

款冬花经粉碎分散处理后对小儿肺咳颗粒水分散稳定性的影响[△]

张 红*, 季金苟#, 吴 越, 程原原, 徐 溢, 穆小静(重庆大学化学化工学院制药工程系, 重庆 400030)

中图分类号 R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2265-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.31

摘要 目的:改善款冬花粉的水分散稳定性,提高其成方制剂小儿肺咳颗粒的用药依从性。方法:以吸光度变化率(β)、Zeta 电位为指标,考察在款冬花药材粉碎过程中加入4种不同分散稳定剂(六偏磷酸钠、糊精、聚乙二醇4000、卵磷脂)及其用量后混悬液的水分散稳定性,并对样品进行红外光谱表征;以未加分散稳定剂的原处方颗粒为对照,比较加入分散稳定剂后新处方颗粒的水分散稳定性。结果:4种不同分散稳定剂中以六偏磷酸钠所制样品的 β 最小、Zeta 电位绝对值最大;加入2.5%六偏磷酸钠的款冬花粉末与原款冬花粉末比较, β 减少16.8%,Zeta 电位绝对值增大29.4%,红外光谱未见新峰出现;与对照颗粒比较,新处方颗粒混悬液 β 更小、Zeta 电位绝对值更大($P < 0.01$),后者粒径约为30 μm ,未见大颗粒聚集现象,沉降放置20 s内 β 小于5.0%。结论:在小儿肺咳颗粒制备过程中,使用加入六偏磷酸钠进行分散处理的款冬花粉末,可较好地改善颗粒的水分散稳定性,从而提高制剂的用药依从性。

关键词 小儿肺咳颗粒;款冬花;粉碎;水分散稳定性;六偏磷酸钠;吸光度变化率;Zeta 电位

Effects of *Tussilago farfara* by Grinding Dispersion Treatment on the Dispersion Stability of Xiao'er Feike Granules in Water

ZHANG Hong, JI Jingou, WU Yue, CHENG Yuanyuan, XU Yi, MU Xiaojing (Dept. of Pharmaceutical Engineering, College of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the dispersion stability in water of *Tussilago farfara* powder, and to improve compliance of Xiao'er feike granules. METHODS: The effects of 4 kinds of dispersion stabilizer (sodium hexametaphosphate, dextrin, PEG4000 and lecithin) on dispersion stability of suspension in water were investigated during the grinding of *T. farfara* using rate of absorbance change (β) and Zeta potential as index; IR spectrum of samples were characterized. Using original formulation without dispersion stabilizer as control, the dispersion stability of new formulation granules in water were analyzed comparatively after adding dispersion stabilizer. RESULTS: Among 4 kinds of dispersion stabilizer, β of sample prepared by sodium hexametaphosphate was the lowest, while Zeta potential of it was the highest; compared with original *T. farfara*, β of *T. farfara* grinded with 2.5% sodium hexametaphosphate decreased by 16.8%, and Zeta potential absolute value increased by 29.4%; no new peak was found in IR spectrum. Compared with control granules, granules suspension prepared by new formulation had lower β and higher Zeta potential absolute value ($P < 0.01$); particle size was 30 μm and no large particle aggregation was found; β was less than 5.0% within 20 s sedimentation. CONCLUSIONS: During the preparation of Xiao'er feike granules, the application of sodium hexametaphosphate in the grinding of *T. farfara* powder can improve the dispersion stability of granules in water and the compliance of the preparation.

KEYWORDS Xiao'er feike granules; *Tussilago farfara*; Grinding dispersion; Dispersion stability in water; Sodium hexametaphosphate; Rate of absorbance change; Zeta potential

小儿肺咳颗粒具有健脾益肺、止咳平喘的作用,临床主要用于小儿支气管炎、脾肺不足、痰湿内壅所致咳嗽或痰多稠黄等症^[1]。目前,小儿服用该颗粒时普遍反映有一定的砂砾感,口感不佳,依从性较差。经笔者调查发现,该颗粒由22味中药材组成,其中款冬花等12味药是经粉碎后直接入药。而研究发现,款冬花经粉碎后绝大部分不溶于水,且部分呈绵绒状,在水中分散稳定性较差,粉体易再聚集^[2]。笔者认为此可能是导致小儿肺咳颗粒口感较差的主要原因之一。因此,研究如何处理款冬花以提高小儿肺咳颗粒用药依从性很有必要。

目前关于如何提高中药材粉末在水中分散性的研究文献

[△] 基金项目:重庆市“121”科技支撑示范工程协同管理创新与应用研究课题——垫江县生物医药科技支撑示范工程协同管理创新与应用研究(No. cstc2014zktjccxyyBX0025)

* 硕士。研究方向:中药制剂。电话:023-65102531。E-mail: zh2134@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药物制剂。电话:023-65102531。E-mail: 725_tiger@sina.com

报道不多,多是结合中药制剂新技术,利用固体分散体技术^[3-4]等来达到分散的目的,而对中药颗粒本身在水中的分散稳定性研究较少。一般认为在固体粉碎过程中加入分散稳定剂是提高其水分散稳定性的较好方法^[5-6];另外,传统的水分散稳定性表征方法多采用重力沉降法,其耗时长、人为误差较大、重现性不好。本研究通过在款冬花粉碎过程中添加固体分散稳定剂来改善其粉末的水分散稳定性,并采用浊度光度法、Zeta 电位等对颗粒在水中的分散稳定性进行表征,再将处理后的款冬花粉末用于小儿肺咳颗粒的制备,以期提高小儿肺咳颗粒的口感,进而改善其用药依从性。

1 材料

1.1 仪器

T6新世纪紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司);NanoZS90 Zetasizer激光粒度分析仪(英国Malvern公司);THZ-C恒温振荡箱(江苏太仓市实验设备厂);FW135中草药粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司);YS2-H生物显微镜(日本Nikon公司)。

1.2 药材与试剂

款冬花等药材(天圣制药集团股份有限公司,批号:Z-14102901,经重庆大学王伯初教授鉴定为真品);聚乙二醇(PEG)4000、糊精、六偏磷酸钠(分析纯)、卵磷脂(生物试剂)均来自于成都市科龙化工试剂厂;水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 款冬花粉末的水分散稳定性研究

2.1.1 款冬花混悬液的制备 称取款冬花花蕾60 g,粉碎2次,过200目筛;称取1.00 g过筛后的款冬花粉末置于锥形瓶中,加入100 ml水,振摇20 min,得款冬花混悬液(空白组)。另称取款冬花干燥花蕾4份,每份60 g,分别加入六偏磷酸钠、PEG4000、糊精、卵磷脂各0.60 g(加入量均为款冬花质量的1.0%),共同粉碎2次;同上取样1.00 g制得加入分散稳定剂处理后的款冬花混悬液。

2.1.2 浊度光度法考察混悬液吸光度变化率(β) 款冬花粉末水分散稳定性的测定参考浊度光度法^[7],并进行了适当的改进。

(1)波长选择。将款冬花混悬液静置24 h后,于离心半径6 cm的离心机上离心15 min(转速3 500 r/min);取上清液1 ml置于10 ml量瓶中,加水定容,得款冬花溶出液。用紫外-可见分光光度计在300~800 nm波长范围进行扫描,结果见图1。

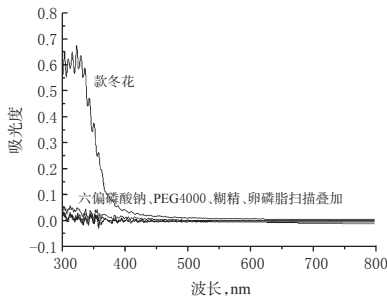


图1 紫外光谱扫描图

Fig 1 UV spectrum scanning graph

从图1可以看出,在300~400 nm波长范围内溶出液有吸收峰,在400~800 nm波长范围内几乎未见吸收峰。

分别称取六偏磷酸钠、PEG4000、糊精以及卵磷脂0.050 g,各自分散于100 ml水中,振摇20 min;用移液管吸取摇匀后的混悬液1 ml置于10 ml量瓶中,加水定容,同上进行扫描。结果显示,在400~800 nm波长范围内均无明显吸收峰,详见图1。由此可见,测定波长选择在400~800 nm范围时,款冬花混悬液吸光度主要源自于颗粒的反射,混悬液中溶出的化学成分和添加的分散稳定剂对混悬液均无背景吸收,可避免干扰。故以下试验选取500 nm波长进行相应的吸光度测定。

(2)吸光度测定及 β 计算。用移液管吸取摇匀的各混悬液1 ml置于10 ml量瓶中,加水定容,摇匀,得稀释后混悬液,立即在500 nm波长处测定吸光度 A_0 ;将剩余的混悬液放置30 min后,用移液管吸取液面下2 cm处混悬液1 ml重复以上操作测得吸光度 A_1 。计算 $\beta = (A_0 - A_1) / A_0 \times 100\%$ 。

2.1.3 Zeta电位测定 用移液管吸取摇匀的各混悬液1 ml置于10 ml量瓶中,加水定容,用激光粒度分析仪测定Zeta电位。

2.1.4 分散稳定剂种类对款冬花混悬液水分散稳定性的影响 分别测定“2.1.1”项下各混悬液的 β 和Zeta电位,结果见表1。

由表1可以看出,空白组的 β 最大,Zeta电位绝对值最小,说明该样品颗粒之间聚集现象较严重,不易分散;与空白组比

表1 各混悬液的 β 和Zeta电位测定结果

Tab 1 Results of β and Zeta potential of each suspension

指标	空白组	添加六偏磷酸钠	添加PEG4000	添加糊精	添加卵磷脂
β , %	67.2	61.4	63.1	66.0	64.0
Zeta电位, mV	-19.4	-23.2	-22.2	-20.3	-22.6

较,加入不同分散稳定剂后,款冬花混悬液水分散稳定性均有所改善,其中加入六偏磷酸钠的款冬花混悬液的 β 最小、Zeta电位绝对值最大,表明该混悬液水分散稳定性最稳定。故以下选用六偏磷酸钠来进一步研究其对款冬花粉末水分散稳定性的影响。

2.1.5 六偏磷酸钠用量对款冬花混悬液 β 及Zeta电位的影响 选择六偏磷酸钠的用量分别为款冬花质量0、0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%和3.5%时,考察其对款冬花混悬液 β 及Zeta电位的影响,结果见图2。

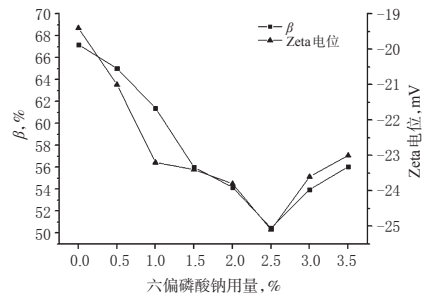


图2 六偏磷酸钠用量对款冬花混悬液 β 及Zeta电位的影响
Fig 2 Effects of different amounts of sodium hexametaphosphate on β and Zeta potential of *T. farfara* suspension

从图2可以看出,随着六偏磷酸钠用量的增加,混悬液的 β 逐渐变小,Zeta电位的绝对值逐渐变大;到用量为2.5%时, β 最小,Zeta电位的绝对值达到最大,相较于未添加六偏磷酸钠的款冬花粉末,该混悬液 β 减小了16.8%,Zeta电位绝对值增大了29.4%;随着六偏磷酸钠的用量继续增大,其 β 又逐渐增大,Zeta电位的绝对值也随之变小。故可认为当六偏磷酸钠用量为2.5%时,对款冬花粉末的水分散稳定性改善作用达到最优。

2.1.6 六偏磷酸钠对款冬花红外光谱的影响 分别取2.5%六偏磷酸钠(样品A)、适量纯款冬花粉末(样品B)、加入2.5%六偏磷酸钠后的款冬花粉末(样品C)进行红外光谱分析,结果见图3。

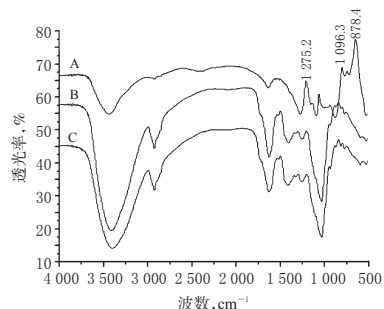


图3 样品的红外光谱图

A. 六偏磷酸钠; B. 款冬花; C. 经2.5%六偏磷酸钠分散处理的款冬花
Fig 3 IR spectrum of samples
A. sodium hexametaphosphate; B. *T. farfara*; C. *T. farfara* grinded with 2.5% sodium hexametaphosphate

从图3B、C可见,款冬花及加入六偏磷酸钠后的款冬花样品的红外图谱几乎完全一致,未见新峰产生,故笔者认为六偏磷酸钠作用于款冬花时,发生的是物理吸附,而未发生化学反

应。另外,从图3A可见,1 275.2 cm^{-1} 为六偏磷酸钠分子的P=O特征峰,1 096.3 cm^{-1} 为P—O特征峰,878.4 cm^{-1} 为P—O—P特征峰,而在图3C中均未见明显的上述六偏磷酸钠特征峰,笔者分析可能是因为上述几个峰正好被款冬花的特征峰所掩盖,另外也有可能由于六偏磷酸钠所占成分的量少,而未检出。

2.2 经2.5%六偏磷酸钠分散处理的款冬花对小儿肺咳颗粒水分散稳定性的影响

2.2.1 小儿肺咳颗粒混悬液的制备 改进后新处方颗粒按照2015年版《中国药典》中小儿肺咳颗粒处方^[1]制备,其中款冬花经过2.5%六偏磷酸钠共同粉碎处理后入药;对照颗粒则直接按照《中国药典》中小儿肺咳颗粒处方制备。取新处方颗粒及对照颗粒各3.00 g分别分散于100 ml水中,振摇20 min,得各自颗粒混悬液。

2.2.2 两种颗粒的水分散稳定性比较 按“2.1.2”项下方法,在波长500 nm下测定两种颗粒混悬液的吸光度,计算 β ;另按“2.1.3”项下方法测定二者的Zeta电位,结果见表2。

表2 两种颗粒的 β 、Zeta电位比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 Comparison of β and Zeta potential between 2 kinds of granules ($\bar{x} \pm s, n=3$)

指标	对照颗粒	新处方颗粒
$\beta, \%$	50.3 \pm 1.1	42.3 \pm 0.4*
Zeta电位, mV	-18.9 \pm 0.7	-22.9 \pm 0.3*

注:与对照颗粒比较,* $P < 0.01$

Note: vs. control granules,* $P < 0.01$

由表2可以看出,新处方颗粒的 β 明显小于对照颗粒,且其Zeta电位绝对值也明显较大,可见通过对款冬花粉进行分散处理,能显著改善小儿肺咳颗粒的水分散稳定性。经两独立样本之间的 t 检验,对照颗粒与新处方颗粒的 β 及Zeta电位差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2.3 两种颗粒的显微镜观察 取两种颗粒混悬液适量,光学显微镜下观察、拍照,结果见图4。

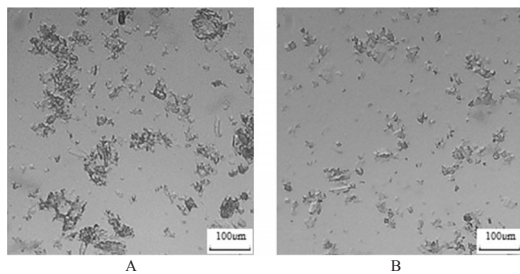


图4 两种颗粒混悬液的显微镜图($\times 40$)

A. 对照颗粒; B. 新处方颗粒

Fig 4 Microscopic images of 2 kinds of granules suspension ($\times 40$)

A. control granules; B. granules prepared by new formulation

从图4可以明显看出,新处方颗粒混悬液中颗粒较小且分散,粒径为30 μm 左右,且未见明显的大颗粒聚集现象。

2.2.4 沉降时间对小儿肺咳颗粒水分散稳定性的影响 取两种颗粒混悬液1 ml置于10 ml量瓶中,加水定容,摇匀,得稀释后的颗粒混悬液。立即在500 nm波长处测其吸光度(A_0),在30 s内间隔5 s测定一次吸光度(A_1),计算 β ,以沉降时间对 β 作图,见图5。

由图5可以看出,相同时间内,新处方颗粒混悬液 β 明显小于对照颗粒,且随着时间的延长,二者之间的差值愈大;进一步还可看出,在20 s内新处方颗粒混悬液 β 小于5%,表明该颗

粒混悬液在摇匀后的20 s内水分散稳定性较好,若在此期间服用,其用药依从性会得到较大提高。

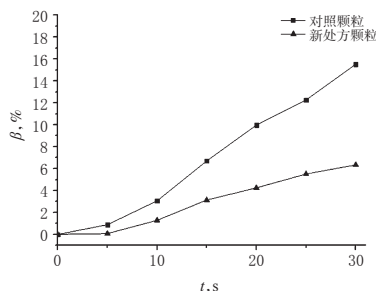


图5 两种颗粒混悬液的沉降时间- β 曲线

Fig 5 Sedimentation time- β curves of 2 kinds of granules suspension

3 讨论

目前,六偏磷酸钠虽未收入2015年版的《中国药典》中,但其在医药行业中使用的文献报道逐渐增加,如毛萤等^[8]用六偏磷酸钠处理骨靶向纳米羟基磷灰石以增加其稳定性;Peng HS等^[9]用六偏磷酸钠处理伏立康唑/聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒,以减小纳米粒粒径和突释作用;Ren L等^[10]将六偏磷酸钠与载药淀粉纳米粒交联,以改善纳米粒分散稳定性。而六偏磷酸钠作为添加剂在食品行业已有大量应用^[11-12],其用量在国家标准《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》(GB2760-2014)^[13]中规定:“六偏磷酸钠在乳及乳制品及饮料类中,最大使用量均为5 g/kg”。本研究制备的小儿肺咳颗粒,六偏磷酸钠用量约为0.5 g/kg,远远低于5 g/kg的标准。因此,本研究选用六偏磷酸钠作为分散稳定助剂处理款冬花,并应用于小儿肺咳颗粒处方,在理论上认为是安全可行的。

六偏磷酸钠作用于款冬花粉后可对其混悬液水分散稳定性产生显著影响,这可能是因为六偏磷酸钠主要靠物理吸附于款冬花颗粒表面,随着六偏磷酸钠用量的增加,其吸附量也逐渐增加,六偏磷酸钠含有丰富的带负电的偏磷酸根离子,因而使款冬花混悬液的Zeta电位绝对值增大,颗粒之间不易团聚^[14-15],因而水分散稳定性增加;加之六偏磷酸钠是一种大分子的无机盐,当其吸附量达到一定值后,六偏磷酸钠分子的空间位阻效应会发挥主要作用,可阻碍款冬花对其进一步吸附,这时再增加六偏磷酸钠的用量,溶液中的钠离子或其他正离子可能会与六偏磷酸钠中的负离子相结合,使其Zeta电位的绝对值变小,从而使颗粒易聚集,分散性能相对变差^[16],所以六偏磷酸钠的用量也不宜过大。

在款冬花粉粉碎过程中加入2.5%六偏磷酸钠,浊度光度法测定结果表明其混悬液相对于未经六偏磷酸钠处理的款冬花粉, β 减少了16.8%, Zeta电位绝对值增大29.4%,表明六偏磷酸钠是一种性能优良的款冬花分散稳定助剂。通过对对照颗粒与新处方颗粒进行比较,可明显看出新处方颗粒的水分散稳定性较好,且其混悬液中难溶微粒粒径较小且均匀;沉降时间为20 s时,新处方颗粒的混悬液 β 小于5.0%,总体稳定。故在款冬花粉粉碎过程中加入2.5%六偏磷酸钠后再用于小儿肺咳颗粒的制备,可较好地改善颗粒在水中的分散状态,使其用药依从性得到提高。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社,2015:536.
- [2] 江荣高,王立青,林中翔. 粉碎助剂在中药粉碎中的应用

百部新碱口腔崩解片的制备^Δ

吴旖^{1,2*}, 谢敏^{1,2}(1.中山火炬职业技术学院, 广东中山 528436; 2.国家中药现代化工程技术研究中心中山健康产品分中心, 广东中山 528436)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2268-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.32

摘要 目的:制备百部新碱口腔崩解片,优化其处方和制备工艺。方法:采用粉末直接压片法制备百部新碱口腔崩解片,以物料休止角、崩解时限、口感评价为指标,单因素试验筛选填充剂、崩解剂、助流剂、矫味剂;以崩解时限为指标,以填充剂微晶纤维素(MCC)+甘露醇、崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、助流剂微粉硅胶、矫味剂阿斯帕坦+甜菊素用量占片质量百分比为考察因素,设计L₉(3⁴)正交试验,优化处方并进行验证试验。结果:优化处方为MCC+甘露醇(1:1)50%、PVPP 20%、微粉硅胶2%、阿斯帕坦+甜菊素(10:1)7%,所制3批百部新碱口腔崩解片表面光滑,口感良好,崩解时限为(22.6±2.1)s,片重差异、硬度、含量均在规定范围内(RSD≤0.97%,n=3)。结论:筛选的百部新碱口腔崩解片处方及工艺合理,各质量指标均符合口腔崩解片的要求。

关键词 百部新碱;口腔崩解片;处方优化;制备;正交试验;崩解时限

Preparation of Stemoninine Orally Disintegrating Tablets

WU Yi^{1,2}, XIE Min^{1,2}(1.Zhongshan Torch Polytechnic, Guangdong Zhongshan 528436, China; 2.Zhongshan Health Products Center, National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Zhongshan 528436, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Stemoninine orally disintegrating tablets, and to optimize its formulation and preparation technology. METHODS: Direct powder compression method was used to prepare Stemoninine orally disintegrating tablets. Using material angle of repose, disintegration time and taste evaluation as index, single factor test was used to screen several factors as bulking agent, disintegrating agent, glidant and flavoring agent; using disintegration time as index, L₉(3⁴) orthogonal test was used to optimize the formulation with ratio of MCC+mannitol, PVPP, silica powder and aspartame+stevia as factors. Validation test was also conducted. RESULTS: Optimized formulation was that MCC+mannitol (1:1) was 50%, PVPP was 20%, silica powder was 2% and aspartame+stevia (10:1) was 7%. 3 batches of prepared Stemoninine orally disintegrating tablets were smooth in surface and good in taste; their disintegrating time was (22.6±2.1) s, and weight variation, hardness, contents were within the specified range (all RSD≤0.97%, n=3). CONCLUSIONS: The formulation and technology of Stemoninine orally disintegrating tablets are reasonable, and the quality indexes are all in line with the requirements of orally disintegrating tablets.

KEYWORDS Stemoninine; Orally disintegrating tablets; Formulation optimization; Preparation; Orthogonal test; Disintegration time

- [J].中国医药科学,2013,3(1):55.
- [3] 陈周全,张宁.固体分散体技术在中药制剂中的应用概况[J].中国药房,2012,23(15):1 427.
- [4] 任红暖,王晓丽,陈肖如,等.白藜芦醇-泊洛沙姆188固体分散体的制备及其性能研究[J].中国药房,2015,26(25):3 554.
- [5] Wang YM, Forsberg E. Enhancement of energy efficiency for mechanical production of fine and ultra-fine particles in comminution[J]. *Chemphyschem A European Journal of Chemical Physics & Physical Chemistry*, 2007, 12(3):919.
- [6] 崔福德.药剂学[M].北京:人民卫生出版社,2007:259.
- [7] 金斌.钛白粉水分散性测定方法的改进[J].现代涂料与涂装,2006,9(3):49.
- [8] 毛萱,吴佩珠,汤顺清,等.用于骨靶向治疗的纳米羟基磷灰石溶胶的稳定性研究[J].中国临床康复,2004,23(8):4 708.
- [9] Peng HS, Liu XJ, Lv GX, et al. Voriconazole into PLGA nanoparticles: improving agglomeration and antifungal efficacy[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 352(1/2):29.
- [10] Ren L, Jiang M, Wang L, et al. A method for improving dispersion of starch nanocrystals in water through cross-linking modification with sodium hexametaphosphate[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 87(2):1 874.
- [11] Bo W, Adhikari B, Barrow CJ. Optimisation of the microencapsulation of tuna oil in gelatin-sodium hexametaphosphate using complex coacervation[J]. *Food Chemistry*, 2014, 158(5):358.
- [12] 张海燕,刘志勇,陈良,等.螯合剂六偏磷酸钠提取甜菜果胶工艺优化[J].中国食品添加剂,2015(1):107.
- [13] 国家卫生和计划生育委员会. GB2760-2014 食品安全国家标准:食品添加剂使用标准[S]. 2014-12-31.
- [14] 彭昌盛,张倩,徐兴勇,等.团聚-分散行为对悬浮液Zeta电位的影响[J].中国海洋大学学报,2010,40(10):121.
- [15] 左倩.微细粒赤铁矿分散行为及机理研究[D].武汉:武汉科技大学,2012.
- [16] 张智涛,刘强,柳清菊.钛白粉表面处理前的水分散性研究[J].材料导报,2013,27(21):23.

Δ 基金项目:中山市科技计划项目(No.2015B2306)

*副主任药师,硕士。研究方向:药物制剂。电话:0760-88291713。

E-mail:524169050@qq.com

(收稿日期:2015-09-14 修回日期:2015-12-04)

(编辑:刘 萍)