

五味金色分散片的提取工艺与制剂处方优选

关志宇, 吴文婷, 刘亚丽, 陈丽华*, 刘婧, 朱继孝, 程虹毓, 黄潇
(江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

[摘要] **目的:**考察五味金色分散片的提取工艺与制剂处方,为五味金色丸的二次开发提供参考。**方法:**以总多酚、没食子酸含量和浸膏得率的综合评分为指标,采用正交试验考察提取时间、提取次数及料液比对五味金色分散片水提工艺的影响。以外观、分散均匀性、硬度为考察指标,采用单因素试验考察该分散片的辅料种类和用量。**结果:**最佳提取工艺为加10倍量水提取3次,每次90 min;总多酚得率6.29%,没食子酸质量398.37 mg,浸膏得率24.28%。以可压性淀粉和微晶纤维素为填充剂,交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,微粉硅胶为润滑剂,在130 s内完全崩解并均匀分散。**结论:**优化的提取工艺有效成分提取率高,制剂处方设计合理,片剂质量稳定。

[关键词] 五味金色丸; 分散片; 没食子酸; 总多酚; 信息熵

[中图分类号] R283.6;R942;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0009-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030009

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151118.1148.008.html>

[网络出版时间] 2015-11-18 11:48

Optimization of Extraction Process and Pharmaceutical Formulation of Wuwei Jinse Dispersible Tablets

GUAN Zhi-yu, WU Wen-ting, LIU Ya-li, CHEN Li-hua*,
LIU Jing, ZHU Ji-xiao, CHENG Hong-yu, HUANG Xiao

(College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction process and pharmaceutical formulation of Wuwei Jinse dispersible tablets. **Method:** Taking composite score of contents of total polyphenols and gallic acid, dry extract rate as index, orthogonal test was adopted to investigate influence of extraction time, extraction times, the amount of water on water extraction process. With appearance, hardness and dispersion uniformity time as indexes, molding process of dispersible tablets was optimized by single factor tests. **Result:** Optimum extraction process consisted of adding 10-fold of waters, extracting 3 times, 90 min for each time. Yield of total polyphenols was 6.29%, the content of gallic acid was 398.37 mg, dry extract rate was 24.28%. This dispersible tablets were made up of amylum pregelatinisatum, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and micropowder silica gel, and it can be disintegrated completely and dispersed uniformly within 130 s. **Conclusion:** Optimized extracting process and pharmaceutical formulation are feasible and stable for industrial production of Wuwei Jinse dispersible tablets.

[Key words] Wuwei Jinse pills; dispersible tablets; gallic acid; total polyphenols; information entropy

[收稿日期] 20150604(019)

[基金项目] 江西民族传统药现代科技与产业发展协同创新项目(JXXT201403018);江西省高等学校教学改革研究项目(JXJG-12-9-9);江西中医药大学开放性设计性实验项目(2015年);江西省卫计委中医药科技计划项目(2015A45)

[第一作者] 关志宇,博士,副教授,从事药物新制剂与生物药剂学研究,Tel:0791-87118911,E-mail:adlaiguan@126.com

[通讯作者] *陈丽华,博士,教授,从事经皮给药系统与生物药剂学研究,Tel:0791-87118911,E-mail:chilly98@163.com

五味金色丸收载于《卫生部药品标准·藏药》，由木香、诃子、波棱瓜子、石榴子、黑冰片组成，是藏族医学传统经典复方，具有清热利胆、消食等作用，主要用于治疗黄疸型肝炎、胆区痛、胃痛、恶心呕吐等疾病^[1-2]，其现有制剂为水丸，药物释放较慢。分散片具有药物释放快、起效快、生物利用度高等特点。为提高五味金色复方的制剂水平，使其更快更好地发挥疗效，拟对其进行二次开发，以满足临床应用需求。本实验通过优选五味金色复方提取工艺和其分散片的制备工艺，为该复方新剂型的生产提供参考。

1 材料

UV-2100 型紫外-可见分光光度计(日本日立公司), 1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), DZF6020 型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司), DP30 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司)。木香、诃子、波棱瓜子、石榴子、黑冰片购于江西樟树药材公司, 批号分别为 141004, 141102, 141201, 150101, 141202, 经江西中医药大学诸小兰教授鉴定分别为菊科植物木香 *Aucklandia lappa* 的干燥根, 使君子科植物诃子 *Terminalia chebula* 的干燥成熟果实, 葫芦科植物波棱瓜 *Herpetospermum pedunculatum* 的干燥种子, 安石榴科植物安石榴 *Punica granatum* 的干燥种子, 猪科动物野猪 *Sus scrofa* 的干燥粪便; 没食子酸对照品(中国食品药品检定研究院, 批号 110813-2009), 低取代羟丙基纤维素(L-HPC, 安徽山河药用辅料有限公司, 药用级); 羧甲基淀粉钠(CMS-Na), 交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)和微晶纤维素(MCC)等购自江西省鸿达药用辅料有限公司; 乙腈、甲醇为色谱纯, 其他试剂为分析纯, 水为自制纯化水。

2 方法与结果

2.1 总多酚的含量测定^[3]

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取没食子酸对照品 9.98 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 精密量取 5 mL 置于 50 mL 棕色量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 得 39.92 mg·L⁻¹ 对照品溶液。

2.1.2 吸收波长的选择 分别精密量取水、没食子酸对照品溶液和复方提取液适量, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加福林试剂 2 mL, 摇匀, 静置 5 min, 加入 10% 碳酸钠 2 mL, 加水定容, 摇匀, 放置 120 min, 显色后在 200~900 nm 条件下进行扫描, 结果提取液与对照品溶液均在 690 nm 处有最大吸收峰, 故选择测定波长 690 nm。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密量取提取液 5 mL 置于 50 mL 量瓶中, 加水定容, 即得。

2.1.4 标准曲线的制备 精密量取对照品溶液 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 mL, 分别置于 25 mL 棕色量瓶中, 加入福林试剂 2 mL, 摇匀, 放置 5 min, 加入 10% 碳酸钠 2 mL, 用水定容, 放置 120 min, 显色后在 690 nm 处测定吸光度 *A*, 得回归方程 $Y = 0.1006X + 0.0021$ ($r = 0.9999$), 表明没食子酸在 1.60~9.58 mg·L⁻¹ 与 *A* 呈良好线性关系。

2.1.5 精密性、重复性、稳定性试验 取同一对照品溶液连续测定 6 次, 计算 *A* 的 RSD 0.4%, 表明仪器精密性良好。取同一提取液 0.05 mL, 共 6 份, 按 2.1.4 项下方法显色与测定, 计算 *A* 的 RSD 1.1%, 表明该方法重复性良好。将同一供试品溶液分别于 0, 1, 2, 3, 4 h 按 2.1.4 项下方法显色与测定, 计算 *A* 的 RSD 1.4%, 表明供试品溶液在 4 h 内稳定。

2.1.6 加样回收率试验 精密吸取提取液 6 份, 各加入没食子酸对照品溶液 1.0 mL, 加水定容, 按 2.1.4 项下方法显色与测定, 结果平均加样回收率 99.15%, RSD 1.5%, 表明该方法准确度良好。

2.2 浸膏得率测定 取提取液 20 mL, 置已干燥至恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干, 于 105 °C 干燥 3 h, 置干燥器中冷却 30 min, 称定质量, 计算浸膏得率。

2.3 没食子酸的含量测定^[2,4-5]

2.3.1 色谱条件 Phenomenex Synergi Hydro C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-2.5% 磷酸溶液(5:95), 流速 0.8 mL·min⁻¹, 检测波长 272 nm, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL。

2.3.2 溶液的制备 精密称定没食子酸对照品 10.25 mg, 置 25 mL 棕色量瓶中, 加流动相至刻度, 摇匀, 制成 0.41 g·L⁻¹ 对照品溶液。精密量取提取液适量, 置 25 mL 棕色量瓶中, 加甲醇适量, 超声(160 W, 59 kHz) 5 min, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 过滤, 得供试品溶液。按处方比例配制不含诃子药材的阴性提取液, 按供试品溶液的制备方法制成阴性样品溶液。

2.3.3 专属性试验 精密吸取对照品溶液、供试品溶液、阴性样品溶液各 10 μL, 按 2.3.1 项下色谱条件测定, 结果阴性样品溶液在与对照品溶液相同保留时间处未显示色谱峰, 故认为无干扰。

2.3.4 线性关系考察 精密吸取没食子酸对照品溶液 0.5, 1, 2, 4, 8 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 分别量取 10 μL 注入高效液相色谱仪, 按 2.3.1 项下色谱条件测定, 以进样量

为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y = 4\ 956.5X + 39.667 (R^2 = 0.999\ 9)$,线性范围 $0.205 \sim 3.28\ \mu\text{g}$ 。

2.3.5 精密性、稳定性与重复性试验 精密吸取同一对照品溶液 $10\ \mu\text{L}$,按 2.3.1 项下色谱条件连续进样 6 次,计算没食子酸峰面积的 RSD 0.8% ,表明仪器精密性良好。精密吸取同一供试品溶液 $10\ \mu\text{L}$,分别于配制后 $0, 2, 4, 6, 8\ \text{h}$ 按 2.3.1 项下色谱条件进样,计算没食子酸峰面积的 RSD 1.5% ,表明供试品溶液在 $8\ \text{h}$ 内基本稳定。取提取液 6 份,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,计算没食子酸峰面积的 RSD 1.4% ,表明该方法重复性良好。

2.3.6 加样回收率试验 精密量取已知含量的同一批供试品溶液 6 份,分别精密加入没食子酸对照品溶液 $0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0\ \text{mL}$,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,计算平均回收率 99.37% ,RSD 1.4% 。

2.4 提取工艺优选 以总多酚、没食子酸含量及浸膏得率的综合评分为指标^[6-8],选择料液比、提取时间、提取次数为考察因素,按处方配比称取药材 9 份,每份 $98\ \text{g}$,照正交试验安排加入适量水,提取一定时间,提取液趁热过滤(200 目筛),合并,测量总体积,备用。试验安排及结果见表 1,方差分析见表 2。由直观分析可知,各因素对提取工艺的影响顺序为 $C > A > B$ 。方差分析表明因素 C 各水平间具有显著性差异,因素 A, B 各水平间无显著性差异,确定最佳提取工艺 $A_3B_3C_3$,即加 10 倍量水提取 3 次,每次 $1.5\ \text{h}$ 。按处方配比称取药材共 $98\ \text{g}$,按优化的提取工艺进行 3 批验证试验,结果总多酚得率分别为 $6.19\%, 6.21\%, 6.48\%$,没食子酸质量分别为 $407.32, 394.29, 393.49\ \text{mg}$,浸膏得率分别为 $23.40\%, 24.87\%, 24.57\%$,表明该工艺稳定可靠。

表 1 五味金色分散片提取工艺正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis on extraction process of Wuwei Jinse dispersible tablets

No.	A 料液比	B 提取时间 /min	C 提取数 /次	D(空白)	总多酚得率 (X)/%	没食子酸 (Y)/mg	浸膏得率 (Z)/%	综合评分
1	1:6	30	1	1	3.74	200.35	12.17	0.518
2	1:6	60	2	2	4.98	319.21	17.94	0.774
3	1:6	90	3	3	6.26	380.82	22.65	0.952
4	1:8	30	2	3	5.30	341.73	19.41	0.831
5	1:8	60	3	1	5.89	376.84	24.15	0.959
6	1:8	90	1	2	4.73	231.32	16.01	0.641
7	1:10	30	3	2	6.16	402.57	24.23	0.997
8	1:10	60	1	3	4.82	257.43	16.19	0.675
9	1:10	90	2	1	5.74	382.58	21.02	0.914

注:综合评分 = $0.191X/6.26 + 0.441Y/402.57 + 0.367Z/24.23$ 。

表 2 综合评分方差分析

Table 2 Variance analysis of composite score

方差来源	SS	MS	F	P
A	0.026	0.013	3.390	>0.05
B	0.011	0.006	1.459	>0.05
C	0.204	0.102	26.202	<0.05
D(误差)	0.008	0.004		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19$ 。

2.5 五味金色分散片的处方优化

2.5.1 分散片的制备^[9] 将提取液浓缩、干燥,与各辅料分别粉碎过 100 目筛,于研钵中研磨,过 100 目筛混合 2 次,待混合均匀后,采用直接粉末压片法制备分散片,每片约 $0.4\ \text{g}$ 。

2.5.2 评价标准^[10-12] 片剂光滑且不脱落细粉 $8 \sim 10$ 分,片剂较为光滑且不脱落细粉 $5 \sim 7$ 分,片剂凹凸且脱落细粉 $2 \sim 4$ 分。随机取分散片 6 片,置

于 $(20 \pm 1)\ \text{℃}$ 的 $100\ \text{mL}$ 水中,振摇至片剂完全崩解并通过 2 号筛,记录时间。

2.5.3 填充剂的选择 考察填充剂 MCC 和乳糖、可压性淀粉、蔗糖对分散片成型与崩解效果的影响,见表 3。结果发现单用可压性淀粉虽然崩解时间短,但片剂不光洁,黏结性差,易脱落细粉, MCC 与可压性淀粉联用作填充剂,崩解时间相比其他辅料更短,片剂也较为光洁。

2.5.4 崩解剂的选择 在 2.5.3 项基础上,以分散均匀性、外观、硬度为指标,考察崩解剂 CMS-Na, L-HPC, CCMC-Na 及三者相互联用对片剂崩解分散效果的影响,见表 4。结果显示单独应用 CCMC-Na 作崩解剂的效果较好。

2.5.5 润滑剂的选择 考察润滑剂硬脂酸镁、微粉硅胶及二者联用对片剂崩解效果的影响。结果发现

表 3 五味金色分散片的填充剂考察

Table 3 Investigation of filling agents of Wuwei Jinse dispersible tablets

MCC /%	乳糖 /%	可压性 淀粉 /%	蔗糖 /%	平均 硬度 /N	外观 评分 /分	崩解分散 均匀时间 /s
45				75.2	9	804
	45			69.8	9	894
		45		45.9	6	266
			45	75.7	8	906
22.5	22.5			69.2	6	758
22.5		22.5		51.2	8	278
22.5			22.5	61.6	8	841
	22.5	22.5		55.2	7	432
	22.5		22.5	74.5	6	796
		22.5	22.5	48.2	8	509

注:浸膏粉质量分数均为 50%。

表 4 五味金色分散片的崩解剂考察

Table 4 Investigation of disintegrating agents of Wuwei Jinse dispersible tablets

CMS-Na /%	L-HPC /%	CCMC-Na /%	平均 硬度 /N	外观 评分 /分	崩解分散 均匀时间 /s
5			50.5	8	197
	5		49.2	8	169
		5	46.7	8	117
2.5	2.5		45.8	8	180
2.5		2.5	48.2	7	135
	2.5	2.5	52.3	8	144

硬脂酸镁和微粉硅胶均能够提高处方粉体流动性,且无显著性差异,但在片剂压制后,使用硬脂酸镁组片剂的硬度和成形性能皆有所下降,且由于其具有疏水性,崩解分散时间显著延长,增加至 261 s,故选用微粉硅胶为润滑剂。

2.5.6 验证试验 准确称量浸膏粉 100.0 g,填充剂 MCC 和可压性淀粉各 45 g,崩解剂 CCMC-Na 10 g,润滑剂微粉硅胶 10 g,混合均匀后压片,共 3 批。结果 3 批分散片的硬度分别为 38.6,42.1,41.1 N,外观评分分别为 8,9,8 分,崩解分散均匀时间分别为 117,122,129 s,表明该制剂处方重复性较好,制剂性能稳定。

3 讨论

五味金色丸原制备工艺是将药材粉碎后以水泛成小丸,有效成分溶出释放较慢。采用水提工艺可以将药效成分提取出来,制成分散片可加快药物释放速度、提高生物利用度。在提取工艺研究过程中,采用信息熵计算各因素权重系数,再进行综合评分,相对于其他加权评分方法,避免了人为因素对试验结果的干扰,更具客观性。由于本方药效组分中含

有没食子酸和多酚类等易降解成分,提取后应尽快浓缩、干燥。

分散片生产工艺简单、设备要求不高,且在民族医药制剂中应用还不广泛,目前尚无获批上市的藏族药分散片品种。本文对五味金色丸进行二次开发,采用粉末直接压片工艺制备五味金色分散片,减少了制剂单元操作,但其对处方中原辅料可压性和流动性的要求较高,因此本文设计可压性和流动性较好的辅料作为考察对象,并以片剂成型主要参数和分散片特征参数为考察指标,综合优选处方组成。

分散片处方优化时,由于片剂脆碎度不佳,故考虑采用乳糖、蔗糖为稀释剂,尽管可以较好地改善脆碎度问题,片剂表面光洁度也较好,但硬度过大,造成崩解分散时间过长。减少其用量至 5%~10%,非但无法明显改善脆碎度问题,且崩解分散均匀时间会显著延长。可压性淀粉具有较好的流动性和压缩成形性,也有利于片剂的崩解,但单独应用于本方时,却造成脆碎度严重超限。

[参考文献]

- [1] 米玛卓嘎. 藏药灌肠治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国民族医药杂志,2002,8(2):19.
- [2] 张雪菊,王浩亮,王明珠,等. RP-HPLC 法测定五味金色丸中没食子酸的含量[J]. 中国药事,2011,25(3):236-237.
- [3] 吴晓青,陈丹,邱红鑫,等. 芙蓉李中总多酚含量测定方法的优选[J]. 中国中医药科技,2011,18(2):131-133.
- [4] 徐小平,王曙,黄英. HPLC 测定 4 种藏药中的没食子酸的含量[J]. 华西药学杂志,2003,18(6):448-450.
- [5] 李彩东,吴斌,张伟,等. 高效液相色谱法测定苦味叶下珠胶囊中没食子酸的含量[J]. 中国现代应用药学杂志,2007,24(6):487-488.
- [6] 王念明,李楠,杨杨梅,等. 滑石粉分散片的制备及处方优化[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(24):13-16.
- [7] 黄定轩. 基于客观信息熵的多因素权重分配方法[J]. 系统工程理论方法应用,2003,12(4):321-323.
- [8] 关志宇,陈丽华,王森,等. 黄连软膏制备工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(19):36-38.
- [9] 陈志明,陆伟根,王大林. 分散片制备技术[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(6):371-373.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录 5-6.
- [11] 樊迎春,方征远,吴迪,等. 正交设计优化依巴斯汀分散片处方[J]. 医药导报,2010,29(8):1057-1059.
- [12] 赵路静. 穿心莲有效部位分散片制备工艺及质量评价研究[D]. 郑州:河南大学,2015.

[责任编辑 刘德文]