

五味止痛片的处方优化研究

汪 星^{1,2}, 廖茂梁², 孙 卫², 胡 乔^{1,2}, 张铁军^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: **目的** 对五味止痛片的处方进行优化。**方法** 以颗粒的休止角、吸湿率、片芯硬度为指标, 采用单因素试验优选五味止痛片的最佳处方。**结果** 优选出最佳处方: 以乳糖为填充剂, 崩解剂乳糖、磷酸氢钙、预胶化淀粉的比例为 2:2:1.5, 使用 92%乙醇作为湿润剂, 用量约为粉末的 20%。**结论** 制得的五味止痛片表面光洁度、硬度符合薄膜包衣片工艺要求, 工艺简便可行, 适宜工业化生产。

关键词: 五味止痛片; 处方优化; 吸湿率; 湿润剂

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)01-0023-04

Formula optimization of Wuwei Zhitong Tablets

WANG Xing^{1,2}, LIAO Mao-liang², SUN Wei², HU Qiao^{1,2}, ZHANG Tie-jun²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To optimize the formula of Wuwei Zhitong Tablets **Methods** The best formula was optimized by single-factor test with repose angle, moisture absorption rate of the granula, and the hardness of tablets as indexes. **Results** The optimal formula was filling agent by using lactose, and the ratio of lactose, CaHPO₄ and amylum pregelatinisatum as disintegrant with 2:2:1.5, the wetting agent was 92% ethanol with the 20% of total powder. **Conclusion** The tablets are smooth and glossy, and have optimum hardness in accordance with the requirement. The process is simple and valuable for industrial production.

Key words: Wuwei Zhitong Tablets; prescription optimize; moisture absorption rate; wetting agent

五味止痛片为藏药临床经验方, 由高乌头、独一味等组成, 具有消炎止痛的功效, 用于治疗癌痛、手术疼痛及类风湿性关节炎的疼痛, 临床疗效确切。但由于传统丸剂不符合现代社会的用药习惯, 患者依从性差, 不利于民族药的推广使用, 而片剂具有崩解快、吸收快、稳定性好、便于携带、服用方便等优点。为发扬民族药特色, 本实验将其制成包薄膜衣片剂。由于片剂制备工艺中压片前的配料、制粒工艺对压片有很大的影响, 因此本实验采用单因素试验筛选了五味止痛片的处方组成及制备工艺。

1 仪器与试药

DP/30A 单冲压片机 (北京国药龙立科技有限公司); YD—I 硬度测定仪 (天津光学仪器厂);

ZB—1D 智能崩解仪 (天津大学精密仪器厂); 高效液相色谱仪 (包括 LC-6A 液相泵, HP1100 检测器, Anastar 工作站); YK—100 型摇摆制粒机 (哈尔滨纳诺制药成套设备有限公司); SHH—250SD 药品稳定性试验箱 (重庆永生实验仪器厂); DGB/20—002 干燥箱 (重庆试验设备厂); BP2111 电子分析天平 (德国 Satorius 公司)。

氢溴酸高乌甲素对照品购于中国药品生物制品检定所 (批号 100289-200902); 预胶化淀粉 (批号 20070501)、糊精 (批号 20080804)、羟丙基甲基纤维素 (批号 20060704)、硬脂酸镁 (批号 20080801) (营口奥达制药有限公司), 乳糖 (药用, 常州市朗生生物工程有限公司, 批号 20080605), 微晶纤维

收稿日期: 2011-08-03

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2009ZX09103-443)

作者简介: 汪 星 (1987—), 女, 湖南衡阳人, 天津中医药大学 09 级药物分析专业硕士研究生, 研究方向为中药复方质量控制与质量标准的建立。Tel: 15222526809 E-mail: sunshine.wx@163.com

*通讯作者 张铁军 (1962—), 男, 研究员, 研究方向为中药质量控制。E-mail: tiezheng4@sina.com

素（辽宁奥达制药有限公司，批号 20090504），磷酸氢钙（湖州展望药业有限公司，批号 20080902），聚乙烯吡咯烷酮（分析纯，天津市光复精细化工研究所，批号 20051128）；其他化学试剂均为分析纯。

高乌头、独一味等药材按一定比例处方量，称取高乌头等药材 880 g，按照最佳工艺提取后，制得 204 g 干膏，与其余药材 160 g 用高速粉碎机粉碎成细粉，备用。每克细粉相当于 3.02 g 生药。

2 方法与结果

2.1 填充剂的选择

称取 30 g 处方量的药粉，分别添加 5% 不同辅料为填充剂，混匀，称取 2 g，置已干燥至恒质量的量瓶中，105℃ 烘至恒质量，将样品置相对湿度 75%（氯化钠过饱和溶液）、温度（25±2）℃ 环境中，每隔一段时间称定质量，计算吸湿率[吸湿率=（吸湿后样品的质量-吸湿前样品的质量）/吸湿前样品的质量×100%]^[1]。以时间段为横坐标，吸湿率为纵坐标，绘制吸湿曲线，见图 1。可见乳糖的抗吸湿性比其他辅料好，且乳糖自身无引湿性，所以确定以乳糖为填充剂。

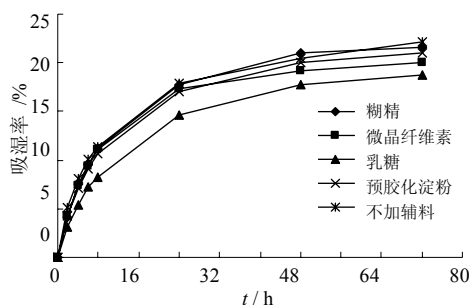


图 1 加入不同辅料后药粉吸湿率

Fig.1 Moisture absorption rate of powder mixed with different excipients

2.2 润湿剂的选择

本品为浸膏粉加生药粉，本身具有一定黏性，无需加入黏性剂。以一定体积分数的乙醇为润湿剂进行制粒，可降低颗粒的黏度和吸湿性。因此取药粉 30 g，加入等体积不同体积分数的乙醇，30 目筛制粒，制得的湿颗粒于 65℃ 烘箱烘干，再过 40 目筛整粒，过筛后的颗粒用 80 目筛去掉细粉，再用 60 目筛过一次，收集不能通过 40 目筛的颗粒和能通过 80 目筛的粉末，以及能过 40 目筛和不能过 60 目筛的颗粒，并称取各自的质量，计算颗粒的收率、粗粉与细粉总和的百分率和粒度分布。考察不同体

积分数乙醇制得的颗粒的成型情况，以制粒难易、颗粒干燥时间以及颗粒分布情况、片芯硬度为指标综合考察，确定润湿剂的体积分数。结果见表 1、2。

颗粒收率=能通过 40 目筛但不能通过 80 目筛的颗粒质量/药粉质量×100%

粒度分布=40~60 目颗粒质量/颗粒总质量×100%

综合值=颗粒收率+粒度分布-粗细粉总和

颗粒收率与粒度分布指标值越大越好，故将此相加。粗细粉越少越好，故减去其值，用综合值进行评价^[2]。

表 1 不同体积分数的乙醇对颗粒成型的影响

Table 1 Effect of ethanol at different concentration on granule forming

乙醇/%	制粒成型难易	干燥时间/h
75	软材黏性太大，无法制粒	
80	软材黏性太大，不易制粒	
90	制粒时容易粘筛网	92
92	软材成型好，易制粒	45
95	软材成型好，易制粒	35

表 2 不同体积分数的乙醇对颗粒成型的评价

Table 2 Evaluation of ethanol at different concentration on granule forming

乙醇/%	评价指标				
	颗粒收率/%	粒度分布/%	粗细粉/%	片剂硬度(n=9)	综合值
90	74.20	53.64	27.80	5.19	105.23
92	93.87	69.74	10.23	4.54	157.92
95	83.53	42.22	21.30	4.12	108.57

综合考虑，选用 92% 乙醇制粒，乙醇用量约为粉末的 20%。

2.3 崩解剂的选择

由于方中含有含挥发油的生药细粉，因此添加具有吸附挥发油功能的辅料可以提高片剂的稳定性，同时添加具有增加颗粒黏结性又无引湿性的辅料，以提高片剂硬度。根据服用量，结合出膏率，计算出 0.38 g/片允许外加辅料量，设计不同配方外加辅料，制粒压片，测定片剂硬度、崩解时限。结果见表 3。结果表明，乳糖、磷酸氢钙、预胶化淀粉作为辅料能显著提高片剂的硬度，且片剂表面光洁度好，所以确定添加乳糖、磷酸氢钙、预胶化淀粉的比例为 2：2：1.5，作为外加辅料以增加物料的可压性，提高片剂的硬度。

2.4 临界相对湿度的测定

取按最佳处方组成配制的干燥颗粒 2.5 g，置恒质量的扁形瓶中，精密称定，打开瓶盖，放入底部分别盛有 3 种质量浓度的硫酸溶液以及 NaBr、NaCl、KCl、KNO₃ 过饱和溶液的干燥器内，相对湿度分别为 29.55%、40.52%、48.52%、57.70%、75.28%、84.26%、92.48%^[3]。25℃恒温吸湿至恒定质量，结果 168 h 吸湿基本达到平衡。

精密称定并计算颗粒在不同相对湿度下的平均吸湿率。再以相对湿度为横坐标，平均吸湿率为纵坐标绘制曲线^[4]，作曲线两端切线，两切线相交处向横轴作垂线，所对应横坐标的值即为该颗粒的临界相对湿度，见图 2。表明本颗粒在相对湿度应 63%以下环境中比较稳定，工业化生产时控制生产环境的相对湿度在 63%以下即可，易于控制成品质量。

表 3 不同崩解剂用量考察
Table 3 Investigation of different disintegrants

药粉/g	磷酸氢钙/g	PVP/g	HPMC/g	微晶纤维素/g	乳糖/g	预胶化淀粉/g	硬度/(kg·mm ⁻²) (n=9)	崩解时限/min(n=6)	休止角/(°)(n=6)
50	7.0						4.60	14	33.33
50		7.0					4.99	20	36.49
50			7.0				4.63	21	36.49
50	3.5			3.5			4.83	12	33.33
50	3.5				3.5		5.20	10	32.22
50	2.55			2.55		1.90	5.01	15	35.46
50	2.55				2.55	1.90	5.67	13	33.33

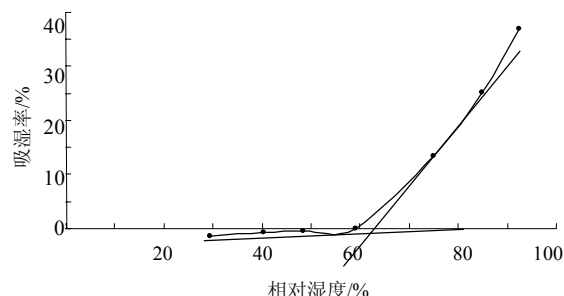


图 2 不同相对湿度条件下颗粒的吸湿率
Fig.2 Moisture absorption rate of granules under different relative humidities

2.5 最佳工艺验证试验

根据上述实验结果，确定该片剂的处方条件为：取混合药粉，加入比例为 2：2：1.5 的乳糖、磷酸氢钙、预胶化淀粉，混匀，用适量 92%乙醇 30 目筛制粒，制得的湿颗粒于 65℃烘箱烘干，40 目筛整粒，压片，即可。按优选的处方工艺制备 3 批片剂，考察片剂的外观、硬度、崩解、质量分数（以高乌甲素计）均匀性，成品率，结果表明样品外观光洁，质量分数符合要求，硬度较好，结果见表 4。

表 4 验证试验结果
Table 4 Results of verification test

批号	硬度/(kg·mm ⁻²)	崩解时限/min	成品率/%
101026	5.73	14	82.5
101027	5.68	14	81.8
101028	5.75	15	83.2

2.6 制剂稳定性试验

2.6.1 对照品溶液的制备 精密称取氢溴酸高乌甲素对照品 3.32 mg，置 10 mL 量瓶中，以甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀。精密量取 1 mL 对照品溶液置 10 mL 量瓶中，以甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，即得。

2.6.2 供试品溶液的制备 取五味止痛片样品 10 片，研细，精密称取 0.35 g，置 50 mL 具塞锥形瓶中，精密加入甲醇 25 mL，称定质量，超声处理 20 min，放冷，称定质量，用甲醇补足质量，摇匀，滤过，精密量取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶中，以甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，即得。

2.6.3 色谱条件^[5] 色谱柱为 Kromasil TH C₁₈ (250 mm×4.6 mm，5 μm)，流动相为甲醇-乙腈-0.05 mol/L NaH₂PO₄ (10：20：70)，检测波长为 252 nm，

体积流量为 1.0 ml/min, 柱温 35 ℃, 进样量 10 μ L。

2.6.4 样品测定 将上述 3 批样品放置于药品稳定性试验箱中, 温度保持在 40 ℃, 相对湿度 75%, 分别于 1、2、3 月取样, 制备供试品溶液, 对方中高乌甲素进行检测, 每个样品测定 2 次, 取平均值, 结果见表 5。与 0 月相比, 高乌甲素质量分数未发生明显变化, RSD 分别为 3.02%、2.98%、2.32%, 表明该制剂稳定性好。

表 5 稳定性试验结果
Table 5 Results of stability

高乌甲素/(mg·片 ⁻¹)			
0 月	1 月	2 月	3 月
3.63	3.48	3.43	3.39
3.57	3.53	3.39	3.36
3.79	3.68	3.62	3.60

3 讨论

浸膏干燥时, 分别采用将浸膏直接或加入 5% 不同辅料干燥, 考察干燥时间, 结果发现加入辅料能明显缩短干燥时间。再结合吸湿试验, 发现加入 5% 的乳糖时, 抗吸湿效果最好, 干燥时间最短。

压片时, 先采用了干粉直接压片, 选用了不同辅料进行试验, 发现物料的流动性差, 无法压制成片, 所以采用湿法制粒压片。

湿法制粒时, 乙醇体积分数低于 92%, 颗粒黏性较大, 不易制粒, 且颗粒干燥时间长, 95% 乙醇制粒时颗粒分布细粉较多, 所以选用 92% 乙醇制粒。还摸索出乙醇用量约为粉末的 20%, 效果最佳。颗粒烘干后再整粒, 颗粒易结块, 不易整粒, 所以采用将颗粒烘至半干, 先整粒, 再将颗粒继续烘干的方法, 得到的颗粒均匀, 圆整。

参考文献

- [1] 李小燕. 清瘟败毒胶囊的吸湿性研究及数据分析 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(8): 459-462.
- [2] 罗 莹, 滕久祥, 彭芝配, 等. 九香止泻片素片成型工艺研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(2): 40-42.
- [3] 赵碧清, 何 群, 滕久祥, 等. 秦香止泻片半成品及成品吸湿性研究 [J]. 中成药, 2010, 32 (5): 770-772.
- [4] 陆 彬. 药剂学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 232-235.
- [5] 周军辉, 李 静, 王新莉, 等. HPLC 法测定高乌头药材中高乌甲素 [J]. 中草药, 2007, 38(9): 1414-1415.