

葡萄内酯分散片的处方筛选及其溶出度测定

李才堂, 杨丽琴, 张娣, 刘雯, 虞金宝*
(江西省中医药研究院, 南昌 330077)

[摘要] 目的: 优化葡萄内酯分散片的制备工艺及考察其体外溶出度。方法: 以休止角、硬度、崩解时限为指标, 考察交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、微晶纤维素(MCC)、预胶化淀粉(PRS)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)等辅料对葡萄内酯分散片处方工艺的影响。采用 HPLC 测定分散片的体外溶出度, 流动相甲醇-水(95:5), 检测波长 325 nm。结果: 最佳处方为葡萄内酯 10 g, MCC 40 g, L-HPC 20 g, PVPP 10 g, CSM-Na 20 g, PRS 30 g, 淀粉 20 g; 崩解时间 1 min, 分散均匀性好, 药物 30 min 内累积溶出率 > 85%。结论: 制备的葡萄内酯分散片具有溶散快、分散均匀、溶出速率快的特性, 适用于临床应用需要。

[关键词] 葡萄内酯; 分散片; 处方工艺; 溶出度

[中图分类号] R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0025-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230025

Formulation Screening and Solubility Determination of Auraptene Dispersible Tablets

LI Cai-tang, YANG Li-qin, ZHANG Di, LIU Wen, YU Jin-bao*
(Jiangxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330077, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation process of auraptene dispersible tablets and evaluate its *in vitro* dissolution. **Method:** With angle of repose, hardness and disintegration time as indexes, effects of cross-linking polyvinyl pyrrolidone (PVPP), microcrystalline cellulose (MCC), pregelatinized starch (PRS), low substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC), sodium carboxymethyl starch (CMS-Na) and other excipients on formulation process were investigated. *In vitro* dissolution of dispersible tablets was determined by HPLC, mobile phase of methanol-water (95:5), detection wavelength was set at 325 nm. **Result:** Optimal formula was as follows: auraptene 10 g, MCC 40 g, L-HPC 20 g, PVPP 10 g, CSM-Na 20 g, PRS 30 g, amylum 20 g; dispersible tablets disintegrated uniformly in 1 min, cumulative dissolution of this drug was more than 85% within 30 min. **Conclusion:** These prepared auraptene dispersible tablets have a fast, homogeneously dispersing profile and good releasing characteristics, which is suitable for clinical application.

[Key words] auraptene; dispersible tablets; formulation technology; dissolution

葡萄内酯又名橙皮油素, 是从枳壳中提取分离得到的化学成分, 亦广泛存在于柑橘属其他植物的果皮中。葡萄内酯能促使乙酰胆碱释放, 改善胃肠道动力、增强胃肠平滑肌收缩力、协调胃肠运动、促进胃肠排空和转运^[1], 还能通过对胆碱酯酶的抑制达到增

加乙酰胆碱在脑中的含量, 从而促进中枢神经系统中乙酰胆碱的传输^[2]。因其相对分子质量小、脂溶性强^[3], 易透过血脑屏障, 这为治疗阿尔茨海默病带来了新希望。但葡萄内酯溶解度低, 故拟将其制成分散片, 以解决其溶解度低、口服吸收差、生物利用度低的

[收稿日期] 20140307(011)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09103-350)

[第一作者] 李才堂, 硕士, 副研究员, 从事中药质量标准分析研究, Tel: 0791-8859485, E-mail: lic963@sina.com

[通讯作者] * 虞金宝, 研究员, 从事中药制剂分析研究, Tel: 0791-88501404, E-mail: yjb2217@163.com

问题^[4]。溶出度是指片剂、胶囊剂或颗粒剂等固体制剂中药效成分在规定条件下的溶出速率和程度^[5],是评价制剂体内效果的重要指标之一。本实验选用优质崩解剂和溶胀性辅料,以分散均匀性和溶出度为综合评价指标,优选葡萄内酯分散片的处方工艺,为该成分的临床药物制剂开发提供参考。

1 材料

1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), RC-6 型溶出度测定仪(天津市新天光分析仪器技术有限公司), CH-200 型槽形混合机(常州市震华干燥设备有限公司), YK90-II 型摇摆式颗粒机(湖南衡阳制药设备厂), THP-4 型花兰式压片机(上海天祥·健台制药机械有限公司)。

葡萄内酯对照品(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,经光谱确定结构, HPLC 峰面积归一化法计算纯度 99.16%), 十二烷基硫酸钠(SDS, 广东汕头市西陇化工厂), 交联聚乙烯吡咯烷

酮(PVPP, 德国 BASF 公司), 微晶纤维素(MCC)、预胶化淀粉(PRS)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)均购自湖州展望药业化学有限公司, 葡萄内酯分散片(自制, 批号 110725, 110726, 110727), 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 葡萄内酯分散片的制备

2.1.1 片剂的制备 将原、辅料过 100 目筛, 称取处方量的葡萄内酯及辅料混合均匀, 加入适量黏合剂制软材, 过 16 目筛制粒, 干燥, 整粒, 加入适量硬脂酸镁, 混合均匀后压片, 压片过程中注意片重差异, 及时调整压片机, 即得。

2.1.2 处方筛选^[6-7] 根据文献报道和预试验结果, 对 MCC, PRS, L-HPC, CMS-Na, PVPP 及淀粉等填充剂、崩解剂、黏合剂进行考察, 以休止角、硬度、崩解时间为评价指标, 筛选最佳处方, 结果见表 1。

表 1 葡萄内酯分散片处方筛选

处方	淀粉/g	PRS/g	MCC/g	L-HPC/g	CMS-Na/g	PVPP/g	休止角/度	硬度/kg	崩解时间/s
1	50	-	40	20	20	10	<35	>5	70
2	20	40	30	30	20	-	<30	>5	150
3	20	-	60	30	-	30	<30	>6	30
4	-	40	40	20	20	20	<30	>6	45
5	-	40	40	30	20	10	<32	>6	50
6	20	30	40	20	20	10	<35	>6	50

注:葡萄内酯的加入量均为 10 g。

由表 1 可知, 处方 3 的压片效果最佳, 其次为处方 4, 5, 6。处方 3 和 4 的溶散时限较短, 但辅料 PVPP 用量大、成本高; 处方 5 与 6 的溶散时限相似, 但处方 6 所用辅料的成本更低, 故拟采用处方 6, 即称取葡萄内酯 10 g, 淀粉 20 g, MCC 40 g, L-HPC 20 g, PVPP 10 g(内加 5 g, 外加 5 g), PRS 30 g, CMS-Na 20 g, 混合均匀, 喷以 60% 乙醇适量混合, 制粒, 70 °C 左右干燥, 整粒, 加入剩余的 PVPP 和适量硬脂酸镁, 混匀, 压片。

2.1.3 验证试验 按优化的片芯处方制备 3 批样品, 每批 1 000 片, 0.15 g/片, 考察样品批内、批间片芯外观与崩解特性的均一性及制剂工艺的稳定性, 结果发现 3 批样品片芯的片面光滑整洁, 硬度($\bar{x} \pm s, n=3$)分别为(6 ± 0.5), (6 ± 0.8), (6 ± 0.5) kg, 崩解时间($\bar{x} \pm s, n=3$)依次为(55 ± 3), (58 ± 2), (57 ± 2)s, 证明该工艺稳定性良好。

2.2 分散均匀性检查 按《中国药典》2010 年版二

部附录 I A, 取分散片 6 片, 置 15 ~ 25 °C 的水(100 mL)中振摇, 计算各样品崩解并全部通过 2 号筛的平均时间, 结果表明振摇 1 min, 分散片全部分散并通过 2 号筛, 符合规定。

2.3 溶出度试验

2.3.1 色谱条件 参照文献[8]中葡萄内酯的含量测定方法, 比较不同色谱柱及流动相的分离效果, 确定色谱条件为 Dikma Diamonsil C₁₈(2) 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇-水(95:5), 流速 1 mL·min⁻¹, 检测波长 325 nm, 柱温室温。理论板数按葡萄内酯峰计算不低于 3 000。

2.3.2 线性关系的考察 精密取葡萄内酯对照品适量, 分别加乙醇稀释成 24.8, 49.6, 99.2, 124, 148.8, 198.4, 248 mg·L⁻¹, 分别精密吸取 10 (L, 按 2.3.1 项下色谱条件测定, 以峰面积为纵坐标, 进样量为横坐标, 得回归方程 $Y = 25.21X + 28.83$ ($r = 0.9999$), 线性范围 0.248 ~ 2.48 μg。

2.3.3 精密度试验 精密吸取同一供试品溶液 10 μL ,按 2.3.1 项下色谱条件重复进样 6 次,计算葡萄内酯峰面积的 RSD 0.9%,表明仪器精密度良好。

2.3.4 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液 10 μL ,按 2.3.1 项下色谱条件每隔一定时间进样 1 次,共测定 12 h,计算葡萄内酯峰面积的 RSD 1.4%,表明供试品溶液在 12 h 内基本稳定。

2.3.5 重复性试验 取同批样品 6 份,每份 1 片,按溶出度试验制备供试品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件测定,计算葡萄内酯峰面积的 RSD 1.3% ($n = 6$),表明本方法重复性良好。

2.3.6 加样回收率试验 分别精密称取葡萄内酯对照品 8,10,12 mg,各 3 份,分别置 25 mL 量瓶中,各加入处方量的其他辅料,加乙醇至刻度,超声溶解 30 min,放冷,滤过。精密量取 2 mL 置 10 mL 量瓶中,加乙醇稀释至刻度,摇匀,滤过,按 2.3.1 项下色谱条件测定,计算溶出回收率,结果平均回收率为 101.82%,RSD 为 0.8%。

2.3.7 溶出度测定 按《中国药典》2010 年版二部附录 X C 溶出度测定法中第三法(小杯法)测定分散片的溶出度。在 6 个溶出杯中各加入经脱气处理的 0.5% SDS 溶液 200 mL,转速 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,温度 (37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 。依法操作,在规定时间点 5,10,15,20,25,30 min 时各取样 5 mL,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液按 2.3.1 项下色谱条件测定,同时补充等温同量溶出介质,计算累积溶出率,见图 1。结果显示葡萄内酯分散片在 30 min 时累积溶出率 > 85%,说明该制剂的溶出较理想,且不同批次间较接近,提示该制剂处方、成型工艺较合理,且制剂工艺稳定。

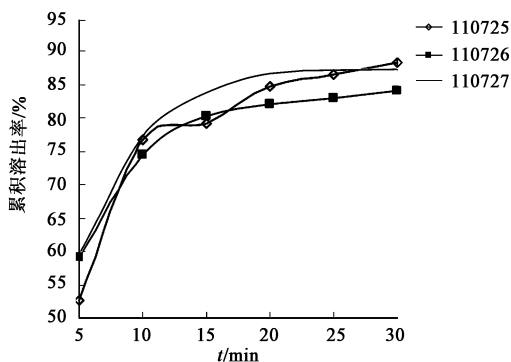


图 1 葡萄内酯分散片溶出度试验曲线

3 讨论

在片剂制备过程中,崩解剂的性能和加入方式

对崩解时限影响较大。预试验发现崩解剂混合使用优于单独使用,采用内外加法效果更佳,既保证了分散片的崩解,又有利于崩解后颗粒的进一步分散。文献报道 CMS-Na 与 PVPP 联合使用可以增加崩解和溶出^[9],本文将二者联合使用,崩解和溶出效果较为理想。

葡萄内酯易溶于丙酮、乙醇、甲醇,微溶于三氯甲烷、乙醚,难溶于水、苯、石油醚等溶剂^[9],预试验比较了水,0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl,0.5% SDS,0.2% SDS 及磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 等溶出介质对其溶出情况的影响。结果显示在水、盐酸、磷酸盐缓冲液的溶出介质中,葡萄内酯的溶出率很低,以 0.5% SDS 为溶出介质时,溶出情况较好,故选择 0.5% SDS 作为溶出介质。

在分散片的溶出度测定中,考察了不同转速 (50,75,100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$) 对药物溶出的影响,结果表明不同转速对溶出度的影响差异无统计学意义,故最终采用转速 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

[参考文献]

- [1] 徐欢,陈海芳,介磊,等. 枳实、枳壳的化学成分及胃肠动力研究概述[J]. 江西中医学院学报,2009,21(1):42.
- [2] Kuroyanagi K, Kang M S, Goto T, et al. Citrus auraptene acts as an agonist for PPARs and enhances adiponectin production and MCP-1 reduction in 3T3-L1 adipocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 366(1):219.
- [3] Tanaka T, Alderete J B, Durán N, et al. Colorectal cancer chemoprevention by 2β -cyclodextrin inclusion compounds of auraptene and 4'-geranyloxyferulic acid [J]. Int J Cancer, 2010, 126(4):830.
- [4] 沈岚,林晓,冯怡,等. 分散片的研究进展[J]. 中成药,2004,26(2):145.
- [5] 谢沐风. 改善溶出度评价方法,提高固体药物制剂水平[J]. 中国医药工业杂志, 2005,36(7):447.
- [6] 王静,曹德英,宋军超,等. 黄芩苷分散片的研制[J]. 中国药业,2008,17(13):46.
- [7] 张娜,胡丽娟,徐红欣,等. 中药分散片制备工艺的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(11):930.
- [8] 陈海芳,徐欢,王发英,等. HPLC 法测定枳壳中葡萄内酯的含量[J]. 中药材,2010,33(7):1109.
- [9] 宋群亮,张平,夏源,等. 黄芩苷分散片的制备及质量控制[J]. 中国药房,2007,18(15):1144.

[责任编辑 刘德文]