

颗粒剂中丹皮酚掩味技术探索

余楚钦, 许丹翘, 王远苹, 谢清春, 邓艳斌

(广东药学院 广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006)

[摘要] 目的:掩盖丹皮酚不良味道,制备丹皮酚共融物颗粒,并考察其体外溶出度。方法:以山嵛酸甘油酯为掩味材料,采用熔融骤冷法制备共融物颗粒。选择丹皮酚与山嵛酸甘油酯的用量比、聚乙二醇6000加入量和颗粒大小为考察因素,以掩味效果和60 min溶出度为综合评价指标,通过正交试验优化丹皮酚共融物颗粒的处方工艺。利用紫外分光光度法测定丹皮酚溶出量,检测波长274 nm。结果:丹皮酚共融物颗粒的最佳处方工艺为丹皮酚-山嵛酸甘油酯(1:3.5),聚乙二醇6000用量占丹皮酚与山嵛酸甘油酯总量的13%,颗粒大小80~100目。丹皮酚共融物颗粒的大小对掩味效果及溶出度具有显著性影响,60 min时丹皮酚溶出度>70%。结论:优选的处方工艺简单、方法可行,丹皮酚共融物颗粒具有良好的口感。

[关键词] 丹皮酚;掩味技术;共融物颗粒;溶出度;山嵛酸甘油酯

[中图分类号] R283.6;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0010-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020010

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151210.1443.020.html>

[网络出版时间] 2015-12-10 14:43

Investigation of Taste Masking Technology of Paeonol in Granules

YU Chu-qin, XU Dan-qiao, WANG Yuan-ping, XIE Qing-chun, DENG Yan-bin

(Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery, Guangdong
Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To cover up bad taste of paeonol and prepare paeonol common melting substance granules, and then investigate *in vitro* dissolution of this granules. **Method:** Taking glyceryl behenate as masking material, common melting substance granules were prepared by melting quenching method. With proportion of paeonol and glyceryl behenate, the amount of PEG6000 and particle size as factors, orthogonal test was adopted to optimize formulation technology by taking taste masking effect and dissolution in 60 min as comprehensive evaluation index. Dissolution of paeonol was determined by UV spectrophotometry. **Result:** The best formulation process of paeonol common melting substance granules was as following: paeonol-glyceryl behenate (1:3.5), the amount of PEG6000 accounted for 13% of total content of paeonol and glyceryl behenate, particle size of 80-100 mesh. Particles size had a significant impact for taste masking effect and dissolution of paeonol common melting substance granules, dissolution of paeonol in 60 min was more than 70%. **Conclusion:** Paeonol common melting substance granules has good taste masking effect. This optimized process is simple and feasible.

[Key words] paeonol; taste masking technology; common melting substance granules; dissolution; glyceryl behenate

丹皮酚多存在于毛茛科植物牡丹皮和萝藦科植物徐长卿等药材中,生物活性和药理作用较为广泛,

具有抗肿瘤、增强免疫力、镇痛、抗菌等作用^[1]。但丹皮酚气味特殊,味微辣^[2],含丹皮酚的中药颗粒

[收稿日期] 20150512(007)

[基金项目] 广东省科技计划项目(2013B021800080)

[第一作者] 余楚钦,高级工程师,从事药物新剂型及新技术的研究,Tel:020-39352508,E-mail:pn333@163.com

剂多具不良味道,如蒿甲虚热清颗粒等。传统工艺常将丹皮酚溶于乙醇喷入药物颗粒^[3],再除去乙醇,此方法患者用药顺应性差。目前掩味技术应用广泛^[4-5],但新型掩味技术工艺较为复杂,如纳米结构脂质载体等^[6-7],难以大批量生产,而简单加入矫味剂难以掩盖丹皮酚不良味道。因此选择简单易行、可实现丹皮酚掩味的技术工艺具有实际意义,特别对提高儿童和特殊用药人群的依从性具有重要价值。本实验选择山嵛酸甘油酯为掩味材料,以掩味效果和溶出度为评价指标,采用正交试验法优选丹皮酚颗粒的处方工艺,为改善丹皮酚在中药复方颗粒剂中存在用药依从性差的缺陷提供参考。

1 材料

GLZ-0.2B型冷冻干燥机(上海浦东冷冻干燥设备有限公司),ZRS-8G型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),EL-300A型电子天平(常州市天之平仪器设备有限公司),YP3001N型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),ZKT-18F型真空脱气仪(天津市天大天发科技有限公司),UPH-I-20型超纯水机(成都超纯科技有限公司),GZX-9246 MBE型数显鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂),UV-1800型紫外-可见分光光度仪(日本岛津公司),RCT型磁力搅拌器(德国IKA公司),TDL-60B型台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

丹皮酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号110708-200505),丹皮酚原料药、丹皮酚共融物颗粒(自制),山嵛酸甘油酯(法国佳法赛公司),聚乙二醇6000(PEG6000,湖南尔康制药有限公司),水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 检测波长的选择 精密称取丹皮酚对照品适量,用无水乙醇溶解并定容至刻度,摇匀,作为储备液。用水稀释配成 $5.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对照品溶液,以水为空白对照,在200~400 nm进行扫描,结果在274 nm处有最大吸收,故选择检测波长274 nm。

2.2 溶出度的测定 精密称取丹皮酚共融物颗粒适量(约相当于丹皮酚18.2 mg),按2010年版《中国药典》附录X C浆法规定进行试验,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,温度 $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$,溶出介质为水900 mL。分别于10,15,30,45,60,90,120 min时取样10 mL(同时补充等温等体积溶出介质),经 $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ 滤膜滤过,弃去初滤液,精密量取续滤液适量,用水稀释至适合质量浓度,作为供试品溶液,于274 nm处测定吸光度A,计算不同时间的累积溶出率。

2.3 溶出度方法学考察

2.3.1 专属性试验 精密称取不含丹皮酚的共融物颗粒约65 mg,按2.2项下方法进行溶出度试验,于45 min时取样,过滤,取续滤液,以水为空白对照,在200~400 nm处扫描,空白共融物颗粒的溶出液在274 nm处无吸收,对样品的测定无干扰,说明本法专属性好。

2.3.2 标准曲线的绘制 将丹皮酚对照品配成 $2.480 \sim 8.432 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列溶液,以水为空白对照,在274 nm处测定A,以A对质量浓度(C)进行线性回归,得回归方程 $A = 0.0871C - 0.0028$ ($r = 0.9999$),线性范围 $2.480 \sim 8.432 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.3.3 滤膜吸附试验 配制 $5.36 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 丹皮酚对照品溶液50 mL,于 $6000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液,过滤,滤去3,5,7 mL后的续滤液在274 nm处测定A($n=3$),结果滤膜吸附量均 $<2\%$,表明滤膜吸附可忽略不计。

2.3.4 精密度试验 配制 $5.95 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 丹皮酚对照品溶液,滤过,取续滤液于274 nm处测定A,连续测定6次,计算RSD 0.05%,表明仪器精密度良好。

2.3.5 重复性试验 精密称取丹皮酚共融物颗粒适量(相当于丹皮酚18.2 mg),置于溶出杯中,按2.2项下方法测定,于45 min时停止溶出浆转动,迅速取出6份样品,滤过,弃去初滤液,续滤液在274 nm处测定A,计算RSD 0.1%。

2.3.6 稳定性试验 精密称取丹皮酚共融物颗粒适量(约相当于丹皮酚18.2 mg),置于溶出杯中,按2.2项下方法测定,于45 min时停止溶出浆转动,取样,滤过,取续滤液,作为供试品溶液,室温放置,并分别在取样后0,1,2,4,6,8 h时测定A,结果RSD 0.9%,表明供试品溶液室温放置8 h基本稳定。

2.3.7 回收率试验 取处方量山嵛酸甘油酯和PEG6000共9份,每份约12 mg,精密称定,置50 mL量瓶中,加入三氯甲烷0.5 mL使溶解,分别向其中3份加入 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 丹皮酚储备液0.5 mL,3份加 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 丹皮酚储备液0.7 mL,另外3份加入 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 丹皮酚储备液1 mL,用40%乙醇加至约为量瓶2/3时,超声1 min,用40%乙醇定容至刻度,摇匀,静置。取上清液用 $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ 滤膜滤过,精密量取续滤液2 mL至10 mL量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,过滤,于274 nm处测定A。另取丹皮酚储备液用水配成 $4.59 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对照品溶液,同法测定,计算回收率,结果RSD 2.0%,基本符合要求。

2.4 掩味效果评价 采用口尝试验法,6位志愿者

在试验前不吃任何有味道的、影响味觉的食品或饮料,评价前先用温水漱口。分别取丹皮酚共融物颗粒适量(相当于丹皮酚 18.2 mg),加入约 60 ℃ 的饮用水 50 g^[8],匀速搅匀,每个样品在加水后 2 min 和 6.5 min 时,各含在口中 6 s 后吐出,按表 1 对样品进行评价,评分等级为 0~8 分的任何分数。2 min 时考察丹皮酚共融物颗粒的速释性,6.5 min 时作为颗粒剂冲服服用时间,故掩味效果以 6.5 min 时为主要评价点,2 min 和 6.5 min 分别以 0.2、0.8 的权重计算综合评分。

表 1 味觉评价标准

Table 1 Evaluation standard of taste

指标	等级评分/分
觉察不到麻味,微凉	0
可以感觉到麻味,麻味持续时间很短,微涩	2
有明显麻味,麻味持续时间较长,很涩	4
麻味较重,十分明显,持续时间很长	6
非常麻,无法忍受,立即吐出	8

2.5 丹皮酚共融物颗粒的制备 取处方量山嵛酸甘油酯和 PEG6000 置于烧杯中,用恒温磁力搅拌器水浴加热至约 80 ℃,全部熔融,搅拌均匀。加入处方量丹皮酚,在 72~80 ℃ 下搅拌 8 min,倒入培养皿并快速置于 -21 ℃ 环境中,使熔融液骤冷成为共融物固体。冷冻干燥 30 h,取出,粉碎,过筛,即得。

2.6 单因素试验考察 按丹皮酚与山嵛酸甘油酯用量比分别为 1:2,1:3,1:4,1:5,1:6,1:7,1:8 制备丹皮酚共融物颗粒,结果丹皮酚-山嵛酸甘油酯(1:3)时,丹皮酚共融物颗粒的溶出度最低,在 60 min 时溶出度 43.09%,但其掩味效果较其他比例

好,微凉而无苦,无涩,无麻味。设计 PEG6000 加入量分别占丹皮酚和山嵛酸甘油酯总量的 3%,5%,7%,13%,15%,25%,30%,结果 PEG6000 加入量越多,丹皮酚共融物颗粒释药速率越快,但含 25% 和 30% PEG6000 的丹皮酚共融物颗粒掩味效果较差,含 13% 和 15% PEG6000 的颗粒综合效果较好。丹皮酚共融物粉碎,过筛,但过 100~120 目的颗粒收率较低,占共融物总量不到 1/4,考虑实际意义,故不选 100~120 目粒径的颗粒。

2.7 正交试验设计^[9] 在预试验基础上,以丹皮酚与山嵛酸甘油酯用量比、颗粒大小及 PEG6000 用量为考察因素,照 L₉(3⁴) 正交表安排试验,每个因素取 3 个水平,取丹皮酚 9 份,每份 15 g。按 2.5 项下方法制备丹皮酚共融物颗粒。

以掩味评分和 60 min 时溶出度的综合评分为指标,掩味评分 0~8 分,将(8-掩味评分)中最大分数记为 100,最小分数记为 0,掩味评分得分 = (8-掩味评分-5.6) × 100/1.2;溶出度中最大值记为 100,最小值记为 0,溶出度得分 = (溶出度-35.39) × 100/46.64。各处方的口感基本可以接受,但溶出度差异较大,故 2 个指标的权重系数定为 0.4 和 0.6,综合评分 = 掩味评分 × 0.4 + 溶出度得分 × 0.6,综合评分越大,处方工艺越优。试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

由直观分析可知,各因素影响丹皮酚共融物颗粒的掩味效果及溶出度的顺序为 C > A > B。方差分析表明因素 C 具有显著性影响,其他因素则均无显著性影响,选择最佳制备工艺为 A₃B₂C₃,即丹皮酚-山嵛酸甘油酯(1:3.5),PEG6000 加入量占丹皮酚和山嵛酸甘油酯的总量的 13%,颗粒大小 80~100 目。

表 2 丹皮酚共融物颗粒处方工艺正交试验分析

Table 2 Orthogonal test analysis of formulation process of paeonol common melting substance granules

No.	A 丹皮酚-山嵛酸甘油酯	B PEG6000 用量 /%	C 颗粒大小 /目	掩味评分 /分	60 min 溶出度 /%	综合评分
1	1:2.5	8	40~60	1.2	35.39	40.00
2	1:2.5	13	60~80	1.8	59.82	51.43
3	1:2.5	18	80~100	2.3	76.76	56.55
4	1:3.0	8	60~80	1.9	57.53	45.15
5	1:3.0	13	80~100	2.4	82.03	60.00
6	1:3.0	18	40~60	2.1	53.03	32.69
7	1:3.5	8	80~100	2.0	74.53	63.68
8	1:3.5	13	40~60	1.5	43.90	40.95
9	1:3.5	18	60~80	2.0	66.56	53.43

表 3 综合评分方差分析

Table 3 ANOVA of composite score

方差来源	SS	MS	F	P
A	67.939	33.970	3.512	>0.05
B	16.163	8.082	0.836	>0.05
C	740.709	370.354	38.289	<0.05
D(误差)	19.340	9.670		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19$ 。

2.8 验证试验 取丹皮酚 20 g,按优选的工艺条件制备 3 批丹皮酚共融物颗粒,结果 60 min 时溶出度基本一致,约 73%,RSD 0.9%;掩味效果评价由于个体差异分值稍有不同,但分值均较低,均能达到较好的掩味效果。溶出曲线见图 1。

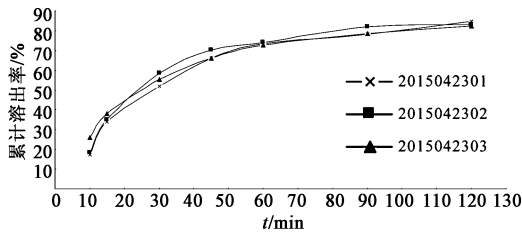


图 1 不同批号丹皮酚共融物颗粒的体外溶出曲线

Fig. 1 *In vitro* dissolution curves of paeonol common melting substance granules

3 讨论

丹皮酚为脂溶性药物,熔点 49 ~ 51 °C^[10],山嵛酸甘油酯的熔点 65 ~ 77 °C,故可采用熔融法,以山嵛酸甘油酯为基质,将丹皮酚均匀分散于热基质中,从高温到骤冷,丹皮酚以不定型或微晶状态均匀分散于固态的山嵛酸甘油酯中,最终制成颗粒,从而减少丹皮酚与味蕾接触及口腔黏膜上的唾液蛋白形成络合物,从而达到掩蔽其苦、涩和麻味。

丹皮酚为脂溶性药物,且丹皮酚分散在脂溶性基质中,有可能影响其释药,故有必要考察丹皮酚共融物颗粒的溶出度,以免影响药物吸收。但药物的味道在单位时间内溶出度越大,即药物浓度越高,味

道也会相应变差,丹皮酚共融物颗粒的掩味效果与其溶出度具有一定的相关性。丹皮酚的味道并非单一味道,微量丹皮酚呈现轻微的清涼感,随浓度增大逐渐呈现涩、苦和麻味,当浓度较大时呈现麻味,同时掩盖了其他味道,因此控制丹皮酚共融物颗粒在单位时间内的溶出量,有助于提高其掩味效果。按本文优选的处方工艺制备的丹皮酚共融物颗粒可掩盖丹皮酚的不良口感,颗粒有清涼感和轻微的麻感,患者用药依从性高,丹皮酚物颗粒可应用于含丹皮酚成分的颗粒剂中。

[参考文献]

- [1] 邢国胜,房德敏,周咏梅,等. 丹皮酚前非离子体的制备及其体外透皮渗透试验[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(5):22-26.
- [2] 卫世杰,霍务贞,陈庆堂. 丹皮酚自乳化片的制备和溶出度考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):29-31.
- [3] 张蜀,邓红,谢小燕,等. 夜热清颗粒中丹皮酚的稳定性研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(6):1365-1367.
- [4] 张雁翎,张涛. 口服掩味释药系统研发进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(11):1279-1284.
- [5] Sohi H, Sultana Y, Khar R K. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: recent developments and approaches[J]. Drug Dev Ind Pharm,2004,30(5):429-448.
- [6] 姜素芳,周学军,邓卓,等. 丹皮酚脂质体体外透皮试验[J]. 湖南中医药大学学报,2007,27(6):44-46.
- [7] 张荣发. 环糊精衍生物对丹皮酚包合特性研究[D]. 重庆:重庆大学,2009.
- [8] 赵瑾,严海泓. 冲服温度对中药配方颗粒牡丹皮丹皮酚溶出的影响[J]. 首都医药,2010,17(10):61-62.
- [9] 孙敬蒙,才秀丽,周昕琪,等. 正交试验法优选治郁颗粒提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(23):36-39.
- [10] 武静. 丹皮酚单体及丹皮水煎剂、大黄牡丹汤丹皮酚药代动力学研究[D]. 济南:山东大学,2008.

[责任编辑 刘德文]