proportion of excipients are suitable, and the disintegration time can meet the requirements, which can provide reference for the industrial production of Qingre Jiedu Dispersible Tablets.

**Key words:** Qingre Jiedu Dispersible Tablets; disintegration time; preparation process; excipients; optimization

清热解毒片由金银花、玄参、地黄、连翘、栀子、甜地丁、黄芩等12味药材组方,有清热解暑功效,临床用于治疗热毒壅盛所致发热面赤、烦躁口渴、咽喉肿痛,以及流行性感、上呼吸道感染见上述证候<sup>[1]</sup>。为提高药物的生物利用度及便于服用,本研究中尝试将清热解暑片制成分散片<sup>[2-4]</sup>,并优选其辅料处方。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

GM400E型湿法制粒机、FBD300E型沸腾干燥机(重庆瀚威迪科技有限公司);HGD-3500型固定料斗混合机(武汉恒达昌机械设备有限公司);GZPS-73型全自动高速双出料压片机(北京翰林航宇科技发展有限公司);BS124S型电子分析天平(德国赛多利斯股份有限公司);KQ500DB型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

### 1.2 饮片

生石膏(批号为160206)、玄参(批号为160118)、地黄(批号为160111)、连翘(批号为160127)、栀子(批号为160122)、甜地丁(批号为160108)、龙胆(批号为160126)、板蓝根(批号为160130)、麦冬(批号为160213),均购自亳州市华云中药饮片有限公司;金银花(批号为20160101)、黄芩(批号为20160109)、知母(批号为20160113),均购自安徽纪淞堂中药饮片有限公司。

### 1.3 试剂

绿原酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号为110753-201716,含量99.3%)二氧化硅(批号为20160128)、低取代羟丙纤维素(LS-HPC,批号为160221),均购自安徽山河药用辅料股份有限公司;微晶纤维素(湖州展望药业有限公司,批号为160115);乙醇(湖南尔康制药股份有限公司,批号为100320160223)。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品制备

取生石膏、金银花、玄参、地黄、连翘、栀子、甜地丁、黄芩、龙胆、板蓝根、知母、麦冬等12味药材各适量,黄芩、连翘粉碎成细粉,其余药材加水煎煮3次,第1次温浸2.0 h后煎煮1.5 h,第2次煎煮1.5 h,第3次煎煮1.0 h。分别滤过,合并滤液,减压浓缩至相对密度为1.30(60℃),加入上述细粉,烘干,打粉,药粉加入二氧化硅、LS-HPC及适量微晶纤维素混匀,用60%乙醇适

量制粒,干燥,整粒,压成1000片,即得。

### 2.2 条件选择

#### 2.2.1 崩解剂类型<sup>[5-6]</sup>

分散片成型的关键是选择优质的崩解剂,其对分散片的崩解、分散、溶出效果至关重要。本试验中选择常用的交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、LS-HPC、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)作崩解剂,以崩解时限为指标比较崩解效果,结果依次为7,22,8,17 h。可见,cCMC-Na及LS-HPC崩解时限较短,且效果接近,但由于cCMC-Na为进口辅料,价格昂贵,从节约生产成本角度考虑,选择国产LS-HPC为崩解剂。

#### 2.2.2 崩解剂加入方法

内加法:取药粉284.37 g、二氧化硅70 g、微晶纤维素5.63 g、崩解剂LS-HPC 140 g,放入湿法制粒机中混匀,喷入60%乙醇制成颗粒,经沸腾干燥机干燥,混合均匀后压制成1000片。外加法:除LS-HPC在干燥后加入外,其余操作均同内加法。内外加法:除LS-HPC在制粒之前(98 g)和压片时(42 g)分2次加入外,其余操作均同内加法。

以崩解时限为考察指标,优劣顺序为外加法(110 s) < 内外加法(95 s) < 内加法(138 s),以外加法最优;以外观色泽为考察指标,优劣顺序为内加法(好) > 内外加法(较差) > 外加法(差),内外加法和外加法制粒后,外加辅料与颗粒不易混匀,且由于辅料与颗粒密度、流动性不同,而导致药片上下表面色泽不一致;内加法所制药片外观色泽较好,崩解时限符合要求,故采用内加法制粒。

#### 2.2.3 填充剂类型<sup>[7]</sup>

结果见表1。可见,以微晶纤维素与二氧化硅为填充剂时,片剂崩解时限短,硬度较好,故以二者为填充剂。

表1 填充剂筛选结果

填充剂	崩解时限(s)	药片硬度(kg/mm <sup>2</sup> )	填充剂	崩解时限(s)	药片硬度(kg/mm <sup>2</sup> )
淀粉	333	2.7	硫酸钙	336	3.7
甘露醇	277	3.4	二氧化硅	138	3.2
微晶纤维素	128	3.6			

#### 2.2.4 黏合剂类型

结果见表2。可见,以60%乙醇为黏合剂效果较好。

### 2.3 处方优化

以崩解时限、可压性、硬度等作考察指标,对样品制备过程中影响较大的因素,如崩解剂LS-HPC、填充剂

表2 黏合剂选择结果

粘合剂	崩解时限(s)	药片硬度(kg/mm <sup>2</sup> )	片剂外观
水	145	3.9	较差
60%乙醇	118	3.6	较好
5%PVP水溶液	175	4.5	一般

注:PVP为聚乙烯吡咯烷酮。

二氧化硅等的用量进行考察,筛选最佳处方。结果见表3。可见,处方三因其既符合分散片的质量要求,又符合本品工业化大生产的实际要求,最理想。按处方三工艺,制成3批样品(批号分别为B161201,B161202,B161203)。

表3 清热解毒分散片处方筛选

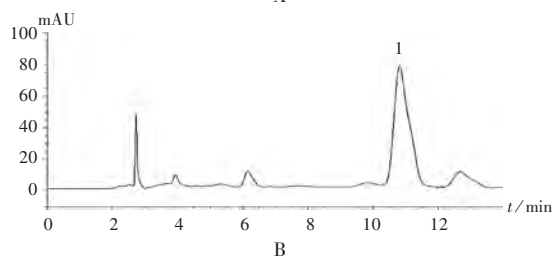
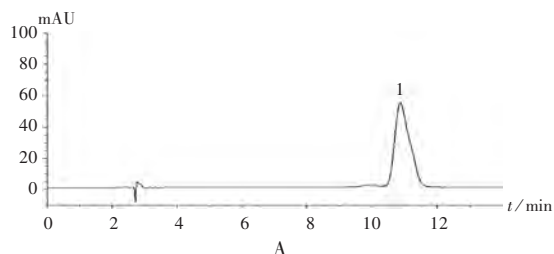
项目	处方一	处方二	处方三	处方四
药粉(g)	284.37	284.37	284.37	284.37
LS-HPC(g)	150	160	140	130
二氧化硅(g)	50	50	70	60
微晶纤维素(g)	15.63	5.63	5.63	25.63
可压性	较差	好	较好	较好
外观质量	较差	较差	好	一般
硬度(kg/mm <sup>2</sup> )	3.7	2.1	3.5	3.7
崩解时限(s)	126	210	119	145

## 2.3 验证试验

### 2.3.1 溶出度测定

色谱条件:色谱柱为Agilent SB-C<sub>18</sub>柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.4%磷酸溶液(10:90, V/V);检测波长为327 nm;流速为1.0 mL/min;柱温为35 °C;进样量为10 μL;理论板数按绿原酸峰计应大于3 000。色谱图见图1。

溶液制备:称取绿原酸对照品适量,精密称定,加50%甲醇制成每1 mL含80 μg的对照品溶液。取样品10片,研细,称取适量,精密称定,置具塞锥形瓶中,精



1. 绿原酸

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液

图1 高效液相色谱图

密加入脱气蒸馏水250 mL,密塞,超声处理30 min(水温37 °C,伴有振摇),取出,放冷,摇匀,滤过,续滤液经微孔滤膜(0.45 μm)滤过,即得供试品溶液。

方法学考察:按标准进行精密度、重复性、稳定性试验,结果均符合要求。

溶出度测定:取3批供试品溶液各10 μL,注入液相色谱仪,测定峰面积(A)并计算含量。取3批样品各6片,按溶出度测定法(2015年版《中国药典(二部)》附录XC第三法),以脱气蒸馏水250 mL为溶剂,50 r/min离心10 min,取样2 mL,立即滤过,滤液经0.45 μm微孔滤膜滤过,取10 μL注入液相色谱仪,测定峰面积(A<sub>1</sub>),计算样品含量。按公式A<sub>1</sub>/A × 100%计算溶出度。结果显示溶出效果良好(溶出度不低于70%)。详见表4。

表4 样品溶出度测定结果(% , n=6)

批号	1	2	3	4	5	6
B161201	91.4	91.0	91.9	92.0	90.2	90.4
B161202	91.2	90.2	90.7	91.8	91.0	91.1
B161203	91.5	90.4	89.7	90.2	90.9	91.0

### 2.3.2 性状

本品性状为棕黄色分散片,气微,味苦。

### 2.3.3 分散均匀性

按崩解时限检查法[2015年版《中国药典(四部)》通则0921]检查,不锈钢网筛的筛孔内径为710 μm,水温为15~25 °C。取3批样品,每批各2片,均在3 min内全部崩解(崩解时限分别为139 s,141 s,118 s),并通过筛网。结果显示,样品分散均匀性良好。

## 3 讨论

分散片为新型固体口服制剂,遇水能迅速崩解,形成均匀的黏性混悬液。它兼具片剂和液体制剂的独特优势,具有服用方便,崩解迅速,吸收快,生物利用度高<sup>[8]</sup>,特别适用于吞服困难的患者。其遇水后须在尽可能短的时间(<3 min)内崩解为很小的颗粒,并形成均匀的混悬液,因此需加入大量的优质崩解剂和助悬剂。崩解剂不溶于水且吸湿性强,通过毛细管作用或膨胀作用使水分子易渗入片剂,吸水后粉粒膨胀而不溶解,不形成胶体溶液,不阻碍水分子的继续渗入,故不会影响片剂的进一步崩解。本试验结果表明,LS-HPC为适合的崩解剂。但应用多种优质崩解剂效果均欠佳,这是因为浸膏粉制粒黏性较强,而常用于分散片的崩解剂多有吸湿性,故使浸膏粉吸湿性增强,黏性增加,而使片剂难以崩解,因此应选择一定辅料作填充剂,以降低浸膏粉的吸湿性,便于制粒及降低崩解剂的用量。本试验中经筛选,最终选择微晶纤维素与二氧化硅为填充剂。

压片法通常分为粉末直接压片和湿法制粒压片。前法虽崩解时限较后法短,但粉末流动性极差,吸潮性强,