

龙须藤分散片的处方优化及质量控制

赵永恒, 周毅生*, 王嵩, 林丽微

(广东药学院, 广州 510006)

[摘要] **目的:**优化龙须藤分散片的处方工艺并建立其质量控制方法。**方法:**以崩解时限为指标,采用星点设计-效应面法考察微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)及交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)质量分数对龙须藤分散片处方工艺的影响;采用HPLC测定3',4',5',5,7-五甲氧基黄酮和3',4'-亚甲二氧基-5',5,6,7-四甲氧基黄酮含量,流动相乙腈(A)-水(B)洗脱梯度(0~20 min,30%~40%A;20~36 min,40%~48%A),检测波长324 nm,并考察分散片的体外溶出度。**结果:**最佳处方工艺为MCC,L-HPC,PVPP及硬脂酸镁用量分别为58%,9.2%,9.8%,1.0%;龙须藤分散片崩解时间40 s,30 min内溶出度已达90%。**结论:**制备的龙须藤分散片具有崩解快、溶出度高的特性,适于临床应用需要。

[关键词] 龙须藤;分散片;崩解时限;星点设计-效应面法;3',4',5',5,7-五甲氧基黄酮;3',4'-亚甲二氧基-5',5,6,7-四甲氧基黄酮;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)01-0035-05

[doi] 10.11653/syjf2014010035

Prescription Optimization and Quality Control of Dispersible Tablets of *Bauhinia championi*

ZHAO Yong-heng, ZHOU Yi-sheng*, WANG Song, LIN Li-wei
(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation process of dispersible tablets of *Bauhinia championi* and establish its quality control method. **Method:** Taking disintegration time as index, central composite design and response surface methodology was adopted to optimize preparation process of dispersible tablets with amounts of MCC, L-HPC and PVPP as factors; HPLC was used to determine contents of 3', 4', 5', 5, 7-pentamethoxyflavone and 3', 4'-methylenedioxy-5', 5, 6, 7-tetramethoxyflavone by taking acetonitrile (A) - water (B) (0-20 min, 30% -40% A; 20-36 min, 40% -48% A) as mobile phase, detection wavelength was 324 nm, then *in vitro* dissolution of dispersible tablets was investigated. **Result:** Optimal prescription was as following: MCC 58%, L-HPC 9.2%, PVPP 9.8%, magnesium stearate 1.0%; Disintegration time of dispersible tablets was 40 s and its *in vitro* dissolution was more than 90% within 30 min. **Conclusion:** These prepared dispersible tablets of *B. championi* had characteristics of fast disintegrating profile and high dissolution, which was suitable for clinical needs.

[Key words] *Bauhinia championi*; dispersible tablets; disintegration time; central composite design and response surface methodology; 3', 4', 5', 5, 7-pentamethoxyflavone; 3', 4'-methylenedioxy-5', 5, 6, 7-tetramethoxyflavone; dissolution

龙须藤具有祛风除湿、行气活血的功效,临床用于治疗风湿痹痛、中风偏瘫、胃脘胀痛、跌打损伤、小

儿疳积、痢疾等症^[1]。其主要化学成分为黄酮类,另外还含有原花青素类、挥发油、糖类及没食子酸等

[收稿日期] 20130902(013)

[第一作者] 赵永恒,在读硕士,从事药物新剂型与新技术的研究,Tel:13751764885,E-mail:920468228@qq.com

[通讯作者] *周毅生,教授,从事药物新剂型与新技术的研究,Tel:020-39352168,E-mail:yishzhou@aliyun.com

成分。现代药理研究表明龙须藤提取物具有较强的抗炎、镇痛、抗血小板凝集^[2-4]等活性。中药分散片是以中药提取物或有效成分单体为原料,加上适宜辅料制成的,能在水中迅速分散均匀的片剂,与普通片剂相比,具有易于服用、吸收快、生物利用度高的特点^[5]。本实验以崩解时限为指标,采用星点设计-效应面法优选龙须藤分散片的处方工艺,并对分散片的质量评价进行研究。

1 材料

DP 型单冲压片机(上海天凡药机制造厂), 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂), LB-2D 型崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器厂), ZRS-8G 型溶出度测试仪(天津大学无线电厂), 2695-2996 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), AY120 型电子天平(日本岛津), LG-04 型中药粉碎机(瑞安市百信药机械器械厂)。

微晶纤维素(MCC,安徽山河药用辅料有限公司),低取代羟丙基纤维素(L-HPC,安徽山河药用辅料有限公司),交联聚维酮(PVPP,美国 ISP 公司),羧甲基淀粉钠(CMS-Na,安徽山河药用辅料有限公司),硬脂酸镁(温州市化学用料厂),十二烷基磺酸钠(SDS,天津石英钟厂霸州市化工分厂),龙须藤[购于广东清平药材市场,经广东药学院生药教研室李书渊教授鉴定为豆科植物龙须藤 *Bauhinia championi* (Benth.) Benth. 的干燥藤茎,批号 20130320],3',4',5',5,7-五甲氧基黄酮和 3',4'-亚甲二氧基-5',5,6,7-四甲氧基黄酮(自制,面积归一化法计算纯度均为 98.0%),乙醇为 95% 乙醇,水为屈臣氏蒸馏水,乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 龙须藤分散片的制备 取干燥的龙须藤药材,加 14 倍量 45% 乙醇回流提取 2 次,每次 116 min,合并提取液,滤过,减压回收至无醇味,加水制成质量浓度 0.11 g·mL⁻¹ 上样液,以 2 BV·h⁻¹ 的速率通过 D101 型大孔树脂,加用 5 BV 水洗除杂,继用 13.94 BV 的 84.41% 乙醇以 2 BV·h⁻¹ 的速率洗脱,收集乙醇洗脱液,减压浓缩,回收乙醇至药液呈浸膏状,干燥,粉碎过 100 目筛。取药粉加入适量 MCC,L-HPC 和 PVPP,用 85% 乙醇适量制软材,20 目筛制粒,于 60℃ 干燥,加入适量硬脂酸镁,混匀,压制成 1 000 片,即得。

2.2 龙须藤分散片处方工艺优选

2.2.1 试验设计 单因素试验分别考察填充剂

(乳糖、甘露醇,MCC 和磷酸氢钙)、崩解剂种类(L-HPC,CMS-Na,PVPP)、加入方式(内加法、外加法、内外加法)、润湿剂(95% 乙醇,85% 乙醇,75% 乙醇)及润滑剂(无、1% 硬脂酸镁、2% 滑石粉)对分散片可压性、成型性、分散均匀性及崩解时限的影响,在分散片可压性、成型性、分散均匀性较好的前提下,填充剂 MCC 及崩解剂 L-HPC,PVPP 用量对分散片的崩解时间影响较大,故选择三者用量为考察因素,以崩解时限为指标,通过星点试验优选龙须藤分散片的处方工艺。

表 1 龙须藤分散片处方工艺星点试验因素水平

水平	X ₁ MCC/%	X ₂ L-HPC/%	X ₃ PVPP/%
-1.682	40	2	2
-1	46.1	4	4
0	60	7	7
1	63.9	10	10
1.682	70	12	12

表 2 龙须藤分散片处方工艺星点试验安排

No.	X ₁	X ₂	X ₃	崩解时间/s
1	-1	-1	-1	212
2	1	-1	-1	113
3	-1	1	-1	137
4	1	1	-1	89
5	-1	-1	1	119
6	1	-1	1	83
7	-1	1	1	45
8	1	1	1	42
9	-1.682	0	0	132
10	1.682	0	0	55
11	0	-1.682	0	97
12	0	1.682	0	71
13	0	0	-1.682	120
14	0	0	1.682	72
15~20	0	0	0	60

注:15~20 为重复试验,取值为平均值。

2.2.2 模型拟合及方差分析 以崩解时间为因变量,使用 Design-Expert 7.0.0 对各因素进行多元线性回归和二项式拟合,得多元线性回归方程为 $Y = 3.33 \times 10^2 - 2.590X_1 - 6.348X_2 - 8.441X_3$ ($r = 0.8020, P = 0.009$), P 虽显著,但 r 过小,不能通过检验,模型拟合度不高,预测性较差。二项式拟合模型为 $Y = 1.335 \times 10^3 - 28.789X_1 - 43.974X_2 - 51.010X_3 + 0.396X_1X_2 + 0.509X_1X_3 - 0.226X_2X_3 +$

$0.181X_1^2 + 1.245X_2^2 + 1.725X_3^2$ ($r = 0.9558$, $P = 0.0003$), 方程显著, 有较高的可信度, 可用此模型对龙须藤分散片处方进行分析和预测。方差分析表明除了各交互项和 X_2^2 项对崩解时限影响不显著外, 其余因素均显著, 说明方程不是简单的线性关系, 故选择二项式拟合模型为成功模型。

表3 龙须藤提取工艺拟合回归方程的方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
模型	2.990×10^3	9	2.990×10^3	11.75	0.0003
X_1	7.289×10^3	1	7.289×10^3	25.78	0.0005
X_2	4.864×10^3	1	4.864×10^3	17.21	0.0020
X_3	8.601×10^3	1	8.601×10^3	30.43	0.0003
X_1X_2	8.82×10^2	1	8.82×10^2	3.12	0.1078
X_1X_3	1.458×10^3	1	1.458×10^3	5.16	0.0465
X_2X_3	32.00	1	32.00	0.11	0.7435
X_1^2	2.974×10^3	1	2.974×10^3	10.52	0.0088
X_2^2	1.746×10^3	1	1.746×10^3	6.17	0.0323
X_3^2	3.351×10^3	1	3.351×10^3	11.85	0.0063
残差	2.827×10^3	10	2.827×10^3		
失拟项	2.827×10^3	5	2.827×10^3		
误差	0.000	5	0.000		
总离差	3.272×10^3	19			

2.2.3 工艺参数优化和预测 根据回归方程, 采用 Origin 9.0 作相应的响应面和等高线图 (图 1~3), 分析 MCC, L-HPC 和 PVPP 对龙须藤分散片崩解时限的影响, 结果发现各因素对崩解时限影响并非简单的线性关系, 当各因素处于较低水平时, 崩解时限较长, 随着水平的逐渐增大, 崩解时限达最小值, 而后随着水平的增加又增大。基于已建立的数学模型, 得到最佳处方工艺为龙须藤浸膏, MCC, L-HPC, PVPP, 硬脂酸镁用量分别为 22%, 58%, 9.2%, 9.8%, 1.0%。

2.2.4 验证试验 按最佳处方制备 3 批样品 (批号 20130813, 20130814, 20130815), 结果崩解时限分别为 40, 40, 39 s, 偏差率 3.25%, 说明建立的数学模型可靠, 具有良好的预测性。

2.3 多甲氧基黄酮成分的含量测定

2.3.1 色谱条件 Phenomenex Luna C_{18} 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相乙腈 (A)-水 (B) 洗脱梯度 (0~20 min, 30%~40% A; 20~36 min, 40%~48% A), 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 324 nm, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL, 见图 4。

2.3.2 对照品溶液的制备 分别精密称定 3', 4',

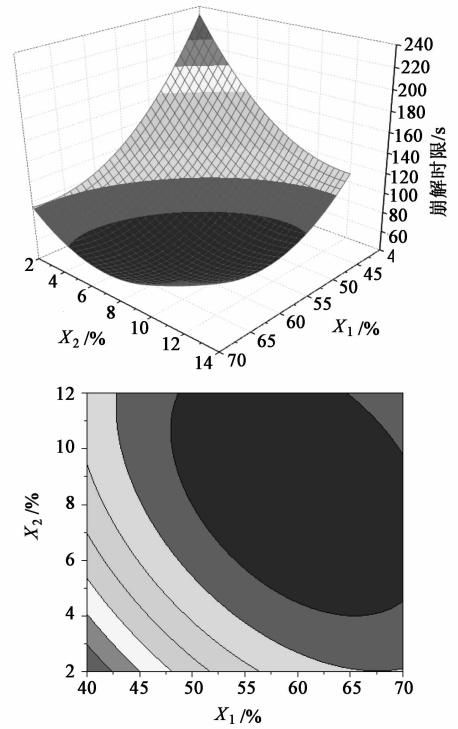


图1 MCC和L-HPC用量对分散片崩解时限影响的三维响应面和等高线

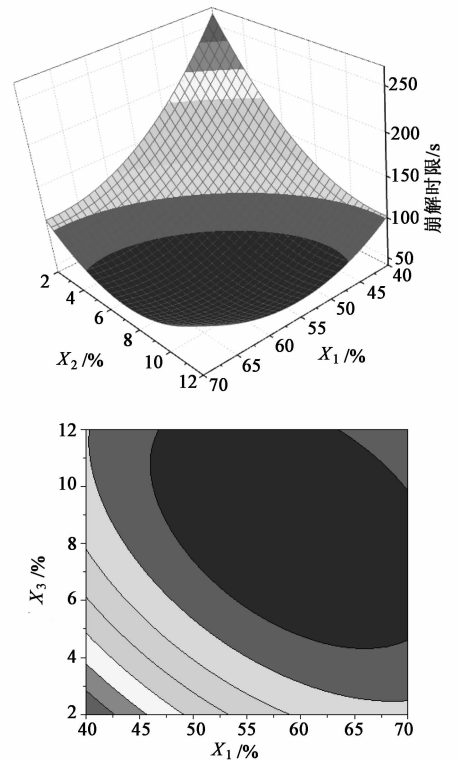


图2 MCC和PVPP用量对分散片崩解时限影响的三维响应面和等高线

5', 5, 7-五甲氧基黄酮和 3', 4'-亚甲二氧基-5', 5, 6, 7-四甲氧基黄酮 11.16, 9.84 mg, 分别定容至 10 mL 量瓶中, 取前者 3 mL 和后者 1.5 mL, 定容至同一

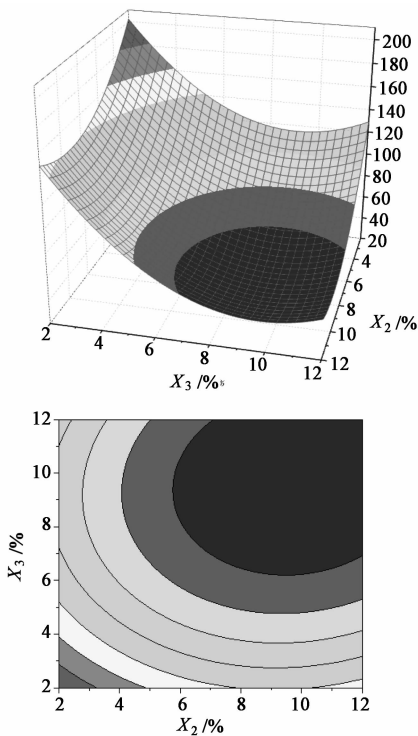
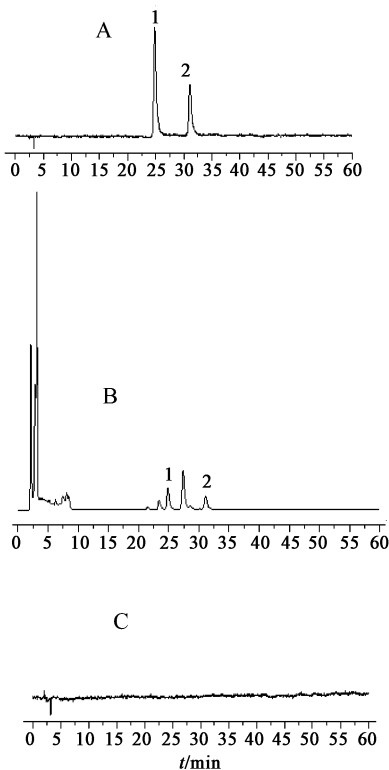


图3 L-HPC和PVPP用量对分散片崩解时限影响的三维响应面和等高线



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性样品;
1. 3',4',5',5,7-五甲氧基黄酮;

2. 3',4'-亚甲二氧基-5',5,6,7-四甲氧基黄酮

图4 龙须藤分散片 HPLC

100 mL 量瓶中,制成质量浓度分别为 33.48, 14.76 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的混合对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 精密称取龙须藤分散片粉末 0.25 g, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇适量超声溶解并定容至刻度, 摇匀, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即得。

2.3.4 阴性对照溶液的制备 根据处方组成, 按优选的处方工艺制成缺龙须藤的分散片, 按 2.3.3 项下方法制备阴性对照溶液。

2.3.5 线性关系的考察 精密吸取混合对照品溶液 2, 5, 10, 15, 20 μL , 按 2.3.1 项下色谱条件测定, 以对照品质量为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得 3', 4', 5', 5, 7-五甲氧基黄酮和 3', 4'-亚甲二氧基-5', 5, 6, 7-四甲氧基黄酮的回归方程分别为 $Y = 3355.9X - 61116$ ($R^2 = 0.9998$), $Y = 3767.3X - 15760$ ($R^2 = 0.9999$), 线性范围依次为 66.96 ~ 669.6, 29.52 ~ 295.2 ng。

2.3.6 精密度试验 精密吸取混合对照品溶液 10 μL , 按 2.3.1 项下色谱条件重复进样 6 次, 结果 2 种多甲氧基黄酮峰面积的 RSD 分别为 0.57%, 2.49%, 表明仪器精密度良好。

2.3.7 稳定性考察 精密吸取同一供试品溶液, 分别于制备后 0, 4, 8, 12, 16, 24 h 进样, 按 2.3.1 项下色谱条件测定, 结果 2 种多甲氧基黄酮峰面积的 RSD 分别为 0.90%, 1.03%, 说明供试品溶液于 24 h 内基本稳定。

2.3.8 重复性试验 取同一样品, 按 2.3.3 项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 按 2.3.1 项下色谱条件测定, 结果 2 种多甲氧基黄酮峰面积的 RSD 分别为 2.87%, 2.40%, 表明该方法重复性良好。

2.3.9 加样回收率试验 精密称取 6 份已知含量的样品 (3', 4', 5', 5, 7-五甲氧基黄酮和 3', 4'-亚甲二氧基-5', 5, 6, 7-四甲氧基黄酮含量分别为 2.69, 1.59 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$) 适量, 分别精密加入混合对照品溶液 3 个不同水平, 按 2.3.3 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 2 种多甲氧基黄酮的回收率分别为 101.21% (RSD 2.23%), 98.38% (RSD 1.27%)。

2.3.10 样品测定 取 3 批样品, 按 2.3.3 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 3', 4', 5', 5, 7-五甲氧基黄酮和 3', 4'-亚甲二氧基-5', 5, 6, 7-四甲氧基黄酮的含量分别为 0.700, 0.412 $\text{mg}/\text{片}$ 。

2.4 溶出度的测定 按《中国药典》2010 年版二部

附录溶出度测定第三法,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。取已脱气的 SDS 溶液(5→1 000)100 mL 作为溶出介质^[6],温度 $(37.0 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ 。以 6 片为单位,精密称量 2 份,分别于 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 取样 2 mL,同时补加同温等体积溶剂。取样液过 $0.45 \text{ } \mu\text{m}$ 微孔滤膜,精密量取 $40 \text{ } \mu\text{L}$ 进样,按 2.3.1 项下色谱条件测定,计算各取样时间的平均累积溶出率,结果见图 5,表明制备的龙须藤分散片 30 min 溶出度已达 90%,满足速释的要求。

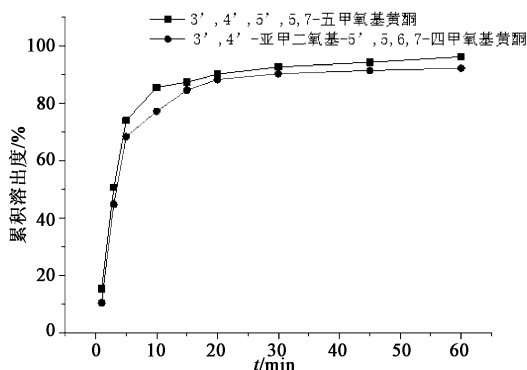


图 5 龙须藤分散片的溶出曲线

3 讨论

龙须藤制剂为闽南验方,具有较好的抗炎、镇痛作用,将其制成分散片,旨在满足临床及患者需求。前期研究证实,从龙须藤中分离得到的 3', 4', 5', 5, 7-甲氧基黄酮和 3', 4'-亚甲二氧基-5', 5, 6, 7-四甲

氧基黄酮均具有较好的抗炎、镇痛作用,故选取二者作为指标成分对溶出度进行考察。

龙须藤分散片因指标成分含量过低,为达到检测限,本文采用《中国药典》2010 年版二部附录溶出度测定第三法测定溶出度;溶出介质比较了水、5% 乙醇和 5% SDS 溶液,显示指标成分在水和 5% 乙醇中溶解度低,而在 5% SDS 溶液中能达到溶出效果。曾尝试采用单一崩解剂,但崩解效果不理想,考虑到崩解剂联合使用的崩解性能优于单独使用,最终选择 L-HPC 和 PVPP 联合应用。

[参考文献]

- [1] 广东省食品药品监督管理局. 广东省中药材标准. 第 2 册[S]. 广州:广东科技出版社,2011:114.
- [2] 张玉琴. 龙须藤抗类风湿关节炎的药效物质基础研究及作用机制研究[D]. 福州:福建中医药大学,2013.
- [3] 易荆丽,张嘉家,周毅生,等. 龙须藤提取物的镇痛抗炎作用[J]. 广东药学院学报,2012,28(6):647.
- [4] 张玉琴,徐伟,李煌,等. 龙须藤研究进展[J]. 亚太传统医药,2012,8(8):207.
- [5] 经嘉,黄桂华. 中药分散片的研究进展[J]. 中国医药指南,2013,11(8):73.
- [6] 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,附录 XV B.

[责任编辑 全燕]

欢迎订阅 2014 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。1994 年创刊,2002 年,被中国科学技术信息研究所的“中国科技论文统计源期刊”收录,成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升,已相继被《中国科学引文数据库》、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等知名检索系统收录。

本刊是中医药行业一本独具特色的学术期刊,其内容较全面地反映了我国中医药发展水平。主要栏目有:中医动态、专题论坛、改革与管理、中医药信息学、流行病学调查、临床论著、实验研究、中药研究与开发、临床报道、专家经验、临证心得、思路与方法、中医教育、医院药学、综述等。

本刊为月刊,大 16 开国际开本,136 页,国内外公开发售,每册定价 10 元,全年 120 元。国内邮发代号:82-670;国外代号:M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址:北京市东直门内南小街 16 号《中国中医药信息杂志》编辑部,邮编:100700,电话:010-64014411-3278, E-mail: Lxx@mail.cintem.ac.cn。