

• 制剂与质量 •

银黄口腔崩解片的制备工艺研究

王志¹, 魏莉^{1*}, 陈挺²

(1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 2. 德国格拉特公司上海技术中心, 上海 201203)

摘要:目的 筛选银黄口腔崩解片的处方和制备工艺。方法 以 Eudragit E100 为包衣材料, 对金银花提取物进行包衣, 掩盖其苦涩味。处方筛选中采用正交试验设计, 以颗粒收率、抗张强度和崩解时间为指标, 优选出银黄口腔崩解片的处方。在制备工艺中分别对搅拌制粒和流化床制粒工艺进行了考察。结果 最佳制备工艺为: 金银花提取物包衣增重 10%, 以交联 PVPP 为崩解剂用量 10%, 内外各加 50%, 流化床制粒后压片。结论 按优选处方和工艺制得的银黄口腔崩解片, 具有一定硬度, 在口腔内能迅速崩解, 且口感良好, 达到了设计要求。

关键词: 银黄口腔崩解片; 正交试验; 流化床制粒

中图分类号: R284.4; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)04-0515-04

Preparation of Yinhuang orally disintegrating tablets

WANG Zhi¹, WEI Li¹, CHEN Ting²

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Glatt Shanghai Laboratory of German Company, Shanghai 201203, China)

Abstract: **Objective** To optimize the formulation and process development of Yinhuang orally disintegrating tablets. **Methods** Powder of *Flos Lonicerae* has unpleasant taste, so fluid-bed coating method with Eudragit E100 as coating material was applied to masking the bitter and astringent taste of the powder. The orthogonal design was adopted to optimize the tablet formulation. The yield of granule, tensile strength, and disintegration time were determined as the index. The high stirring and fluid-bed granulation processes were studied. **Results** The optimal conditions were: The powder of *Flos Lonicerae* had pleasant taste with 10% weight getting after coating. Crosspovidone PVPP was used as disintegrant, making up 10% of the weight in the total prescription, of which 50% was added outside and inside of the tablets, respectively. After granulated by fluidized bed, Yinhuang bulk powder was granulated and then tableted. **Conclusion** The disintegration time and tensile strength of Yinhuang buccal disintegrating tablet are better and the taste is satisfactory. Yinhuang buccal disintegrating tablets reach the design standard.

Key words: Yinhuang orally disintegrating tablets; orthogonal design; fluid-bed granulation

银黄制剂具有清热解毒、消炎等功效, 临床应用非常广泛。目前上市的品种有片剂、颗粒剂、口服液、注射剂等, 由于口感问题, 加上对有吞咽困难的老人、儿童以及野外人作业取水不便的患者来说, 服用具有一定的困难。口腔崩解片(orally disintegrating tablets)是近年来发展起来的给药新剂型, 在服用时无需用水, 也无需咀嚼, 借助口腔内少量的唾液即能迅速崩解并释放药物, 为老年人、儿童以及吞咽困难、取水不便的患者服药提供了方便。将其制成口腔崩解片, 不但能提高病人的用药顺应性, 还能

提升中药制剂的档次, 有较好的开发前景。因此本实验采用银黄制剂为模型药物, 对银黄口腔崩解片的制剂处方和制备工艺进行了研究。

1 仪器、试剂与材料

紫外检测器(安捷伦公司); D1100 高效液相工作站(安捷伦公司); 紫外分光光度计(安捷伦公司); TAR-20 片剂脆碎度测定仪(德国 Erweka 公司); TBH-30D 片剂四用测定仪(德国 Erweka 公司); ZT-300 崩解仪(德国 Erweka 公司); 花篮式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司)。

收稿日期: 2007-07-07

基金项目: 上海市教委课题

作者简介: 王志(1976—), 女, 四川江油人, 助教, 硕士, 2006年毕业于上海中医药大学药剂学专业, 主要从事中药固体剂型的研究。

Tel: (021)51322210 E-mail: wangzhi908@163.com

* 通讯作者 魏莉 Tel: (021)51322197 E-mail: weilitcm@sina.com

黄芩提取物(四川新东方生物科技有限公司,批号060312,HPLC测定含黄芩苷95.04%);金银花提取物(成都卓越本草生物科技,批号060315,HPLC测定含绿原酸7.50%);黄芩苷对照品(中国药品生物制品检验所,批号100715-200514);绿原酸对照品(中国药品生物制品检验所,批号110753-200212)。

微晶纤维素(MCC PH102,德国JRS公司),甘露醇(法国罗盖特公司),乳糖(德国美剂乐公司),羟丙基甲基纤维素(HPMC,日本信越公司),低取代羟丙基纤维素(L-HPC,日本信越公司),交联聚维酮(PVPP,美国ISP公司),交联羧甲基纤维素钠(德国JRS公司)。

2 方法与结果

2.1 制剂处方的优选

2.1.1 黄芩提取物和金银花提取物掩味方法的考察:黄芩提取物为浅黄色粉末,微苦;金银花提取物为深黄色粉末,味苦涩。本处方中,金银花提取物用量较大,由于具有较强的苦涩味,对其单独采用粉末包衣来改善其不良口感,以Eudragit E100乙醇溶液为包衣材料,选用流化床底喷技术,包衣增重10%。工艺参数为:进风温度43℃,流化风量50 m³/h,物料温度23~26℃,出风温度27~30℃,雾化气压力2.0×10⁵ Pa,泵流速为11 g/min。

分别选用甜菊糖苷、阿斯巴甜、安塞蜜及桔子香精作为矫味剂,设计不同处方,通过志愿者口感评价优选矫味剂和掩味方法。口感的测定方法为:选取10名志愿者,每次先用清水漱口3次,品尝不同处方,进行评价。结果见表1。可见选用安塞蜜为矫味剂时,能较好的掩盖金银花的涩味,但还不能有效掩盖其苦味;粉末包衣后,口味有极大的改善。因此将金银花提取物进行包衣(增重10%),与黄芩提取物共同加入矫味剂,来取得较好的口感。

表1 金银花提取物和黄芩提取物掩味方法及考察结果

Table 1 Taste observation in formulas with extraction of *Flos Lonicerae* and *Radix Scutellariae*

处方	组成	口感
1	提取物、0.5%甜菊糖苷	微苦、有涩味、无沙砾感
2	提取物、0.5%阿斯巴甜	微苦、有涩味、无沙砾感
3	提取物、0.5%安塞蜜	微苦、略涩、无沙砾感
4	提取物、0.5%安塞蜜、0.25%桔子香精	略甜、无涩、无沙砾感
5	包衣10%金银花、黄芩提取物、0.5%安塞蜜、0.25%桔子香精	甘甜、无涩、无沙砾感

2.1.2 正交试验优选处方:根据单因素试验结果,确定影响银黄口腔崩解片颗粒形态和片剂成型的主要因素为崩解剂的种类(A)、崩解剂的用量

(B)、乳糖用量(C)和黏合剂的种类(D),各因素取3个水平。见表2。

表2 因素与水平

Table 2 Factors and levels

水平	因素			
	A	B/%	C/g	D
1	PVPP	5	18	30%乙醇
2	交联CMC-Na	8	24	HPMC
3	L-HPC	10	30	PVPk30

称取处方量(100片)的金银花提取物9 g(包衣增重10%),黄芩提取物6.5 g,依次加入乳糖、MCC、甘露醇,内加崩解剂搅拌制粒,在相同压力下压片,以颗粒收率、片剂的抗张强度、崩解时间为指标综合评价,优选处方。

2.1.3 考察指标的规定

颗粒收率:20~60目的颗粒比例越大,可压性越好。因此测定20~60目的颗粒质量,计算收率。

崩解时间的测定:采用《中国药典》2005年版一部附录XⅠA项下规定的崩解测定仪,采用30目不锈钢筛网,并取掉挡板,以口腔崩解片完全崩解并通过筛网为崩解终点。

抗张强度的测定:抗张强度是衡量粉体压缩成型性的参数,可消除片径的厚度和直径的不同带来的误差,根据下式计算抗张强度。

$$TS = 2F / (\pi dt)$$

TS-抗张强度,d-片剂的直径,t-片剂的厚度,F-径向破碎力

崩解时间评分标准:220 s以上0分,180~220 s 2分,140~180 s 4分,100~140 s 6分,60~100 s 8分。

综合评分=颗粒收率×10+抗张强度×10+崩解时间的得分值

2.1.4 正交试验结果:对正交试验结果进行直观分析,由各因素极差确定因素影响主次及最佳水平,结果见表3。

表3 L₉(3⁴)正交试验结果

Table 3 Results of L₉(3⁴) orthogonal test

试验号	A	B	C	D	颗粒收率/%	抗张强度	崩解时间/s	综合评分
1	1	1	1	1	68.0	0.50	95	19.80
2	1	2	2	2	66.5	0.40	80	18.65
3	1	3	3	3	71.0	0.24	87	17.50
4	2	1	2	3	75.0	0.40	160	15.50
5	2	2	3	1	61.0	0.45	135	16.60
6	2	3	1	2	81.5	0.25	110	16.65
7	3	1	3	2	68.0	0.35	228	10.30
8	3	2	1	3	84.5	0.26	190	13.05
9	3	3	2	1	69.5	0.50	165	15.95
均值1	18.65	15.20	16.50	17.45				
均值2	16.25	16.10	16.70	15.20				
均值3	13.10	16.70	14.80	15.35				
极差	5.55	1.50	1.90	2.25				

可知所选 4 种因素对制粒效果的影响大小顺序为:崩解剂的种类>黏合剂的种类>乳糖的用量>崩解剂的用量。由此可知,湿法制粒的最佳工艺为 A₁B₃C₂D₁,崩解剂为 PVPP,用量 10%,加乳糖 24 g, 30%乙醇为黏合剂制粒。

2.1.5 崩解剂加入方法的比较:根据优选处方,选用全部外加、内加 25%、内加 50%、内加 75%、全部内加崩解剂的方法,30%乙醇制粒,压片,片重 300 mg 左右,测定崩解时间,结果见图 1。可见崩解时间依次为外加崩解>内加 25%>内加 50%>内加 75%>全部内加崩解剂。外加法中片剂的崩解发生在颗粒之间,崩解时间短,但由于崩解剂与颗粒的粒径相差较大,压成的片剂有花斑现象;内加法中片剂的崩解发生在颗粒内部,崩解 2 min 左右,不大符合口崩片快速崩解的特点;内外加法是内加一部分,外加一部分,可使片剂的崩解既发生在颗粒内部又发生在颗粒之间,从而达到良好的崩解效果。内外加法中,内加 25%压成的片剂有轻微的花斑现象,因此选用内外各加 50%的方法。

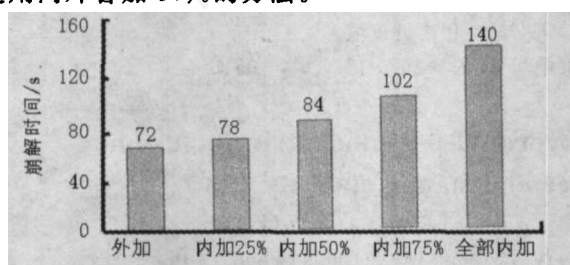


图 1 崩解剂加入方法的考察结果

Fig. 1 Results on various addition methods of disintegrant

2.2 制剂工艺的优选

2.2.1 搅拌制粒:取优选处方,置于搅拌制粒机中,调节搅拌制粒转速 400 r/min。以 30%乙醇溶液为润湿剂雾化喷入,使干粉互相黏合成粒,过 30 目筛,湿颗粒在 60℃烘箱中干燥 30 min。

2.2.2 流化床制粒:使用顶喷式流化床制粒,30%乙醇溶液为黏合剂。工艺参数为:进风温度 60℃,进风量 27 m³/h,物料温度 34℃,出风温度 38℃,雾化气压力 2.0×10⁵ Pa,喷液速度 11 g/min。

2.2.3 不同制粒方法电镜观察结果:分别取搅拌机制的颗粒和流化床制的颗粒,在溅射仪下喷金 10 min,置于扫描电镜下观察其形态。结果见图 2。

结果表明,用流化床制得的颗粒,圆整性明显优于搅拌制粒;相同粒径的两种颗粒比较,流化床顶喷制的颗粒表面结构疏松,可见大孔隙结构,颗粒由众多球形微小粒子相互连接而成;搅拌制粒得到的颗

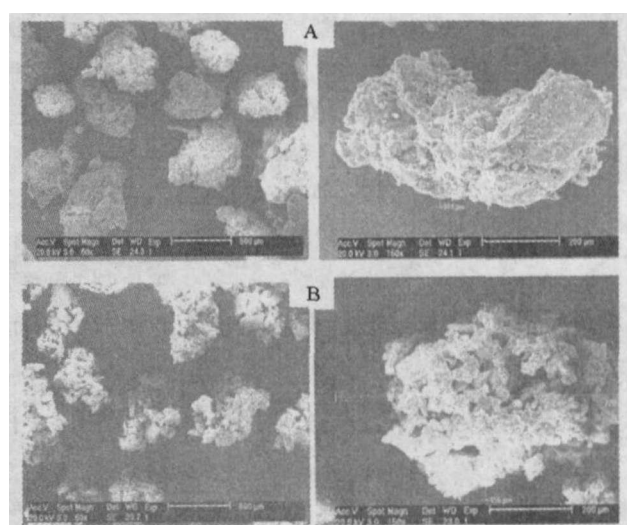


图 2 搅拌制粒(A)和流化床制粒(B)结果的电镜观察

Fig. 2 Results on high stirring granulation (A) and fluid-bed granulation (B) by SEM

粒,结构致密,表面光滑,孔隙小。

流化床制得的颗粒,水分能快速进入片芯,使崩解剂迅速发挥崩解效果,压片后在 50 s 左右能完全崩解,而搅拌制粒压片后要在 80 s 左右才完全崩解。

2.3 验证试验:处方为金银花提取物 90 g(包衣增重 10%)、黄芩提取物 65 g、MCC 35 g、PVPP 30 g、制粒乳糖 24 g、甘露醇 50 g、安塞蜜 2.6 g、桔子香精 1 g、硬脂酸镁 2.4 g,制成 1 000 片。称取适量 Eudragit E100 溶于 95%乙醇中,采用流化床底喷技术,对金银花提取物进行包衣(增重 10%),过 60 目筛,加入黄芩提取物、MCC、甘露醇、制粒乳糖、PVPP(50%量),以 30%乙醇为黏合剂,顶喷制粒,整粒后加入 PVPP 混合均匀,再加入矫味剂、0.8%硬脂酸镁混匀后,压片,片重 300 mg,片径 12 mm。制备 3 批样品。分别测定口腔崩解片的抗张强度、崩解时间、脆碎度和口腔内崩解时间。结果见表 4。制得的口腔崩解片抗张强度、崩解时间都能达到要求,且脆碎度小。口腔内比体外的崩解时间长,可能是口腔内唾液较少、唾液黏性大的缘故。

表 4 验证试验(n=3)

Table 4 Verification test (n=3)

批号	抗张强度	崩解时间/s	脆碎度/%	口腔内崩解时间/s
20060411	1.15	45.00	1.19	74.0
20060412	1.02	40.00	1.25	85.0
20060413	1.08	43.00	1.22	79.0
平均值	1.08	42.67	1.22	79.3

3 讨论

口腔崩解片研究的首要技术难点就是口感问题,一般多采用甜味剂或香精进行矫味。与化学药物不同,本处方服用量大,且金银花提取物具有较强的

苦、涩味,对口腔黏膜刺激性大,常规的矫味方法难以达到掩味目的。本实验采用了粉末包衣新技术掩盖了模型药的不良口感,包衣后,模型药物金银花提取物的苦、涩味有明显改善。

制粒时,应用了流化床一步制粒技术。电镜观察结果表明,流化床制得的颗粒,圆整性明显优于搅拌制粒;相同粒径的两种颗粒比较,流化床顶喷制的颗粒表面结构疏松,可见大孔隙结构,由此制成的片剂

崩解时间短,符合口腔崩解片的要求。

本实验采用了粉末包衣新技术来掩盖模型药的不良口感;制粒时,应用了流化床一步制粒技术,制成的片剂口感较好,有一定硬度,崩解时间符合口腔崩解片的要求。实验结果表明,这些新技术的应用,与国外用冷冻干燥工艺和固态溶液技术制备口腔崩解片相比,工艺简单,易于工业化生产和推广,同时可以提升中药制剂的水平。

穿心莲内酯-羟丙基- β -环糊精包合物的鉴定和热力学稳定性研究

任 科,张志荣,鞠静红,刘 阳,龚 涛*

(四川大学华西药学院 靶向药物及传递系统教育部重点实验室,四川 成都 610041)

摘 要:目的 制备和鉴定穿心莲内酯-羟丙基- β -环糊精包合物,并考察穿心莲内酯和羟丙基- β -环糊精之间的包合摩尔比及包合过程的热力学常数。方法 采用冷冻干燥法制备穿心莲内酯-羟丙基- β -环糊精包合物,采用差示扫描量热法(DSC)、X射线衍射(XRD)和红外光谱法(IR)对包合物进行鉴定,通过表观溶解度法考察包合物中主客分子之间的包合摩尔比及包合过程的热力学常数。结果 25、35、45℃下穿心莲内酯和羟丙基- β -环糊精能形成1:1摩尔比包合物,相溶解度图呈 A_L 型,包合过程为放热反应。结论 穿心莲内酯-羟丙基- β -环糊精包合物能显著增大药物的溶解度。

关键词:穿心莲内酯;包合物;差示扫描量热法;红外光谱法;X射线衍射;相溶解度法

中图分类号:R284.4;R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)04-0518-04

Identification of andrographolide hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion compound and study on its thermodynamic stability

REN Ke, ZHANG Zhi-rong, JU Jing-hong, LIU Yang, GONG Tao

(Key Laboratory of Drug Targeting and Novel Drug Delivery Systems, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To prepare and identify the andrographolide-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (andrographolide-HP- β -CD) inclusion compound. The mol ratio between andrographolide and HP- β -CD and the thermodynamic constants in inclusion were studied simultaneously. **Methods** The andrographolide-HP- β -CD inclusion compound was prepared with lyophilization technique. Meanwhile, the inclusion compound was identified by differential scanning calorimetry (DSC) methods, infrared spectrometry (IR), and X-ray diffraction (XRD), respectively. The mol ratio between host and guest moleculars and the thermodynamic constants during the inclusion process were also researched by phase solubility method. **Results** An 1:1 molar ratio inclusion complex of andrographolide with HP- β -CD could be formed at 25, 35, and 45℃. The phase diagram was A_L type and the procedure of inclusion was a heat release process. **Conclusion** The solubility of andrographolide-HP- β -CD inclusion compound can be increased obviously by the above-mentioned preparing techniques.

Key words: andrographolide; inclusion compound; differential scanning calorimetry (DSC); infrared spectrometry (IR); X-ray diffraction (XRD); phase solubility

穿心莲内酯为爵床科植物穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 中提取得到的

二萜内酯类化合物,又称穿心莲乙素,是穿心莲的主要有效成分之一,具有抗菌消炎、抗病毒、解热等作

收稿日期:2007-06-08

作者简介:任 科(1983—),女,四川成都人,硕士研究生,研究方向为药物新剂型与新药剂。E-mail:renke123@126.com

*通讯作者 龚 涛 E-mail:gongtaoy@126.com