

正交试验优化穿心莲内酯口服混悬剂的处方工艺

王芳, 李艳丽, 翟文婷, 许卉*
(烟台大学药学院, 山东 烟台 264005)

[摘要] 目的: 优选穿心莲内酯混悬剂的处方工艺。方法: 采用分散法制备穿心莲内酯混悬剂, 以沉降体积比、再分散性和溶出度的综合评分为指标, 采用正交试验优选处方。结果: 最佳处方工艺为每 1 mL 混悬剂含穿心莲内酯 100 mg, 羧甲基纤维素钠 5 mg (0.5%), 甘油 5 mg (0.5%)。制得穿心莲内酯混悬剂的沉降体积比 0.99, 再分散性良好, 1 h 溶出度 99.59%。结论: 优选的处方工艺稳定可行, 制剂的物理稳定性良好, 符合混悬剂的质量要求。

[关键词] 穿心莲内酯; 混悬剂; 处方优化; 正交设计

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0042-03

[doi] 10.11653/syjf2013110042

Optimization of Formulation Technology for Andrographolide Oral Suspensions by Orthogonal Test

WANG Fang, LI Yan-li, ZHAI Wen-ting, XU Hui*
(School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation technology of andrographolide suspensions. **Method:** Andrographolide suspensions were prepared by dispersion method. Prescription was optimized by orthogonal test with composite score of sedimentation ratio, re-dispersibility and dissolution as index. **Result:** Optimum formulation technology was composed of andrographolide 100 mg, glycerol 5 mg (0.5%) and carboxymethylcellulose sodium 5 mg (0.5%) per 1 mL suspensions. These prepared andrographolide suspensions showed satisfactory properties including 99% sedimentation ratio and 100% re-dispersibility with dissolution of 99.59% in 1 hour. **Conclusion:** This optimized formulation technology was stable and feasible, and the obtained andrographolide suspensions had good physical stability which met quality requirements of suspensions.

[Key words] andrographolide; suspensions; formulation optimization; orthogonal design

穿心莲内酯为半日花烷型二萜内酯类化合物, 是穿心莲中主要有效成分之一, 具有清热解毒、凉血消肿的功效, 对诸多感染性疾病有特殊疗效, 被誉为天然抗生素^[1-2]。但穿心莲内酯的溶解性差, 口服生物利用度低, 且口感极苦, 口服时易致呕吐, 患者顺从性差, 临床应用受到极大限制^[3-4]。近年来, 提

高和改善穿心莲内酯的生物利用度及口感日益受到关注, 如天士力集团生产的穿心莲内酯滴丸。口服混悬剂是将难溶性固体药物分散在液体介质中, 制成一种供口服的非均相液体制剂, 在口服吸收的速度和程度上均较片剂、胶囊等固体制剂有所提高, 且适宜婴幼儿等吞服困难的患者^[5-6]。本实验以改善生物利用度为主要目标, 研制了穿心莲内酯口服混悬剂, 以沉降体积比、再分散性和溶出度为综合评价指标, 采用正交试验对该制剂处方进行优化, 为穿心莲内酯的深入开发应用提供实验依据。

1 材料

XHF-D 型内切式匀质机 (宁波新芝生物科技股份有限公司), HZS-HA 型水浴振荡器 (哈尔滨东明

[收稿日期] 20121215(007)

[第一作者] 王芳, 硕士, 从事药物新剂型及药代动力学研究, Tel: 13685351802, E-mail: wangfang732@163.com

[通讯作者] * 许卉, 博士, 教授, 从事药物新剂型及药代动力学研究, Tel: 0535-6706030-8009, E-mail: 309a@ytu.edu.cn

医疗仪器厂),UV-2550型紫外分光光度计(日本岛津公司),RC-8型溶出度测试仪(天津天光光学仪器有限公司)。

穿心莲内酯(四川什邡华康药物原料厂,批号20111108-A,纯度>98.0%),海藻酸钠(国药集团化学试剂有限公司),羧甲基纤维素钠(CMC-Na,天津市福晨化学试剂有限公司),聚乙烯吡咯烷酮(PVP,上海其福青材料科技有限公司),聚山梨酯80(tween 80,国药集团化学试剂有限公司),聚氧乙烯聚氧丙烯醚嵌段共聚物188(泊洛沙姆188,南京威尔化工有限公司),甘油(保定金钟制药有限公司),所用辅料均为药用级别,其余试剂均为市售分析纯,水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 混悬剂制备 将穿心莲内酯原料药置于105℃下干燥24h,采用球磨法粉碎,过100目筛,备用。取穿心莲内酯粉末5.0g于乳钵中,加甘油250mg,研磨至细腻糊状。向CMC-Na 250mg中加水20mL,加热溶解制成胶浆,缓慢加至载药乳钵中,边加边搅拌,研匀。加入5%枸橼酸钠溶液0.5mL研匀,加水至50mL,研匀,冰浴条件下用内切式匀质机3000r·min⁻¹匀质3min,间隔5min,重复3次,即得。

2.2 考察指标确定与测定 作为一种非均相液体制剂,混悬剂属于热力学和动力学不稳定体系,物理稳定性是影响其品质的关键^[7]。依据《中国药典》2010年版附录I O中对口服混悬剂的质量规定,本实验选择沉降体积比、再分散性和溶出度为综合评价指标,权重系数分别为0.4,0.2,0.4^[8]。沉降体积比和再分散性分别依《中国药典》2010年版二部中规定方法及评分法^[9]测定;溶出度测定采用浆法,以pH7.4磷酸盐缓冲溶液900mL为溶出介质,转速100r·min⁻¹,水浴温度37℃,精密移取1.00mL混悬剂置于溶出杯中,1h后取样5mL,经0.45μm微孔滤膜滤过,取续滤液稀释至合适浓度,以空白溶出介质为参比,于225nm处测定吸光度(A),得穿心莲内酯标准曲线为 $A = 0.0477C - 0.036$ ($r = 0.9996$),线性范围5~20mg·L⁻¹,计算溶出度。

2.3 辅料筛选 根据混悬剂特点及穿心莲内酯理化性质,对常用的助悬剂、润湿剂等初步考察。结果发现,各种助悬剂质量分数为0.5%时助悬性能良好,过大则流动性差,过小则助悬性能差。考察润湿剂用量为0%~2%时对混悬剂质量的影响,结果不加润湿剂的混悬剂沉降明显,润湿剂用量为

0.5%,1%,2%时对混悬剂的沉降体积比及再分散性的影响无明显差异,因此,选择润湿剂用量0.5%进行后续处方优化试验。疏水粒子的表面仅有电荷而无水合层,电荷中和时易凝聚^[8],故选择考察不同质量分数的枸橼酸钠对混悬剂微粒絮凝程度的影响,通过加入电解质以防止结块。

2.4 正交试验优选 在预试验基础上,选取助悬剂和润湿剂的种类、絮凝剂枸橼酸钠用量为考察指标。设计三因素三水平正交试验,以沉降体积比、再分散性和溶出度的综合评分为评价指标,因素水平见表1,试验安排及结果见表2,方差分析见表3。

表1 穿心莲内酯混悬剂的处方工艺正交试验因素水平

水平	A 助悬剂	B 润湿剂	C 枸橼酸钠用量/%
1	0.5% 海藻酸钠	0.5% tween 80	1.0
2	0.5% CMC-Na	0.5% 泊洛沙姆	0.5
3	0.5% PVP	0.5% 甘油	0

表2 穿心莲内酯混悬剂的处方工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D (空白)	沉降 体积比	再分 散性	溶出度	综合 评分
1	1	1	1	1	0.94	95	78.94	88.29
2	1	2	2	2	0.94	95	95.84	95.05
3	1	3	3	3	0.89	90	97.12	92.28
4	2	1	2	3	0.94	95	99.33	96.51
5	2	2	3	1	0.92	95	99.05	95.29
6	2	3	1	2	1.00	100	99.26	99.70
7	3	1	3	2	0.18	40	98.40	54.36
8	3	2	1	3	0.60	50	88.87	69.55
9	3	3	2	1	0.59	50	99.29	73.25
K ₁	275.62	239.16	257.54	256.82				
K ₂	291.50	259.88	264.81	249.11				
K ₃	197.15	265.23	241.92	258.33				
R	78.47	26.07	22.88	9.22				

表3 综合评分方差分析

变异来源	SS	f	MS	F	P
A	1701.20	2	850.60	104.34	<0.01
B	126.40	2	63.20	7.75	>0.05
C	91.15	2	45.57	5.59	>0.05
D(误差)	16.30	2	8.15		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.0$ 。

由直观分析可知,各因素对方剂工艺的影响顺序为 $A > B > C$,初步确定处方组合 $A_2B_3C_2$ 。方差分

析表明,因素 A 对综合评分具有极显著影响,因素 B, C 则影响均不显著^[10]。预试验表明, tween 80 可增加穿心莲内酯的溶解度,故不宜选作本混悬剂处方的润湿剂;同时从减少附加剂使用、节约生产成本等方面考虑,选用甘油作为润湿剂,且不加枸橼酸钠。因此,最终确定穿心莲内酯混悬剂的处方为每 1 mL 混悬剂含穿心莲内酯 100 mg, CMC-Na 5 mg (0.5%), 甘油 5 mg (0.5%)。

2.5 验证试验 按照优选的最优处方制备 3 批穿心莲内酯混悬剂样品,结果微粒大小(297.6 ~ 304.3) nm,多分散指数 0.147 ~ 0.166、沉降系数 0.98 ~ 1.00,再分散性评分 95 ~ 100,溶出度 98.99% ~ 99.97% (平均 99.44%, RSD 0.50%),均符合 2010 年版《中国药典》规定,表明优选的穿心莲内酯混悬剂处方稳定合理、重复性良好。

3 讨论

混悬剂的制备方法主要有碾磨法、凝聚法、乳化法等。其中,凝聚法结晶的粒径较难控制,且需添加稳定剂,以防颗粒自发聚集形成大颗粒而影响制剂的物理稳定性;乳化法则只适用于脂溶性药物,不能用于水溶性和脂溶性均不佳的药物,且该法不可避免地存在有机溶剂残留和后处理问题,对环境污染较大,会影响制剂的质量和安全性。碾磨法具有适用范围广、制备过程简单、制备的混悬剂粒径分布窄、制备过程可控制温度等优点,但在碾磨过程中会出现碾磨介质的溶蚀、脱落,使混悬剂中含有一定量的碾磨介质,可能会对人体产生不良影响,特别是注射给药时,危害更大;此外,治疗慢性疾病时,残留的碾磨介质可能会导致严重后果^[11]。综合考虑穿心莲内酯混悬剂的临床适应症、给药途径和扩大生产情况,本实验选择采用碾磨法制备。在制备过程中,需注意辅料的加入顺序,穿心莲内酯为疏水性化合物,不易被润湿,因此需先加入一定量润湿剂与药物研匀,然后再加分散介质研磨均匀。

影响混悬剂沉降体积比、再分散性、溶出度等主要药剂学特征的关键因素是主药粒径及助悬剂、湿润剂的种类和含量。根据 Stokes 定律,主药粒径越小,所得混悬剂的沉降速度越低^[12]。通过预试验比较了相同处方下未经碾磨和碾磨后的穿心莲内酯微粉所制成的混悬剂,结果两者的沉降速度存在显著差异。选择助悬剂时,由于穿心莲内酯为难溶性药物,采用 CMC-Na 制成的混悬剂为假塑性流体,静止状态黏度较大,倒出时黏度较小,便于临床使用,并

可增加穿心莲内酯的动力稳定性^[13]。与此同时,由于处方中 CMC-Na 具有黏稠、缓和的性质,可控制药物由唾液向味蕾的扩散,从而达到矫味的目的^[14],实现不另外添加蔗糖等矫味剂即可有效改善穿心莲内酯极苦的口感。

[参考文献]

- [1] Kirti M, Aditya P D, Nrisingha D. Andrographolide: a novel antimalarial diterpene lactone compound from *Andrographis paniculata* and its interaction with curcumin and artesunate [J]. *J Tropical Med*, 2011, 10 (11): 579.
- [2] 刘新建, 王飞, 李贵生. 穿心莲内酯及其衍生物的药理研究进展 [J]. *中药材*, 2003, 26(2): 135.
- [3] Ling Y, Wang T, Tang L, et al. Poor oral bioavailability of a promising anticancer agent andrographolide is due to extensive metabolism and efflux by p-glycoprotein [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(11): 5007.
- [4] Bothiraja C, Atmaram P. Improved bioavailability of orally administered andrographolide from pH-sensitive nanoparticles [J]. *Eur J Drug Metab Pharma*, 2011, 35 (3/4): 123.
- [5] 刘新建, 王飞, 李贵生. 穿心莲内酯及其衍生物的药理研究进展 [J]. *中药材*, 2006, 26(2): 135.
- [6] 张英丰, 李玉洁, 杨庆, 等. 采用离体外翻肠囊模型进行穿心莲内酯的肠吸收特性研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(9): 107.
- [7] 崔福德. 药剂学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 30.
- [8] 高祖新. 医药数理统计方法 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 263.
- [9] 郭建鹏, 崔京浩, 全姬善, 等. 水飞蓟素混悬剂的制备及稳定性和溶出度考察 [J]. *中国新药杂志*, 2006, 15 (24): 2136.
- [10] 候惠民. 药物辅料应用技术 [M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 367.
- [11] 喻樊. 炉甘石洗剂处方优化 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(1): 1.
- [12] Patravale V B, Abhijit A D, Kulkarni R M. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(7): 827.
- [13] 金从彤, 李阿玲, 杜有功, 等. 卡马西平混悬剂的研制及质量控制研究 [J]. *海峡药学*, 2010, 22(5): 82.
- [14] 于飞千, 刘榛, 潘卫三. 药物制剂中苦味掩盖方法的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(15): 1171.

[责任编辑 全燕]