

复方氨酚葡锌分散片处方及其制备工艺研究

李萌, 孟昭珂, 丁仲杰(杭州民生药业集团有限公司, 杭州 310011)

摘要: 目的 研究复方氨酚葡锌分散片的制备工艺和最佳处方。方法 以崩解时间为考察指标, 采用单因素试验和正交设计试验, 对复方氨酚葡锌分散片的处方进行优化。结果 按优化处方工艺制备的复方氨酚葡锌分散片, 符合分散片的质量要求, 并且其溶出较普通片快。结论 本法研制的复方氨酚葡锌分散片处方合理、工艺可行, 适合工业化生产。

关键词: 复方氨酚葡锌分散片; 崩解时间; 正交设计; 溶出度

中图分类号: R943.3; R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)03-0235-05

Investigation on the Formula of Compound Paracetamol and Zinc Gluconate Dispersed Tablets

LI Meng, MENG Zhaoke, DING Zhongjie(*Hangzhou Minsheng Pharmaceutical Group Co. Ltd., Hangzhou 310011, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the preparation technique and the optimal formulation of compound paracetamol and zinc gluconate dispersed tablets. **METHODS** The formula of compound paracetamol and zinc gluconate dispersed tablets were optimized in terms of disintegration time by studying single factor and orthogonal design tests. **RESULTS** The products formulated with the optimum techniques met the quality specification of dispersed tablets. And they obviously dissolved faster than the common tablets. **CONCLUSION** This prescription and technology of compound paracetamol and zinc gluconate dispersed tablets are reasonable, effective and suitable for industrial production.

KEY WORDS: compound paracetamol and zinc gluconate dispersed tablets; disintegration time; orthogonal design; dissolubility

复方氨酚葡锌分散片是由部颁标准 WS₁-(X-150)-97Z 收载的复方氨酚葡锌片改剂型而成。

本品每片含对乙酰氨基酚 100 mg、葡萄糖酸锌 70 mg、盐酸二氧丙嗪 1 mg 和板蓝根浸膏粉

作者简介: 李萌, 女, 硕士, 工程师

Tel: (0571)89973374

E-mail: limeng2236@163.com

250 mg, 相当于 2 片市售复方氨酚葡锌片, 该复方制剂具有解热、镇痛、抗病毒和平喘等作用, 适用于普通感冒的对症治疗, 具有较好的疗效。

分散片是一种新型口服速释固体剂型, 与普通片剂相比有明显的优越性: 不仅服用方便, 因崩解、溶出较快故起效较快, 而且生物利用度也较高。普通感冒患者常伴有扁桃体炎、咽喉疼痛等症状, 吞咽固体片剂时, 会有强烈不适感。市售复方氨酚葡锌片每片剂量较大, 制成的片剂体积较大, 并且需要一次服用 4 片; 虽然疗效较好, 但是临床使用不方便。因此, 笔者研制了复方氨酚葡锌分散片。

本试验以崩解时间为考察指标, 采用单因素试验和正交试验设计优化处方, 并通过体外溶出度的测定, 与普通片剂进行了比较。

1 材料和仪器

UV-2100 型分光光度仪(日本岛津); RCZ-8B 药物溶出仪(天津天大天发科技有限公司); ZP-19 型旋转式压片机(上海第一制药机械厂); ZB-2 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂); 对乙酰氨基酚对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100018-200408, 供 HPLC 含量测定、比色检查用); 交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na, 日本旭化成化学工业株式会社, 批号: FX0063); 交联聚维酮(PVPP, 上海运宏化工药用辅料制剂技术有限公司, 批号: 19567809TO); 低取代羟丙基纤维素(L-HPC, 日本信越化学公司, 批号: 411539); 羧甲基淀粉钠(CMS-Na, 湖州展望化学药业有限公司, 批号: 20050532); 微晶纤维素(MCC, 湖州展望化学药业有限公司, 批号: 20060519); 其余化学试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 处方的选择

2.1.1 药物的粒度 根据分散均匀性要求^[1]及预试验情况, 结合工业生产实际情形, 将本品药物原、辅料的粒度控制在 100~120 目。

2.1.2 粘合剂的选择 聚维酮(PVP)为亲水性粘合剂, 用其醇水溶液作为溶剂配制粘合剂, 制成的药物颗粒表面变为亲水性, 压片后水分易润湿浸入, 不仅使片剂的崩解速度加快, 也有利于其中的难溶性药物活性成分的溶出^[2]。PVP K30 既溶于水, 又溶于乙醇, 所以选用 3% 的 PVP K30 的药用乙醇溶液, 作为粘合剂制粒。

2.1.3 填充剂种类选择 本品为中西药组成的复方, 含板蓝根浸膏粉, 粘性较大, 需要加合适的填充剂, 以保证湿法制粒的顺利进行。分别选用淀粉、MCC、乳糖作为填充剂, 结果以 MCC 作填充剂制得的分散片符合要求, 因此选用 MCC 作为填充剂。

2.1.4 干燥温度的选择 本品含较大剂量的板蓝根浸膏粉, 所制得的湿颗粒在较高温度下烘干或烘干时间过长, 会出现焦化现象, 影响产品质量, 根据预试验结果, 选择 50~60 °C 烘干。

2.1.5 崩解剂的选择及加入方式 本品选用内加和外加相结合的方式添加优质崩解剂, 以保证活性成分的崩解和溶出。内加 L-HPC, 外加 CCMC-Na、PVPP、CMS-Na 3 种优质崩解剂中的一种, 单因素试验发现: 这 3 种崩解剂在本处方中的崩解效能接近, 但是, 外加 PVPP、CMS-Na 制得的片剂引湿性较强; 而外加 CCMC-Na 制得的片剂具有较好的稳定性, 故选择 CCMC-Na 作为外加崩解剂。通过正交试验设计, 确定内加崩解剂、外加崩解剂和填充剂的合适用量。

2.1.6 矫味剂、矫臭剂的选择 考察 3 种常用的甜味剂阿斯帕坦、安赛蜜和糖精钠的矫味效果, 通过比较口感, 选择安赛蜜作为矫味剂, 适量的咖啡粉末香精作为矫臭剂。

2.1.7 助流剂和润滑剂的选择 近年来, 分散片广泛采用微粉硅胶作为助流剂, 以改善颗粒的流动性, 同时微粉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。硬脂酸镁是制剂工业生产上应用广泛的润滑剂, 在压片前加入, 保证压片机的高效运转。本品选用微粉硅胶作为助流剂, 硬脂酸镁作为润滑剂。

2.2 处方的正交设计

2.2.1 因素水平的确定

表 1 正交设计试验因素和水平

Tab 1 Factors and levels of orthogonal design

水平	A CCMC-Na/%	B L-HPC/%	C MCC/%
1	5	1	5
2	10	2	10
3	15	4	15

2.2.2 试验方法 按照正交试验表格, 加入相应比例的崩解剂和填充剂, 再加入固定量的其他辅料及原料, 混匀, 加入适量粘合剂制软材, 50~60 °C 烘干, 外加助流剂和润滑剂, 混匀, 压片, 即得。

2.2.3 考察指标 以崩解时间为考察指标。取各处方的分散片各2片,置(20±1)℃的100 mL水中,振摇,记录全部崩解并通过2号筛的时间,以此选择最佳的处方配比。

2.2.4 结果及方差分析 正交试验结果见表2,方差分析见表3。

表2 正交设计试验结果与分析

Tab 2 Results and analysis of orthogonal design

试验号	A	B	C	D	崩解时间/s
①	1	1	1	1	278
②	1	2	2	2	226
③	1	3	3	3	233
④	2	1	2	3	137
⑤	2	2	3	1	103
⑥	2	3	1	2	95
⑦	3	1	3	2	69
⑧	3	2	1	3	76
⑨	3	3	2	1	59
K1	738	483	450	440	
K2	336	405	423	390	
K3	204	387	405	446	
水平1 平均值	246	161	150		
水平1 平均值	112	135	141		
水平1 平均值	68	129	135		
极差 R	178	32	15		

表3 方差分析表

Tab 3 Variance analysis of grading methods

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F 值	显著性
SA	51 576	2	25 788	81.9	<0.05
SB	1 736	2	868	2.76	>0.10
SC	342	2	171	0.54	>0.10
SD	630	2	315		

$F_{0.10(2,2)}=9.00$ $F_{0.05(2,2)}=19.00$ $F_{0.01(2,2)}=99.00$

由表2从R值看,影响本品崩解的最主要因素为外加崩解剂的含量,其次为内加崩解剂的含量,而填充剂对本品崩解的影响最小;从表3方差分析结果表明:A因素对本品崩解的影响具有显著意义,B因素和C因素对其影响无显著意义。因此A因素取最好的水平,B因素和C因素根据具体的工艺情况确定。

2.3 处方的确定及工艺

2.3.1 处方 根据单因素试验和正交试验结果,结合具体的工艺情况,确定本品处方为:对乙酰氨基酚100 g、葡萄糖酸锌70 g、盐酸二氧丙嗪1 g、板蓝根浸膏粉250 g、L-HPC 32 g、MCC 120 g、甘露醇62 g、3% PVP K30 药用乙醇溶液适量、CCMC-Na 120 g、咖啡香精8 g、安赛蜜20 g、微粉硅胶10 g、硬脂酸镁4 g,制成1 000片,每片800 mg。

2.3.2 工艺 按处方称取对乙酰氨基酚100 g、葡

萄糖酸锌70 g、盐酸二氧丙嗪1 g、板蓝根浸膏粉250 g、L-HPC 32 g、MCC 120 g和甘露醇62 g,混匀,加入3%的PVP K30 适量,制成干湿适中的软材,2号筛制粒,50~60℃烘干,干燥后2号筛整粒。再按照处方称取CCMC-Na 120 g、安赛蜜20 g、咖啡香精8 g、微粉硅胶10 g、硬脂酸镁4 g,与上述颗粒充分混匀,压片即得。

2.4 处方工艺的质量考察

2.4.1 崩解时限 取分散片6片,按照中国药典2005版二部崩解时限测定方法测定,并记录崩解时间。结果本品的平均崩解时间为63 s,符合片剂通则要求。

2.4.2 分散均匀性 取分散片2片,置(20±1)℃的100 mL水中,振摇3 min,结果全部崩解并通过2号筛。

2.4.3 辅料干扰性试验 由于本品中所加辅料与普通片剂存在差异,溶出度试验拟采用267 nm和271 nm的双波长法测定,故需要考察本品中的辅料对测定是否存在干扰。根据确定的处方制备不含对乙酰氨基酚的空白辅料,取适量空白辅料,精密称定,以稀盐酸6 mL加水至250 mL为溶剂,超声20 min,滤过,精密量取续滤液适量2.0 mL,加0.1 mol·L⁻¹的氢氧化钠溶液2.4 mL,再用0.01 mol·L⁻¹的氢氧化钠溶液分别稀释至25.0 mL,再分别在267 nm和271 nm处测量其吸收值,结果空白辅料在267 nm和271 nm处的吸收值很小,几乎接近零,故辅料无干扰。

2.4.4 分散片溶出度^[3-5] 分别取本品与普通片各6片,参考部颁标准WS₁-(X-150)-97Z的测定方法,及文献[5]和文献[6]对该方法的改进,以稀盐酸24 mL加水至1 000 mL为溶出介质,转速为(120±2)r·min⁻¹,依法操作,分别在5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min时,取溶液6 mL,并及时补加相同温度溶出介质6 mL,滤过,精密量取续滤液,加0.1 mol·L⁻¹的氢氧化钠溶液适量,再用0.01 mol·L⁻¹的氢氧化钠溶液稀释至接近8 mg·L⁻¹(具体稀释情况见表4),摇匀,作为供试品溶液;另外,精密称取对乙酰氨基酚对照品适量,用0.01 mol·L⁻¹的氢氧化钠溶液溶解,并配制成每毫升约含8 μg的溶液,作为对照品溶液;然后,取供试品溶液和对照品溶液,照分光光度法,分别在267 nm和271 nm的波长处测定吸收度,计算累积溶出百分率。绘制溶出曲线,见图1。

表 4 溶出度测定数据

Tab 4 Determination results of dissolubility

样品名称	取样时间/min	稀释倍数	A_{267nm}	A_{271nm}	ΔA	$C/mg \cdot L^{-1}$	累积溶出百分率/%
分散片	5	12.5	0.559 9	0.511 0	0.048 9	7.33	91.6
	10	12.5	0.581 7	0.529 5	0.052 2	7.82	97.8
	15	12.5	0.585 1	0.532 7	0.052 4	7.86	98.2
	20	12.5	0.641 8	0.588 7	0.053 1	7.96	99.5
	30	12.5	0.639 2	0.586 1	0.053 1	7.96	99.5
	45	12.5	0.582 5	0.530 7	0.051 8	7.76	97.1
	60	12.5	0.583 6	0.531 5	0.052 1	7.81	97.6
普通片	5	2.5	0.558 9	0.510 5	0.048 4	7.26	18.1
	10	5.0	0.579 3	0.528 3	0.051 0	7.65	38.2
	15	5.0	0.730 9	0.655 9	0.075 0	11.24	56.2
	20	12.5	0.513 7	0.474 5	0.039 2	5.88	73.5
	30	12.5	0.559 5	0.513 2	0.046 3	6.94	86.8
	45	12.5	0.583 4	0.530 7	0.052 7	7.90	98.8
	60	12.5	0.639 8	0.586 7	0.053 1	7.96	99.5

计算公式: 累积溶出百分率($\%$)= $\Delta A \cdot C_s \cdot$ 稀释倍数 $\cdot V / \Delta A_s$ / 每片标示量 $\cdot 100\%$ 。其中: ΔA 为样品在 267 nm 和 271 nm 处的吸收值差; ΔA_s 为对照品在 267 nm 和 271 nm 处的吸收值差; C_s 为对照品的浓度($mg \cdot L^{-1}$), 本试验所配制的对照品浓度为 $8.08 mg \cdot L^{-1}$; V 为溶出介质体积(L), 在本法为 1 L。本品对乙酰氨基酚每片标示量为 100 mg。

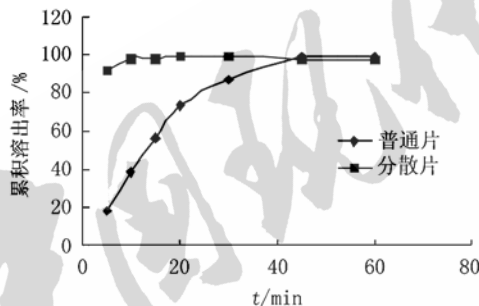


图 1 复方氨酚葡锌分散片与普通片的溶出特征比较
Fig 1 Comparison of dissolution characteristic of compound paracetamol and zinc gluconate dispersed tablets with ordinary tablets on sale

3 讨论

本品组方中, 板蓝根浸膏粉具有浓的苦涩味, 对乙酰氨基酚具有强烈的苦味, 葡萄糖酸锌具有显著涩味和金属味; 为提高病人服药的顺应性, 分散片必须要考虑矫味和矫臭, 因此本品的矫味技术是难点。预试验时, 曾经将上述各组分分别粉末包衣掩味, 再压片, 不仅工艺复杂, 而且矫味效果不理想; 后来改用咖啡粉末香精和甜味剂安赛蜜, 填充剂应用具有清凉口感的甘露醇, 直接矫味、矫臭, 不仅简化工艺、降低成本, 而且也取得了较为理想的矫味效果。

本品组方中, 直接选择气味稍浓的咖啡香精作为

矫臭剂, 一方面掩盖主药的其他不适气味, 另一方面也给服用者以咖啡具有苦涩味的暗示, 减轻其对苦涩味的排斥。换句话说, 中药粉末经常具有苦涩味, 用咖啡香精矫臭、矫味, 会收到意想不到的矫味效果。

本品组方中, 对乙酰氨基酚为主要的难溶性成分, 故通过考察对乙酰氨基酚的溶出情况, 以考察处方、工艺的质量, 并且把对乙酰氨基酚的溶出情况作为本品质量评价指标之一, 以进一步确证、优化工艺处方。

有人通过试验研究认为^[6], 采用紫外分光光度法测定复方氨酚葡锌片中对乙酰氨基酚的含量, 用 2 个吸光度值差计算, 不稳定, 准确度不够, 而用高效液相法测定, 更稳定, 更准确, 可以更好地控制其质量。但是从处方工艺筛选角度考虑, 希望所选方法简便、快速、比较准确, 因此, 紫外分光光度法不失为一种简便可行的测定方法; 并且从该篇研究“样品测定结果”来看, 紫外分光光度法测定结果也比较稳定。

依照优化后的处方和工艺制得的复方氨酚葡锌分散片, 崩解快, 分散均匀, 5 min 时, 普通片累积溶出均在 30% 以下, 而本品累积溶出均在 90% 以上, 体现了分散片的优点。

REFERENCES

[1] Ch.P(2005)Vol II (中国药典 2005 版. 二部)[S]. 2005: Appendix I A.
[2] LI M. Several problems lie in the pharmaceutical aspect of dispersed tablets during the period of new drug registration. [J]. China New Drugs J(中国新药杂志), 1999, 8(12): 794-796.
[3] The Drugs Standard of Ministry of Health People's Republic of China. WS₁-(X-150)-97Z. Vol. X (中华人民共和国卫生部

标准.第 10 册) [S]. 1997: X10-98.

- [4] HONG Y R, XI S E. Improvement on the dissolution testing of compound paracetamol and zinc gluconate tablets [J]. Chin Pharm Aff (中国药事), 2001, 15(1): 51-52.
- [5] SHEN L L, WANG X, XING S H, et al. Improvement on the dissolution inspecting of compound paracetamol and zinc

gluconate tablets [J]. China Pharm(中国药业), 2002, 11(11): 35-35.

- [6] WANG B B, JIANG J. Improvement on the acetaminophen determination of compound paracetamol and zinc gluconate tablets [J]. China Pharm(中国药师), 2007, 10(8): 830-831.

收稿日期: 2009-06-03