圣草酚咀嚼片的制备及质量评价Δ

秦春梦[1,2*]，李文军[2]，李辽平[3]，刘　杰[3]，刘松青[1,2#]（1.重庆医科大学药学院，重庆　400010；2.重庆医科大学附属第三医院药剂科，重庆　401120；3.重庆市力扬医药开发有限公司，重庆　400050）

中图分类号　R944.4；R917　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）04-0449-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.04.12

摘　要　目的　制备圣草酚咀嚼片，并对其进行质量评价。**方法**　选择微晶纤维素（MCC）和甘露醇为填充剂，聚乙烯吡咯烷酮（PVP）为黏合剂，柠檬酸和三氯蔗糖为矫味剂，硬脂酸镁为润滑剂，以湿法制粒法制备咀嚼片；以各辅料的用量为因素，以外观、口感、风味、质地为指标对圣草酚咀嚼片进行综合评分，利用正交实验方法优选圣草酚咀嚼片的辅料配比，并对采用优选处方制得的圣草酚咀嚼片的外观性状、重量差异、硬度、脆碎度、圣草酚含量、溶出度、含量均匀度进行评价。**结果**　最佳处方为圣草酚26.4%（每片含50 mg）、甘露醇45%、MCC 25%、柠檬酸0.3%、三氯蔗糖0.3%、硬脂酸镁1%、PVP 2%（以纯化水配制成5%的溶液）。处方验证实验中3批圣草酚咀嚼片的综合评分分别为8.76、8.75、8.80（RSD=0.30%，n=3）。制得的圣草酚咀嚼片外观完整，表面光洁；平均片重为192.57 mg，平均硬度为57.36 N，脆碎度为0.09%，平均每片圣草酚含量为50.74 mg，30 min累积溶出度超过80%，含量均匀度为5.51。**结论**　本研究优化处方所制圣草酚咀嚼片符合2020年版《中国药典》的相关要求。

关键词　圣草酚；咀嚼片；处方优化；正交实验；质量评价

Preparation and quality evaluation of Eriodictyol chewable tablet

QIN Chunmeng[1,2], LI Wenjun[2], LI Liaoping[3], LIU Jie[3], LIU Songqing[1,2]（1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China; 3. Chongqing Liyang Medical Pharmaceutical Development Co., Ltd., Chongqing 400050, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To prepare the Eriodictyol chewable tablet and to evaluate its quality. **METHODS** The chewable tablet was prepared by the wetting granulation method by using microcrystalline cellulose (MCC) and mannitol as fillers, polyvinylpyrrolidone (PVP) as adhesive, citric acid and sucralose as flavor correction agents, magnesium stearate as lubricant. The comprehensive evaluation was conducted on Eriodictyol chewable tablets with the dosage of each excipient as a factor using the appearance, taste, flavor and texture as indicators. The ratio of excipients was optimized by orthogonal test, and the quality of Eriodictyol chewable tablets prepared by optimized formulation was evaluated in terms of appearance, weight difference, hardness, fragility, eriodictyol content, dissolution and content uniformity. **RESULTS** The optimal formulation was as follows: 26.4% eriodictyol (50 mg each piece), 45% mannitol, 25% MCC, 0.3% citric acid, 0.3% sucralose, 1% magnesium stearate, 2% PVP (preparing 5% solution using purified water). The scores of 3 batches of Eriodictyol chewable tablets in the validation test were 8.76, 8.75 and 8.80 (RSD=0.30%, n=3), respectively. The Eriodictyol chewable tablet had a complete appearance and a smooth surface; the average tablet weight was 192.57 mg, the average hardness was 57.36 N, the fragility was 0.09%, the average content of eriodictyol per tablet was 50.74 mg, the cumulative dissolution within 30 min was exceeding 80%, and the content uniformity was 5.51. **CONCLUSIONS** Eriodictyol chewable tablet prepared by optimal formulation conforms to the requirements of the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia*.

KEYWORDS　eriodictyol; chewable tablet; formulation optimization; orthogonal test; quality evaluation

圣草酚[(*S*)-2-(3,4-二羟基苯基)-2,3-二氢-5,7-二羟基-4-香豆素]，又名北美圣草素，味微苦，是一种淡黄色结晶性粉末，易溶于甲醇，微溶于水；其广泛分布在植物药材、柑橘类果实和多种蔬菜中，口服后以被动转运的方式直接被小肠细胞吸收进入体内[1]。相关研究表明，圣草酚具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、保肝和改善认知功能障碍等多种药理活性，但目前国内外均无圣草酚产品上市[2-4]。

咀嚼片大小、外观和普通片剂无差异，但其具有促进药物吸收、患者服用方便等优点，尤其适用于儿童、高龄、吞咽困难以及胃肠功能较差的患者，还可降低药物对患者胃肠道的影响[5]。本实验以圣草酚为主药，以甘露醇、微晶纤维素（microcrystalline cellulose，MCC）、聚乙烯吡咯烷酮（polyvinylpyrrolidone，PVP）等为辅料制

Δ **基金项目**　重庆市技术创新与应用发展专项面上项目（No. cstc2020jscx-msxmX0123）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：药物制剂与天然产物药理作用机制。电话：023-60353049。E-mail：qinchunm@126.com

＃**通信作者**　主任药师，博士生导师。研究方向：天然活性产物、医院药学。电话：023-68766377。E-mail：liusq@hospital.cqmu.edu.cn

成了圣草酚咀嚼片，并对其进行了初步的质量评价，旨在为圣草酚制剂的开发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括LC-10ATVP Plus型高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司），ZP-7A型旋转式压片机（上海天祺制药机械有限公司），FADT-800RC型智能药物溶出仪（上海富科思分析仪器有限公司），YPD-300C型智能片剂硬度测定仪、CJY-300C型片剂脆碎度测定仪（上海黄海药检仪器有限公司），BT25S型电子天平（德国Sartorius公司），BL-200F型电子天平（美国Setra公司），B20002型电子天平（上海良平仪器仪表有限公司），HE53型水分测定仪（瑞士Mettler Toledo公司），LHP-20-H型纯化水机（重庆力德高端水处理设备研发有限公司），GZX-9240型电热恒温鼓风干燥箱（上海博迅实业有限公司医疗设备厂），SHZ-IIIA型循环水真空泵（巩义市予华仪器有限责任公司）。

1.2 主要药品和试剂

本研究所用主要药品与试剂包括圣草酚原料药（美国Syntech International公司，批号1695100501，纯度≥98%），圣草酚对照品（上海麦克林生化科技股份有限公司，批号C14683633，纯度98%），MCC（珠海市东辰制药有限公司，批号C20905），甘露醇（美国SPI Pharma公司，批号122100871），枸橼酸（湖南九典宏阳制药有限公司，批号TF81220201），三氯蔗糖（江西阿尔法高科药业有限公司，批号20210301），硬脂酸镁（安徽山河药用辅料股份有限公司，批号210501），PVP（重庆斯泰克瑞登梅尔材料技术有限公司，批号010521003），甲醇、乙腈（国药集团化学试剂有限公司，批号分别为20211112，20220119），磷酸（天津市科密欧化学试剂有限公司，批号20210110），聚山梨酯80（南京威尔药业集团股份有限公司，批号20210604-2），磷酸二氢钾、氢氧化钠[重庆川东化工（集团）有限公司，批号分别为20211101、20190401]等。

2 方法与结果

2.1 圣草酚咀嚼片的制备

按处方称取圣草酚、甘露醇、MCC、三氯蔗糖以及柠檬酸，充分混匀后，过60目筛。以5%PVP溶液作为黏合剂，加入至上述混合物中，搅拌均匀，得到软材，过24目筛制粒。将颗粒置于60 ℃的烘箱中烘干至含水量≤2%，过24目筛整粒，称定颗粒质量，再加入处方量的硬脂酸镁，混匀，用压片机压片（冲模选用8.0 mm或9.0 mm浅凹冲，转速为10 r/min，片剂硬度为50.0～70.0 N），即得圣草酚咀嚼片。

2.2 圣草酚咀嚼片的处方优化

2.2.1 综合评分标准

参考相关文献[6]，以外观、口感、风味、质地4个评价项目对圣草酚咀嚼片进行综合评分。由10位药学专业人士担任评审，在评定前详细阅读评分标准，然后根据该产品特性，独立对产品进行客观评分。每一项指标取各评审的平均分，再根据加权法计算最终得分，外观、口感、风味、质地的加权系数分别为0.2、0.3、0.3、0.2。评分标准见表1。

表1 圣草酚咀嚼片的评分标准

评分	外观	口感	风味	质地
>8～10	表面光洁、色泽均匀，无杂斑	入口顺滑、细腻，咀嚼性好	香味浓郁，酸甜适中	软硬适度，组织细密均匀
>6～8	表面较光洁、色泽较均匀，无杂斑	入口较顺滑、细腻，咀嚼性较好	香味较浓郁，酸甜适中	软硬适度，组织较细密均匀
>4～6	表面略粗糙，无杂斑	入口略粗糙，咀嚼性一般	香味较淡，酸甜适中	微软或微硬，组织较细密均匀
>2～4	表面略粗糙，有杂斑	入口有粉粒感，咀嚼性较差	香味淡，稍有异味	微软或微硬，组织较不均匀
0～2	表面粗糙，有杂斑	入口有严重粉粒感，咀嚼性差	异味重	硬片或软片，组织不均匀

2.2.2 处方初步筛选

根据咀嚼片已有研究[5]，结合圣草酚的相关报道[1,7]，设计圣草酚的含量为每片50 mg，初步选用甘露醇和MCC作填充剂，柠檬酸和三氯蔗糖作矫味剂，硬脂酸镁作润滑剂，PVP作黏合剂，并通过前期预实验确定PVP（用纯化水配制成5%的溶液）的用量为总片重的2%以及其余各辅料的大致比例及用量。在确定柠檬酸和三氯蔗糖大致用量的基础上，固定三氯蔗糖的用量，调整柠檬酸的用量，进一步确定当柠檬酸和三氯蔗糖的用量为1∶1（质量比）时，咀嚼片的甜酸比最适宜。

2.2.3 正交实验设计优化处方

在初步筛选的处方基础上，以综合评分为指标，以甘露醇（*A*）、MCC（*B*）、柠檬酸（*C*）、硬脂酸镁（*D*）的用量为因素，每个因素设置3个水平，采取$L_9(3^4)$正交实验优化圣草酚咀嚼片各辅料配比。由于当正交设计未留空白列时，需重复实验，用于统计误差和方差分析[8]，因此本正交实验重复了3次，以提高分析的可靠性。因素与水平见表2，正交实验结果见表3，方差分析结果见表4。

表2 正交实验筛选圣草酚咀嚼片辅料配比的因素与水平

水平	*A*（甘露醇用量）/%	*B*（MCC用量）/%	*C*（柠檬酸用量）/%	*D*（硬脂酸镁用量）/%
1	45	25	0.2	0.8
2	50	30	0.3	1.0
3	55	35	0.4	1.2

由表3、表4可知，4个因素对圣草酚咀嚼片综合评分的影响顺序为*C*（柠檬酸）＞*A*（甘露醇）＞*B*（MCC）＞*D*（硬脂酸镁），4个因素均有显著影响（$P<0.05$），最佳处方为$A_1B_1C_2D_2$，即甘露醇用量为45%，MCC用量为25%，柠檬酸用量为0.3%，硬脂酸镁用量为1.0%。另处方中圣草酚用量为26.4%，三氯蔗糖用量为0.3%，PVP用量为2%。

表3　正交实验筛选圣草酚咀嚼片辅料配比的结果

实验号	*A*	*B*	*C*	*D*	评分1	评分2	评分3
1	1	1	1	1	8.04	7.98	7.82
2	1	2	2	2	8.84	8.80	8.62
3	1	3	3	3	7.25	7.51	7.51
4	2	1	2	3	8.37	8.32	8.24
5	2	2	3	1	6.86	7.01	6.91
6	2	3	1	2	7.47	7.54	7.61
7	3	1	3	2	7.56	7.06	7.54
8	3	2	1	3	6.38	6.65	6.08
9	3	3	2	1	7.63	7.73	7.33
K_1	72.37	70.93	65.57	67.31			
K_2	68.33	66.15	73.88	71.04			
K_3	63.96	67.58	65.21	66.31			
$\overline{K}_1$	24.12	23.64	21.86	22.44			
$\overline{K}_2$	22.78	22.05	24.63	23.68			
$\overline{K}_3$	21.32	22.53	21.74	22.10			
R	8.41	4.78	8.67	4.73			

表4　正交实验筛选圣草酚咀嚼片辅料配比的方差分析结果

差异源	离均差平方和	自由度	均方	*F*	*P*
A	3.931	2	1.966	65.766	<0.05
B	1.338	2	0.669	22.377	<0.05
C	5.346	2	2.673	89.439	<0.05
D	1.381	2	0.690	23.101	<0.05
误差	0.538	18	0.030		

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

2.2.4　优化处方验证

按照“2.2.3”项下最佳处方取料，制成3批圣草酚咀嚼片，对其进行综合评分。结果显示，3批圣草酚咀嚼片的综合评分分别为8.76、8.75、8.80（RSD=0.30%，n=3），可见3批圣草酚咀嚼片间综合评分无显著差别，且平均评分大于正交实验中的其余处方结果。

2.3　最佳处方圣草酚咀嚼片的质量评价

2.3.1　外观性状

圣草酚咀嚼片的外观完整，表面光洁，色泽均匀，无杂斑。

2.3.2　重量差异

取圣草酚咀嚼片20片，按照2020年版《中国药典》（四部）“片剂”中的“重量差异检查法”[9]进行测定。结果显示，20片圣草酚咀嚼片的平均片重为192.57 mg，每片的重量差异均在限度（±7.5%）内，符合药典规定。

2.3.3　硬度

取10片圣草酚咀嚼片，用硬度仪测定其硬度分别为55.27、52.51、53.11、58.31、62.78、59.99、50.21、57.53、61.00、62.90 N，平均值为57.36 N。

2.3.4　脆碎度

取圣草酚咀嚼片34片，精密称重为6.549 g，按照2020年版《中国药典》（四部）“片剂脆碎度检查法”[9]进行测定。结果显示，测试后重新精密称重为6.543 g，测试中减少重量0.006 g，得脆碎度为0.09%，且所有片剂均完好无残缺，符合药典规定。

2.3.5　含量测定

圣草酚含量测定的色谱条件如下：色谱柱为Alltima C_{18}（250 mm×4.6 mm，5 μm），流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液（30∶70，*V*/*V*），检测波长为290 nm，流速为1.0 mL/min，柱温为30 ℃，进样量为10 μL。在该色谱条件下，圣草酚的出峰时间约为10 min，与其他杂质分离良好（图1）；其峰面积（y）与质量浓度（x）的回归方程为y=32 115.83x−1 431.88（R^2=0.999 9），线性范围为2.5～37.5 μg/mL；精密度试验的RSD为1.35%（n=6）；重复性试验的RSD为1.49%（n=6）；准确度试验的回收率为100.07%（RSD=1.75%，n=9）；耐用性试验的RSD为1.67%（n=7）；稳定性试验的RSD为1.30%（n=6），均符合药典规定。取3批圣草酚咀嚼片各20片，分别研成粉末，精密称量94.7 mg（相当于圣草酚25 mg），加至100 mL容量瓶中，加甲醇溶解，超声（功率500 W，频率53 kHz）提取20 min，放冷，并用甲醇定容，用0.45 μm微孔滤膜滤过，将滤液稀释10倍，在上述色谱条件下进样检测，每批平行测定3次，记录峰面积并根据标准曲线法计算圣草酚含量。结果显示，3批圣草酚咀嚼片中圣草酚的含量分别为每片50.03、50.30、51.89 mg，平均含量为每片50.74 mg（RSD=1.98%，n=3）。

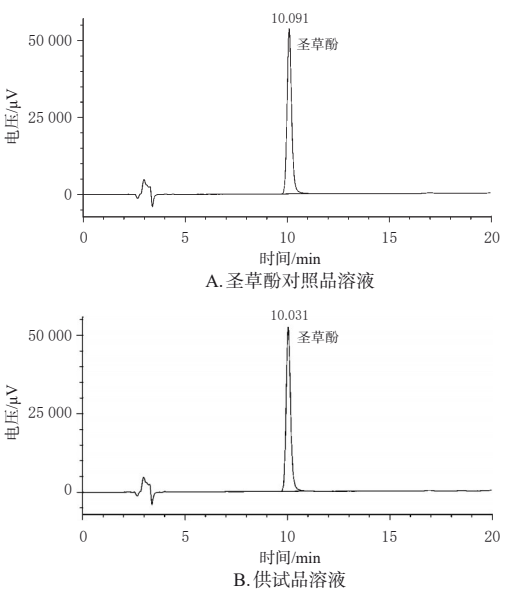


图1　圣草酚咀嚼片含量测定的高效液相色谱图

2.3.6　溶出度

按照2020年版《中国药典》（四部）“溶出度与释放度测定法第二法”[9]测定3批圣草酚咀嚼片的体外溶出度。以含0.5%（*m*/*V*）聚山梨酯80的磷酸盐缓冲溶液（pH6.8）900 mL为溶出介质，转速为100 r/min，温度为（37.0±0.5）℃，依法操作。在第5、10、15、20、30、45、60、120 min时取样，取样量为5 mL，用0.45 μm微孔滤膜过滤，取续滤液备用（每次取样时需补加等体积同温度的溶出介质）。精密量取上述续滤液各1 mL，置于试管中，加等体积的溶出介质稀释，按照“2.3.5”项下色谱条件进样检

测，记录峰面积，根据标准曲线法计算各时间点取得的样品中圣草酚的浓度，并代入下述公式计算累积溶出度。

$$累积溶出度(\%)=\left[\frac{C_n}{L/V_2}+\frac{\frac{(C_n+\cdots\cdots+C_2+C_1)}{L/V_2}\times V_1}{V_2}\right]\times 100\%$$

式中，C_n为各时间点取出的样品浓度（即稀释前的样品浓度），L为制剂标示量，V_1为各时间点固定取样体积，V_2为溶出介质体积。结果显示，3批圣草酚咀嚼片在30 min时的累积溶出度超过80%，60 min内可完全溶出。溶出曲线见图2。

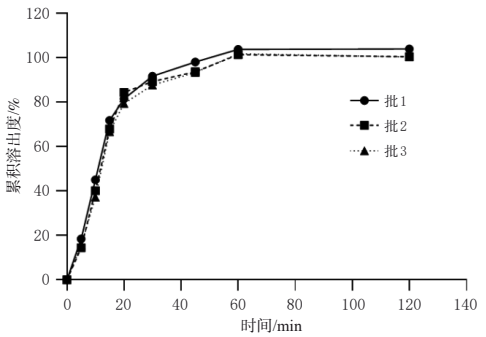


图2　3批圣草酚咀嚼片的体外溶出曲线

2.3.7　含量均匀度

按照2020年版《中国药典》（四部）“含量均匀度检查法”[9]，取圣草酚咀嚼片10片，按“2.3.5”项下含量测定方法操作（加至容量瓶中的粉末改为完整圣草酚咀嚼片，滤液稀释倍数改为20倍），分别测定每片的相对含量（设标示量为100）。结果显示，圣草酚相对含量的均值为100.89，标准差（s）为2.10（n=10），标示量与均值之差的绝对值（A）为0.89，$A+2.2s$=5.51＜15，符合药典规定。

3　讨论

圣草酚流动性较差、质轻、味苦，选择合理的辅料是其制作咀嚼片的关键。甘露醇造粒性好，入口有凉爽感，且味微甜，适于制作咀嚼片；MCC分子间有氢键，可压性佳，故本实验选用甘露醇和MCC作为填充剂。三氯蔗糖是一种高倍甜味剂，小剂量便可满足甜度要求，且稳定性较高；柠檬酸温和、可口，且具有防腐的作用，可延长药品的保存时间，故本实验选用三氯蔗糖和柠檬酸作为矫味剂。硬脂酸镁润滑性好、抗黏性强，可降低颗粒之间的摩擦力，改善粉末的流动性和片剂的脆碎度，故本实验选用硬脂酸镁作为润滑剂。

在前期的预实验中，本课题组首先采用粉末直接压片法制备圣草酚咀嚼片，出现了细粉多、不易压片的情况；换用湿法制粒法后，较易压片，且制得的咀嚼片口感更佳。纯化水是常用的黏合剂，其可诱发原辅料的黏性从而适于制粒，但其缺点为湿润程度不均匀。本实验以纯化水作黏合剂时，在压片过程中多次出现黏冲的情况，换用PVP作黏合剂后黏冲情况明显改善，故最后选用PVP作为黏合剂制备圣草酚咀嚼片。

2020年版《中国药典》未对咀嚼片的溶出度作出质量评价要求，但考虑到一些患者可能会在未咀嚼的情况下直接吞服咀嚼片，为保证圣草酚咀嚼片中的圣草酚即使在未咀嚼的情况下也可充分溶出，本实验在质量评价中加入了溶出度考察。结果显示，圣草酚咀嚼片溶出度符合药典对普通片剂的要求。

综上所述，本实验成功制得圣草酚咀嚼片，且质量评价符合2020年版《中国药典》要求。

参考文献

[1] GUO S, XING N, XIANG G L, et al. Eriodictyol: a review of its pharmacological activities and molecular mechanisms related to ischemic stroke[J]. Food Funct, 2023, 14(4): 1581-1868.

[2] LI W J, DU Q, LI X L, et al. Eriodictyol inhibits proliferation, metastasis and induces apoptosis of glioma cells via PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 114.

[3] LI L, LI W J, ZHENG X R, et al. Eriodictyol ameliorates cognitive dysfunction in APP/PS1 mice by inhibiting ferroptosis via vitamin D receptor-mediated Nrf2 activation [J]. Mol Med, 2022, 28(1): 11.

[4] XIE G H, MENG X L, WANG F, et al. Eriodictyol attenuates arsenic trioxide-induced liver injury by activation of Nrf2 [J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 68668-68674.

[5] 朱春媚，滕健皓，张梦，等. 咀嚼片质量评价方法研究进展[J]. 中国新药杂志，2022，31(7)：645-654.
ZHU C M, TENG J H, ZHANG M, et al. Research progress on quality evaluation methods of chewable tablets [J]. Chin J N Drugs, 2022, 31(7): 645-654.

[6] 张璐. 复方党参超微粉咀嚼片的制备[J]. 山西中医药大学学报，2020，21(5)：345-348.
ZHANG L. Preparation of compound Dangshen superfine powder chewable tablets[J]. J Shanxi Univ Chin Med, 2020, 21(5): 345-348.

[7] RIBEIRO C B, RAMOS F M, MANTHEY J A, et al. Effectiveness of Eriomin® in managing hyperglycemia and reversal of prediabetes condition: a double-blind, randomized, controlled study[J]. Phytother Res, 2019, 33(7): 1921-1933.

[8] 李洪建，王祎璠，楚文静，等. 羧甲基壳聚糖的阻垢性能评价及其机理研究[J]. 应用化工，2020，49(5)：1101-1104.
LI H J, WANG Y F, CHU W J, et al. Scale inhibition performance evaluation and mechanism of carboxymethyl chitosan[J]. Appl Chem Ind, 2020, 49(5): 1101-1104.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：131-137.
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: part Ⅳ[M]. 2020 edition. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 131-137.

（收稿日期：2023-08-21　修回日期：2024-01-25）
（编辑：邹丽娟）