

## 新型辅料在中药分散片中的应用

王艳荣<sup>1,2</sup>, 李慧<sup>1\*</sup>, 张保献<sup>1</sup>, 王跃生<sup>1</sup>, 张凌<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医学院, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 综述近几年来在中药分散片中常用的新型辅料的性质及辅料对中药分散片质量的影响, 为新型辅料的开发和研究提供参考。方法: 查阅国内外文献资料并进行分析和综述。结果: 分散片处方中的崩解剂、黏合剂及其他新型辅料均能影响分散片崩解和溶出性能。结论: 辅料的性质、配比或用量对中药分散片的质量都有较大影响。

[关键词] 新型辅料; 处方; 中药分散片; 质量

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)10-0207-04

## Application of New Accessories in Traditional Chinese Medicine Dispersible Tablets

WANG Yan-rong<sup>1,2</sup>, LI Hui<sup>1\*</sup>, ZHANG Bao-xian<sup>1</sup>, WANG Yue-sheng<sup>1</sup>, ZHANG Ling<sup>2</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract] Objective:** This paper reviews the characteristics of the new adjuvant commonly used in the dispersible tablets of traditional Chinese medicine and its impacts on the quality, hence to provide reference for the development and study of new adjuvant. **Method:** Accessing to domestic and foreign literature, we analyze and give a brief review about the new adjuvant. **Result:** In the tablet formulation, disintegrants, adhesives and other new adjuvant can affect the dispersible and dissolution performance of the dispersible tablets. **Conclusion:** The nature, ratio and amount of adjuvant all have a great impact on the quality of dispersible tablets of the Chinese medicine.

**[Key words]** new adjuvant; formula design; dispersible tablets of the traditional Chinese medicine; quality

分散片 (dispersible tablets) 系指在水中能够迅速崩解均匀分散的片剂, 具有吸收快, 生物利用度高的特点。其处方组成主要有药物、一种或多种优质崩解剂和遇水形成高黏度的溶胀辅料等, 除此外还需要合适的填充剂、亲水性的黏合剂或润湿剂、助流剂、甜味剂等<sup>[1]</sup>。因此, 选择适宜的药用辅料是保证中药分散片质量, 发挥其疗效的关键因素。现将中药分散片中新型辅料的应用做一综述。

### 1 中药分散片中常用新型辅料

**1.1 崩解剂 (disintegrants)** 系指能促进分散片迅速崩解、

溶出而加入的辅料, 优质崩解剂的选用是保证中药分散片质量的关键, 雷同康等<sup>[2]</sup>认为, 在中药分散片的应用中, 优质崩解剂通常吸水溶胀度  $>5 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 。崩解剂的种类、型号、用量、加入方法及是否联用对分散片的崩解、溶出效果都至关重要。

**1.1.1 分散片中最常用的崩解剂类型** 交联羧甲基纤维素钠 (CCMC-Na)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVPP)、交联羧甲基淀粉钠 (CCMS-Na) 被称为四大超级崩解剂, 广泛应用于分散片中<sup>[3]</sup>。一般不宜选用溶胀度较小的淀粉、天然黏土硅胶铝镁等。郭涛<sup>[4]</sup>等制备麝香保心分散片研究了冰片和人参总皂苷的体外溶出度, 以崩解时间为指标, 比较了四大超级崩解剂对麝香保心分散片的影响。结果表明: 4种崩解剂中以 PVPP 作为崩解剂所压制的分散片的崩解时间最短, 崩解能力从大到小依次为 PVPP  $>$  CCMS-Na  $>$  CCMC-Na  $>$  L-HPC; 而吴培源<sup>[5]</sup>等又比较了 CMS-Na, L-HPC, PVPPXL 等不同崩解剂对实验结果的影响,

[收稿日期] 20100324(003)

[基金项目] 国家“十一五”支撑计划(2006BAI09B08-06), 重大新药创制(2009ZX0930-005-05)

[通讯作者] \* 李慧, 博士, 副研究员, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 010-64014411-2957, E-mail: lihuiyiren@163.com

结果显示:以交联聚维酮作为崩解剂制得的片剂崩解最快,但分散片耐磨性稍差,而用 L-HPC 作为崩解剂制得的分散片成型性最好。

**1.1.2 分散片中崩解剂的用量** 交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、交联羧甲基淀粉钠(CCMS-Na)及交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na),通常用量在 4%~8%,用量过多反而会延长片剂的崩解时间。低取代羟丙基纤维素(L-HPC)有强的吸湿性,遇水溶胀而不溶解,常用量为 2%~5%。郭涛<sup>[4]</sup>等在研究制备麝香保心分散片时,从崩解剂的加入量来看,PVPP 的加入量增加,崩解加快,冰片溶出速率增加,但当 PVPP 加入至 10% 以上时,崩解时间反而延长,冰片的溶出速率有所下降。

**1.1.3 崩解剂的不同加入方法** 一般分为内加法,外加法和内外加法,可根据具体实验来确定采用何种方法。在崩解剂用量相同时,一般崩解速度:外加>内外加>内加,但外加的辅料不宜过多,否则有可能影响分散片的硬度和脆碎度。崩解剂的内外加使药物经过两次的崩解(分散片崩解成粗颗粒、粗颗粒崩解成细颗粒),更利于提高分散片的崩解速度和分散均匀性。对于黏性较大,遇水不易分散的中药提取物,通常采用内外加法效果较理想。谢华通等<sup>[6]</sup>以崩解时间为指标,淀粉为填充剂,对复方川归分散片辅料全部外加、内加、内外加结合(比例分别是 1 2, 1 1, 2 3)进行考察,结果发现在内外加法比例为 2 3 时其崩解时间最少。

**1.1.4 分散片中崩解剂的联合应用或替换** 不同的崩解剂可以单独应用,也可以联合应用,都能起到良好的崩解效果。对于黏性较大的中药提取物,一般来说,崩解剂联用效果优于单用,可以考虑多种崩解剂联合使用。陈燕军<sup>[7]</sup>等以硫酸钙为填充剂,比较崩解剂在栀子提取物分散片中的性能。结果栀子提取物的黏性相对较大,加入单一崩解剂时分散片的崩解时间及抗张强度均不合格,需多种崩解剂联合使用。曾嵘等<sup>[8]</sup>对雷公藤多苷分散片的崩解剂进行优选,结果表明:崩解剂单独使用时分散片的分散均匀性和可压性不能同时满足要求,最后选用 L-HPC + MCC 作为崩解剂,表明多种崩解剂联合使用效果优于单独使用。

**1.2 填充剂(filler)** 也称稀释剂(diluents),当药物剂量过小,(一般 < 100 mg)压片困难时,常需加入一定量的填充剂以增加片剂的质量和体积。分散片常用的填充剂有乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇等水溶性填充剂以及淀粉、微晶纤维素、硫酸钙、磷酸氢钙等水不溶性辅料<sup>[9]</sup>。在制备黏性较大的提取物分散片时,以乳糖作填充剂虽压缩成型较好,但不利于崩解,故在制备中药分散片时,宜采用硫酸钙作为填充剂;而当其原料药黏性较差时,可考虑使用乳糖作填充剂,并兼有矫味和黏合作用,在压片过程中即使压力稍有变化,也不至于影响片剂的硬度,片重差异变化小,具有良好的药物溶出速率和稳定性<sup>[10]</sup>。也有研究表明不同型号、厂家等的填充剂对崩解也会造成一定的影响。方晓玲<sup>[11]</sup>等选用 MCC 作填充剂,比较了日本产 PH 101, 102, 301 和国产 PH 102 对崩

解的影响。结果显示:单用日本产 PH 301 和 PH 101 的处方中,药物溶出很快,在 2 min 内溶出超过 95%;而单用国产 PH 102 和日本 PH 102 的处方硬度较差,达不到预期硬度(6 kg)。另外,多种填充剂联合使用的方法应用也较多,如将预胶化淀粉与乳糖联合应用于醒脑分散片<sup>[12]</sup>的制备。

**1.3 润湿剂(moistening agents)和黏合剂(Adhesives)** 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)最为常用,PVPK 25, PVPK 30, PVPK 90 可用于直接压制片剂,有坚硬、流动性好、不扬粉尘、黏合力强、降低易碎性、减少脱片现象等优点,对于难溶于水的药物有效成分,能与 PVPK 形成粉末或共沉淀而极迅速地溶解,从而提高生物有效度。PVPK 的一般加入量为 2%~5% (以片剂质量计)。与 PVPK 相比,PVPA 有好的塑化性和低的吸湿性,更适用于湿态造粒和直接压片。可在相对湿度高的情况下操作,片剂不易粘在压片机上的冲压孔上,产生的片剂不易碎裂,硬度高<sup>[12]</sup>。

**1.4 润滑剂(lubricants)** 根据作用不同,又可分为 3 类:助流剂,抗黏剂,润滑剂。常用的润滑剂有:硬脂酸镁(钙)、滑石粉、聚乙二醇、玉米淀粉等。广泛采用的助流剂为微粉硅胶,但其质轻粒度细,应注意混合均匀<sup>[13]</sup>,文献<sup>[14]</sup>报道微粉硅胶不仅可改善粉末、颗粒的流动性,且因其硅醇基的强极性和亲水性,有利于水分渗入片剂,能显著提高难溶性药物的溶出速率。

**1.5 表面活性剂** 为进一步改善药物的溶出速率需辅以表面活性剂。中药分散片中最常用的是十二烷基硫酸钠(SDS),其溶于黏合剂中使用,效果最好,可显著促进片剂的崩解和药物的溶出。有研究者认为采用表面活性剂能有效解决分散片分散时限问题。在分散片工艺处方中加入表面活性剂聚山梨酯-80,由于其分子结构上的特点,能降低表面(界面)张力,并增加主药的亲水性;聚氧乙烯基的存在,大大增加了制剂的亲水性,水分子易透进片剂内部,使分散片溶胀、分散<sup>[15]</sup>。

**1.6 其他辅料(other excipients)** 主要是指一些着色剂,芳香剂和甜味剂。

## 2 处方设计及辅料选择

分散片处方设计主要考虑制剂的安全性、有效性和稳定性,通常是先优选辅料种类并确定辅料的最佳配比,再与药物混合。优选一般采用正交试验或均匀试验。分散片处方有以下特点:应用优质崩解剂和助悬剂,这些物质吸水溶胀使分散片崩解,溶胀后又不溶解而成为均匀的水混悬液。因此,它们兼具崩解剂和助悬剂双重作用。几种崩解剂和助悬剂联合应用,如 MCC 与 cCMC-Na, CMS-Na; CMS-Na 与 LS-HPC; MCC 与 CMS-Na; MCC 与 PVPP 等等。内加与外加共用,外加崩解剂使药片崩解为粗粒,起首次崩解的作用,而内加崩解剂则使粗颗粒崩解为细颗粒,使颗粒均匀分散在溶液中<sup>[16]</sup>。在分散片中有的是一种崩解剂既内加也外加,如内、外加 PVPP;有的是内加一种崩解剂,外加另一种崩解剂,如内加 MCC、外加 PVPP,内加 CMC-Na、外加 MCC 等等。

崩解剂使用量大,通常分散片崩解剂的加入量要大于普通片,且混合使用优于单独使用如 CMC-Na, LS-HPC 在一般片剂中单独使用时以 2%~5% 的用量已够,而在分散片中几种崩解剂联合应用时往往一种就超过这一用量<sup>[17]</sup>。胡容峰<sup>[18]</sup>等研究银杏叶分散片的处方时,采用综合评分法优化所得的处方,微晶纤维素 40%,羧甲基淀粉钠 10%,糊精约 15%。以此处方制备的银杏叶分散片崩解时间不超过 3 min,硬度为 4.9 KG,有效成分的溶出速度参数  $T_{50}$  为 3.4 min,银杏叶分散片具有明显的速释特征。

### 3 不同辅料对分散片质量的影响

中药分散片质量的评价主要是有:一分散片的崩解时限,二是分散片溶出度的测定,三分散片分散均匀度(混悬度)检查。由此可见,辅料的选择直接影响分散片的内在质量。谢称石<sup>[19]</sup>以崩解时限、硬度和溶出度等质量指标比较了交联聚乙烯吡咯烷酮(交联 PVP),维膨淀 P,羧甲基淀粉钠(CMS-Na)和低取代羟丙纤维素(L-HPC) 4 种高效崩解剂在蔡普生分散片中的作用,结果是应用交联 PVP 与维膨淀 P 为崩解剂的处方 10 min 溶出达 96%,应用 L-HPC 与 CMS-Na 为崩解剂的处方前 10 min 溶出达 82% 以上,而 10~45 min 内溶出百分率仅增加 6%,说明崩解剂的选择对分散片质量的影响尤为关键。汤继辉等<sup>[3]</sup>以辅料的堆密度、流动性、分散均匀性、抗张强度、吸水速率等为主要考察指标考察了空白辅料的性质,得出:不同辅料制粒后休止角均在 30~40° 之间,表明制粒后辅料流动性良好,预混辅料 Prosolv 未经制粒就具有良好的流动性,充分说明新型预混辅料的优越性;不同辅料的堆密度、抗张强度、分散均匀性均有很大差别,CMS-Na, CCNa, L-HPC 的堆密度较大,更利于压片的填料,但 CMS-Na 的可压性不好,单独压片很难成型,CMS-Na, CCNa, L-HPC, PVPP 与 MCC 合用具有很好的可压性和分散均匀性,其不同辅料的吸水速率常数是:吸水速率常数以 L-HPC 最大,CCNa, CMS-Na, Prosolv 次之,Ludipress 最慢。然后以六味地黄提取物为模型药物,考察了分散均匀性,实验结果表明:所考察的几种崩解剂不但具有快速吸水很好的均匀分散性能,而且具有较优的流动性、可压性,可满足湿法制粒压片、干法制粒压片、直接压片等不同工艺的需要,辅料堆密度在 0.37~0.93 g·cm<sup>-1</sup>,并且新型填充剂微晶纤维素、Prosolv 还可与崩解剂配合达到协同崩解的作用,从而保证和提高分散片的质量。

### 4 小结

选择合理的辅料,可以改善难溶性药物的生物利用度,以最小的剂量发挥最大药效,降低药物的毒副作用是研制分散片的目的<sup>[20-21]</sup>。中药浸膏粉普遍有黏性和稀释性,选择合适的填充剂不仅可以增加颗粒流动性和可压性便于成型,而且可辅助崩解。对于崩解剂不宜盲目套用四大超级崩解剂,而应通过筛选用量、组合及加入方式,选择合适的崩解剂或组合应用。另外中药浸膏粉由于物料性质和化学药物有明显不同,应根据不同性质的中药物料,研究运用合适的辅料,而不盲目套用化学药分散片处方。

### 5 展望

中药分散片由于独特的性能:分散状态佳、崩解时间短、药物溶出迅速、不良反应少,服用方便等特点,近年来日益引起人们的重视。但是中药提取物用量较多,黏性很大,具有很强的吸湿性,造成中药分散片的开发难度大。而新型辅料的开发应用在中药分散片技术发展过程中起到关键性作用,所以我们应该研制开发新的、优质的辅料才能充分体现中药分散片的优越性。

### [参考文献]

- [1] 董磊,刘帅英,韩培海,等. 中药分散片处方设计及制备工艺研究进展[J]. 江西中医药, 2007, 38(290): 59.
- [2] 雷同康. 分散片的处方和工艺[J]. 中国医药工业杂志, 1990, 30(2): 87.
- [3] 汤继辉,胡容峰,怀素丽,等. 新型辅料性质考察及其在中药分散片中的应用[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(1): 48.
- [4] 郭涛,宋洪涛,赵明宏,等. 麝香保心分散片的制备及其冰片和人参总皂苷的体外溶出度研究[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(11): 836.
- [5] 吴培源,段韵,朱祖驰,等. 中药分散片的处方设计与优选试验[J]. 药物研究, 2008, 5(2): 44.
- [6] 谢华通,王卫东,任丽华,等. 复方川归分散片的制备工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(1): 5.
- [7] 陈燕军,臧琛,赵小妹,等. 几种常用填充剂与崩解剂在中药分散片应用中的性能比较[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(8): 580.
- [8] 曾嵘,阎教,刘建存,等. 雷公藤多苷分散片崩解剂的优选[J]. 湖南中医学院学报, 2006, 26(3): 32.
- [9] 刘郁,连红梅,刘连新. 中药分散片及工艺研究进展[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(6): 538.
- [10] 李眉. 分散片在新药报批药学部分存在的几个问题[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(12): 794.
- [11] 方晓玲,杨敏,穆尼拉,等. 几种新型辅料在速释片剂中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(6): 257.
- [12] 杜守颖,李云古,吴清,等. 醒脑分散片辅料的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(6): 5566.
- [13] 李勇,何伟,沈雪梅,等. 银杏分散片成型工艺的研究[J]. 齐鲁药事, 2006, 25(2): 120.
- [14] 苏碧华,王介庆,许激扬,等. 新型药用辅料微粉硅胶在药物制剂生产中的应用[J]. 综述报告, 2005, 14(5): 76.
- [15] 张莹,王丽云,张榜继. 表面活性剂在分散片中的应用[J]. 中国药业, 2002, 11(12): 48.

(下转第 213 页)

## 口服结肠靶向制剂中辅料的应用

胡万杨<sup>1</sup>, 咎日增<sup>2\*</sup>

(1. 浙江中医药大学, 杭州 310053; 2. 武警浙江省总队杭州医院, 杭州 310051)

[摘要] 目的: 介绍辅料在口服结肠靶向制剂中的应用, 为更深入的研究提供参考。方法: 通过查阅国内外大量相关文献, 对常用于口服结肠靶向制剂的几种辅料及其相应的释药系统进行分析概述。结果: 辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分, 在口服结肠靶向制剂的发展和生产中起关键作用。结论: 辅料的选择对制剂的结肠定位起至关重要的作用。

[关键词] 结肠靶向给药; 辅料; 中药

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)10-0210-04

## Application of Excipients for Oral Colon-targeting Drugs

HU Wan-yang<sup>1</sup>, ZAN Ri-zeng<sup>2\*</sup>

(1. Zhejiang Chinese Medicine University, Zhejiang 310053, China; 2. Hangzhou Hospital of Zhejiang General Team Hospital of Armed Police, Zhejiang 310050, China)

**[Abstract] Objective:** To introduce the application of excipients for oral colon-targeting drugs, and to provide the reference for future research. **Method:** Through studying a great number of relevant literatures home and abroad, the authors analyses and outlines several kinds of commonly used excipients and their corresponding delivery systems. **Result:** Excipient is an important component and the basic material of pharmaceutical preparations. It plays a key role in the development and production of oral colon-targeting drugs. **Conclusion:** The choice of excipients plays a vital role for colon-targeting.

**[Key words]** colon-targeting drug delivery; excipient; herbal medicine

口服结肠靶向给药系统 (oral colon-targeting drug delivery system, OCTDS) 是 20 世纪 90 年代后期发展起来的新型给药方式。OCTDS 通过药物传输技术, 使药物口服后在上消化道(胃、十二指肠、空肠、回肠前端)不释放, 运送到人体回盲部后开始崩解或蚀解释放。同时, 它通过控制制剂中药物的释放度和释放部位来改变药物在体内的动力学性质, 从而增强药物对靶的选择性, 使药物在人体结肠发挥局部或全身治疗作用。

### 1 辅料在结肠靶向制剂中的作用

制剂中药物是主体, 决定着整个制剂的疗效。辅料则保

证药物在体内按一定的速度, 在一定的部位释放。OCTDS 中的辅料不仅关系到结肠靶向制剂的成型, 而且关系到制剂的性质、质量以及能否达到靶向定位释放并发挥疗效的预期目的<sup>[1]</sup>。因此如何选择合适的辅料使药物能够通过上消化道而不被溶解, 到达结肠后开始释放, 是口服靶向制剂研究的关键。

### 2 口服结肠靶向制剂中辅料的应用

**2.1 时滞型结肠定位释药包衣制剂中的辅料** 时滞型结肠定位释药包衣是一种新型的药物释放系统, 它根据药物在小肠的运转时间相对胃的排空时间恒定的原理, 预算药物到达结肠的时间, 用不同材料包衣药物。当包衣材料遇水时, 其中的水溶性材料溶解, 使衣膜中形成微小孔洞。水分逐渐由孔洞渗入片芯, 致使片芯中的药物吸水膨胀但不能通过衣膜。当膨胀达到一定阈值, 药物胀破衣膜突释而出并在回肠末端释药。常用的时滞型包衣辅料有羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙基纤维素 (EC)、醋酸纤维素 (AC)、肠溶型聚丙烯酸酯 (Eudragit) 等。HPMC 是一种亲水可膨胀的非离子型纤维素醚, 具有较强的抗敏性和代谢惰性一般作为内层时滞

[收稿日期] 20100220(003)

[基金项目] 浙江省科技厅资助项目(2007C33048)

[第一作者] 胡万杨, 研究生, 研究方向: 中药药剂学, Tel: 13516810908, E-mail: hwyok1985@163.com

[通讯作者] \* 咎日增, 教授, 主任药师, 研究方向: 中药新制剂, Tel: 13605708036, E-mail: zanrizeng@163.com