

· 中药工业 ·

金石利咽口崩片的制备及药效学研究[△]

张欣荣¹, 邱仁杰², 李越², 许蕊蕊², 齐梵琨³, 王秀丽^{2*}

(1. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011; 2. 北京中医药大学, 北京 102488;
3. 南方医科大学, 广东 佛山 528300)

[摘要] 目的: 优化金石利咽口崩片处方和制备工艺, 并考察其对急性咽炎的药效。方法: 以片剂外观、硬度、脆碎度、口感和崩解时间为指标优化处方和制备工艺; 采用超高效液相色谱法(UPLC)对有效成分绿原酸进行含量测定; 以氨水咽部喷雾方法建立急性咽炎动物模型, 比较金石利咽口崩片及原制剂金石利咽颗粒的药效。结果: 优化处方为羧甲基淀粉钠55%、微粉硅胶9%、滑石粉0.5%、硬脂酸镁0.5%。以此处方制备金石利咽口崩片的硬度为4~6 kg, 崩解时间为56 s, 脆碎度在4.8%左右; 片剂中绿原酸含量为0.033%。大鼠日常表现、血常规和炎症介质PGE₂含量结果均表明, 金石利咽口崩片治疗急性咽炎效果优于阳性药草珊瑚含片。结论: 该口崩片处方工艺可行、操作简便, 含量测定方法灵敏度高、重复性好, 对急性咽炎有效, 与金石利咽颗粒剂药效相当, 将金石利咽颗粒剂改变剂型为金石利咽口崩片合理、可行。

[关键词] 金石利咽; 口崩片; 制备工艺; 急性咽炎

Study on Preparation and Efficacy of Jin Shi Li Yan Orally Disintegrating Tablets

ZHANG Xin-rong, QIU Ren-jie, LI Yue, XU Rui-rui, QI Fan-kun, WANG Xiu-li*

(1. Traditional Chinese medicine Hospital of Hebei Provincial, Shijiazhuang 050011, China;
2. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102488, China;
3. Southern Medical University, Foshan 528300, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the formulation and preparation process of Jin Shi Li Yan orally disintegrating tablets, and investigate its efficacy in treating acute pharyngitis. **Methods:** The prescription and preparation process were optimized with the appearance of tablets, hardness, fragility, taste and disintegration time. The content of chlorogenic acid was determined by UPLC, and the acute pharyngitis model of Wistar rats was established by the method of ammonia water pharynx spray to compare the efficacy of Jin Shi Li Yan orally disintegrating tablet and the original preparation Jin Shi Li Yan granule. **Results:** The optimized prescription was sodium carboxymethyl starch (55%), silicon dioxide (9%), talcum powder(0.5%) and magnesium stearate(0.5%). While Jin Shi Li Yan orally disintegrating tablets were prepared by using this prescription and process. The hardness was 4-6 kg, the disintegration time was 56 s and the friability was about 4.8%. The content of chlorogenic acid in the tablets was 0.033%. The results of daily performance, blood routine test and PGE₂ content in rats showed that the effect of Jin Shi Li Yan orally disintegrating tablets on acute pharyngitis was better than that of positive herb. **Conclusion:** The prescription technology of orally disintegrating tablet is feasible and easy to operate, and the content determination method has high sensitivity and good reproducibility. Pharmacodynamic studies have proved it is effective for acute pharyngitis. That provided the basis for transforming Chinese patent medicines-Jin Shi Li Yan granules into orally disintegrating tablets.

[Keywords] Jin Shi Li Yan; orally disintegrating tablets; preparation process; acute pharyngitis

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20180521004

金石利咽颗粒是河北省中医院院内制剂, 临
上主要用于治疗慢性咽炎, 每年成功病例近两百例。

[△] [基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2017050)

* [通信作者] 王秀丽, 副研究员, 博士, 研究方向: 新型给药系统研究; Tel: (010)84738657, E-mail: Lnwangxiuli@163.com

其功能为宣透肺胃、清咽利膈、解毒散结、生津润燥，用于肺胃蕴热、热毒内结、津液损伤所致的咽喉干燥、肿痛、梗塞感、声音嘶哑等，慢性咽喉炎、扁桃体炎见以上述证候者。方中生石膏、金银花、孩儿茶均入肺胃二经，清泄肺胃、宣肺利膈、透邪外出、生津利咽，为主药；板蓝根、玄参、天花粉、珍珠母、冰片利咽消肿，滋阴润燥，解毒散结，为辅药；白芷、威灵仙、赤芍、蝉蜕、乌梅活血凉血，生津止渴，开淤散结，另外，白芷、威灵仙辛温，可消除寒热相拒，起到反佐之功能；甘草缓和药性，调和诸药，为使药。

但颗粒剂冲服体积较大，且患者大都咽喉肿痛，吞咽不便，这不利于金石利咽颗粒的临床应用推广。口崩片^[1]是近年新出现的一种新型速释制剂，是指在口腔内能够迅速崩解或溶解的片剂。目前国外应用较多，但国内，尤其是中药领域尚处于起步阶段。口崩片在口腔中无需用水也无需咀嚼，遇唾液迅速崩解即能形成混悬液或溶液，有助于药物通过黏膜吸收，经颈内静脉向全身分布起效，尤其适合老年人、儿童、吞咽有困难的患者或外出缺水条件下服用^[2]。口崩片具有服用方便、适合吞咽困难人群、起效快、生物利用度高等^[3]特点。因此其对于急性病症亦有天然优势，将金石利咽颗粒制成口崩片，也有利于金石利咽方剂在急性咽炎方面的应用推广。

鉴于此，本文将金石利咽颗粒经过剂型改变，制备得到口崩片，以克服现有困难，从而使金石利咽复方更好地发挥临床药效。

1 仪器与试药

1.1 仪器

ZP10 旋转式压片机(上海信源制药机械有限公司)；FA1204B 分析天平(上海精密仪器仪表有限公司)；FT-104B 休止角测定仪(宁波海曙瑞柯仪器有限公司)；YD-1 片剂硬度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司)；101-1AB 电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)；喉头喷雾器(山东欧诺医疗器械有限公司)；ZB-ID 智能崩解仪(天津市精拓仪器科技有限公司)；CS-1 片剂脆碎度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司)；G16 型医用高速离心机(白洋离心机厂)；电热恒温水浴锅(林茂科技有限公司)；TU-1810 紫外-可见分光光度仪(北京普析通用

仪器有限责任公司)；Waters UPLC，包括二元溶剂管理系统、在线脱气机、自动进样器、二极管阵列检测器。

1.2 试药

羧甲基淀粉钠(DST，上海昌为医药辅料技术有限公司，批号：SSGC02291)；交联聚维酮 XL(PVPP-XL，安徽山河药用辅料股份有限公司，批号：141006)；微晶纤维素(上海昌为医药辅料技术有限公司，批号：P0101F1510)；甘露醇、山梨醇(天津市福晨化学试剂厂，批号分别为20150912、20150912)；绿原酸(成都普菲德生物技术有限公司，批号：131201，纯度≥98%)。

金石利咽颗粒剂河北省中医院药剂科自制(批号分别为20160406、20160922、20161225，规格：16 g×9袋/盒)；草珊瑚含片(批号：20170412，江西江中制药厂)；Wistar 大鼠60只[雌雄各半，体重(200±20)g，斯贝福(北京)实验动物科技有限公司]；氨水(批号：161220，北京博奥拓达科技有限公司)；甲醇(分析纯，北京化工厂)；肝素钠(Heparin sodium, Sigma)；氢氧化钾(北京化工厂，批号：20130723)；0.9%氯化钠溶液；乙腈(色谱纯，Fisher Scientific)；甲酸(HPLC 级，上海安谱实验科技有限责任公司)；复方干浸膏粉药材来源于北京同仁堂，由北京中医药大学王晶娟副教授鉴定确认，由8倍水提取1.5 h，提取两次，真空干燥粉碎过100目筛。

2 方法

2.1 口崩片性质测定

2.1.1 硬度测定 按照《中华人民共和国药典》2015版相关要求进行检测。

2.1.2 崩解度测定 参考相关文献方法^[4-5]，将滴定管中装满37℃水至0刻度，控制好水滴体积流量(以2 mL·min⁻¹为宜)，水滴距片剂垂直距离不大于2 cm。将片剂置于10目筛网上，使滴定管中的水恰能滴到片剂上，开始计时，当片剂崩裂并从筛网中全部漏下这段时间记为崩解时间，求取6片平均值。

2.1.3 脆碎度测定 按照《中华人民共和国药典》2015版0923相关要求进行检测。

2.1.4 口感判断 五位味觉正常的志愿者双盲尝味，从味道、沙砾感、爽口度等方面对口感好坏进行评分^[5]。味道、沙砾感、爽口度从好到坏各分为五个

级别(5到1分),3个分数相加得到最终结果,分数越高口感越好。

2.1.5 休止角测定 将粉末或颗粒从休止角测定仪漏斗上方慢慢加入,从漏斗底部漏出的物料在水平面上形成圆锥状堆积体,测定其倾斜角即为休止角。

2.2 口崩片制备工艺的优化

以片剂外观、硬度、脆碎度、崩解度和口感作为评价指标,筛选口崩片处方工艺。

2.2.1 制片工艺的选择 湿法制粒压片法:精确称取20片处方量的复方干浸膏粉5.6 g,与适量辅料,过20目筛后以等量递加法混匀,加95%乙醇溶液为黏合剂,过20目筛制粒,60℃烘干1 h,过16目筛整粒,再与适量微粉硅胶及硬脂酸镁混匀,压片。

粉末直接压片法:精确称取20片处方量的复方干浸膏粉5.6 g,与适量辅料直接混匀,压片。

2.2.2 辅料筛选

2.2.2.1 崩解剂的选择 固定原料药添加量0.56 g/片、片重1.4 g、片剂硬度5 kg,润滑剂为0.5%滑石粉和0.5%硬脂酸镁,助流剂为5%微粉硅胶,填充剂为甘露醇,考察崩解剂PVPP-XL或DST或两者混合物对崩解时间的影响。

2.2.2.2 润滑剂和助流剂的选择 固定原料药添加量0.56 g/片、片重1.4 g、片剂硬度5 kg,崩解剂为45%的DST,填充剂为甘露醇,考察滑石粉、硬脂酸镁和微粉硅胶对粉末流动性、外观及崩解时间的影响。

2.2.2.3 填充剂的选择 固定原料药添加量0.56 g/片、片重1.4 g、片剂硬度5 kg,润滑剂为0.5%滑石粉和0.5%硬脂酸镁,助流剂为5%微粉硅胶,崩解剂为DST,考察填充剂蔗糖粉、甘露醇、山梨醇、NaCl对粉末流动性、崩解时间、口感的影响。

2.3 含量测定

2.3.1 供试品溶液的制备 取20片口崩片及20袋颗粒剂,分别精密称重,研碎,混匀,过四号筛,取约2.8 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入50%甲醇50 mL,密塞,称重,超声30 min(功率为100 W,频率为60 kHz),放冷至室温,精密称定并用50%甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,过0.45 μm微孔滤膜,取续滤液备用, UPLC检测。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸对照品0.000 66 g,置10 mL量瓶中,以适量50%甲醇溶解,摇匀并定容,制成质量浓度为66 μg·mL⁻¹的绿原酸对照品溶液,经0.45 μm微孔滤膜滤过, UPLC

检测。

2.3.3 色谱条件 色谱柱: Waters Acquity UPLC BEH C₁₈柱(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm);流动相:乙腈(A)-0.5%甲酸溶液(B)(梯度洗脱:0~2 min, 5%~11% A; 2~2.5 min, 11%~20% A; 2.5~3.5 min, 20%~100% A; 3.5~5.1 min, 100%~5% A);检测波长为327 nm;体积流量为0.4 mL·min⁻¹;柱温为30℃;进样量2 μL;样品管理器温度为4℃^[6-8]。

2.4 药效学评价

2.4.1 急性咽炎动物模型的建立 采用氨水咽部喷雾的方法建立Wistar大鼠的急性咽炎动物模型^[9]:固定大鼠,压舌板压住大鼠舌头以暴露咽部,将浓度为15%的氨水用喉头喷雾器向大鼠咽部喷雾,每次喷3揿(约0.6 mL),每天上下午各喷一次,连续喷3 d。

2.4.2 实验方案 将大鼠随机分为6组,每组10只,分别为造模组、空白对照组、造模不给药组、阳性药物组(草珊瑚含片)、金石利咽颗粒组、金石利咽口崩片组。按临床用药以60 kg人为标准,参照体表面积剂量换算法计算大鼠给药剂量,阳性药物组(草珊瑚含片)、金石利咽颗粒组和金石利咽口崩片组给药量均为420 mg·kg⁻¹·d⁻¹,取适量药物粉末用蒸馏水配成溶液。造模成功后喷雾给药约0.6 mL,造模不给药组给予等量0.9%氯化钠溶液,每天上下午各一次,连续喷雾给药4 d^[10-13]。

2.4.3 检测指标

2.4.3.1 动物生存状态观察 实验期间,每日详细观察各组动物活动状态、饮水、口腔分泌物以及呼吸等情况并记录。

2.4.3.2 血常规、PGE₂ 造模结束后第1天,空白组和模型组自眼内眦取血1 mL,置于抗凝管中,由河北省中医院检测血常规指标,用于评价模型;造模成功后,其余四组开始给药,给药结束后第1天,依上述方式采血,测定血常规,用于药效评价。处死各组大鼠,取咽喉黏膜及其下组织,剪碎称重后用0.9%氯化钠溶液3 mL浸泡1 h后取出;3000 r·min⁻¹离心浸泡液5 min;吸取上清液0.5 mL,加入0.5 mol·L⁻¹氢氧化钾-甲醇溶液1 mL;再将试管置于50℃恒温水浴中异构化20 min;在278 nm出测其光密度值,PGE₂含量以每克炎性组织的吸收光密度值(A值)表示^[13]。数据结果通过SAS8.2进行成组资料的独立t检验处理,P<0.05为有统计学意义。

3 结果

3.1 制片工艺的选择

结果表明，两者平均硬度均符合要求，平均

崩解时间接近，且粉末直压法较优，湿法制粒流动性更优。综上，结合湿法制粒工序复杂、效率低下、容易形成麻面，最终采用粉末直接压片工艺。

表1 粉末直接压片法和湿法制粒压片法比较

| 属性 | 休止角/° | 片重差异 | 平均硬度/kg | 平均崩解时间/s | 外观 | 优点 |
|---------|-------|--------|---------|----------|-----------|-----------|
| 粉末直接压片法 | 37 | ±3% 以内 | 4.67 | 56 | 光滑美观，麻点较少 | 工艺简单，效率高 |
| 湿法制粒压片法 | 33 | ±3% 以内 | 5.06 | 66 | 较光滑，少许麻面 | 程序复杂，效率低下 |

3.2 辅料选择

3.2.1 崩解剂的选择 见表2。

表2 不同崩解剂对崩解时间的影响($\bar{x} \pm s$, n=3)

| 实验号 | DST(%) | PVPP-XL(%) | 崩解时间/s |
|-----|--------|------------|------------|
| 1 | 6 | 6 | 435 ± 12.8 |
| 2 | 8 | 8 | 360 ± 7.6 |
| 3 | 10 | 10 | 231 ± 4.6 |
| 4 | 12 | 12 | 205 ± 4.9 |
| 5 | 20 | — | 137 ± 2.8 |
| 6 | 30 | — | 112 ± 2.5 |
| 7 | — | 20 | 142 ± 5.4 |
| 8 | — | 30 | 127 ± 6.3 |

注：“—”代表含量为“0”。

结果表明，DST 崩解效果稍好且价格低，故选择 DST 单用作为崩解剂。

3.2.2 润滑剂和助流剂的选择 见表3。

表3 不同润滑剂对崩解时间和片剂外观的影响($\bar{x} \pm s$, n=3)

| 实验号 | 微粉 硅胶 (%) | 硬脂 酸镁 (%) | 滑石粉 (%) | 崩解 时间/s | 休止 角/° | 片剂 外观 |
|-----|-----------------|-----------------|------------|------------|-----------|----------|
| 1 | 2 | — | — | 91 ± 2.1 | 52 ± 2.1 | 正常 |
| 2 | — | 0.5 | — | 101 ± 2.2 | 50 ± 0.8 | 有裂纹 |
| 3 | — | — | 0.5 | 95 ± 0.7 | 50 ± 0.6 | 略黏冲 |
| 4 | 2 | 0.5 | — | 87 ± 1.3 | 42 ± 0.6 | 正常 |
| 5 | — | 0.5 | 0.5 | 89 ± 1.2 | 45 ± 0.5 | 略黏冲 |
| 6 | 2 | — | 0.5 | 92 ± 3.1 | 45 ± 0.7 | 正常 |
| 7 | 2 | 0.5 | 0.5 | 86 ± 1.6 | 37 ± 0.2 | 正常 |
| 8 | 5 | 0.5 | 0.5 | 70 ± 1.0 | 37 ± 0.3 | 正常 |
| 9 | 9 | 0.5 | 0.5 | 56 ± 0.7 | 35 ± 0.4 | 正常 |
| 10 | 14 | 0.5 | 0.5 | 90 ± 1.6 | 34 ± 0.3 | 正常 |
| 11 | 19 | 0.5 | 0.5 | 111 ± 2.9 | 39 ± 0.3 | 正常 |

注：“—”代表含量为“0”。

结果表明，助流剂为微粉硅胶 9%，润滑剂为滑石粉 0.5%、硬脂酸镁 0.5% 时效果最优。

3.2.3 填充剂的选择 见表4。

表4 不同填充剂对崩解时间和片剂口感的影响($\bar{x} \pm s$, n=3)

| 实验号 | 蔗糖 粉 (%) | 甘露 醇 (%) | 山梨 醇 (%) | NaCl (%) | 微晶 纤维 (%) | 崩解 时间/s | 休止角/° | 口感/ 分 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------------|------------|----------|----------|
| 1 | — | — | — | — | — | 56 ± 1.1 | 36 ± 0.6 | 11 |
| 2 | — | — | — | 5 | — | 100 ± 3.5 | 39 ± 0.4 | 11 |
| 3 | 5 | — | — | — | — | 111 ± 2.4 | 40 ± 0.5 | 10 |
| 4 | — | 18 | 17 | — | — | 480 ± 4.7 | 45 ± 1.2 | 10 |
| 5 | 9 | — | — | 20 | — | 240 ± 2.1 | 47 ± 1.3 | 10 |
| 6 | — | — | — | 20 | 9 | 268 ± 3.3 | 45 ± 1.2 | 10 |
| 7 | — | 12 | 12 | 11 | — | 271 ± 2.8 | 52 ± 2.3 | 10 |
| 8 | 12 | 10 | 10 | — | — | 452 ± 5.3 | 57 ± 2.7 | 9 |
| 9 | 8 | 10 | 10 | 4 | — | 435 ± 6.4 | 48 ± 1.0 | 9 |

注：“—”代表含量为“0”。

结果表明，填充剂明显延长崩解时间，而对口感改善作用不明显，故最终选择不添加填充剂。

3.3 正交试验优化处方

以崩解剂 DST 的用量(A)、润滑剂微粉硅胶的用量(B)、硬脂酸镁的用量(C)、滑石粉的用量(D)为考察因素(见表5)，选用 $L_9(3^4)$ 表进行正交试验，结果见表6。

SAS8.2 计算可知， $F = 14.35$, $p < 0.01$ 。各因素对片剂影响大小为 A > C > B > D，最佳处方条件为 $A_3B_2C_1D_1$ ，即崩解剂羧甲基淀粉 55%、润滑剂微粉硅胶 9%、硬脂酸镁 0.5%、滑石粉 0.5%，则药粉为 35%，载药量符合要求。

表5 因素和水平

| 水平 | 因素 | | | | % |
|----|-------------|--------------|--------------|-------------|---|
| | A w(DST) | B w(微粉硅胶) | C w(硬脂酸镁) | D w(滑石粉) | |
| 1 | 45 | 8 | 0.5 | 0.5 | |
| 2 | 50 | 9 | 1.0 | 1.0 | |
| 3 | 55 | 10 | 1.5 | 1.5 | |

表6 正交试验设计方案及结果

| 实验号 | A | B | C | D | 崩解时间/s | | |
|----------------|-------|-------|-------|-------|--------|-----|-----|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 87 | 94 | 99 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 104 | 97 | 98 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 106 | 101 | 108 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 98 | 92 | 84 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 77 | 88 | 71 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 79 | 85 | 82 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 72 | 79 | 79 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 54 | 59 | 73 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 80 | 71 | 66 |
| R ₁ | 99.33 | 87.11 | 79.11 | 81.44 | | | |
| R ₂ | 84.00 | 80.11 | 87.78 | 86.11 | | | |
| R ₃ | 70.33 | 86.44 | 86.78 | 86.11 | | | |
| F | 47.36 | 3.36 | 5.06 | 1.63 | | | |
| p | <0.01 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | | | |

3.4 含量测定

3.4.1 系统适用性试验 绿原酸对照品、金石利咽口崩片和金石利咽颗粒供试品色谱见图1~3。

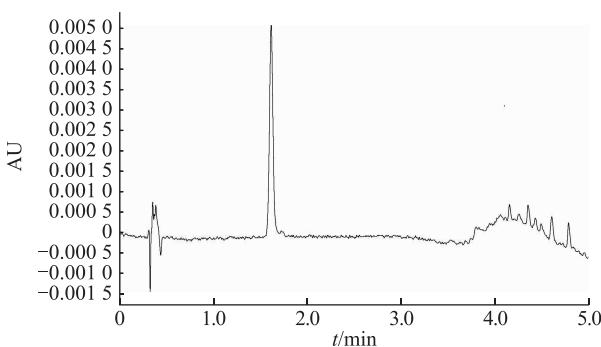


图1 绿原酸对照品 UPLC 图

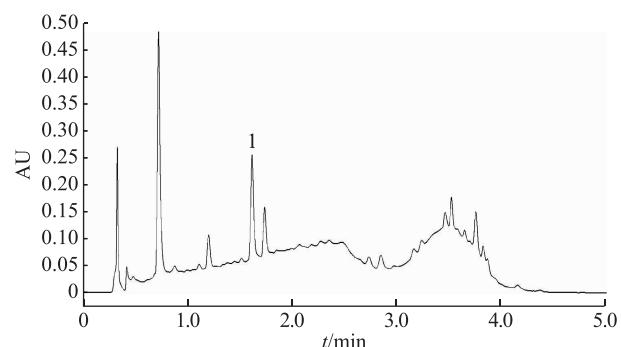


图2 金石利咽口崩片供试品 UPLC 图

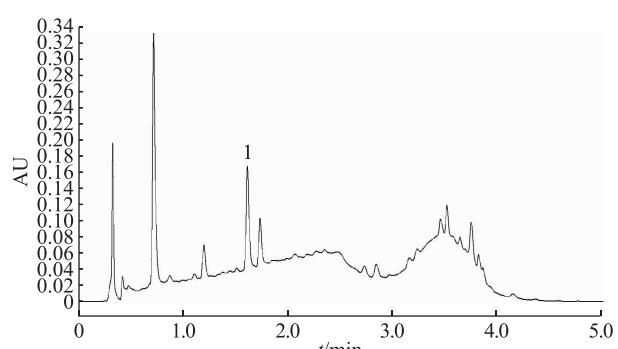


图3 金石利咽颗粒供试品 UPLC 图

3.4.2 线性关系考察 分别配制绿原酸对照品溶液0.066 0、0.079 2, 0.099 0、0.118 8、0.132 0、0.198 0 g·L⁻¹, 注入UPLC, 按上述色谱条件测定峰面积, 以峰面积(Y)为纵坐标, 浓度(X)为横坐标, 绘制标准曲线, 得绿原酸回归方程: $Y = 2.150 \times 10^7 X - 1.604 \times 10^6$, 相关系数 $r = 0.9995 (n=6)$ 。结果表明, 绿原酸在0.066~0.198 g·L⁻¹呈良好的线性关系。

3.4.3 样品含量测定 分别取3批制备的金石利咽口崩片及3批制备的金石利咽颗粒剂, 按2.3项下方法制备样品溶液, 按3.4.1项下方法进行测定, 每个样品皆平行测定3次, 以外标一点法计算含量, 其平均值和RSD结果见表7。

表7 样品中绿原酸含量测定结果

| 制剂 | 批号 | 绿原酸含量/mg·g ⁻¹ | RSD(%) |
|---------|----------|--------------------------|--------|
| 金石利咽口崩片 | 20161207 | 0.323 | 1.13 |
| | 20170106 | 0.336 | 1.76 |
| | 20170121 | 0.320 | 1.35 |
| 金石利咽颗粒剂 | 20160406 | 0.317 | 1.45 |
| | 20160922 | 0.316 | 2.01 |
| | 20161225 | 0.322 | 1.88 |

3.5 药效学评价

3.5.1 日常状态观察结果 造模1 d后,除空白对照组外,其余组大鼠逐渐出现搔抓口部、呼吸困难伴有“齁齁”声、口腔分泌物增多、饮水量增多等症状,到第3天症状明显,这与《中药新药治疗急性咽炎的临床研究指导原则》中本病的诊断标准相近似,这些结果初步说明造模成功。

造模后,造模不给药组大鼠经过几天自然恢复,体征表现没有太大的改善;通过金石利咽颗粒、金石利咽口崩片及草珊瑚含片治疗的大鼠呼吸逐渐正常,口腔分泌物减少,咽部组织病变基本纠正。

3.5.2 血常规及 PGE₂ 含量检测 大鼠血液中粒细胞和淋巴细胞数目以及咽喉黏膜组织中 PGE₂ 含量检测结果见表8。

表8 大鼠血液中细胞数目及咽喉黏膜组织中

PGE₂ 含量的变化($\bar{x} \pm s$, n=10)

| 分组 | 中性粒细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ | 淋巴细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ | PGE ₂ 含量/A 值 |
|----------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 空白对照组 | 3.42 ± 0.06 | 5.51 ± 0.07 | 4.87 ± 0.37 |
| 造模组 | 2.97 ± 0.13* | 6.83 ± 0.05** | 14.02 ± 1.09*** |
| 造模不给药组 | 2.94 ± 0.05 | 6.88 ± 0.07 | 13.55 ± 0.67 |
| 阳性对照药组 | 3.33 ± 0.05# | 5.44 ± 0.05# | 5.47 ± 0.61# |
| 金石利咽颗粒组 | 3.40 ± 0.09△ | 5.51 ± 0.10△△ | 5.97 ± 0.51△△△ |
| 金石利咽口崩片组 | 3.44 ± 0.07☆ | 5.49 ± 0.04☆☆ | 5.38 ± 0.59☆☆☆ |

注: *与空白对照组比较: $t = 6.86$, $P < 0.01$; **与空白对照组比较: $t = -36.06$, $P < 0.01$; ***与空白对照组比较: $t = 317.38$, $P < 0.01$; #与造模不给药组比较: $t = -12.21$, $P < 0.01$; ##与造模不给药组比较: $t = 37.52$, $P < 0.01$; ###与造模不给药组比较: $t = 402.48$, $P < 0.01$; △与造模不给药组比较: $t = -9.66$, $P < 0.01$; △△与造模不给药组比较: $t = 24.85$, $P < 0.01$; △△△与造模不给药组比较: $t = 410.57$, $P < 0.01$; ☆与造模不给药组比较: $t = -13.43$, $P < 0.01$; ☆☆与造模不给药组比较: $t = 37.42$, $P < 0.01$; ☆☆☆与造模不给药组比较: $t = 422.35$, $P < 0.01$ 。另金石利咽口崩片组与阳性对照组比较, 中性粒细胞: $t = -2.96$, $P < 0.05$; 淋巴细胞: $t = -1.81$, $P > 0.05$; PGE₂ 含量: $t = 0.06$, $P > 0.05$ 。金石利咽口崩片组与金石利咽颗粒组比较, 中性粒细胞: $t = 0.78$, $P > 0.05$; 淋巴细胞: $t = -0.41$, $P > 0.05$; PGE₂ 含量: $t = 2.89$, $P > 0.05$ 。

结果显示,造模成功。金石利咽颗粒、金石利咽口崩片和阳性对照药草珊瑚含片均对急性咽炎有一定的治疗作用。其中金石利咽口崩片与金石利咽颗粒疗效相当,均比阳性药草珊瑚含片疗效稍好。

4 讨论

由于大多数中药味道较苦,且中成药片剂中的药粉或浸膏粉必须达到一定比例才能保证用药量,

故一般很难做成口崩片,这也是为什么中药口崩片相关研究比西药少很多的原因。本次实验通过对志愿者的双盲尝味实验发现,金石利咽复方虽然口感不佳,但尚在可接受范围内,而添加大量矫味剂对口感改善不大,所以放弃添加矫味剂,转而增加含药量和崩解剂的量,使得此口崩片含药量和崩解时间均达到要求,这为某些口感不错且没有刺激性的中成药做成口崩片这一新剂型提供了思路。此外,文献研究可知,片剂制备多采用干法制粒或湿法制粒压片法^[14-15],而制粒都需要经过干燥操作,会对冰片等易挥发成分造成进一步的损失。而口崩片常采用粉末直接压片法制备^[16],减少了干燥过程中某些成分的损失,并且相对颗粒剂而言,操作也不繁琐。同时,鉴于目前国家关于口崩片这一新剂型的法规及标准尚不完善,本次实验前经多方查阅文献,将硬度标准暂定为4~6 kg,将脆碎度标准暂定为减失重量不得超过5%^[17]。经本次实验验证,此暂定标准可行,为《中华人民共和国药典》尽快完成口崩片的标准制定提供了一个实例。

白细胞渗出是炎症反应最重要的指征,而PGE₂是其中一个很重要的炎症介质。动物实验显示,各组经造模后日常状态出现异常,尤其是口腔分泌物增多;同时血常规出现异常,PGE₂含量升高,说明造模成功。经用金石利咽颗粒、金石利咽口崩片或草珊瑚含片治疗后日常状态渐趋正常,且血常规和PGE₂含量恢复明显。结果表明,金石利咽颗粒、金石利咽口崩片和阳性对照药草珊瑚含片均对急性咽炎有一定的治疗效果。此外,金石利咽口崩片组与金石利咽颗粒组比较,血常规和PGE₂含量虽然在数值稍好,但统计学结果并没有显著性差异($p > 0.05$),表明两者对急性咽炎疗效良好且接近。同时,金石利咽口崩片真正服用时是在口腔1 min内崩解,起效速度远超金石利咽颗粒,对于急性咽炎能够更快地起效,发挥作用,况且口崩片对于咽喉肿痛、吞咽不便这类的咽炎患者,较之颗粒剂具有天然的优势,含服过程中延长了药物与咽喉炎症病灶的接触时间,所以将金石利咽颗粒制成口崩片是完全可行且有优势的。

参考文献

- [1] 平其能. 口腔崩解片的研究及开发[J]. 中国医药技术与市场, 2004, 4(4): 13-15.

(下转第1548页)

- [3] 吴香杰,金昌.蒙药止泻木的生药鉴定[J].中国民族民间医药杂志,2001,2(49):111.
- [4] 耿金峰.止泻木子的活性物质研究[D].大连:大连轻工业学院,2008.
- [5] 耿金峰,钱斯日古楞,王红英,等.止泻木子活性物质的提取工艺及抑菌作用[J].食品科技,2007(7):145.
- [6] 段东柱.三种药用植物中乙酰胆碱酯酶抑制活性成分的研究[D].兰州:兰州理工大学,2011.
- [7] Dua V K, Verma G, Singh B, et al. Anti-malarial property of steroidal alkaloid conessine isolated from the bark of Holarrhena antidysenterica [J]. Malaria Journal, 2013, 12:194.
- [8] Patrice B K, Veronique P B, David L, et al. Antibacterial activities of the extracts and conessine from Holarrhena floribunda G. Don. (Apocynaceae) [J]. African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines, 2007, 4(3):352.
- [9] Santra V J, Covell J A, Hayashi R, et al. A new family of H-3 receptor antagonists based on the natural product Conessine [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18(4):1490.
- [10] 冯玉康,赵伯友,姜国志.响应曲面法优化黄芩苷精制工艺研究[J].中国现代中药,2013,15(06):490-495.
- [11] 冯玉康,王文鹏,郝鹏彬,等.响应曲面法优化银杏叶提取物柱层析精制工艺[J].中国现代中药,2015,17(12):1321-1326.

(收稿日期 2018-10-26)

(上接第1543页)

- [2] 姜昕琰,商鼎.地氯雷他定口崩片处方及工艺研究[J].上海医药,2014,35(7):58-59.
- [3] 柯学,王小琼,平其能.口腔崩解片及其制备技术进展[J].中国药学杂志,2005,40(11):801-805.
- [4] 林伟豪,朱新华.阿司匹林口崩片的制备[J].华西药学杂志,2012,27(5):547-549.
- [5] 喻樊,徐小刚,汤新慧,等.白藜芦醇口崩片制备工艺及质量评价研究[J].中草药,2016,47(2):227-232.
- [6] 陈建琴.UPLC 双波长切换法测定银黄连口服液中绿原酸、黄芩苷、连翘苷的含量[J].中国药师,2014,17(12):2010-2012.
- [7] 丁淑敏,朱粉霞,施亚琴,等.UPLC 同时测定灯心草中绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸和木犀草素的含量[J].中药材,2013,36(2):246-248.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2010:221.
- [9] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,2011:357-358.
- [10] 王欢欢.银花清咽片的研制及药效学研究[D].张家口:河北北方学院,2012.
- [11] 赛西雅拉图.清咽利喉胶囊的急慢性咽炎和抗炎镇痛药效试验研究[D].通辽:内蒙古民族大学,2013.
- [12] 王君.鱼腥草注射液对急性咽炎治疗作用的实验研究[J].中国药业,2016,25(3):35-37.
- [13] 俞洁东,袁术妹,陈晓阳,等.虎射利咽方治疗湿热型咽炎的实验研究[J].中医研究,2010,23(6):17-19.
- [14] 于晶,邱宇虹,邹凤玉.中药口服泡腾片的制备工艺[J].中国现代中药,2006,8(4):33.
- [15] 詹仁芝,金丽娜,邹梅娟.苦参总碱肠溶片制备和体外分析方法建立[J].中国现代中药,2007,9(9):26-28.
- [16] 邱宇虹,邹凤玉,于晶,等.口腔崩解片研究现状[J].中国现代中药,2006,8(2):31.
- [17] 蔡刚.复方丹参口腔崩解片的制备及质量标准研究[D].广州:广州中医药大学,2015.

(收稿日期 2018-05-21)