

# 均匀设计试验筛选阿替洛尔分散片的处方

董晓晨\*,赵文明<sup>†</sup>(辽宁医学院,辽宁锦州 121001)

中图分类号 R972.4;R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3906-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.24

**摘要** 目的:筛选阿替洛尔分散片处方。方法:制备阿替洛尔分散片并考察其质量,以微晶纤维素(MCC)、羧甲基纤维素钠(CMS-Na)、硬脂酸镁的用量和乙醇的质量浓度为考察因素,以阿替洛尔分散片30 min的体外累积溶出度为指标,采用均匀设计试验筛选处方,验证处方并比较市售普通片和自制分散片45 min内的体外累积溶出度。结果:成功制备了阿替洛尔分散片,质量符合分散片的要求。最佳分散片处方为45.0% MCC、7.0% CMS-Na、1.00%硬脂酸镁、40%乙醇溶液,验证试验结果表明处方设计合理。以最优处方制备的阿替洛尔分散片在30 min的体外累积溶出度为91.78%,分散片的体外累积溶出度 $[(93.4 \pm 0.9)\%]$ 高于市售普通片 $[(89.0 \pm 1.2)\%]$ 。结论:研制的阿替洛尔分散片处方合理、工艺简单可行。

**关键词** 均匀设计试验;阿替洛尔;分散片;处方筛选

## Formulation Screening of Atenolol Dispersible Tablets by Uniform Design Experiment

DONG Xiao-chen, ZHAO Wen-ming (Liaoning Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To screen the formulation of Atenolol dispersible tablets. METHODS: Atenolol dispersible tablets were prepared and investigated in quality. The formulation of the tablet was screened by uniform design with 30 min accumulative dissolution rate as index using the amount of MCC, CMS-Na and magnesium stearate and the concentration of ethanol as factors. The formulation was validated and accumulative concentration of the tablet within 45 min were compared between commercial tablet and self-made tablet. RESULTS: Atenolol dispersible tablets were prepared successfully, and the quality of the tablets was in line with the requirements. The optimal formulation was as follows: 45.0% MCC, 7.0% CMS-Na, 1.00% magnesium stearate and 40% ethanol. Results of validation test showed that the formulation design was rational. Accumulative dissolution rate of optimized Atenolol dispersed tablets was 91.78% within 30 min *in vitro*. Accumulative dissolution rate of the dispersible tablet  $[(93.4 \pm 0.9)\%]$  was faster than the conventional tablet  $[(89.0 \pm 1.2)\%]$ . CONCLUSIONS: The prepared Atenolol dispersible tablet is reasonable in formulation and feasible in technology.

**KEY WORDS** Uniform design experiment; Atenolol; Dispersible tablets; Formulation screening

分散片又称水分散片,是指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂<sup>[1]</sup>。这一剂型具有吸收快、生物利用度高、不良反应少、制备工艺简单等性能,且可直接吞服、咀嚼或投入水中分散后服用,特别适用于儿童、老年人及吞服困难的患者,因此得到广泛关注。

阿替洛尔(Atenolol)是 $\beta_1$ 受体阻滞药,通过减慢心率、降低心输出量而发挥降血压作用,能有效降低心脏收缩期和舒张期的血压<sup>[2]</sup>,主要用于治疗高血压、心绞痛及心律失常、青光眼的眼压控制等。阿替洛尔疗效准确、临床应用广泛,但为难溶性药物、生物利用度低<sup>[3]</sup>,故影响其疗效。目前国内仅有普通片上市。为提高阿替洛尔的溶出度和生物利用度,笔者将阿替洛尔与适宜的辅料制备成分散片,并采用均匀设计试验,以溶出度为指标,考察了填充剂、崩解剂、润滑剂、黏合剂的用量,对阿替洛尔分散片进行处方筛选。

## 1 材料

### 1.1 仪器

\* 硕士研究生。研究方向:固体制剂。E-mail: dongxiaochendxc@163.com

<sup>†</sup> 通信作者:教授。研究方向:固体制剂。电话:0416-4673439。E-mail: zhaowenming1957@163.com

L-2000Elite型高效液相色谱仪(日立高新技术集团,配二极管阵列检测器);UV-2550岛津紫外分光光度计(日本Shimadzu公司);RC-6溶出度测试仪(天津市新天光分析仪器技术有限公司);BJ-2A智能崩解仪(天津创兴电子设备制造有限公司);TDP-1.5型单冲压片机(上海旺群制药机械有限公司);硬度仪(上海黄海药检仪器);FA1004N电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

阿替洛尔对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100117-200504,纯度:99.8%);阿替洛尔片(江苏方强制药厂有限责任公司,批号:20120516,规格:25 mg/片);阿替洛尔原料药(武汉大华伟业医药化工有限公司,批号:20120620,纯度:99.0%);阿替洛尔分散片样品(自制,批号:130512、130513、130514,规格:25 mg/片);微晶纤维素(MCC)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、预胶化淀粉、硬脂酸镁均来自安徽山河药用辅料股份有限公司,无水乙醇为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 制备工艺

将原料过200目筛,辅料过100目筛,按处方筛选中各处方配比量称取原、辅料。将阿替洛尔与MCC、预胶化淀粉、

CMS-Na(内加部分)混合均匀,以50%乙醇溶液为黏合剂制软材,过24目筛制湿粒,烘干,整粒。加入CMS-Na(外加部分)、硬脂酸镁,混合均匀,压片。

## 2.2 填充剂的筛选

根据分散片常规处方工艺,采用MCC和预胶化淀粉作为分散片的填充剂,其余组分投料量不变,片剂硬度控制在4~5 kg,崩解剂加入方法为内加法。以分散片外观光洁度和30 min体外累积溶出度为指标进行考察,分别考察MCC、预胶化淀粉两者分别单独使用及以质量比为1:1、1:2、2:1混合作为填充剂时对片剂质量的影响。填充剂种类筛选试验结果见表1。

表1 填充剂筛选结果

Tab 1 Results of filler selection

原辅料组成	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5
阿替洛尔	25 g	25 g	25 g	25 g	25 g
MCC	300 g	-	150 g	100 g	200 g
预胶化淀粉	-	300 g	150 g	200 g	100 g
50%乙醇	适量	适量	适量	适量	适量
CMS-Na	21.5 g	21.5 g	21.5 g	21.5 g	21.5 g
硬脂酸镁	3.5 g	3.5 g	3.5 g	3.5 g	3.5 g
外观光洁度	优	差	优	良	优
溶出度,%	86.35	82.17	90.50	85.88	88.22

表1结果表明,将MCC和预胶化淀粉两种填充剂混合使用,制得的片剂表面光洁,溶出度较二者单独使用时高。由于MCC具有多孔性,会吸附主药,导致溶出度偏低,并且具有吸水性,能迅速吸水,因此与预胶化淀粉混合使用能使片剂迅速崩解<sup>[4]</sup>。故选用以MCC和预胶化淀粉质量比为1:1作为填充剂。

## 2.3 崩解剂的筛选

在处方3的基础上,以MCC和预胶化淀粉为填充剂,控制片剂硬度在4~5 kg,崩解剂加入方法为内加法。以分散片外观光洁度和崩解时限为指标进行考察,对CMS-Na、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、干淀粉3种崩解剂进行筛选,筛选结果见表2。

表2 崩解剂筛选结果

Tab 2 Results of disintegrating agent selection

原辅料组成	处方3	处方6	处方7
阿替洛尔	25 g	25 g	25 g
MCC	150 g	150 g	150 g
预胶化淀粉	150 g	150 g	150 g
50%乙醇	适量	适量	适量
CMS-Na	21.5 g		
L-HPC		21.5 g	
干淀粉			21.5 g
硬脂酸镁	3.5 g	3.5 g	3.5 g
外观光洁度	优	差	良
崩解时限,min	2.1	2.6	3.2

表2结果表明,片剂外观以CMS-Na制得片剂最优;3种崩解剂制得片剂崩解时限顺序为CMS-Na<L-HPC<干淀粉,故选用CMS-Na为崩解剂。

## 2.4 崩解剂加入方法的选择

在处方3的基础上,崩解剂加入方法分别采用内加法、外加法、内外加法,其余组分投料量不变,分别压片。对所得分散片以外观光洁度、硬度、崩解时限、30 min体外累积溶出度为指标进行考察,结果见表3。

表3 不同崩解剂加入方法对分散片质量的影响

Tab 3 Effects of different adding methods with disintegrating agent on dispersible tablets

崩解剂加入方法	外观光洁度	硬度,kg	崩解时限,min	溶出度,%
内加法	优	4~5	2.1	90.50
外加法	良	4~9	2.9	92.85
内加:外加(2:1)	优	4~5	2.2	92.72

表3结果表明,外加法溶出效果最好,但外观不佳,细粉较多,并且片子硬度不易控制;内加法崩解最快,但溶出较慢;内外加法既有利于片剂的崩解,也有利于片剂的溶出,故崩解剂加入方法选择内外加法。

## 2.5 黏合剂的筛选

由于阿替洛尔与聚乙烯吡咯烷酮有配伍反应<sup>[5]</sup>,并且遇水黏性较大,故拟选用纯水、50%乙醇、3%淀粉浆为黏合剂,在确定的填充剂种类、崩解剂种类及其加入方法的基础上,按“2.1”项下方法制备,观察所得颗粒形态并以分散片外观光洁度、硬度、崩解时限为指标对黏合剂进行筛选,结果见表4。

表4 黏合剂筛选结果

Tab 4 Results of adhesive selection

原辅料组成	处方8	处方9	处方10
阿替洛尔	25 g	25 g	25 g
MCC	150 g	150 g	150 g
预胶化淀粉	150 g	150 g	150 g
纯水	适量		
50%乙醇		适量	
3%淀粉浆			适量
CMS-Na(内)	14.3 g	14.3 g	14.3 g
CMS-Na(外)	7.2 g	7.2 g	7.2 g
硬脂酸镁	3.5 g	3.5 g	3.5 g
颗粒形态	颗粒较硬	颗粒大小合适	太黏,不成粒
外观光洁度	差	优	
硬度,kg	2~3	4~5	
崩解时限,min	3.7	2.0	

表4结果表明,用50%乙醇作黏合剂制得颗粒大小均匀,片剂外观最佳,硬度容易控制并且崩解时限合适,故选用50%乙醇作为黏合剂。

## 2.6 分散片处方优化

由以上单因素试验结果可知,对阿替洛尔分散片制备工艺影响较大的因素为填充剂中MCC的用量、崩解剂CMS-Na的用量、乙醇的质量分数。通过相关文献<sup>[6-7]</sup>可知,近几年来大多采用微粉硅胶作润滑剂,但微粉硅胶与阿替洛尔有配伍反应<sup>[5]</sup>,故选用硬脂酸镁作润滑剂。压片时,硬脂酸镁的用量可直接影响片剂的弹性形变<sup>[8]</sup>,因此,硬脂酸镁的用量对阿替洛尔分散片制备工艺影响较大。

2.6.1 均匀设计优化处方。4个考察因素及其基本范围<sup>[4,8]</sup>分别为:MCC用量(A)25%~45%;CMS-Na用量(B)4%~7%;硬脂酸镁用量(C)0.46%~1.06%;乙醇的质量分数(D)10%~60%。用预胶化淀粉调节片重。

选择U<sub>11</sub>(11<sup>10</sup>)表<sup>[9]</sup>中1,2,5,7列,并以30 min的体外累积溶出度为指标对各因素进行筛选,结果见表5(括号内为水平编号)。

2.6.2 计算结果。利用均匀设计软件,通过逐步回归法得回归方程:溶出度(y)=43.80+1.873×B+6.35×10<sup>-3</sup>×AB+1.063×

表5 均匀设计试验方案与结果(n=6)

Tab 5 Uniform design experiment program and result (n=6)

处方号	A, %	B, %	C, %	D, %	溶出度, %
1	25.0(1)	4.3(2)	0.70(5)	40(7)	86.92
2	27.0(2)	4.9(4)	1.00(10)	20(3)	92.27
3	29.0(3)	5.5(6)	0.64(4)	55(10)	89.09
4	31.0(4)	6.1(8)	0.94(9)	35(6)	92.55
5	33.0(5)	6.7(10)	0.58(3)	15(2)	88.65
6	35.0(6)	4.0(1)	0.88(8)	50(9)	89.55
7	37.0(7)	4.6(3)	0.52(2)	30(5)	88.01
8	39.0(8)	5.2(5)	0.82(7)	10(1)	92.54
9	41.0(9)	5.8(7)	0.46(1)	45(8)	88.84
10	43.0(10)	6.4(9)	0.76(6)	25(4)	92.49
11	45.0(11)	7.0(11)	1.06(11)	60(11)	95.01

$10^{-2} \times AC - 9.317 \times 10^{-3} \times B^2 (r=0.9957)$ ; 检验值  $F=172.7, F > F(0.05, 4, 6)=4.534$ ,  $F$  验证通过 ( $\alpha=0.05$ )。

2.6.3 优选处方的选定。均匀设计计算结果表明,各因素影响溶出度的主次顺序为:A和B的交互作用>B>A和C的交互作用,D因素和溶出度关系不大。经均匀设计软件自动优化可知,当取A 45.0%、B 7.0%、C 1.00%时可使y值最大,溶出度最大。综合考虑制粒过程中黏合剂随乙醇质量分数增加,颗粒细粉随之增加,黏性降低,故D取40%。最终确定优选处方为A<sub>11</sub>B<sub>11</sub>C<sub>10</sub>D<sub>7</sub>,即A 45.0%、B 7.0%、C 1.00%、D 40%。

### 2.7 验证试验

按最优处方制备3批阿替洛尔分散片,检查质量,验证处方的合理性。

2.7.1 分散均匀度。依据2010年版《中国药典》(二部)相关要求,取供试品6片,置于250 ml烧杯中,加15~25℃的水100 ml,振摇3 min,应全部崩解并通过二号筛,结果详见表6。

表6 3批阿替洛尔分散片验证试验结果

Tab 6 Results of validation test of 3 batches of Atenolol dispersible tablets

检查项目	130512批	130513批	130514批
外观光洁度	优	优	优
分散均匀度	合格	合格	合格
硬度, kg	4.3	4.6	4.5
透光率方程斜率k	0.073	0.071	0.076
含量均匀度	符合规定	符合规定	符合规定
溶出度, %	92.17	91.75	91.43
占标示量百分含量, %	100.05	99.41	99.18

2.7.2 混悬液稳定性<sup>[10]</sup>。取3批阿替洛尔分散片各1片,分别加入(20±1)℃水50 ml,充分搅拌,立即于700 nm波长处测其透光率,并记录0、5、10、15、20、25、30 min时的透光率(T<sub>0</sub>和T<sub>t</sub>)。各批次样品分别测定6次,取算数平均值后计算(T<sub>t</sub>-T<sub>0</sub>)/T<sub>0</sub>,以(T<sub>t</sub>-T<sub>0</sub>)/T<sub>0</sub>对时间作图,经线性回归,计算斜率k。k值越小,表明混悬液沉降越慢,越稳定。结果详见表6。

表6结果表明,该制备工艺条件下制成的阿替洛尔分散片均符合2010年版《中国药典》中片剂的相关规定,该处方合理,制备工艺稳定可行。

### 2.8 溶出度

2.8.1 方法学考察。标准曲线的绘制:精密称取阿替洛尔对照品0.025 g,置于500 ml量瓶中,用盐酸溶液(9→1 000)溶解

并稀释至刻度,精密移取上述溶液10、15、20、25、30、35、40 ml至100 ml量瓶中,用盐酸溶液定容,摇匀;在224 nm波长处测得吸光度,以质量浓度(c)对吸光度(A)进行线性回归;得标准曲线方程 $A=0.0357c+0.0093 (r=0.9999)$ ,表明阿替洛尔线性范围为5~20 μg/ml。精密度试验RSD=0.87% (n=6),符合精密度试验要求。平均回收率为99.8%,RSD=1.08% (n=3)。

2.8.2 与普通片剂溶出度比较。取样品(批号:130512)和市售普通片各6片,溶出度试验采用桨法<sup>[1]</sup>,以盐酸溶液(9→1 000) 1 000 ml为溶出介质,转速50 r/min,依法操作,分别于5、10、15、20、30、45 min时取溶液测定并计算其体外累积溶出度。分散片样品及普通片的溶出度见表7,溶出曲线见图1。

表7 2种片剂的体外累积溶出度比较(% ,  $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 7 Comparison of accumulative dissolution rate between 2 kinds of tablets (% ,  $\bar{x} \pm s, n=6$ )

剂型	时间, min					
	5	10	15	20	30	45
普通片	13.5±1.5	32.1±1.7	47.7±1.9	60.2±3.3	77.7±3.4	89.0±1.2
分散片	44.3±2.7	77.2±4.5	90.3±1.2	91.3±0.9	92.3±0.9	93.4±0.9

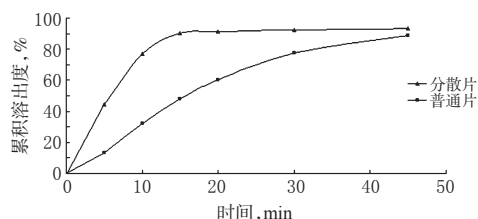


图1 两种片剂的溶出曲线

Fig 1 Dissolution curves of 2 kinds of tablets

由图1可知,分散片溶出速率明显高于普通片,达到溶出平台期时间较短,最终溶出度高。对两种剂型参数进行方差分析,结果差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。分析表明,分散片的溶出速率比普通片快,且各参数间差异具有显著性。

### 3 讨论

本处方中阿替洛尔的用量是依据2010年版《中国药典》(二部)中阿替洛尔标准制订的。

在填充剂筛选试验中,由于MCC在片剂中的用量通常为15%~45%,并且阿替洛尔用量较小,所以笔者考虑用部分预胶化淀粉代替MCC作为填充剂。此外,MCC除可作为填充剂以外,亦有崩解剂作用<sup>[11-12]</sup>,并与CMS-Na相容性较好。通过对崩解剂加入方法的进一步研究,使分散片的崩解性能和溶出速率大大提高。试验表明,黏合剂乙醇对分散片的溶出度影响不大。

分散均匀度要求片剂3 min内完全崩解并通过二号筛,且主药溶出度与颗粒大小成反比,故选择24目筛制粒。片剂的硬度会对片剂的崩解、主药的溶出度、片剂的生产、运输和贮存带来直接影响。经综合考虑,本试验分散片硬度采用4~5 kg。试验证明,制得的阿替洛尔分散片崩解时限短、溶出速率快、制备工艺简单可行。因此,阿替洛尔分散片的研制具有良好的应用前景。

### 参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 I A、附录 74.

# 压力指示剂的制备及质量控制

刘立婷\*, 赵电红, 陈燕铭, 米海波, 董战伟, 郑利光(北京大学口腔医学院药剂科, 北京 100081)

中图分类号 R944.2\*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3909-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.25

**摘要** 目的:制备显示义齿组织面压通点的新型压力指示剂并建立其质量控制方法。方法:以羊毛脂、白凡士林等为辅料制备新型压力指示剂,并考察其性状、涂展性、不易黏附黏膜程度。测定锥入度,采用干燥失重法测定其中的水分含量;进行耐热、耐寒、离心、长期试验等稳定性考察。结果:制备的新型压力指示剂为淡黄色、非透明、质地均匀的半固体制剂,具有良好的颜色遮盖度,涂展性好,不易黏附口腔黏膜且容易去除,锥入度平均值为173.50单位(RSD=2.22%, $n=6$ )。水分回收率试验平均回收率为100.28%(RSD=0.608%, $n=5$ )。样品平均水分含量为45.42%(RSD=0.337%, $n=5$ );耐热和耐寒试验未见油水分离;离心试验未见分层;长期试验未见酸败、异臭、变硬、油水分离、分层现象发生;其含量亦无变化。结论:新型压力指示剂具有良好的性能,制备工艺简单,稳定性良好,质量可控。

**关键词** 压力指示剂;质量控制;稳定性;干燥失重法

## Preparation and Quality Control of Pressure Indicator

LIU Li-ting, ZHAO Dian-hong, CHEN Yan-ming, MI Hai-bo, DONG Zhan-wei, ZHENG Li-guang (Dept. of Pharmacy, School and Hospital of Stomatology, Peking University, Beijing 100081, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare new type pressure indicator for showing denture tissue surface tenderness and to establish the method for its quality control. METHODS: Lanolin and petrolatum were used as the main adjuvant material to prepare new pressure indicator. The property, spreadable property and the degree of difficulty to adhere to mucous membrane of the indicator were investigated. Cone penetration was determined, and the moisture determination study was conducted by weightlessness method. The stabilities of heat-resistant, cold-resistant, centrifugation and long-term tests were evaluated. RESULTS: The prepared new pressure indicator was yellowish, non-transparent and homogeneous semi-solid preparation, with good color cover coverage and viscosity. The prepared indicator was not easy to adhere to oral mucosa and could be removed easily. The cone penetration was 173.50 units in average (RSD=2.22%,  $n=6$ ). The average recovery test of moisture was 100.28% (RSD=0.608%,  $n=5$ ). Average moisture capacity of the optimized pressure indicator was 45.42% (RSD=0.337%,  $n=5$ ). No water-oil separation was found in heat-resistant test and cold-resistant test; no layering occurred in centrifugal test; rancidity, foreign odor, brinelling, water-oil separation and layering were not observed in long-term test; the content of pressure indicator had no difference. CONCLUSIONS: The new pressure indicator has good performance. The preparation process is simple. The property of optimized pressure indicator is stable and controllable in quality.

**KEY WORDS** Pressure indicator; Quality control; Stability; Weightlessness method

- 
- [2] Kmap O, Sieswedra GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(3):344.
- [3] 胡国钧.阿替洛尔的药理[J].*新药与临床*, 1989, 8(3):176.
- [4] 罗明生, 高天惠.药剂辅料大全[M].成都:四川科学技术出版社, 2003:742-744.
- [5] 梁荣财, 范本杰, 孙考祥.阿替洛尔与片剂辅料相容性的热分析考察[J].*中国药业*, 2009, 18(10):19.
- [6] 姚梦竹, 洪怡.分散片研究进展[J].*数理医药学杂志*, 2012, 25(6):717.
- [7] 唐建涛, 黄占周, 张志刚.分散片研究进展[J].*临床合理用药*, 2011, 4(12A):180.
- [8] 郭仁庭, 覃忠富, 傅长明.硬脂酸镁的性质、应用及市场前景综述[J].*企业科技与发展*, 2011(7):15.
- [9] 张春华, 严云良.医药数理统计学[M].北京:科技出版社, 2001:270-271.
- [10] 韩丽梅, 王卓, 邓英杰.用透光率评价分散片混悬性的方法[J].*药物分析杂志*, 1996, 16(6):396.
- [11] 姚敦武, 何清林, 肖德华.加替沙星分散片处方及制备工艺研究[J].*中国药房*, 2006, 17(9):659.
- [12] 彭礼明.分散片处方、工艺特点及其进展[J].*药品评价*, 2005, 2(3):230.

\* 主管药师, 硕士。研究方向:药物新剂型、临床药学。电话:010-82195294。E-mail:cat830506@gmail.com

(收稿日期:2013-07-05 修回日期:2013-08-05)