

鬼针草总黄酮缓释片处方工艺优选

杜利月*, 崔燕兵, 郭留城

(漯河医学高等专科学校, 河南 漯河 462002)

[摘要] 目的: 优选鬼针草总黄酮缓释片的处方工艺。方法: 以羟丙基甲基纤维素-K4M (HPMC-K4M) 为骨架材料, 淀粉和乳糖为填充剂, 3 个时间点的总黄酮累积释放度为综合评价指标, 在单因素试验基础上, 采用正交试验考察 HPMC-K4M 用量、淀粉-乳糖、片剂硬度和抗黏剂用量对缓释片处方工艺的影响。结果: 最佳处方工艺为 HPMC-K4M 用量 50%, 淀粉-乳糖 (2:1), 2% 微粉硅胶为抗黏剂, 片剂硬度 $5 \text{ kg} \cdot \text{mm}^{-2}$ 。结论: 该工艺稳定可行, 制粒、压片及缓释情况均良好, 制成的片剂符合相关规定。

[关键词] 鬼针草; 总黄酮; 缓释片; 单因素试验; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0067-04

[doi] 10.11653/syfy2013140067

Optimization of Formulation Technology of Total Flavonoids from *Bidens bipinnata* Sustained Release Tablets

DU Li-yue*, CUI Yan-bing, GUO Liu-cheng

(Luohe Medical College, Luohe 462002, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation technology of total flavonoids from *Bidens bipinnata* sustained release tablets. **Method:** With hydroxypropyl methyl cellulose K4M (HPMC-K4M) as skeleton materials, starch and lactose as fillers, cumulative release of total flavonoids at three time points as comprehensive evaluation index, based on single factor tests, orthogonal test was used to investigate effect of the amount of HPMC-K4M, starch-lactose, tablets hardness and the amount of anti-adhesion on formulation technology. **Result:** Optimum prescription of total flavonoids from *B. bipinnata* was as following: the amount of HPMC-K4M 50%, starch-lactose (2:1), tablets hardness $5 \text{ kg} \cdot \text{mm}^{-2}$, the amount of anti-adhesion (gum acacia) 2%. **Conclusion:** This optimized technology was stable and feasible, these prepared sustained-release tablets had good granulation, tableting and sustained release, which were in line with relevant regulations.

[Key words] *Bidens bipinnata*; total flavonoids; sustained release tablets; single factor test; orthogonal test

鬼针草具有抗疟、抑菌、抗病毒、抗氧化、降血糖、降血压、保肝、抗溃疡等作用, 且毒性极低, 对原发性高血压的降压作用尤为显著^[1-3]。骨架型缓释片相对于其他缓、控释制剂, 具有工艺简单易行、对生产设备要求不高、易于进行大批量生产等优点^[4]。本实验选用羟丙基甲基纤维素为骨架材料, 制备平均片重约 0.3 g 的鬼针草缓释片(每片含芦

丁 60 mg), 在单因素试验基础上, 采用正交试验法优选鬼针草总黄酮缓释片的处方工艺。

1 材料

CARY-100 型紫外-可见分光光度计(美国瓦利安), TE214S 型电子分析天平(德国赛多利斯), RC-6 型溶出度测定仪(天津市国铭医药设备有限公司), 芦丁对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 100080-201002), 鬼针草(采自河南漯河市, 经漯河药检所中药室潘国良副主任药师鉴定为菊科植物鬼针草 *Bidens bipinnata* L. 的干燥全草), 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 上海卡乐康包衣技术有限公司), 试

[收稿日期] 20130131(013)

[通讯作者] * 杜利月, 硕士, 讲师, 从事新制剂及新剂型研究, Tel: 0395-2964543, E-mail: wwduliyue@sohu.com

剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 鬼针草总黄酮的含量测定^[5-7] 采用亚硝酸钠-硝酸铝法。将 120 ℃ 干燥至恒重的芦丁对照品稀释适当倍数,采用亚硝酸钠-硝酸铝,在碱性条件下显色,以甲醇为空白,用紫外-可见分光光度计在 200 ~ 800 nm 扫描,确定芦丁在 500 nm 处有最大吸收。

2.2 方法学考察

2.2.1 线性关系^[7-8] 精密量取芦丁对照品溶液 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 mL, 分别置于 25 mL 量瓶中,加水至 6 mL,加 5% 亚硝酸钠溶液 1 mL,混匀,放置 6 min;加 10% 硝酸铝溶液 1 mL,摇匀,放置 6 min;加氢氧化钠试液 10 mL,加水至刻度,摇匀,放置 15 min,分别于 500 nm 处测定吸光度(A),得回归方程 $A = 6.15C + 0.038$ ($r = 0.9995$),线性范围 10.42 ~ 49.89 mg·L⁻¹。

2.2.2 精密密度试验 精密量取同一对照品溶液,按 2.2.1 项下方法处理,重复测定 6 次,结果 A 的 RSD 0.52%,表明仪器精密密度较好。

2.2.3 稳定性试验 精密量取同一供试品溶液适量,用亚硝酸钠-硝酸铝显色剂显色后,分别于 0, 5, 10, 20, 40, 60 min 测定,结果 A 的 RSD 0.81%,表明供试品溶液显色后 60 min 较稳定。

2.2.4 重复性试验 精密称取供试品溶液适量,用亚硝酸钠-硝酸铝显色剂显色,测定 A,平行 6 次,结果 A 的 RSD 0.93%,表明该方法重复性良好。

2.2.5 加样回收率试验 在已知含量的鬼针草提取液中,精密加入高、中、低 3 种不同质量浓度的芦丁对照品溶液,结果测得平均回收率依次为 99.8% (RSD 0.62%), 99.4% (RSD 0.21%), 89.9% (RSD 0.71%)。

2.2.6 干扰性试验 取空白片 20 片,研碎,精密称取适量,置于 25 mL 量瓶中,用亚硝酸钠-硝酸铝显色剂显色,定容,摇匀,放置 15 min,于 500 nm 处测定 A,结果表明辅料无干扰。

2.3 缓释片的制备 将 HPMC、淀粉、乳糖等辅料碎成 100 目细粉,按处方量称取,采用等量递加法混合 25 min,以总黄酮质量浓度 0.03 g·mL⁻¹ 的鬼针草提取液为黏合剂,制软材,16 目筛网制粒并干燥,12 目筛网整理,称重,加入抗黏剂微粉硅胶,按等量递加法混合 25 min,在一定压力下,用直径 8 mm 冲头的旋转式压片机压片,片重 0.3 g。

2.4 单因素试验考察^[4,8-14] 以骨架缓释片的累积

释放度为指标,按 2010 年版《中国药典》释放度测定方法的第一法(转篮法)测定,以已经脱气处理的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为释放介质,温度 (37 ± 0.5) ℃,转速 100 r·min⁻¹。

2.4.1 HPMC 黏度 以 3 种黏度规格的 HPMC (K4M, K15M, K100M) 在相同粒度和压力下压片,测定并比较释药速度,结果表明 3 种缓释片的释放作用基本一致,无明显差别,但在 HPMC-K4M 中,释药曲线稍好。

2.4.2 HPMC 用量 在保持片重不变的条件下,考察 HPMC-K4M 用量分别为 40%, 50%, 60% 对药物释放的影响,结果表明随 HPMC-K4M 用量的不断增加,药物释放速度逐渐变慢,但当 HPMC 用量 > 50% 时,再增加 HPMC 用量,药物释放速度减慢,且减慢的速度明显降低。

2.4.3 片剂硬度 以 HPMC-K4M 为骨架材料,淀粉和乳糖为填充剂,制粒,压片,考察硬度为 5, 8, 12 kg·mm⁻² 对缓释片释放度的影响,结果见图 1。

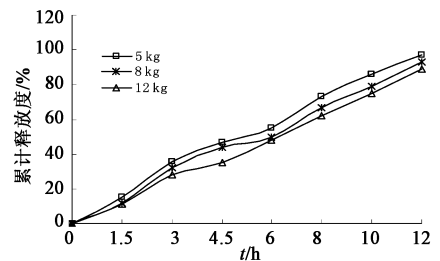


图 1 不同硬度的鬼针草总黄酮缓释片累积释放曲线

2.4.4 不溶性填充剂的加入量 以淀粉、乳糖和乙基纤维素为填充剂,按上述方法压片,测定释放度。结果表明乳糖和淀粉均可促进总黄酮从骨架片中释放;由于乳糖的溶解性能较好,可促进骨架片的溶蚀,但其成本较高,故选用乳糖和淀粉的混合物为填充剂。

2.4.5 抗黏剂 在预试验基础上,考察分别以硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶为抗黏剂对缓释片释放度的影响,结果发现微粉硅胶在中药片剂制备过程中应用效果较好,可增加粉末流动性,减少黏壁,还可减少颗粒的吸水性,故选择微粉硅胶为助流剂和抗黏剂。

2.5 处方工艺优选 在预试验和单因素试验基础上,选择 HPMC-K4M 用量、淀粉-乳糖、片剂硬度和抗黏剂用量为考察因素,参照 2010 年版《中国药典》二部中相关规定^[8],以 3, 6, 12 h 共 3 个时间点的累积释放量为评价指标,按 L₉(3⁴) 正交表设定 9 个处方,测定各处方的累积释放度,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 鬼针草总黄酮缓释片的处方工艺优选正交试验因素水平

水平	A HPMC-K4M 用量/%	B 淀粉-乳糖	C 硬度 /kg	D 抗黏剂用量 /%
1	40	2:1	12	1
2	50	1:1	8	2
3	60	1:2	5	3

表 2 鬼针草总黄酮缓释片的处方工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	综合评分
1	1	1	1	1	72.60
2	1	2	2	2	67.80
3	1	3	3	3	59.90
4	2	1	2	3	86.00
5	2	2	3	1	83.70
6	2	3	1	2	77.50
7	3	1	3	2	75.90
8	3	2	1	3	65.84
9	3	3	2	1	53.07
K_1	66.77	78.17	71.98	69.79	
K_2	82.40	72.45	68.96	73.73	
K_3	64.94	63.49	73.17	70.58	
R	17.46	14.68	4.21	3.94	

注:综合评分 = $Q_{12} - [(Q_3 - 30)^2 + (Q_6 - 50)^2]^{1/2}$, 其中 Q_3, Q_6, Q_{12} 分别为缓释片在 3, 6, 12 h 的累积释放度。

表 3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	552.72	2	276.36	21.16	<0.05
B	328.72	2	164.17	12.57	>0.05
C	28.27	2	14.14	1.08	>0.05
D(误差)	26.12	2	13.06	1.00	

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19$ 。

由直观分析可知, 各因素对鬼针草总黄酮缓释片的缓释效果影响顺序为 $A > B > C > D$ 。以极值最小的 D 因素为误差项进行方差分析, 结果发现 A 因素影响显著, B, C 因素则无显著影响, 确定最佳处方为 $A_2B_1C_3D_2$, 即 HPMC-K4M 用量 50%, 淀粉-乳糖 (2:1), 以 2% 微粉硅胶为抗黏剂, 片剂硬度 $5 \text{ kg} \cdot \text{mm}^{-2}$ 。

2.6 验证试验 确定鬼针草总黄酮缓释片的制备工艺为量取鬼针草提取液 ($0.03 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 总黄酮) 2 L, 加 HPMC-K4M 150 g, 用淀粉-乳糖 (2:1) 补足片重 (约 90 g), 加 2% 微粉硅胶, 片剂硬度 $5 \text{ kg} \cdot \text{mm}^{-2}$, 共制成 1 000 片。取 100 倍处方量药材和辅料, 按优选的工艺制备 3 批样品, 测定累积释放度, 释放曲线见图 2, 说明优选的工艺稳定可行, 制成的片剂符合相关规定。

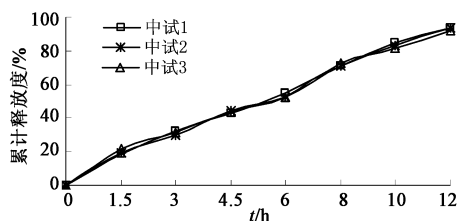


图 2 3 批中试鬼针草总黄酮缓释片的累积释放曲线

3 讨论

水溶性药物主要通过扩散形式从骨架中释放, 药物通过溶胀凝胶层的速度可能仅与孔道通畅与否有关, 与黏度即 HPMC 分子量无关; 但水难溶性药物主要是通过骨架溶蚀来释放药物。骨架与水形成的凝胶层黏度越大, 即组成凝胶层的分子链越长, 骨架越难以溶蚀, 从而使药物溶出减慢。缓释骨架的材料一般选择黏度规格 $> 1 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 的 HPMC, 高黏度 HPMC 用于骨架制剂时, 药物释放与选用的 HPMC 黏度无关, 与本实验结果一致。

当水渗透进入 HPMC 骨架时, 骨架会发生明显膨胀。骨架的膨胀主要由 HPMC 产生, 骨架片中 HPMC 含量越高, 其膨胀程度越大。由于凝胶核对径向膨胀的限制、片剂压力在轴向的释放及径向表面孔隙较少, 润滑剂扩散良好的缘故, 骨架片的轴向膨胀往往比径向膨胀大的多, 所以缓释片的大小和形状对药物释放性有一定影响, 对于处方组成及片重固定的片剂而言, 制剂的表面积越小则释放越慢。故在可选择的片剂直径范围内, 为加快药物的释放, 尽量选择较大的直径。

[参考文献]

- [1] LEE W C, PENG C C, CHANG C H, et al. Extraction of antioxidant components from *Bidens pilosa* flowers and their uptake by human intestinal caco-2 cells [J]. Mol, 2013, 18(2):1582.
- [2] Shinji N, Kazumi T, Chie I, et al. Efficacy of *Bidens pilosa* extract against herpes simplex virus infection *in vitro* and *in vivo* [J]. Evid Based Compl Alt Med, 2012, 2012:1155.
- [3] Maicon R K, Karina B F, Joao F G C, et al. Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects [J]. Libyan J Med, 2011, (6):5651.
- [4] Asija R, Modi J, Kumawat R, et al. Formulation and evaluation of diclofenac sodium sustained release tablets using melt granulation technique [J]. Inter Res J Pharm, 2012, 3(5):216.

鹿茸氨基酸口服液基础配方开发

胡朝奇¹, 陈新^{1*}, 徐会丹²

(1. 长春中医药大学药学院, 长春 130117; 2. 长春市英平药业有限公司, 长春 130033)

[摘要] 目的: 开发氨基酸口服液的基础配方。方法: 选取同一产地的两份鹿茸细粉, 按提取方法不同分为仿生组和超声组, 比较各组样品中氨基酸含量, 并使用 SIMCA-P 软件进行主成分分析。结果: 两组样本间存在显著性差异, 其中蛋氨酸、脯氨酸、精氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸差异最为明显; 获得核心氨基酸组群配方为蛋氨酸 0.96%, 脯氨酸 11.50%, 精氨酸 8.29%, 苏氨酸 2.64%, 异亮氨酸 1.71%, 苯丙氨酸 2.62%, 缬氨酸 3.46%; 基础氨基酸组群为天门冬氨酸 7.39%, 丝氨酸 4.07%, 谷氨酸 13.31%, 甘氨酸 21.72%, 丙氨酸 10.30%, 亮氨酸 4.64%, 酪氨酸 0.97%, 赖氨酸 5.07%, 组氨酸 1.36%。结论: 鹿茸经人体消化后氨基酸配比与之自然状态下存在一定区别。以鹿茸消化后氨基酸配比为基准, 开发的鹿茸氨基酸口服液可更好地发挥鹿茸的补益功效。

[关键词] 鹿茸; 氨基酸口服液; 配方; 仿生

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0070-04

[doi] 10.11653/syfy2013140070

Development of Based Formulation of *Cervus elaphus* Amino Acid Oral Liquid

HU Chao-qi¹, CHEN Xin^{1*}, XU Hui-dan²

(1. School of Pharmacy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. Changchun Yingping Pharmaceutical Co. Ltd, Changchun 130033, China)

[收稿日期] 20130228(006)

[第一作者] 胡朝奇, 在读硕士, 从事中药药效物质基础开发与利用研究, Tel:15044040887, E-mail:xuhu28301@sina.com

[通讯作者] * 陈新, 副教授, 从事中药药效物质基础开发与利用研究, Tel:0431-86172150, E-mail:chenxinjl@126.com

- [5] 许鑫, 涂秀文, 姜海燕, 等. 牻牛儿苗总黄酮提取工艺优化及含量测定研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8):1953.
- [6] 夏勤, 姚仲青, 高运军. 正交设计法优选鬼针草总黄酮的提取工艺[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(6):755.
- [7] 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, 2010:333.
- [8] 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 IV A, 附录 XIXD.
- [9] 王秀丽, 刘晓涵, 张园园, 等. 水溶性药物羟丙基甲基纤维素骨架缓释片的制备规律探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22):72.
- [10] Chaibva F A, Walker R B. The use of response surface methodology for the formulation and optimization of salbutamol sulfate hydrophilic matrix sustained release tablets[J]. Pharm Dev Technol, 2012, 17(5):594.
- [11] Gurinder S, Roopa S P, Kusum V D. Response surface methodology and process optimization of sustained release pellets using Taguchi orthogonal array design and central composite design[J]. J Adv Pharm Tech Res, 2012, 3(1):30.
- [12] 周珊珊, 谭睿, 谢彬, 等. 葛根素骨架缓释片的研制及体外释放评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3):23.
- [13] 董薇薇, 柯木灵, 关晶, 等. 正交试验设计优选新疆紫草的醇提工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4):48.
- [14] 项慧慧, 杨洁红, 傅旭春, 等. 正交试验法优选赶黄草的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4):50.
- [15] 胡鹏翼, 陈青阳, 郑琴, 等. 三七总皂苷微孔渗透泵控释片包衣对体外释药的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6):1346.

[责任编辑 仝燕]