

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.013

金钱草分散片制备工艺研究

华 杰,刘根才[△]

(浙江维康药业股份有限公司,浙江 丽水 323000)

摘要:目的 优化金钱草分散片的制备工艺。方法 以金钱草药材浸泡时间、加水量为考察指标,优化金钱草提取工艺;在单因素试验基础上,以外观、硬度、分散均匀性、颗粒休止角为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化金钱草分散片的处方;考察崩解剂加入方法和压片方法;考察采用优化处方制备的金钱草分散片的脆碎度、重量差异、崩解时间和溶出度。结果 金钱草第1次提取加12倍水,浸泡30 min后再煎煮,第2,3次各加10倍水直接煎煮。优化处方为以15%低取代羟丙纤维素作崩解剂(内加法)、64%微晶纤维素作填充剂、1%二氧化硅作助流剂、1%硬脂酸镁作润滑剂。按优化处方湿颗粒制片法制备的金钱草分散片在3 min内分散均匀,脆碎度和重量差异均符合2020年版《中国药典(四部)》规定,溶出度超过98%。结论 所建立的金钱草分散片制备工艺合理、可行,符合相关质量标准要求。

关键词:金钱草分散片;制备工艺;单因素试验; $L_9(3^4)$ 正交试验

中图分类号:R932;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)15-0060-05

Preparation Process of Jinqiancao Dispersible Tablets

HUA Jie, LIU Gencai

(Zhejiang Wecome Pharmaceutical Co., Ltd., Lishui, Zhejiang, China 323000)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Jinqiancao Dispersible Tablets. **Methods** The extraction process of *Lysimachiae Herba* was optimized with the soaking time of *Lysimachiae Herba* and the amount of water addition as the

第一作者:华杰,女,硕士研究生,工程师,研究方向为药品研发、质量控制、生产工艺,(电子信箱)1107783507@qq.com。

[△]通信作者:刘根才,男,大学本科,高级工程师,研究方向为药品研发、质量控制、生产工艺,(电子信箱)327517147@qq.com。

- 究[D]. 上海:第二军医大学,2017.
- [2] 陈建发,陈引香,李 萍,等. 大运动量海训对海军陆战队队员运动性疲劳相关指标的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(10): 740-744.
- [3] 杨 敏. 刺五加提取物对小鼠自发活动的影响及抗疲劳作用研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(6): 66-67.
- [4] HWANG E, KIM GW, SONG KD, et al. The enhancing effect of *Acanthopanax sessiliflorus* fruit extract on the antibacterial 3 activity of porcine alveolar 3D4 / 31 macrophages via NF - κ B1 and lipid metabolism 4 regulation [J]. *Asian - Australasian Journal of Animal Sciences*, 2019, 32(11): 1776-1788.
- [5] MENG QL, PAN JZ, LIU YJ, et al. Anti - tumour effects of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* and cell - mediated immunity[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(2): 1694-1701.
- [6] COY C, STANDISH LJ, BENDE G, et al. Significant Correlation between TLR2 Agonist Activity and TNF - α Induction in J774. A1 Macrophage Cells by Different Medicinal Mushroom Products [J]. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 2015, 17(8): 713-722.
- [7] ZHOU YL, CHEN XY, YI RK, et al. Immunomodulatory Effect of Tremella Polysaccharides against Cyclophosphamide - Induced Immunosuppression in Mice[J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 239-251.
- [8] 刘玉明, 蒋定文, 李珂娴, 等. 银参胶囊遗传毒性研究[J]. 中国药业, 2020, 29(3): 17-20.
- [9] 刘玉明, 蒋定文, 李珂娴, 等. 银参胶囊急性毒性与长期毒性试验考察[J]. 中国药师, 2020, 23(7): 1457-1460.
- [10] 刘玉明, 蒋定文, 李珂娴, 等. 银参胶囊制备工艺参数优化及其中试生产[J]. 中国医药导报, 2020, 17(9): 107-111.
- [11] 刘玉明, 蒋定文, 李珂娴, 等. 高温高湿联合作用对银参胶囊稳定性的影响[J]. 中国药业, 2021, 30(8): 24-26.
- [12] 薛芳喜, 姚景春, 刘 奋. 牛蒡子苷元对小鼠免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 350-352.
- [13] 李思迪, 盛益华, 张忠亮, 等. 蝉花水提物及蝉花复方对小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 636-641.
- [14] 朱鸿哲. 芦荟多糖增强免疫功能实验研究[J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(2): 101-104.
- [15] 刘国洪, 忠宇富, 杜英娟, 等. 月之汤方对小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(20): 13-16.
- [16] 卢连华, 郭 婕, 颜 燕, 等. 金银花菌子实体对小鼠免疫功能调节作用的实验研究[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(5): 379-382.
- [17] GARCÍA - JIMÉNEZ WL, SALGUERO FJ, D'ELIA RV. Histopathological and immunohistochemical characterization of *Burkholderia pseudomallei* lesions in an acute model of infection with BALB / c mice [J]. *Int J Exp Pathol*, 2017, 98(6): 347-355.
- [18] KUMAR BV, CONNORS TJ, FARBER DL. Human T cell development, localization, and function throughout life [J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 202-213.

(收稿日期:2021-08-01;修回日期:2022-02-12)

investigation indexes. Based on the single - factor test, the prescription of Jinqiancao Dispersible Tablets was optimized by the $L_9(3^4)$ orthogonal test with the appearance, hardness, dispersion uniformity and repose angle of granules as the evaluation indexes. The methods of adding disintegrants and tableting were investigated. The friability, weight difference, disintegration time and dissolution of Jinqiancao Dispersible Tablets prepared by the optimal prescription were investigated. **Results** The optimal extraction process of *Lysimachiae Herba* was as follows: at the first extraction, adding 12 times the amount of water, soaking for 30 min, and decocted. At the second and third extraction, adding 10 times the amount of water and decocted directly. The optimal prescription of Jinqiancao Dispersible Tablets was as follows: 15% low - substituted hydroxypropyl cellulose was taken as disintegrant (internal addition), 64% microcrystalline cellulose was taken as filler, 1% silicon dioxide was taken as glidant and 1% magnesium stearate was taken as lubricant. The Jinqiancao Dispersible Tablets prepared by the wet granulation method according to the optimal prescription were evenly dispersed within 3 min, the friability and weight difference were met the requirements of the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV), and the dissolution was more than 98%. **Conclusion** The established preparation process of Jinqiancao Dispersible Tablets is reasonable and feasible, which meets the requirements of relevant quality standards.

Key words: Jinqiancao Dispersible Tablets; preparation process; single - factor test; $L_9(3^4)$ orthogonal test

金钱草具有利湿退黄、利尿通淋、解毒消肿功效, 用于治疗湿热黄疸、胆胀胁痛、石淋、热淋、小便涩痛、痈肿疔疮、蛇虫咬伤等疾病^{[1]229}。目前, 临床已有片剂、颗粒剂、胶囊等多种剂型, 金钱草片收载于2020年版《中国药典(一部)》, 是目前以单味金钱草成方收载于《中国药典》的单味制剂^{[1]1165}。分散片具有崩解迅速、吸收快、服用方便、生物利用度高等特点, 是速释制剂研究的重点剂型^{[2]1, [3]}。为此, 本研究中结合金钱草片的临床应用及药材性质, 筛选金钱草分散片的最优处方及最佳制备工艺, 并考察其影响因素。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); PGS - 83型双出料高速压片机(北京翰林航宇科技发展有限公司); AWH - 150TW型电子台秤(上海英展机电企业有限公司); BS124S型电子分析天平(北京赛多利斯天平有限公司, 精度为万分之一); Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); ZRS - 8G型溶出度试验仪(天津大学精密仪器厂); ZB - 1E型崩解仪、FT - 2000A型脆碎度检测仪(天津市天大天发科技有限公司); KQ500DB型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司, 功率为500 W, 频率为40 kHz)。

1.2 试剂

金钱草药材(四川众鼎中药发展有限公司, 批号为190901); 槲皮素对照品(纯度为99.1%, 批号为100081 - 201610), 山柰酚对照品(纯度为93.2%, 批号为110861 - 202013), 均购自中国食品药品检定研究院; 甲醇(色谱纯, 赛默飞世尔科技 < 中国 > 有限公司, 批号为196565), 磷酸(色谱纯, 阿拉丁试剂有限公司, 批号为C1801089); 甲醇(批号为20190912), 盐酸(批号为20181209), 均为AR纯, 均购自国药集团化学试剂有限

公司; 羧甲淀粉钠(批号为20160936), 微晶纤维素(批号为161062), 二氧化硅(批号为20161014), 低取代羟丙纤维素(批号为20160705), 均购自湖州展望药业有限公司; 硬脂酸镁(批号为160919), 羧甲基纤维素钠(批号为160708), 交联羧甲基纤维素钠(批号为160503), 预胶化淀粉(批号为150320), 均购自安徽山河药用辅料股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 提取工艺研究

2.1.1 浸泡时间^[4]与吸水率考察

浸泡时间: 称取金钱草药材200 g, 加14倍水浸泡, 使药材全部浸没于水中, 每隔5 min观察1次浸润程度, 待药材全部浸润透心为止, 记录浸泡时间。重复3次, 结果取平均值, 测得浸泡时间为30 min。

吸水率: 药材浸润透心后, 滤过, 至水尽, 称定药渣的质量, 计算药材吸水率。吸水率(%) = [(药渣湿重 - 药材干重) / 药材干重] × 100%, 测得药材平均吸水率为221%, 结果见表1。可见, 吸水率对煎煮时的加水量有较大影响, 第1次煎煮的加水量应考虑药材吸水率的因素, 即第1次煎煮的加水量较第2次、第3次多2倍。

表1 药材吸水率测定结果

Tab. 1 Results of water absorption determination of medicinal materials

试验号	药材干重(g)	药渣湿重(g)	吸水率(%)	$\bar{X}$ (%)
1	200	626	213	221
2	200	654	227	
3	200	646	223	

2.1.2 加水量考察

金钱草为全草类药材, 质轻, 吸水量较大, 故选择加水量为12倍、10倍、8倍3个水平。药理学研究表明, 金钱草的抗炎作用显著, 其抗炎有效成分为黄酮类及酚酸类^[5]。出膏率是直接影响成品制成量的重要因素, 故选择以黄酮类成分槲皮素($C_{15}H_{10}O_7$)和山柰酚($C_{15}H_{10}O_6$)的

总含量和出膏率为考察加水量的评价指标。

样品制备:称取金钱草药材 300 g,分别按 12 倍、10 倍、8 倍加水量煎煮 3 次,每次 1 h,合并煎液,200 目筛滤过,滤液浓缩至适量,精密移入 500 mL 容量瓶中,定容,即得金钱草浓缩液。

评价指标测定:取上述浓缩液约 10 mL,精密称定,置干燥至恒重的蒸发皿内,水浴蒸干,置 105 ℃烘箱中干燥 3 h,移至干燥器中冷却 30 min,迅速称定质量,计算出膏率。出膏率(%)=[(固形物重/取样量×浓缩液总量)/药材质量]×100%。槲皮素和山柰酚的总含量测定按 2020 年版《中国药典(四部)》通则 0512 项下高效液相色谱法^{[2]61},以及 2020 年版《中国药典(一部)》金钱草含量测定项下方法进行。

考察结果:见表 2。可见,加水量对提取效果有较大影响,加 12 倍、10 倍水均优于加 8 倍水,而加 12 倍、10 倍水的出膏率及槲皮素和山柰酚的总含量均无明显差异。综合考虑生产成本和能耗,确定加水量为 10 倍。

表 2 加水量考察结果

Tab. 2 Investigation results of water addition								
加水量	槲皮素和山柰酚的总含量(mg/mL)				出膏率(%)			
	1	2	3	$\bar{X}$	1	2	3	$\bar{X}$
8 倍	0.26	0.25	0.26	0.26	14.60	14.50	13.90	14.30
10 倍	0.28	0.29	0.29	0.29	14.70	15.50	15.30	15.20
12 倍	0.29	0.29	0.29	0.29	15.60	15.40	15.90	15.60

2.2 制剂处方优化

2.2.1 单因素考察

崩解剂:崩解剂的类型对分散片的崩解时间影响较大,对制剂成品的分散均匀性至关重要。对于以不同药味制成的中成药中崩解剂的选择,需要根据药材的属性来选择合适的崩解剂。本试验中选择最常用的羧甲淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙纤维素作为崩解剂,以崩解时限作为考核指标来判断分散片的分散均匀性。结果见表 3,故选择低取代羟丙纤维素为崩解剂。

表 3 崩解剂种类筛选(s)

Tab. 3 Screening of disintegrant types (s)			
崩解剂	崩解时间	崩解剂	崩解时间
羧甲淀粉钠	132	交联羧甲基纤维素钠	124
羧甲基纤维素钠	165	低取代羟丙纤维素	115

填充剂:填充剂是可增加片剂质量或体积,有利于片剂成型,有利于改善制剂过程物料性能的药用辅料,片剂制剂中不可或缺。分散片一般选择有亲水溶胀性的填充剂,在增加片剂质量的同时,可促进片剂崩解^[6]。本试验中选择最常用的预胶化淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠作为填充剂,以分散片的外观、硬度、溶出度作为考察指标。结果见表 4,故选择

微晶纤维素作为填充剂。

表 4 填充剂种类筛选

Tab. 4 Screening of filler types			
填充剂	外观	硬度	溶出度(%)
预胶化淀粉	多见粗糙或不平整或有裂隙,较差	减失质量 0.75%,一般	97.4
微晶纤维素	偶见粗糙或不平整或有裂隙,较好	减失质量 0.30%,较好	99.2
羧甲基纤维素钠	少见粗糙或不平整或有裂隙,一般	减失质量 0.38%,较好	95.8
交联羧甲基纤维素钠	少见粗糙或不平整或有裂隙,一般	减失质量 0.51%,较好	96.9

助流剂:二氧化硅粒径很小,药物粒子间可充分容纳二氧化硅微粒,这种填充方式降低了药物粒子间的相互作用力,使药物流动性能提升,在制粒压片时有效地改善颗粒或粉末的流动性,更利于对片剂重量差异的把控^[6]。二氧化硅作为药用辅料加入制剂中能显著提高药物的崩解与溶出速率,故分散片广泛采用二氧化硅作助流剂^[7-10]。根据前期预试验考察结果,选择二氧化硅作为助流剂。

润滑剂:常用润滑剂为滑石粉和硬脂酸镁,滑石粉作为一种亲水性润滑剂,比重大,不易黏附,易分层;硬脂酸镁黏附性能强,润滑性好,在片剂中应用较广泛,常用量为 0.5%~2.0%^[9]。故选择硬脂酸镁作为润滑剂。

2.2.2 正交试验优化

试验设计:根据单因素考察结果,选择以低取代羟丙纤维素为崩解剂、微晶纤维素为填充剂,二氧化硅为助流剂,硬脂酸镁为润滑剂。前期预试验结果提示,对金钱草分散片制剂工艺影响最大的因素是崩解剂、填充剂、助流剂。故本试验选择低取代羟丙纤维素占处方总量的百分含量(因素 A)、微晶纤维素占处方总量的百分含量(因素 B)、二氧化硅占处方总量的百分含量(因素 C)为考察因素,每个因素设 3 个水平。根据小试研究结果,确定各辅料占金钱草分散片处方总量的百分含量,确定各辅料含量。因素水平表见表 5。

表 5 正交试验因素与水平(%)

Tab. 5 Factors and their levels of the orthogonal test (%)			
水平	因素 A	因素 B	因素 C
1	3.75	25.00	0.25
2	7.50	40.00	1.00
3	15.00	64.00	4.00

试验结果与分析:以金钱草分散片外观、硬度、崩解时间、颗粒休止角为评价指标,调节金钱草分散片处方中崩解剂、填充剂和助流剂的比例,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验确定金钱草分散片处方工艺。试验数据采用 SPSS 20.0 软件分析数据,结果见表 6。可知,处方 1、6、8 崩解时间均在 150 s 以上,已接近《中国药典》分散片标准(3 min 以内),在工业化生产中不易控制;处方 3、5、7 崩解时间在标准里,但外观和硬度达不到要求;处方 2 的外观和硬度一般,且其崩解时间比处方 4 和 9 稍差;处

方4和9的硬度和崩解时间无显著差异,但处方9的外观优于处方4,且处方9和用量多于处方4;处方1,6,8休止角大于30°,颗粒流动性不能满足生产过程中流动性的需求;处方3,5,7休止角小于30°,流动性最好,但二氧化硅用量较大,控制重量差异时波动较大;处方2,4,9休止角小于30°,且无显著差异,流动性较好,二氧化硅的用量相同。各因素影响分散片分散均匀性和颗粒休止角的大小依次为因素C>因素A>因素B。故确定分散片最佳处方为A₃B₃C₂,即15%低取代羟丙纤维素、64%微晶纤维素、1%二氧化硅。

2.3 制备工艺优化

2.3.1 压片方法选择

片剂制备时压片的方法通常有粉末直接压片法、湿颗粒制片法和干颗粒制片法。粉末直接压片法制得片剂的崩解时间虽较湿颗粒制片法短,但粉末流动性极差,吸湿性强,加入润滑剂会大幅延长崩解时间。干颗粒制片法一般用于不加润滑剂就能直接制成颗粒进行压片的制剂。前期的研究结果显示,金钱草分散片制剂过程需加润滑剂来改善颗粒的流动性,故干颗粒制片法不适用于金钱草分散片的压片。湿颗粒制片法工艺重复性好,广泛应用于片剂的压片工艺。试验表明,湿颗粒制片法能有效改善金钱草分散片压片物料的流动性和可压性,更适于金钱草分散片的工业化生产。因此,金钱草分散片选用湿颗粒制片法工艺。

2.3.2 崩解剂加入方法

崩解剂加入方法对分散片外观、崩解时间和溶出度都会产生一定影响。以金钱草分散片外观、崩解时间、溶出度为评价指标,考察崩解低取代羟丙纤维素内加法、外加法、内外加法(内外加比例按1:1)的优劣。结果崩解时间从小到大依次为内外加法<内加法<外加法,溶出度从大到小依次为内外加法>内加法>外加法。表明内外加法制得的金钱草分散片崩解时间最短,溶出度最高,但分散片外观粗糙或不平整或有裂隙,可见白色斑点;内加法和外加法所得分散片外观平整、光滑、几乎无裂片;内加法对各方面的影响均较小,利于后期工业化生产。故选择低取代羟丙纤维素内加法。

2.4 验证试验

按最优处方且在相同工艺条件下制备3批金钱草分散片,所得片剂外表光洁,无破损,符合相关规定。按2020年版《中国药典(四部)》通则进行脆碎度、重量差异、分散均匀性检查和溶出度测定,结果见表7。3批金钱草分散片的重量差异符合限度要求(在±7.5%);经脆碎度检查未发现有破碎的片剂,减失质量均在1%以内。经分散均匀性检查,3批金钱草分散片均能在3 min内完全崩解,崩解时间的RSD为3.87%(n=3),表明重复性良好,崩解时间符合相关规定。脆碎度、重量差异、分散均匀性均符合2020年版《中国药典》的相关规定,溶出度良好,表明该试验筛选的金钱草分散片处方适宜,可用于工业化生产。

表6 正交试验设计与结果
Tab. 6 Design and results of the orthogonal test

处方	因素				崩解时间 (s)	外观	硬度	休止角(°)			
	A	B	C	D(空白)				1	2	3	$\bar{X}$
1	1	1	1	1	160	偶见粗糙或不平整或有裂隙,较好	减失质量0.40%,较好	32.3	32.0	31.9	33.5
2	1	2	2	2	145	少见粗糙或不平整或有裂隙,一般	减失质量0.75%,一般	28.3	28.2	28.3	28.5
3	1	3	3	3	118	多见粗糙或不平整或有裂隙,较差	减失质量0.95%,较差	27.7	28.0	28.1	27.1
4	2	1	2	3	119	少见粗糙或不平整或有裂隙,一般	减失质量0.50%,较好	28.0	28.1	28.2	28.4
5	2	2	3	1	116	多见粗糙或不平整或有裂隙,较差	减失质量0.86%,较差	27.8	28.0	28.2	27.9
6	2	3	1	2	154	平整、光滑、几乎无裂片,好	减失质量0.28%,好	32.0	31.4	31.8	32.7
7	3	1	3	2	119	多见粗糙或不平整或有裂隙,较差	减失质量0.84%,较差	27.9	28.1	28.4	26.8
8	3	2	1	3	152	偶见粗糙或不平整或有裂隙,较好	减失质量0.44%,较好	32.1	31.9	31.5	31.9
9	3	3	2	1	124	偶见粗糙或不平整或有裂隙,较好	减失质量0.33%,较好	28.3	28.4	28.5	28.2
崩解时间	K ₁	423	398	466	400						
	K ₂	389	413	388	418						
	K ₃	395	396	353	389						
	R	34	15	113	29						
休止角	K ₁ '	89.1	88.7	98.1	89.6						
	K ₂ '	89.0	88.3	85.1	88.0						
	K ₃ '	86.9	88.0	81.8	87.4						
	R'	2.2	0.7	16.3	2.2						

表 7 金钱草分散片验证试验结果

Tab. 7 Results of the verification test of Jinqiancao Dispersible Tablets

批号	脆碎度(%)	重量差异(%)	崩解时间(s)	溶出度(%)
B200213	0.92	± 2.84	117	98.7
B200214	0.86	± 2.82	112	99.2
B200215	0.94	± 2.83	121	98.1

3 讨论

3.1 提取工艺影响因素选择

分散片是近年来中药固体速释制剂的研发热点,生产工艺无特殊要求,可采用普通片剂生产线生产,兼具片剂和液体制剂的独特优势^[11-13]。影响金钱草出膏率和有效成分含量的因素包括药材浸泡时间、加水量、提取次数、提取时间等。结合金钱草药材特性和前期预试验结果,明确金钱草提取次数和提取时间。本研究结果显示,金钱草浸泡时间、加水量对金钱草出膏率和有效成分含量的影响较大。金钱草为全草类药材,提取前药材浸润透心会导致有效成分无法完全提出,对出膏率和有效成分含量的影响显著。故在第 1 次煎煮时,加 12 倍水,浸泡 30 min,再煎煮,第 2、3 次各加 10 倍水直接煎煮。

3.2 处方优化影响因素选择

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并能控制药物辅料的粒度大小是保证分散片质量的关键^[14]。分散片一般选择具有亲水溶胀性的填充剂,在增加片剂质量的同时,可促进片剂崩解^[15]。

处方工艺研究结果显示,辅料的选择及相互的配比选择对片剂的分散性、流动性、溶出度、片重稳定性等产生很大影响。微晶纤维素广泛用作片剂中的黏合剂、填充剂,所得片剂硬度较大,具有较强的结合力与良好的可压性,可作为粉末直接压片的干黏合剂使用,同时具有崩解剂作用,不仅可用于湿法制粒,还可用于直接压片。低取代羟丙纤维素是国内近年来应用较多的一种崩解剂和黏合剂,易成型,适用性较强,特别是对于不易成型、塑性和脆性大的片剂,能提高片剂的硬度和外观光亮度,还能使片剂崩解迅速。但只加入崩解剂低取代羟丙纤维素,片剂不易成型、吸湿性增加、不易崩解。为此,本研究中以微晶纤维素为填充剂,使得片剂更易成型,崩解速率加快。二氧化硅在高速压片机上产尘较大,较难顺利压片,会出现裂片、重量差异波动较大、难以下料等风险;且因二氧化硅质地轻、表面积大,不易与颗粒混合均匀;在生产过程中,二氧化硅的粉尘问题较大,导致粉尘过敏,故实际生产时要降低二氧化硅的用量。硬脂酸镁呈疏水性,能阻滞药物从固体剂型中溶出;硬脂酸镁和片剂颗粒混合时,混合的变异系数增加,溶出速率降低;硬脂酸镁可能增加片剂的脆碎

度。为增加颗粒的流动性,需进一步提高金钱草分散片崩解速率和溶出速率,故本研究中选择二氧化硅作助流剂、硬脂酸镁作润滑剂。结合金钱草干膏粉的特点及未来工业化生产的需求,最终选择湿颗粒制片法制备金钱草分散片;通过考察金钱草分散片的外观、崩解时间、溶出度和利于工业化生产,选择内加法加入崩解剂。

3.3 方法评价

按最优处方在相同工艺条件下制备的金钱草分散片外表光洁、无破损,脆碎度、重量差异、分散均匀性均符合 2020 年版《中国药典(四部)》的相关规定,溶出度良好,筛选的金钱草分散片处方适宜,可用于工业化生产。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[3] 杨霁虹. 固体速释制剂及其工艺设计研究[J]. 黑龙江科学, 2021, 11(8): 28-29.

[4] 曹富宁. 药物新剂型与新技术在中药制剂中应用与开发的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(24): 177-179.

[5] 王 洋. 金钱草活性成分及药理作用研究[D]. 西宁: 青海师范大学, 2018.

[6] 门 靖, 贾 玮, 王 伟, 等. 药用辅料二氧化硅在医药制剂中的应用研究进展[J]. 有机硅材料, 2018, 32(5): 83-87.

[7] JONAT S, HASENZAH S, DRECHSLER M, et al. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients [J]. Powder Technology, 2018, 141(1/2): 31-43.

[8] SUN B, ZHEN X, JIANG XQ. Development of mesoporous silica-based nanoprobes for optical bioimaging applications [J]. Biomaterials Science, 2021, 9(10): 3603-3620.

[9] R. C. 罗, P. J. 舍斯基, P. J. 韦勒, 等. 药用辅料手册[M]. 郑俊民, 译. 北京: 化学工业出版社, 2005: 110-112, 201-211.

[10] JI EL, LEE N, KIM T, et al. Multifunctional Mesoporous Silica Nanocomposite Nanoparticles for Theranostic Applications [J]. Accounts of Chemical Research, 2018, 44(10): 893-902.

[11] 代玉玲, 普俊学, 廖 荣, 等. 中药分散片与其他中药口服制剂特点比较[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(8): 63-65.

[12] 黄大福. 分散片研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(47): 9289-9291.

[13] VLAD RA, ANTONOAEA P, TODORAN N, et al. Pharmacotechnical and Analytical Preformulation Studies for Cannabidiol Orodispersible Tablets [J]. Saudi Pharmaceutical Journal, 2021, 29(9): 1029-1042.

[14] 项 瑞. 中药分散片的研究进展[J]. 首都医药, 2012, 19(16): 19-21.

[15] 经 嘉, 黄桂华. 中药分散片的研究进展[J]. 中国医药指南, 2017, 11(8): 73-75.

(收稿日期: 2021-09-07; 修回日期: 2022-01-15)