

金莲花总黄酮分散片处方工艺优选

苏占辉^{1*}, 王书君², 张滋明³, 邱东爽¹, 尹旭¹, 张鹏飞¹, 迟森森¹

- (1. 承德医学院中药研究所, 河北省中药研究与开发重点实验室, 河北承德 067000;
2. 承德医学院附属医院, 河北承德 067000; 3. 承德市妇幼保健院, 河北承德 067000)

[摘要] 目的: 优选金莲花总黄酮分散片的处方工艺。方法: 采用单因素试验考察润滑剂、填充剂、黏合剂及崩解剂; 以崩解时限为指标, 通过正交试验考察微晶纤维素, 外加交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPPXL-10), 外加交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPPXL)及聚乙二醇6000(PEG 6000)质量对金莲花总黄酮分散片的处方工艺的影响。结果: 金莲花总黄酮分散片的最佳处方工艺为选择微晶纤维素为填充剂, PEG 6000为润滑剂, 95%乙醇为黏合剂, PVPPXL-10和PVPPXL为崩解剂; 金莲花总黄酮干膏粉200 g(50%), 微晶纤维素148.48 g(37.12%), PVPPXL-10 34.09 g(8.52%), PVPPXL 11.36 g(2.84%), PEG 6000 6.06 g(1.52%), 制成1 000片。制得的药片崩解时限均<3 min, 片重0.4 g, 药片在3 min内崩解物能通过2号筛, 均匀性符合规定。结论: 优选的处方工艺稳定可行, 具有很好的可追溯性, 为制定金莲花总黄酮分散片的质量标准提供实验依据。

[关键词] 金莲花; 总黄酮; 制备工艺; 分散片

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0008-04

Optimization of Prescription Technology for Nasturtium Total Flavonoids Dispersible Tablets

SU Zhan-hui^{1*}, WANG Shu-jun², ZHANG Zi-ming³, QIU Dong-shuang¹,
YIN Xu¹, ZHANG Peng-fei¹, CHI Sen-sen¹

- (1. Institute of Chinese Meteaia Medica, Chengde Medical College, Hebei Key Laboratory of Research and Development for Traditional Chinese Medicine, Chengde 067000, China;
2. Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China;
3. Chengde Maternity and Child Health Care Hospital, Chengde 067000, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize prescription technology of nasturtium total flavonoids dispersible tablets. **Method:** Single factor test was used to investigate lubricants, fillers, adhesion agents and disintegration agents; With disintegration time as index, orthogonal test was used to optimize prescription technology of nasturtium total flavonoids dispersible tablets with quality of MC, PVPPXL-10, PEG 6000 and PVPPXL as factor. **Result:** Optimum prescription process was as following: with MC as fillers, PEG 6000 as lubricants, 95% ethanol as adhesion agents, PVPPXL-10 and PVPPXL as disintegration agents; Dry cream powder of total flavonoids from *Trollius chinensis* 200 g (50%), MC 148.48 g (37.12%), PVPPXL-10 34.09 g (8.52%), PVPPXL 11.36 g (2.84%), PEG 6000 6.06 G (1.52%), made of 1 000 tablets. Disintegration time of these prepared tablets were less than 3 min, tablet weight 0.4 g, tablets disintegrate within 3 min were through the 2nd sieve, uniformity qualified compliance. **Conclusion:** This prescription process was stable and feasible with good traceability, it could provide experimental basis for quality standard of nasturtium total flavonoids dispersible tablets.

[Key words] *Trollius chinensis*; total flavonoids; preparation technology; dispersible tablets

[收稿日期] 20121015(018)

[基金项目] 国家科技部支撑计划项目(2011DAI07B04)

[通讯作者] * 苏占辉, 硕士, 讲师, 从事天然药物化学及中药新药研制与开发, Tel:13603141833, E-mail:szh791025@sina.com

金莲花主要有效成分为黄酮类化合物,具有清热解毒^[1]、抑菌、抗病毒及抗氧化等功效,对于扁桃体炎、中耳炎等疾病具有很好疗效。传统的金莲花制剂以口服固体制剂为主,存在崩解缓慢、不易吞服等缺点。同时由于金莲花总黄酮为难溶性物质,传统的口服制剂有效成分的溶出度较差,从而使治疗效果降低不小。

中药分散片具有崩解溶出速度快、生物利用度高、制备工艺较为简单等优点^[2-3]。本实验拟将金莲花提取物制成分散片,以提高金莲花总黄酮的溶出度和生物利用度^[4-5],适应金莲花治疗临床急症的需要,为更好地发挥金莲花的临床疗效提供参考^[6-8]。

1 材料

GHT 型花篮式压片机(中外合资上海天祥制药机械有限公司),FY-177 型中草药粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司),ZB5-6B 型智能崩解实验仪(天津大学无线电厂),ZRS-4 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),HP-8453 型紫外可见分光光度计(美国惠普),AG-245 型电子分析天平(瑞士梅特勒公司)。

金莲花药材购自中国药材集团承德药材有限责任公司,经承德医学院中药研究所赵春颖副研究员鉴定为毛茛科旱金莲 *Trollius chinensis* Bunge 的花冠。金莲花总黄酮的干膏粉(承德医学院中药研究所自制,纯度 > 50%),微晶纤维素(浙江省湖州市展望化学药业有限公司),交联聚乙烯吡咯烷酮 XL-10 及 XL(PVPPXL-10, PVPPXL, 深圳市优惠普药品有限公司),聚乙二醇 6000(PEG 6000, 北京化学试剂公司),羧甲基淀粉钠(深圳市优惠普药品有限公司),微粉硅胶(深圳市优惠普药品有限公司),95% 乙醇(承德避暑山庄酒业有限公司),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 聚酰胺预处理 取聚酰胺,用 90% ~ 95% 乙醇浸泡,不断搅拌,除去气泡后装入柱中。用 3 ~ 4 BV 90% ~ 95% 乙醇洗脱,至洗脱液透明并在蒸干后无残渣(或极少残渣),用水洗至 pH 呈中性,将处理好的聚酰胺装柱(径高比 1:10)。

2.2 金莲花总黄酮原料的制备 称取金莲花药材 2 kg,分别加 10 倍量水煎煮 2 次,煎煮时间分别为 120,90 min,合并提取液,过滤,浓缩至药材 3 倍量体积,备用。加浓盐酸调 pH 3.5,离心 4 200 r · min⁻¹,15 min,取上清液,通过聚酰胺柱吸附,水洗,

用 2.5 BV 90% 乙醇洗脱,60 °C 以下回收乙醇,干燥,即得。将干膏粉碎过 60 目筛备用。

2.3 单因素试验考察 压片过程中暂固定中等压力 4 ~ 6 kg,原料-辅料 1:1。

2.3.1 填充剂的选择 固定羧甲基淀粉钠为崩解剂,微粉硅胶为润滑剂,95% 酒精为黏合剂,分别考察玉米淀粉、微晶纤维素、糊精、乳糖为填充剂对分散片的影响,润滑剂质量分数 2%。结果表明糊精和乳糖在制粒干燥后颗粒较硬,且可压性差,制成的片剂产生裂片现象;玉米淀粉和微晶纤维素制粒松软,制成的片剂外表光滑、颜色均一。4 个处方中只有处方 2 的崩解时间 < 3 min,符合要求。故选择微晶纤维素为填充剂。

2.3.2 润滑剂的选择 固定填充剂为微晶纤维素,崩解剂为羧甲基淀粉钠,黏合剂为 95% 酒精,分别考察微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉,PEG 6000 为润滑剂对分散片的影响,润滑剂质量分数 2%。结果表明选择 PEG 6000 为润滑剂的休止角最小。

2.3.3 黏合剂的选择 固定填充剂为微晶纤维素,崩解剂为羧甲基淀粉钠,润滑剂为 PEG 6000,考察黏合剂分别为 10% 淀粉浆、95% 乙醇、75% 乙醇、20% 可压性淀粉冷浆对分散片的影响。结果表明只有 95% 乙醇为黏合剂时,药片崩解时间(2.2 min)符合要求。

2.3.4 崩解剂的选择 固定填充剂为微晶纤维素,润滑剂为微分硅胶,黏合剂为 95% 乙醇,考察崩解剂分别为羧甲基淀粉钠、低取代羟基纤维素及 PVPP 时对分散片的影响。结果低取代羟基纤维素崩解时间 > 10 min;其他 2 种崩解剂分别于 2.7,2.2 min 内崩解,符合要求;但不同批次原料加羧甲基淀粉钠制备的片剂崩解时间存在较大差异,故选用 PVPP 为崩解剂。PVPP 有内加法、外加法及内外混合 3 种方法,因此对交联聚乙烯吡咯烷酮的用法作进一步考察。处方 1:原料 50%,微晶纤维素 32.76%,内加 PVPPXL-10 12.3%,外加 PVPPXL 4.39%,PEG 6000 0.58%,95% 酒精适量;处方 2:原料 50%,微晶纤维素 38.35%,内加 PVPPXL-10 8.31%,外加 PVPPXL 2.77%,PEG 6000 0.58%,95% 酒精适量;处方 3:原料 50%,微晶纤维素 41.13%,内加 PVPPXL-10 6.23%,外加 PVPPXL 2.06%,PEG 6000 0.58%,95% 酒精适量。结果表明 3 个处方制得的药片崩解时间分别为 1.7,1.8,1.3 min,均符合规定。由于 PVPP 价格较高,考虑成本因素,故选择处方 3 进行正交试验。

2.4 正交试验优选 选取微晶纤维素, PVPPXL-10, PVPPXL, PEG 6000 质量为考察因素, 以片剂的崩解时间为指标, 采用正交试验优选金莲花总黄酮分散片的处方工艺, 各因素分设 3 个水平, 因素水平见表 1, 试验安排及结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 1 金莲花总黄酮分散片处方工艺正交试验因素水平

水平	A 微晶纤维素 /g	B PVPPXL-10 /g	C PVPPXL /g	D PEG 6000 /g
1	4.9	0.75	0.25	0.05
2	7.4	1.125	0.375	0.10
3	11.1	1.69	0.56	0.20

表 2 金莲花总黄酮分散片处方工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	崩解时间/s
1	1	1	1	1	120
2	1	2	2	2	160
3	1	3	3	3	280
4	2	1	2	3	240
5	2	2	3	1	50
6	2	3	1	2	120
7	3	1	3	2	45
8	3	2	1	3	200
9	3	3	2	1	59
K_1	560	405	440	229	
K_2	410	460	459	325	
K_3	304	459	375	720	
R	85.33	18.33	28.00	163.67	

表 3 金莲花总黄酮崩解时间方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	11 030.22	2	5 515.11	15.32	>0.05
B	15 093.56	2	7 546.78	20.96	>0.05
C(误差)	720.22	2	360.11	1.00	
D	45 146.89	2	22 573.44	62.68	<0.05

由直观分析可知, 各因素对处方工艺的影响顺序为 $D > B > A > C$; 以极值最小的 C 因素为误差项进行方差分析, 结果表明因素 D 具有显著性差异, 其他因素均无显著性影响; 确定最佳工艺为 $A_1B_2C_2D_3$ 。按最佳工艺进行放大试验, 分别称取 2, 4 倍处方量已粉碎过 60 目以上筛的原辅料, 于混合机中混匀, 加适量 95% 乙醇, 用高速制粒机或摇摆式颗粒机将混合后的物料制软材, 干燥, 将干燥好的

颗粒掺入 PVPPXL 和 PEG 6000, 混合均匀。结果表明崩解时间均 < 2 min, 故暂确定处方工艺为金莲花总黄酮的干膏粉 200 g, 微晶纤维素 148.48 g, PVPPXL-10 34.09 g, PVPPXL 11.36 g, PEG 6000 6.06 g, 95% 乙醇适量, 制成 1 000 片。

2.5 验证试验 称取 10 倍处方量药材及辅料, 共 3 批, 按优选的处方工艺制片。按《中国药典》2010 年版片剂项下相关要求进行检测。

2.5.1 片重差异检测 取制备的片剂 20 片, 精密称定总质量, 得平均片重。分别精密称量每片质量, 结果片重差异均 $\leq 5\%$, 符合规定。

2.5.2 崩解时限检测 从 3 批供试品中各取 6 片, 分别放进崩解仪中检测崩解时限, 结果分别为 95, 80, 75 s, 符合规定。

2.5.3 分散均匀性试验 取供试品 6 片, 置 250 mL 烧杯中, 加 15 ~ 25 °C 的水 100 mL, 振摇 3 min, 药片全部崩解并通过二号筛, 说明均匀性符合要求。

2.5.4 溶出度测定 用转篮法测定, 选择 pH 7.2 磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 45 min 时测得 3 批供试品的溶出度分别为 82.3%, 85.6%, 88.5%。溶出度曲线见图 1。

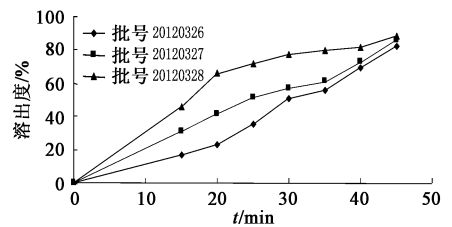


图 1 3 批金莲花总黄酮分散片的溶出度曲线

确定最佳处方工艺为金莲花总黄酮的干膏粉 200 g (50%), 微晶纤维素 148.48 g (37.12%), PVPPXL-10 34.09 g (8.52%), PVPPXL 11.36 g (2.84%), PEG 6000 6.06 g (1.52%), 95% 乙醇适量。

3 讨论

优选的制备工艺明显减低了金莲花总黄酮分散片的崩解时间, 提高了金莲花总黄酮的溶出度。中药制剂中原料和辅料的物理性质会影响药物有效成分的溶出及崩解时间, 在金莲花总黄酮分散片的制备过程中, 原料和辅料均需进行粉碎, 并过 60 目以上筛, 才有利于药片的崩解和有效成分的溶出。

在中试试验中, 颗粒粒度大小对片剂的崩解有一定影响, 一般而言当片重 > 0.4 g, 颗粒要大一些; 而 < 0.4 g, 颗粒要小一些。但金莲花总黄酮分散片的剂型特点, 要求颗粒不宜太大, 故软材应过 30 目

薄荷总黄酮的纯化工艺优选

钟昆芮¹, 张凡¹, 姜艳艳¹, 王玉霞², 刘斌^{1*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100102; 2. 重庆医药高等专科学校, 重庆 400030)

[摘要] 目的: 优选聚酰胺纯化薄荷总黄酮的工艺条件。方法: 以总黄酮含量和吸附-洗脱率为指标, 采用单因素试验考察 5 种不同类型的纯化材料对总黄酮的吸附能力, 确定纯化材料, 并对其纯化工艺中吸附条件、除杂条件和洗脱条件进行优化。结果: 优化工艺条件为上样液质量浓度 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 上样量为生药量与聚酰胺体积比 1:6, 吸附流速 $2 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$, 柱床径高比 1:9, 待吸附结束后, 用 3 BV 10% 乙醇洗脱除杂, 除杂流速 $4 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$, 再用 3 BV 90% 乙醇以 $8 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$ 流速洗脱, 经聚酰胺 (30~60 目) 纯化后, 薄荷总黄酮纯度可达 50%。结论: 优选的纯化工艺分离效果良好、操作简单、重复性好, 可用于分离富集薄荷总黄酮。

[关键词] 薄荷; 总黄酮; 聚酰胺; 纯化

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0011-04

Optimization of Purification Technology for Total Flavonoids from *Mentha haplocalyx*

ZHONG Kun-rui¹, ZHANG Fan¹, JIANG Yan-yan¹, WANG Yu-xia², LIU Bin^{1*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 400030, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize polyamide purification technology of total flavonoids from *Mentha haplocalyx*. **Method:** With the content and transfer rate of total flavonoids as indexes, adsorption capacity of 5 different kinds of purification materials for total flavonoids was investigated by single factor test, in order to

[收稿日期] 20121018(005)

[基金项目] 高等学校博士学科点专项科研基金项目(20100013110002); 国家自然科学基金项目(81173520)

[第一作者] 钟昆芮, 在读硕士, 从事中药化学研究, E-mail: markselby1992@163.com

[通讯作者] * 刘斌, 教授, 从事中药(复方)质量控制和评价方法研究, Tel: 010-84738628, E-mail: liubinyn67@163.com

筛, 整粒需过 60 目筛。根据金莲花总黄酮提取物的物理特性, 制备过程中最好采用高速制粒机, 以保证物料能充分混合, 乙醇宜少量多次加入, 这样才会使软材不会过软或过硬, 保证颗粒的粒度。

[参考文献]

- [1] 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: 205.
- [2] 顾桂秋, 张西果. 更昔洛韦分散片的处方工艺研究[J]. 中国现代临床医学, 2005, 4(5): 1.
- [3] 陈燕军, 张琛, 赵小妹, 等. 几种常用填充剂与崩解剂在中药分散片应用中的性能比较[J]. 中国中药杂

志, 2002, 27(8): 580.

- [4] 李绍林, 张建军. 丹参提取工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 46.
- [5] 李瑞明, 容颖慈, 邓桂兴. 感冒灵分散片的研制[J]. 广东药学, 2003, 13(2): 4.
- [6] 张颖娟, 郭阿霞. 复方百部颗粒组方药味配伍比例优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 40.
- [7] 杨基森. 中药制剂设计学[M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 1992: 338.
- [8] 高英, 李卫民, 伍淑华, 等. 均匀设计与正交设计在金莲花提取工艺筛选研究中的比较应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(1): 1.

[责任编辑 仝燕]