

颠茄分散片的制备及溶出度测定

夏忠玉*, 何庆, 孙国兵
(贵阳护理职业学院, 贵阳 550081)

[摘要] 目的: 制备颠茄分散片并建立其溶出度测定方法。方法: 选择交联聚乙烯吡咯烷酮(PPVP) + 羧甲基淀粉钠(CMS-Na)内外加法为崩解剂, 磷酸氢钙、蔗糖、CMS-Na为填充剂, 含5%羟丙甲纤维素(HPMC)的60%乙醇溶液为黏合剂, 微晶纤维素为助流剂, 滑石粉为润滑剂, 采用HPLC测定颠茄分散片的溶出度, 流动相乙腈-甲醇-含 $0.005 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 庚烷磺酸钠的 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸盐溶液(磷酸二氢钾-磷酸氢二钾 1:1)(25:10:65), 检测波长211 nm。结果: 硫酸阿托品线性范围 $0.00338 \sim 0.026624 \mu\text{g}$, 精密度RSD 1.29%, 平均加样回收率99.76%, RSD 0.86%。颠茄分散片在2, 5, 10, 15, 30, 45 min的溶出度分别为0%, 15.29%, 25.74%, 40.40%, 67.42%, 73.30%, 市售颠茄片45 min的溶出度仅23.22%。结论: 制备的颠茄分散片分散均匀性合格。建立的测定方法简便、准确, 适用于本品的质量控制。

[关键词] 颠茄分散片; 溶出度; 硫酸阿托品; 分散均匀性; 生物利用度

[中图分类号] R283.6; R944.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0029-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130029

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140513.1452.003.html>

[网络出版时间] 2014-05-13 14:52

Preparation and Dissolution Determination of Belladonnae Herba Dispersible Tablets

XIA Zhong-yu*, HE Qing, SUN Guo-bing
(Guiyang Nursing Vocational College, Guiyang 550081, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare Belladonnae Herba dispersible tablets and establish a method for determination of its dissolution. **Method:** Taking cross-linked polyvinylpyrrolidone (PPVP) + sodium carboxymethyl starch (CMS-Na) inside and outside addition as disintegrating agents, calcium hydrogen phosphate, sucrose and CMS-Na as fillers, 60% ethanol solution containing 5% hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as adhesives, microcrystalline cellulose as glidants, talcum powder as lubricants, HPLC was adopted to determine dissolution of Belladonnae Herba dispersible tablets with mobile phase of acetonitrile-methanol- $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ phosphate solution containing $0.005 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ sodium heptanesulfonate (potassium dihydrogen phosphate-dibasic potassium phosphate 1:1) (25:10:65) and detection wavelength at 211 nm. **Result:** Atropine sulfate showed a linear relationship in the range of $0.00338 \sim 0.026624 \mu\text{g}$, RSD of precision was 1.29%, average recovery was 99.76% with RSD of 0.86%. Dissolutions of Belladonnae Herba dispersible tablets in 2, 5, 10, 15, 30 and 45 min were 0%, 15.29%, 25.74%, 40.40%, 67.42% and 73.30%, respectively. Dissolution of ordinary Belladonnae Herba tablets was 23.22% within 45 min. **Conclusion:** These prepared Belladonnae Herba dispersible tablets had good uniformity. This determination was simple, accurate and suitable for quality control of this product.

[Key words] Belladonnae Herba dispersible tablets; dissolution; atropine sulfate; dispersion uniformity; bioavailability

[收稿日期] 20140106(023)

[基金项目] 贵州省科学技术基金项目(黔科合J字[2012]2328)

[通讯作者] * 夏忠玉, 副教授, 从事药品开发研究、生产、检验、临床药学研究, Tel:18985016734, E-mail:18985016734@189.cn

颠茄浸膏具有解除胃肠平滑肌痉挛和抑制胃酸分泌的作用,有效成分为莨菪碱,临床作为节后抗胆碱药用于治疗胃及十二指肠溃疡、胃肠道绞痛等症^[1]。该浸膏制成液体制剂存在稳定性差和运输、贮存及携带不便等问题。与普通片剂相比,分散片的崩解不受生理环境影响,具有分散迅速、生物利用度高的特点,可避免片剂由于在体内瞬时局部释放而引起的不良反应^[2]。故本实验拟将颠茄浸膏制成分散片并考察其体外溶出度,为该制剂的临床用药安全提供参考。

1 材料

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津),AB-135-S 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司),ALC-210.4 型电子天平(德国赛多利斯公司),ZP-9 型旋转式压片机(江阴制药机械厂)。

颠茄草购于贵州同济堂饮片有限公司,经贵阳中医学院潘炉台教授鉴定为茄科植物颠茄 *Atropa belladonna* L. 的干燥全草;硫酸阿托品(中国食品药品检定研究院,批号 0040-9109),蔗糖(云南省陇川糖厂),滑石粉(江西省华亨化工贸易有限公司),羧甲基淀粉钠(CMS-Na,上海厚诚精细化工有限公司),微晶纤维素(上海厚诚精细化工有限公司),交联聚乙烯吡咯烷酮(PPVP,上海厚诚精细化工有限公司),羟丙甲纤维素(HPMC,上海厚诚精细化工有限公司),水为纯化水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

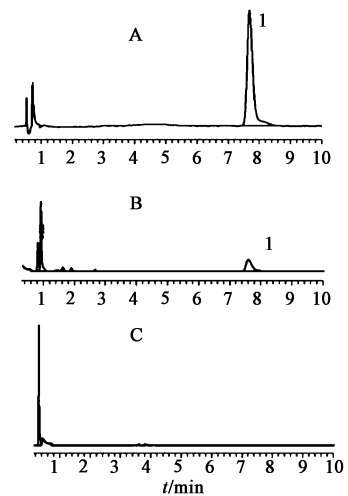
2.1 处方设计^[3,4] 颠茄浸膏^[5] 10 g,磷酸氢钙(填充剂)50 g,蔗糖(填充剂)30 g,PPVP(崩解剂)共 5 g(内加 2 g,外加 3 g),CMS-Na(填充剂及辅助崩解剂)10 g,含 5% HPMC 的 60% 乙醇溶液(黏合剂)适量,微晶纤维素(助流剂)10 g,滑石粉(润滑剂)1%,制成 1 000 片。

2.2 颠茄分散片的制备^[6-8] 分别称取处方量药物,粉碎,过 100 目筛,加入蔗糖、磷酸氢钙、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠,粉碎过 100 目筛以混合均匀,加入黏合剂制软材,经 24 目筛制粒,60 ℃ 干燥,用 20 目筛整粒,外加交联聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、微晶纤维素,混合均匀,检验,压片,检验包装,即得。

2.3 硫酸阿托品的含量测定

2.3.1 色谱条件^[5] 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,流动相乙腈-甲醇-含 0.005 mol·L⁻¹庚烷基磺酸钠的 0.01 mol·L⁻¹磷酸盐溶液(磷酸二氢钾-磷酸氢二钾 1:1)(25:10:65),流速 1.0 mL·min⁻¹,柱

温 35 ℃,检测波长 211 nm。理论塔板数按硫酸阿托品峰计应不低于 4 000,见图 1。



A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性样品;1. 硫酸阿托品

图 1 颠茄分散片 HPLC

2.3.2 溶液的制备 取本品适量,研细,精密称取 0.1 g 置 100 mL 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,超声提取 30 min,补足水至刻度,摇匀,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,得供试品溶液。精密称取阴性空白样品约 0.1 g,按上述方法操作,得阴性样品溶液。精密称取硫酸阿托品对照品适量,加流动相制成 3.328 mg·L⁻¹对照品溶液。

2.3.3 线性关系考察 精密吸取对照品溶液适量,加流动相制备 0.332 8,0.665 6,1.331 2,1.996 8,2.662 4,3.328 mg·L⁻¹的系列溶液,精密吸取 10 μL 按 2.3.1 项下色谱条件测定,以峰面积积分为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 1.0 \times 10^6 X - 331.68$ ($r = 0.999 9$),线性范围 0.003 38 ~ 0.026 624 μg,拟合方程 $Y = 1.0 \times 10^6 X$ ($r = 0.999 8$),最低点相对偏差 0.403%,故定量可采用外标一点法。

2.3.4 精密度试验 精密吸取对照品溶液 5 μL,按 2.3.1 项下色谱条件重复进样 5 次,计算硫酸阿托品峰面积的 RSD 1.29%,表明仪器精密度良好。

2.3.5 稳定性考察 精密吸取供试品溶液 10 μL,分别于制备后 0,1,2,4,6 h 按 2.3.1 项下色谱条件进样,计算峰面积 RSD 2.30%,表明供试品溶液在 6 h 内较稳定。

2.3.6 重复性试验 精密称取 5 份样品,每份约 0.1 g,按 2.3.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件测定,结果硫酸阿托品平均提取量 420.59 μg·g⁻¹,RSD 0.49%,表明该方法重复性好。

2.3.7 回收率试验 精密称取已知含量的颠茄分散片约 0.05 g,精密加入硫酸阿托品对照品($3.994 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)5 mL,按 2.3.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件测定,计算回收率,结果见表 1。

表 1 硫酸阿托品含量测定的加样回收率试验

No.	称样量 /g	样品中 质量/ μg	测得量 / μg	回收率 /%	平均回 收率/%	RSD /%
1	0.049 2	20.69	40.47	99.03		
2	0.052 8	22.21	42.32	100.70		
3	0.055 1	23.18	43.09	99.72	99.76	0.86
4	0.041 1	17.29	37.01	98.79		
5	0.055 0	23.13	43.22	100.58		

2.4 溶出度的测定

2.4.1 提取溶液及其用量考察 硫酸阿托品系有机碱的硫酸盐,易溶于水,故选择水为溶出介质。由于本品中硫酸阿托品质量相对较小,仅 $420.59 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,故采用《中国药典》2010 年版二部附录 X C 溶出度测定项下第三法(小杯法)测定,样品 1 片加水 100 mL。

2.4.2 样品测定 取市面销售的颠茄片(市售)及颠茄分散片各 6 片,以水为溶出介质,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,分别于 2, 5, 10, 15, 30, 45 min 取样,经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,按 2.3.1 项下色谱条件测定,结果平均溶出度分别为颠茄分散片 0%, 15.29%, 25.74%, 40.40%, 67.42%, 73.30%, 市售颠茄片 0%, 0%, 0%, 0%, 13.84%, 23.22%, 说明颠茄分散片优于市售颠茄片。按上述方法对 5 批颠茄分散片样品 45 min 的溶出度进行测定,每批 6 份,结果平均溶出度分别为 73.49%, 73.43%, 73.17%, 73.52%, 73.49%, RSD 依次为 1.18%,

1.13%, 1.01%, 1.13%, 0.23%。

2.5 分散均匀性考察 取本品 6 片,置于 100 mL 水中,于 $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ 振摇 3 min,结果全部崩解并通过 2 号筛,说明分散均匀性符合规定。

3 讨论

与普通片剂等固体制剂相比,分散片崩解时限短,溶出度相对较大,可加速药物的吸收;与颠茄合剂相比,分散片稳定性更好,便于贮存、运输及使用,患者用药依从性较好。本文中原料和辅料均过 100 目筛,目的是控制粒度和混合均匀并保证制备的分散片表面光洁。选择 PPVP + CMS-Na 为崩解剂,可加快片剂的吸水速度,极大地提高了主药溶出度。

[参考文献]

- [1] 李应全,颜会兰,钟丽红,等. 颠茄片治疗溃疡病的药理研究[J]. 山东医药工业,2000,19(2):28.
- [2] 王晓东,张磊,王正,等. 大黄分散片的制备与质量控制[J]. 武警后勤学院学报:医学版,2012,21(7):539.
- [3] 李炯,郝新才,陈黎. 复方磺胺嘧啶分散片的制备与体外溶出度考察[J]. 医药导报,2013,32(2):253.
- [4] 付丽佳,王玉华. 当归补血丸中阿魏酸溶出度测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):144.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:397.
- [6] 沈映冰,朱彩燕,廖华卫. 浓缩当归分散片的制备及其溶出度测定[J]. 中药材,2013,36(3):481.
- [7] 岑菁,袁志翔,徐超群,等. 水飞蓟宾分散片的制备及体外溶出度研究[J]. 华西药学杂志,2013,28(2):121.
- [8] 梁金华. 中药固体制剂溶出度测定有关问题探讨[J]. 北方药学,2013,10(5):113.

[责任编辑 刘德文]