

滑石粉分散片的制备及处方优化

王念明¹, 李楠¹, 杨凤梅¹, 黄晶¹, 秦春风¹, 杨明^{1,2*}

(1. 成都中医药大学, 中药资源系统研究与开发利用国家重点实验室培育基地, 成都 611137;
2. 江西中医学院, 现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 制备滑石粉分散片并优选其处方工艺。方法: 以崩解时限、分散均匀性或软材成型情况为指标, 通过单因素试验筛选滑石粉分散片的辅料种类; 选取滑石粉、崩解剂、填充剂用量为考察因素, 以崩解时限、分散均匀性和混悬稳定性为综合评价指标, 采用综合评分法和 D-最优混料设计优选滑石粉分散片处方。结果: 最佳制备工艺为以微晶纤维素为填充剂, 含羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 的 30% 乙醇溶液为黏合剂, 交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVPP) 为崩解剂, 最优处方比例为滑石粉-微晶纤维素-PVPP (0.447:0.400:0.123)。结论: 优选的制备工艺稳定可行; D-最优混料设计可用于滑石粉分散片处方的优化, 建立的数学模型具有良好预测性。

[关键词] 滑石粉; 分散片; 单因素试验; 综合评分法; D-最优混料设计

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)24-0013-04

[doi] 10.11653/syfy2013240013

Preparation and Prescription Optimization of Talci Pulvis Dispersible Tablets

WANG Nian-ming¹, LI Nan¹, YANG Feng-mei¹, HUANG Jing¹, QIN Chun-feng¹, YANG Ming^{1,2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Provincial and State Constructed Key Laboratory Breeding Base of System Research and Development of Chinese Herbal Medicine Resource, Chengdu 611137, China;

2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare Talci Pulvis dispersible tablets and optimized its prescription process.

Method: With disintegration time, dispersible uniformity or soft material molding conditions as indexes, excipients species of Talci Pulvis dispersible tablets were screened by single factor tests; With the amount of Talci Pulvis, disintegrating agents and stuffing bulking agents as factors, comprehensive scoring method and D-optimal mixture design were adopted to optimize prescription of Talci Pulvis dispersible tablets by taking disintegration time, dispersible uniformity and suspension stability as indicators. **Result:** Optimal preparation technology was as following: with microcrystalline cellulose (MCC) as a filler, 30% ethanol configured hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) as a binder, cross-linked polyvinylpyrrolidone (PVPP) as a disintegrating agent; The best proportion of prescriptions was Talci Pulvis-MCC-PVPP (0.447 : 0.400 : 0.123). **Conclusion:** Optimized preparation technology was stable and feasible; Established mathematical model of D-optimal mixture design had good predictability which could be used to optimize prescription of Talci Pulvis dispersible tablets.

[Key words] Talci Pulvis; dispersible tablets; single factor test; comprehensive evaluation method; D-optimal mixture design

[收稿日期] 20130606(029)

[基金项目] 国家中医药管理局项目(201007011-09)

[第一作者] 王念明, 在读硕士, 从事中药新制剂、新剂型、新技术研究, Tel:13458686437, E-mail:821004405@qq.com

[通讯作者] * 杨明, 博士, 教授, 从事中药新制剂、新剂型、新技术研究, Tel:0791-7119118, E-mail:yangming16@126.com

滑石始载于《神农本草经》^[1],列为上品,为 2:1 型层状硅酸盐矿物,其晶体结构由两层硅氧四面体中间夹着氢氧镁石层构成,具有良好的疏水性,且不随 pH 值而变化^[2]。历来滑石多以粉末形式入药,现代药理研究表明滑石粉中硅酸镁具有较强的吸附性,易吸附在皮肤黏膜上,即使滑石粉以温水或酒、米汤、木通汤^[1]等调下,口服时仍无法避免吸附在口腔黏膜等处,会给患者口服给药带来一定的不适性。分散片是指能在水中迅速崩解并均匀分散的片剂,其服用方法多样,包括加水分散后口服、含于口中吮服或吞服,特别适合于老幼患者和吞咽困难的患者,如某些肿瘤患者、精神病患者等^[3]。本实验拟将滑石粉制备成分散片,通过单因素试验和均匀设计优选滑石粉分散片的处方工艺,以利于患者服用和吸收。

1 材料

BS-200S-WE1 型 1/万电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),ZB-1D 型智能崩解仪(天大天发科技有限公司),TDP-1.5 型单冲压片机(成都明辉机械有限公司),UV-1700 型紫外分光光度计(日本岛津),PYS-20 型片剂硬度测定仪(上海黄海药检仪器厂)。滑石饮片(四川科伦天然药业有限公司,经成都中医药大学中药炮制教研室许润春副教授鉴定为硅酸盐类矿物滑石族滑石),交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,博爱新开源制药有限公司),交联羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、甘露醇、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、乳糖、蔗糖、聚维酮 K30(成都市科龙化工试剂厂),低取代羟丙基纤维素(L-HPC,上海厚诚精细化工有限公司),羟丙基甲基纤维素(HPMC,上海昌为医药辅料技术有限公司),微晶纤维素(西安惠安纤维素化工有限公司),所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 滑石分散片的制备 按处方比例称取原药和辅料,取 5 份滑石粉、1 份 PVPP 和 4 份微晶纤维素研磨混匀,用含 4% HPMC 的 30% 乙醇溶液制软材,用 40 目筛制粒,于 60 °C 干燥,整粒,压片(片硬度控制在 40 N),即得。

2.2 分散均匀性测定 取分散片 6 片,置 250 mL 烧杯中,加入 15 ~ 25 °C 的水 100 mL,振摇 3 min,至全部崩解并通过 2 号筛。

2.3 崩解时限测定 按《中国药典》2010 年版附录 X II A 崩解时限检查法——智能崩解仪测定。

2.4 混悬稳定性测定^[4] 取分散片 3 片,分别放入

50 mL 水中,充分搅拌,分散均匀后立即于 700 nm 处测定透光率(T),记录 0,2,4,5,7,9,11,13,15,17,20,22,25,27,30 min 的 T 并进行二项式拟合,计算沉降初速度与沉降加速度。

2.5 单因素试验考察

2.5.1 黏合剂 分别用体积分数为 30%,50%,80% 的乙醇溶液(含 HPMC)、HPMC 水溶液、体积分数为 30%,50%,80% 的乙醇溶液(含聚维酮 K30)共 7 种黏合剂进行制粒,压片,考察不同黏合剂的崩解时限、软材成型情况。结果发现 HPMC 水溶液作黏合剂时,软材不成型,干燥后成粉末;30%,50%,80% 的乙醇溶液(含聚维酮 K30)作黏合剂时,制粒容易,但颗粒硬度大,片剂崩解时限 > 170 s;30%,50%,80% 的乙醇溶液(含 HPMC)为黏合剂时,软材松散适中,容易制粒,崩解时间分别为 105,110,120 s,故选择含 HPMC 的 30% 乙醇溶液为黏合剂。

2.5.2 填充剂 按比例称取滑石粉与 PVPP,以崩解时限及分散均匀性为指标,分别考察乳糖、蔗糖、甘露醇、微晶纤维素 4 种填充剂。结果显示选择蔗糖为填充剂时,不易制粒,软材易黏结、黏壁,干颗粒硬度大,制备的药片表面不光滑,颜色不均一;乳糖作填充剂时,容易制粒,不黏壁,压得的药片颜色均一、表面光滑,但二者作填充剂时分散均匀性均不符合 2010 年版《中国药典》规定,崩解时间分别为 198,210 s。甘露醇与微晶纤维素作填充剂制得的片剂分散均匀性好,崩解时间依次为 160,110 s;甘露醇较易制粒,不黏壁,干颗粒硬度和用蔗糖制得的颗粒相当;微晶纤维素作填充剂时,容易制粒,不黏壁,压制的片剂表面光滑,崩解时限短。综合考虑,选择微晶纤维素为填充剂。

2.5.3 崩解剂 选用 4 种常用崩解剂 PVPP,CMS-Na,L-HPC,CMC-Na 进行试验,以崩解时间、分散均匀性为指标初选崩解剂种类。结果发现以 CMS-Na 为崩解剂制得的片剂崩解时限长且分散不均匀;以 PVPP,CMC-Na,L-HPC 为崩解剂制备的分散片崩解时间分别为 110,142,158 s,分散均匀性符合 2010 年版《中国药典》规定;以 PVPP 内外联用效果较好,而且内加与外加的比例对彼此间崩解时限及分散均匀性无影响,但崩解剂的用量较小,误差较大,试验准确性难以控制。

2.6 处方工艺优化 在单因素试验基础上,选择混料设计中 D-最优设计对滑石粉分散片的处方进行优化,选取主药滑石粉(A)、填充剂(微晶纤维素,B)、崩解剂(PVPP,C)作为优化组分,以崩解时

限、分散均匀性及 T 为综合评价指标,根据试验结果及辅料用量限度规定原辅料试验范围^[5]为 $0.4 \leq A \leq 0.8, 0.1 \leq B \leq 0.4, 0.05 \leq C \leq 0.20$,原

辅料质量分数总和为 1,试验安排及结果见表 1,显示分散均匀性均符合 2010 年版《中国药典》规定。

表 1 滑石粉分散片处方工艺混料设计试验安排

| No. | A 滑石粉 | B MCC | C PVPP | 崩解时限 /s | T 二次多项式 | 沉淀速度方程 | 沉淀 初速度 | 沉淀 加速度 | R ² |
|-----|----------|----------|-----------|-------------|--|---------------------------|-----------|-----------|----------------|
| 1 | 0.400 | 0.400 | 0.200 | 30 ± 0.252 | $Y = -0.003 25X^2 + 1.594X + 3.386$ | $Y = -0.006 5X + 1.594$ | 1.594 | -0.006 5 | 0.997 |
| 2 | 0.600 | 0.315 | 0.085 | 56 ± 1.078 | $Y = -0.029X^2 + 2.164X + 4.376$ | $Y = -0.058X + 2.164$ | 2.164 | -0.058 | 0.996 |
| 3 | 0.700 | 0.100 | 0.200 | 159 ± 2.196 | $Y = 0.002 5X^2 + 0.333 8X + 0.374 6$ | $Y = 0.005X + 0.333 8$ | 0.333 8 | 0.005 | 0.999 |
| 4 | 0.400 | 0.400 | 0.200 | 99 ± 1.177 | $Y = -0.020 5X^2 + 1.780 2X + 2.133 3$ | $Y = -0.041X + 1.780 2$ | 1.780 2 | -0.041 | 0.998 |
| 5 | 0.700 | 0.100 | 0.200 | 172 ± 3.553 | $Y = -0.001 6X^2 + 0.330X + 0.491 2$ | $Y = -0.003 2X + 0.33$ | 0.33 | -0.003 2 | 0.999 |
| 6 | 0.800 | 0.100 | 0.100 | 95 ± 1.401 | $Y = -0.007X^2 + 1.125X + 0.967$ | $Y = -0.014X + 1.125$ | 1.125 | -0.014 | 0.999 |
| 7 | 0.650 | 0.230 | 0.120 | 145 ± 1.044 | $Y = -0.011 4X^2 + 1.368X + 1.284 2$ | $Y = -0.022 8X + 1.368$ | 1.368 | -0.022 8 | 0.999 |
| 8 | 0.675 | 0.275 | 0.050 | 132 ± 2.935 | $Y = -0.050X^2 + 2.892X + 12.31$ | $Y = -0.10X + 2.289$ | 2.289 | -0.10 | 0.981 |
| 9 | 0.475 | 0.400 | 0.125 | 82 ± 1.201 | $Y = -0.020 6X^2 + 1.815 6X + 1.926 5$ | $Y = -0.0412X + 1.815 6$ | 1.815 6 | -0.041 2 | 0.998 |
| 10 | 0.525 | 0.315 | 0.160 | 172 ± 1.820 | $Y = 0.438X + 0.654$ | $Y = 0.438$ | 0.438 | 0 | 0.993 |
| 11 | 0.550 | 0.400 | 0.050 | 84 ± 0.681 | $Y = -0.057X^2 + 3.356X + 9.857$ | $Y = -0.114X + 3.356$ | 3.356 | -0.114 | 0.985 |
| 12 | 0.725 | 0.615 | 0.110 | 166 ± 0.790 | $Y = -0.010 1X^2 + 1.223 6X + 1.973 1$ | $Y = -0.020 2X + 1.223 6$ | 1.223 6 | -0.020 2 | 0.998 |
| 13 | 0.800 | 0.150 | 0.050 | 144 ± 0.538 | $Y = -0.018X^2 + 1.591X + 2.841$ | $Y = -0.036X + 1.591$ | 1.591 | -0.036 | 0.999 |
| 14 | 0.550 | 0.400 | 0.050 | 142 ± 1.622 | $Y = -0.047 6X^2 + 2.863 2X + 7.960 5$ | $Y = -0.085 2X + 2.863 2$ | 2.863 2 | -0.085 2 | 0.985 |

采用归一化法^[6-7]测定指标崩解时限、沉淀初速度、沉淀加速度均化为 0 ~ 1 间的数值 (X),对各指标的数值求算几何平均数得归一值 OD,以 OD 值为效应进行处方优化,对于取值越小越好的因素和取值越大越好的因素的计算公式分别为 $X_{\min} = (X_{\max} - X_i) / (X_{\max} - X_{\min})$, $X_{\max} = (X_i - X_{\min}) / (X_{\max} - X_{\min})$,综合评分结果见表 2。

表 2 滑石粉分散片处方工艺综合评分

| No. | X ₁ 崩解时限 | X ₂ 沉淀初速度 | X ₃ 沉淀加速度 | OD |
|-----|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| 1 | 1 | 0.501 | 0.057 | 0.306 |
| 2 | 0.817 | 0.394 | 0.151 | 0.365 |
| 3 | 0.092 | 0.999 | 0 | 0 |
| 4 | 0.514 | 0.521 | 0.110 | 0.309 |
| 5 | 0 | 1 | 0.020 | 0 |
| 6 | 0.542 | 0.737 | 0.046 | 0.264 |
| 7 | 0.190 | 0.657 | 0.067 | 0.203 |
| 8 | 0.282 | 0.353 | 0.036 | 0.153 |
| 9 | 0.634 | 0.509 | 1 | 0.686 |
| 10 | 0 | 0.964 | 0.012 | 0 |
| 11 | 0.620 | 0 | 0.285 | 0 |
| 12 | 0.042 | 0.705 | 0.060 | 0.121 |
| 13 | 0.197 | 0.583 | 0.098 | 0.224 |
| 14 | 0.211 | 0.163 | 0.216 | 0.195 |

注:OD = $\sqrt[3]{X_1 X_2 X_3}$ 。

以 OD 值为因变量,应用 Design Expert 7.0 设计软件分别以线性模型、二次多项式模型、不完全三次

多项式模型进行回归拟合,结果发现以不完全三次多项式回归模型最显著,故选为本试验预测模型,得回归方程为 $OD = -0.644 68A - 3.518 41B + 400.800 33C - 0.277 35AB - 664.528 57AC - 721.448 74BC + 628.826 07ABC + 6.515 20AB(A - B) + 286.447 65AC(A - C) + 501.732 69BC(B - C)$,对模型方程进行方差分析,结果见表 3,响应面分析见图 1。

表 3 滑石粉分散片处方工艺方差分析

| 方差来源 | SS | f | MS | F | P |
|-------|------------------------|----|------------------------|------|---------|
| 模型 | 0.43 | 9 | 0.048 | 6.98 | 0.038 5 |
| 线性混合项 | 0.078 | 2 | 0.039 | 5.65 | 0.068 3 |
| 残差 | 0.028 | 4 | 6.879×10^{-3} | | |
| 失拟项 | 8.498×10^{-3} | 1 | 8.489×10^{-3} | 1.34 | 0.330 7 |
| 纯误差 | 0.019 | 3 | 6.339×10^{-3} | | |
| 总变异 | 0.46 | 13 | | | |

由表 3 可知,所选模型 $F = 6.98, P = 0.038 5 < 0.05$,模型相关系数 $R^2 = 0.940 1$,调整相关系数 $R^2_{adj} = 0.804 9$,表明该方程的拟合程度较好。由图 1 可知,滑石粉、微晶纤维素和 PVPP 用量的变化对分散片的崩解时间、混悬稳定性、分散均匀性均具有显著影响,但两因素间交互作用不明显。PVPP 在处方中的比例并不是越大越好,而是在一定范围内才

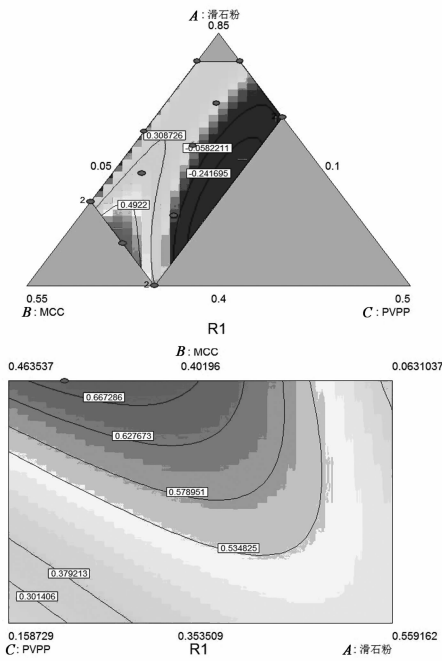


图 1 滑石粉、微晶纤维素及 PVPP 比例的变化对方工艺的影响与等高线

能符合分散片各指标的要求；增大微晶纤维素在处方中比例有利于分散片中各指标的提高，当比例为 0.4 时，OD 值最大。

2.7 验证试验 利用软件的最优化功能，得到了接近目标响应值的调优组合，在最佳处方的区域内选择 4 个优化的验证处方进行试验，处方配比见表 4。结果表明验证处方与预测值接近，无显著性差异，确定最优配比为 A-B-C(0.447:0.400:0.123)。

表 4 滑石粉分散片处方验证试验

| No. | A | B | C | 综合评分 | |
|-----|-------|-------|-------|----------|----------|
| | | | | 预测值 | 实际值 |
| 1 | 0.447 | 0.400 | 0.153 | 0.686 86 | 0.681 23 |
| 2 | 0.487 | 0.400 | 0.113 | 0.692 49 | 0.602 23 |
| 3 | 0.486 | 0.398 | 0.116 | 0.681 33 | 0.672 45 |
| 4 | 0.482 | 0.399 | 0.119 | 0.687 08 | 0.666 98 |

3 讨论

中药分散片克服了普通片剂崩解缓慢、贮存不便、液体制剂包装要求高等缺点，可在全胃中快速扩散，明显减少药物对胃黏膜刺激和损伤。滑石粉属于天然疏水药物，且本身黏性很差，故选用聚维酮和 HPMC 的稀醇或水溶液作为黏合剂。

分散片的崩解机制为崩解剂吸水产生毛细管作用或膨胀作用，促进水分渗入片剂，从而达到快速崩解的作用。韩丽^[8]等研究发现 PVPP, CMC-Na, L-HPC, CMS-Na 共 4 种超级崩解剂中 CMS-Na 的溶胀

度最大(1 737.5%)，平均溶胀倍数达 18.38，其次为 L-HPC(溶胀度 243.8%，平均溶胀倍数 3.44)，PVPP 溶胀度(70.2%)、平均溶胀倍数(1.7)均较小。试验中发现 CMS-Na 作为崩解剂时崩解时限并不理想，电镜扫描发现 CMS-Na 的微观形态显示颗粒呈较为规则的球状，且表面光滑，这种规则的球状辅料与滑石粉结合更紧密，使片剂的毛细管作用不明显，导致 CMS-Na 溶胀不明显、崩解时限不达标。而 L-HPC 则为不规则长条状且大小不等，PVPP 为不规则团块状且表面凹凸不平，两者与滑石粉制粒压片时，有部分嵌入片剂内部，部分露在片剂外面，使得片剂的毛细管作用明显增强，崩解时间较短，说明微观形态不规则的辅料更适合滑石粉分散片的制备。

采用混料设计中 D-最优设计能较好地解决滑石粉分散片辅料配比的问题，该设计在考察原辅料的用量范围时是连续性的，而且该方法具有高效性和预测准确性，非常适合解决药剂领域中辅料配比问题^[9]。

[参考文献]

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1998:285.
- [2] Hicyilmaz C, Ulusoy U, Yekeler M. Effects of the shape properties of talc and quartz particles on the wettability based separation processes[J]. Appl Surf Sci, 2004, 233 (1/4):204.
- [3] 张兆旺. 中药药剂学专论[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:22.
- [4] 韩丽梅,王卓,邓英杰,等. 用透光率评价分散片混悬性的方法[J]. 药物分析杂志,1996,16(6):396.
- [5] 傅超美,王世宇. 药用辅料学[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:133.
- [6] 吴伟,崔光华. 星点设计——效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学:药学分册,2000,27(5):292.
- [7] 吴伟,崔光华,陆彬. 实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药学杂志,2000,35(8):530.
- [8] 韩丽,张定堃,秦春风,等. 分散片常用辅料粉体学参数的测定及微粉硅胶对中药分散片崩解性能的影响[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(11):844.
- [9] 欧阳旭,王跃生,章军,等. 各种实验设计方法在元胡止痛分散片处方优化中的应用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(10):43.

[责任编辑 全燕]