

中药分散片处方设计及制备工艺研究进展

★ 董磊 (河南大学药学院 郑州 475000)
 ★ 刘帅英 (江西中医学院 2005 级硕士研究生 南昌 330006)
 ★ 韩培海 (江西中医学院 2004 级硕士研究生 南昌 330006)

关键词: 分散片; 处方设计; 制备工艺

中图分类号: R 283.64 **文献标识码:** B

分散片 (dispensable tablets) 是指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂^[1], 中药分散片就是以中药提取物、中药原粉、有效部位或单体为原料, 加上适宜辅料制成的, 能在水中迅速崩解均匀分散的片剂。分散片由于其独特性能, 近年来成为开发的热点。

1 处方设计

由于要求分散片遇水后尽快地崩解成小颗粒, 减少的机理, 可能是由于抑制了导致动脉粥样硬化的 LDL 和 VLDL 的流入, 也可能是斑块上胆固醇酯被转化为游离胆固醇, 并由 HDL 转运至肝脏后分解代谢。

刘宁等^[13]研究了生姜对高血脂大鼠体内脂质过氧化物的影响, 证明生姜对体内自由基有不同程度的抑制和/或清除作用, 此结果与 Ahmed 等和 Fuhrman 等的研究结果相类似^[7,14]。提示这可能也是生姜降血脂的机制之一。Fuhrman 等认为生姜主要的抗氧化活性物质是姜辛醇类 (gingerols-Gingerols)、姜烯酚 (shogaols-Shogaols) 和某些相关的酚酮类衍生物。

4 问题和展望

综上所述, 生姜降血脂作用已基本得到肯定, 但由于生姜产地来源不同, 药材品质各异, 试药材形式多样(有生姜、干粉、水提取物、醇提取物、CO₂萃取物、挥发油、姜油树脂或某一活性组分等), 给药途径有别, 导致实验过程重复性较差, 得出的结论可比性差, 难以从本质上反映生姜的药理特性。另外其降血脂作用的主要成分还不明确, 有待确定。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2005 年版)一部 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005. 66
- [2] 何文珊, 严玉霞, 郭宝江. 生姜的化学成分及生物活性研究概况 [J]. 中药材, 2001, 24(5): 376~379
- [3] 李宗友译. 姜中胆固醇生物合成的抑制成分 [J]. 国外医学中医

并形成均匀的混悬液, 所以它与普通片在处方设计上有很大的不同。分散片的处方组成主要有药物与一种或多种优质崩解剂和遇水形成高粘度的溶胀辅料等, 除此外还需要合适的填充剂、亲水性的粘合剂或润湿剂、润滑剂或助流剂、甜味剂等。

1.1 药物

分散片这一剂型主要适用于难溶性药物和有生

- 中药分册, 1994, 16(4): 40
- [4] Sharma I. Hypolipidaemic and Antiatherosclerotic Effects of Zingiber officinale in Cholesterol Fed Rabbits [J]. Phytotherapy Res, 1996, 10(6): 517~518
- [5] Bhandari U, Sharma JN, Zafar R. The protective action of ethanolic ginger (Zingiber officinale) extract in cholesterol fed rabbits [J]. J Ethnopharmacol, 1998, 61(2): 167
- [6] 丁志平. 生姜油降血脂抗动脉粥样硬化的实验研究 [D]. 学位论文, 1993
- [7] Fuhrman B, Rosenblat M, Hayek T, et al. Ginger extract consumption reduces plasma cholesterol, inhibits LDL oxidation and attenuates development of atherosclerosis in atherosclerotic, apolipoprotein E deficient mice [J]. J Nutr. 2000, 130(5): 1 124~1 131
- [8] Ahmed RS, Sharma SB. Biochemical studies on combined effects of garlic and ginger in albino rats [J]. Indian J Exp Biol, 1997 Aug: 35(8): 841~843
- [9] 武彩霞, 魏欣冰, 丁华. 生姜有效部位的调血脂作用研究 [J]. 齐鲁药事, 2005, 24(3): 174~176
- [10] 倪淑华, 李秀花, 刘雪枫, 等. 生姜对大鼠血脂代谢影响的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(1): 98~99
- [11] 魏欣冰, 丁华, 王立祥, 等. 姜挥发油的调血脂及抗氧化作用 [J]. 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会五届一次会议论文集, 2002: 1 106
- [12] 陈燕, 田泽, 葛毅强, 等. 姜油树脂调节血脂和抗血小板聚集作用的研究 [J]. 营养学报, 2001, 23(4): 338~341
- [13] 刘宁, 霍贵成, 张玲, 等. 生姜对高血脂大鼠脂质过氧化作用的研究 [J]. 卫生研究, 2003, 32(1): 22~23
- [14] Ahmed RS, Seth V, Pasha ST, et al. Influence of dietary ginger (Zingiber officinale Rosc.) on oxidative stress induced by malathion in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2000, 38(5): 443~450

(收稿日期: 2006-09-15)

物利用度问题的药物,不适用于毒副作用较大、安全系数较低和易溶于水的药物。因此这类剂型的开发应该是有选择的,不是所有普通片剂都能盲目地一哄而上,改变成分散片^[2]。

中药多数有效成分属脂溶性难溶成分,而且中药浸膏粉所含成分复杂,制备的片剂崩解缓慢,起效慢,研制中药分散片可以很好地解决上述问题。一般要先把有效成分尽可能地提取出来,同时通过精制除杂工艺尽量减少服用量。中药原料药在处方中所占的比例不能过高,一般在 50% 以下为宜,以留下足够的空间使用辅料,这一点是中药分散片与西药分散片显著不同的地方^[3]。

药物的粒度是控制分散片质量的关键因素之一。为加速药物的溶出并使分散片遇水崩解后形成均匀的分散体,药物在制备成分散片前一般要经微粉化处理^[4]。

1.2 崩解剂

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、溶出效果至关重要。

1.2.1 种类 由于分散片要求在水中 3 分钟内迅速崩解分散,因此需要优质崩解剂。一般要求选用的崩解剂溶胀度大于 5 mL/g^[5],最常用的有羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙纤维素(L-HPC)、交联羧甲纤维素钠(cCMC-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)等甲基纤维素钠(CCMC-Na)等,一般不宜选用溶胀度较小的淀粉、微晶纤维素、天然粘土硅胶铝镁等。

MCC 可压性好,适合于直接压片法。由于它溶胀性很弱,一般不单独用作崩解剂,往往和其他溶胀性能强的辅料如 LS HPC 联合使用^[5,14]。

1.2.2 用量 崩解剂的用量对崩解效果有显著影响。分散片的崩解时限并不一定与崩解剂用量成正比,需要通过实验筛选合适用量范围。如贾燕等^[6]探讨了 CMS-Na 用量对法莫替丁分散片崩解的影响,试验表明,CMS-Na 用量为 1%~2% 时对片剂崩解的影响不明显;3%~7% 时可明显加快崩解,8%~10% 反而延迟了崩解。如果某些分散片处方中 CMS-Na 用量偏大,可能影响片剂崩解,则可考虑与其它崩解剂以合适的比例配成混合崩解剂,既可达到要求的用量,又能发挥 CMS-Na 的快速崩解性能。

1.2.3 联用与替换 研究发现,几种崩解剂联合使用不仅可以缩短崩解时限,还可以减小用量,降低价格。杜青等发现^[7],单用 L-HPC 或 MCC 作崩解剂时,崩解效果不理想,崩解时间均大于 180 秒。将二

者混合使用,可以明显改变崩解性能。

当崩解剂用量较大或成本较高时,可考虑几种崩解剂联合应用。如将 PVPP 和 cCMC-Na 按一定比例合用替代单用 PVPP^[8],可同样达到良好的速崩效果。另外还可改用 Vivastar(德国 JRS 公司)替换 PVPP,其崩解效果优于 CMS-Na、L-HPC 而价格仅为 PVPP 的 1/4。

1.3 填充剂

研究发现,粘性较强的原料药不宜使用乳糖^[9],因其有可能影响崩解度。中药分散片中如原料药的粘性较强,可考虑使用硫酸钙作填充剂^[10]。不同型号、厂家等的 MCC 对崩解会造成一定的影响。方晓玲^[11]等选用 MCC 作填充剂,比较了日本产 PH101、102、301 和国产 PH102 对崩解的影响。结果显示 4 种 MCC 对药物的溶出有显著差异,单用日本产 PH301 和 PH101 的处方中,药物溶出很快,在 2 分钟内溶出超过 95%;而单用国产 PH102 和日本 PH102 的处方硬度较差,达不到预期硬度(6 kg)。

1.4 溶胀性辅料

溶胀性辅料可以改善混悬均匀性,对崩解有间接地促进作用。可采用预凝胶淀粉、海藻酸钠、瓜耳胶、苍耳胶、葡聚糖、多糖类、亲水性纤维素衍生物(如羧甲基纤维素钙、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素等)。

1.5 粘合剂或润湿剂

采用亲水性黏合剂,例如用 PVP 制成颗粒后,颗粒表面变为亲水性^[12],压片后水分易于湿润、透入,片剂易于崩解也有利于药物的溶出。分散片大多采用 PVP 和羟丙甲基纤维素的稀醇溶液,或用稀醇、水,一般极少采用淀粉浆。

1.6 其他辅料

微粉硅胶广泛用于含中药浸膏片,在制粒压片或粉末直接压片工艺中,加入适量微粉硅胶可有效改善颗粒或粉末的流动性,同时硅胶表面的硅醇基吸附药物后能显著提高难溶性药物的崩解与溶出速率^[2]。但加入过多有可能延缓某些药物的溶出,通常用量在 0.5%~1% 左右。此外为促进分散片的崩解,避免溶胀性辅料溶胀太快,控制片剂遇水分散后药物的溶出速度,常在分散片中加入以下附加剂:如氯化钠、柠檬酸、碳酸氢钠、山梨醇等^[13]。表面活性剂如十二烷基硫酸钠(SLS)、磺基丁二酸二辛酯钠(DS)等,也可以起到改善药物的溶出速率的作用。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^[14]。

为改善口感,可以适当加入一些甜味剂或矫味剂如阿司巴甜、安赛蜜等。

1.7 处方优化

由于药物或物料性质不同,和不同辅料混合后压制的片子在各方面有很大不同,为达到最佳处方组合,常以分散片的崩解时间、混悬性或均匀性、溶出等为考察指标采用正交设计、均匀设计等实验方法^[15,16]筛选崩解剂的种类及最佳配比或用量。

2 制备工艺

分散片的制备工艺一般采用直接压片工艺和湿颗粒法压片工艺,但由于分散片的特殊质量要求,在制备中应注意以下问题。

2.1 原辅料粒度

药物在制备成分散片之前,一般要经过微粉化处理。

2.2 原辅料含水量

多数崩解剂能吸收数倍于自重的水分而加速分散片的崩解,因此制备分散片前应对原辅料充分干燥以保持其崩解性能。

2.3 崩解剂的加入方式

崩解剂的加入方式对崩解有很大影响,需要考察合适的加入方式。一种分散剂可以内加,也可以外加,也可以内加一种外加另外一种。

2.4 硬度

杜青等^[7]研究表明,随着硬度增加,崩解时间延长。若压片压力太小,在包装、运输中易破碎,若压力过大,则崩解时间又过长,延迟药物的溶出。故对分散片这种特殊剂型来说,要求控制一个较为适宜的压片压力,不仅保证其有适宜的硬度,而且不影响分散片的崩解度。

2.5 黏合剂浓度

研究发现^[17],随着乙醇加入量的增加,以 PVP 作为黏合剂的片剂崩解时间延长,而以 HPMC 作为黏合剂的片剂崩解时间反而有缩短的趋势。

2.6 湿法制粒粒度

研究表明^[17],随着颗粒粒径的减少,崩解时间逐渐快,但筛孔过小不利于制粒过程,以 30 目筛为宜。

2.7 辅料加入顺序

研究发现,辅料加入顺序不同,崩解时间不同。

3 质量标准

除符合普通片剂质量标准外,中国药典 2005 版规定,分散片应进行溶出度和分散均匀性检查。分散均匀性检查如下:取供试品两片,置 19~21 ℃ 的 100 mL 水中,振摇 3 分钟,应全部崩解并通过二号

筛。

4 中药分散片展望

中药分散片属于一种比较新颖的剂型,研究开发不多,在研制中需注意以下问题:(1)尽量运用现代提取精制技术,降低服用量。(2)5.2 选用合适的辅料 中药浸膏粉普遍有粘性和稀释性,选择合适的填充剂可以增加颗粒流动性和可压性便于成型,同时可辅助崩解。对于崩解剂不宜盲目套用超级崩解剂,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,降低生产成本。(3)加强基础研究 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品种,研究运用合适的辅料,而不应盲目套用化学药分散片处方。(4)中药分散片多有苦味,注意改善口感。

参考文献

- [1] 中华人民共和国药典(二部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005
- [2] 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): 754~756
- [3] 蔡治纲, 王小平. 中药分散片研究进展[J]. 中成药, 2004, 9(26): 757~760
- [4] 黄胜炎. 分散片进展[J]. 中国药学杂志, 12, 27(4): 226~228
- [5] 雷同康. 分散片的处方和工艺[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(2): 87~90
- [6] 贾燕, 许伟明. 法莫替丁分散片的研制[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(6): 251
- [7] 杜青, 郑宁, 孙鹏, 等. 咳嗽美辛肠溶分散片的制备及性质探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33(12): 595~597
- [8] 谢称石. 几种新型辅料在萘普生分散片中的应用[J]. 江西医学院学报, 2001, 13(2): 75
- [9] 包旭, 张淑华, 欧真蓉. 黄心分散片抗菌作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(5): 39~41
- [10] 陈燕军, 沼琛, 赵小妹, 等. 几种常用崩解剂与填充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): 580~583
- [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): 257~259
- [12] 上海医药工业研究院制剂研究室. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版, 1991; 114, 1~183
- [13] 李健和, 许树梧, 唐芳. 分散片及其处方设计[J]. 药学实践杂志, 1998, 16(1): 42~44
- [14] 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
- [15] 高春花, 周玉贵, 李洪波. 阿奇霉素分散片中崩解剂的选择与组合[J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32(12): 542~543
- [16] 王必明. 利巴韦林分散片的制备[J]. 中国药师, 2001, 4(6): 425~427
- [17] 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皂苷的体外溶出度研究[J]. 中国药学杂志, 2002, 37(11): 836~841

(收稿日期: 2006-07-20)