

叶黄素微囊分散片的成型处方优选

耿梦园¹, 鲁萍², 杨丽丽¹, 孙疆¹, 王新春^{1,3*}

(1. 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832002; 2. 新疆生产建设兵团医院, 乌鲁木齐 830002;
3. 石河子大学医学院一附院, 新疆 石河子 832008)

[摘要] 目的: 优选叶黄素微囊分散片的成型处方。方法: 以外观、混悬性、崩解时间及溶出度为综合评价指标, 采用单因素试验确定填充剂及润滑剂种类和用量、崩解剂、润湿剂及溶胀性辅料的种类, 通过正交试验优选叶黄素微囊分散片的成型工艺处方。结果: 最佳处方为以 25% 羧甲基淀粉钠(CMS-Na)-交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)(1:1.5)为崩解剂, 6% 羟丙基纤维素(HPC)为溶胀性辅料, 70% 乙醇溶液为润湿剂, 所制备的分散片在 80 s 内完全崩解, 10 min 溶出度 >90%。结论: 优选的处方辅料种类及比例适宜、片面光洁, 崩解迅速、溶出度高, 具有良好的开发前景。

[关键词] 叶黄素微囊; 分散片; 成型工艺; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0045-04

Optimization of Shaping Prescription of Lutein Microencapsulation Dispersible Tablet

GENG Meng-yuan¹, LU Ping², YANG Li-li¹, SUN Jiang¹, WANG Xin-chun^{1,3*}

[收稿日期] 20120706(009)

[基金项目] 石河子大学生研究训练计划项目(SRP2012216); 科技人员服务企业行动项目(SQ2009GJG4102765)

[第一作者] 耿梦园, 在读本科, Tel:0993-2855827, E-mail:gengmengyuan@qq.com

[通讯作者] *王新春, 教授, 从事药物新剂型的研究, E-mail:ewjwxc@163.com

- [7] 谢红, 马哲龙, 许志连, 等. 山核桃叶提取物体外对 HepG2 细胞增殖抑制作用研究[J]. 中药学, 2011, 23(11): 222.
- [8] Xu-dong C, Zhishan D, Fu-sheng J, et al. Antitumor constituents from the leaves of *Carya cathayensis* [J]. Nat Prod Res, 2011, 36(2): 1.
- [9] 马哲龙, 蒋福升, 俞婷婷, 等. 山核桃树叶中球素查耳酮的含量测定[J]. 中国医药导报, 2011, 22(8): 69.
- [10] Chou S C, Su C R, Ku Y C, et al. The constituents and their bioactivities of *Houttuynia cordata* [J]. Chem Pharm Bull, 2009, 57(11): 1227.
- [11] Wagner C, Vargas A P, Roos D H, et al. Comparative study of quercetin and its two glycoside derivatives quercitrin and rutin against methylmercury (MeHg)-induced ROS production in rat brain slices [J]. Arch Toxicol, 2010, 84(2): 89.
- [12] Choi J S, Bae J Y, Kim D S, et al. Dietary compound quercitrin dampens VEGF induction and PPAR gamma activation in oxidized LDL-exposed murine macrophages: association with scavenger receptor CD36 [J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(2): 1333.
- [13] Ding M, Zhao J, Bowman L, et al. Inhibition of AP-1 and MAPK signaling and activation of Nrf2/ARE pathway by quercitrin [J]. Int J Oncol, 2010, 36(1): 59.
- [14] 尹锋, 胡立宏, 楼凤昌. 罗勒化学成分的研究[J]. 中国天然药物, 2004, 2(1): 20.
- [15] 吕子明, 陈凯, 于向红, 等. 甘草总黄酮的大孔吸附树脂纯化工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 24.
- [16] 曹跃, 王丽, 周翎, 等. 火绒草中总黄酮的纯化工业优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 38.
- [17] 毛海立, 周德超, 龙成梅, 等. 铁包金中不同部位总黄酮含量比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 115.
- [18] 张集盘, 叶国梁, 石晶萍, 等. RP-HPLC 法测定金钱草中槲皮素和山萘素两种黄酮成分的含量[J]. 江苏药学与临床研究, 2005, 13(1): 31.

[责任编辑 全燕]

- (1. College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, China;
2. Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 832002, China;
3. First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832008, China)

[Abstract] Objective: To optimize forming prescription of lutein microcapsule dispersible tablet. **Method:** With appearance, suspension, disintegration time and dissolution as comprehensive evaluation indexes, type and amount of filler and lubricant, type of disintegrating agent, wetting agent and swelling accessories were determined by single factor test, forming technology prescription of lutein microcapsule dispersible tablet was optimized by orthogonal test. **Result:** Optimum forming prescription was: with consisted of 25% CMS-Na and PVPP (1: 1) as disintegrating agent, 6% HPC as swelling accessory, and 70% ethanol as wetting agent. These prepared dispersible tablet could disintegrate completely within 80 s, dissolution was more than 90% within ten min. **Conclusion:** This optimized formulation was rational and stable with smooth appearance, rapid disintegration, high dissolution and good development prospect.

[Key words] lutein microcapsule; dispersible tablet; forming process; orthogonal test

叶黄素又名植物体黄素^[1],主要存在于蔬菜、水果和花卉。现代医学研究表明,叶黄素对于因视网膜黄斑退化而导致的失明、机体衰老引发的心血管硬化、冠心病及肿瘤等疾病具有较强的预防保健作用^[2],但其水溶性差、不稳定。本课题组为提高叶黄素稳定性和水溶性,前期采用微囊化技术进行叶黄素微囊制备工艺研究,同时探析了叶黄素微囊在大鼠小肠的吸收机制^[3-4]。

分散片是指遇水可迅速崩解形成均匀黏性混悬液的片剂,可加水分散后口服、含于口中吮服或吞服,特别适合于老、幼和吞服困难的患者,具有吸收快、生物利用度高、不良反应小的优点,是具备良好开发前景的新型片剂^[5-6]。本试验以叶黄素微囊为原料,在单因素试验基础上,采用正交试验设计优选叶黄素微囊分散片的成型工艺。

1 材料

FA2104B 型电子天平(奥豪斯国际贸易有限公司),UV-2401PC 型紫外-可见分光光度计(日本岛津),VFP-7 型旋转式变速压片机(常州市龙城晨光药化机械有限公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司),DHG-9023A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海申贤恒温设备厂),78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂),YPD-200C 型片剂硬度仪(上海黄海药检仪器厂),FAB-2 型脆碎度检查仪(天津大学无线电厂制造),NS1001L 型高压乳匀机(德国 GEA 集团)。

叶黄素微囊(自制,批号 20110306),交联聚乙烯吡咯烷酮(德国 BASF),羧甲基淀粉钠(德国瑞登梅尔父子公司),微晶纤维素(德国瑞登梅尔父子公

司),硬脂酸镁(湖州展望化学有限公司),低取代羟丙纤维素(湖州展望化学药业有限公司),其他辅料均为药用规格,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 叶黄素微囊的制备^[3] 称取变性淀粉、麦芽糊精适量,溶于 100 mL 水中制得水相;称取叶黄素晶体 1.0 g 置于研钵中,加入 10 mL 药用大豆油,研磨分散均匀,于 180 °C 油浴中加热 10 s 得油相。将油相在高速剪切下缓慢加入水相,形成初乳,将初乳在 6×10^7 Pa 压力下高压乳匀 10 次,形成乳液。于喷雾干燥进风温度 160 °C,喷雾气体流量 $414 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$,进料速度 $6.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,抽气流量 $40 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ 的条件下制备叶黄素微囊。

2.2 叶黄素微囊分散片的制备 取叶黄素微囊粉末,按处方比例称取各辅料,充分混匀,用适量黏合剂制软材,过 24 目筛制粒,置 50 °C 烘箱中干燥,整粒,外加硬脂酸镁,混合均匀后压片(片重 0.25 g)。

2.3 评价指标的测定

2.3.1 外观 以分散片表面的色泽均匀度、光洁度、有无杂斑、有无异物为考察项目,各项目满分为 25 分,合计 100 分。各辅料充分混合,表面色泽均匀 25 分,各辅料混合不均匀,表面颜色不一为 0 分,其他情况介于 0 ~ 25 分;表面整齐光滑,有光泽 25 分,表面有凹陷或凸起等不光滑现象,无光泽 0 分,其他情况介于 0 ~ 25 分;表面无麻点 25 分,表面麻点较多 0 分,其他情况介于 0 ~ 25 分;表面无异物 25 分,表面有异物如压片机润滑油等 0 分,其他情况介于 0 ~ 25 分。

2.3.2 崩解时间 按《中国药典》2010 年版一部附

录XII A 崩解时限检查法项下方法检查。

2.3.3 分散均匀性 按《中国药典》2010年版二部附录IA片剂项下分散均匀性检查,取3批样品各6片,分别置于15~25℃的100 mL水中,振摇3 min,应完全崩解且通过二号筛。

2.3.4 混悬度 取分散片1片,放入(20±1)℃,50 mL水中,充分搅拌,滤纸滤过,立即于700 nm处测定其透光率 T_0 ,记录0,2,4,6,8,10,15 min时透光率,每种测定6片,取平均值,以 $(T_i - T_0)/T_0$ 对时间 t 进行线性回归,得斜率 k ,用 T_0, k 评价各种处方分散片的混悬性, T_0 值越小表明混悬液越混浊;斜率 k 越小表明混悬液颗粒沉降越慢、越稳定^[7]。

2.3.5 溶出度^[8] 取叶黄素微囊分散片6片,按《中国药典》2010年版二部附录XC溶出度测定法中(第一法)操作,以900 mL脱气蒸馏水为溶出介质,温度(37±0.5)℃,转速为100 r·min⁻¹,分别于10 min取样,以叶黄素为检测指标,于446 nm处测定叶黄素吸光度,计算溶出度。

2.3.6 润湿时间^[9] 将长12 cm,宽10.75 cm的滤纸对折2次,放在含9 mL磷酸盐缓冲液的表面皿中,磷酸盐缓冲液pH 7.4(分别称取NaCl 0.126 g, KCl 0.964 g, KSCN 0.189 g, KH₂PO₄ 0.655 g, 尿素0.200 g,将其全部加入1 L量瓶中,加水定容,与口腔的酸碱度相近),随机挑选不同批次的叶黄素分散片并将其放在滤纸上,用秒表记录分散片表面完全润湿的时间,重复3次,计算平均时间,记为润湿时间。

2.3.7 吸水率^[10] 将长12 cm,宽10.75 cm的滤纸对折2次,放在含9 mL磷酸盐缓冲液(pH 7.4)

的表面皿中,分别随机挑选叶黄素分散片1片,称重(W_b)后将其置于滤纸上,待完全润湿后将其移出,测定其润湿后质量(W_a),重复3次,按照下式计算分散片的吸水率 R 。

$$R = (W_a - W_b) / W_b \times 100\%$$

2.4 分散片的处方优化 以分散片的外观、混悬性、崩解时间及溶出度为指标,单因素确定填充剂及润滑剂种类和用量、崩解剂、润湿剂及溶胀性辅料的种类,在此基础上,采用L₉(3⁴)正交试验对影响指标较为显著的3个因素进行优化,根据外观、混悬性、崩解时间及溶出度各指标对质量影响的重要性进行权重分析,采用综合评分法优选出最佳处方。对于欲达最大化的指标(外观和溶出度),其评分方程为 $E(\text{外观}) = (E_i - 50) / (100 - 50)$, $N(10 \text{ min 溶出度}) = (N_i - 80) / (100 - 80)$;对于要最小化的指标(崩解时间和混悬性),其评分方程为 $T(\text{崩解时间}) = (180 - T_i) / (180 - 60)$, $K(\text{透光率方程斜率}) = (0.3 - K_i) / (0.3 - 0.1)$ 。综合得分 $(Y) = E \times 0.1 + K \times 0.2 + T \times 0.35 + N \times 0.35$ 。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 叶黄素微囊分散片的成型处方优选

| 水平 | 正交试验因素水平 | | | % |
|----|--------------------|----------|-------------|---|
| | A PVPP + CMS-Na | B HPC | C 乙醇体积分数 | |
| 1 | 10 (1:1) | 4 | 30 | |
| 2 | 17.5(1:1.5) | 6 | 50 | |
| 3 | 25 (1.5:1) | 8 | 70 | |

表2 叶黄素微囊分散片的成型处方优选正交试验安排

| No. | A | B | C | D | 外观 | 溶出度/% | 崩解时间/s | 混悬性 | 总分 |
|-------|-------|-------|-------|-------|----|-------|--------|-------|-------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 55 | 82.3 | 144 | 0.270 | 0.185 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 65 | 85.5 | 122 | 0.250 | 0.345 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 75 | 83.7 | 169 | 0.223 | 0.224 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 65 | 89.6 | 128 | 0.245 | 0.404 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 85 | 95.2 | 84 | 0.166 | 0.751 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 70 | 84.7 | 130 | 0.189 | 0.379 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 75 | 94.5 | 86 | 0.125 | 0.753 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 85 | 97.3 | 73 | 0.164 | 0.821 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 80 | 95.9 | 82 | 0.159 | 0.765 |
| K_1 | 0.251 | 0.447 | 0.462 | 0.567 | | | | | |
| K_2 | 0.511 | 0.639 | 0.505 | 0.493 | | | | | |
| K_3 | 0.780 | 0.456 | 0.576 | 0.483 | | | | | |
| R | 0.529 | 0.192 | 0.114 | 0.084 | | | | | |

表 3 综合评分方差分析

| 方差来源 | SS | f | F | P |
|-------|-------|---|------|-------|
| A | 0.419 | 2 | 41.9 | <0.05 |
| B | 0.070 | 2 | 7.0 | >0.05 |
| C | 0.02 | 2 | 2.0 | >0.05 |
| D(误差) | 0.01 | 2 | | |

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ 。

表 4 叶黄素微囊分散片的成型处方验证试验

| No. | 硬度/Kg | 脆碎度/% | 崩解时间/s | 润湿时间/s | 吸水率/% | 分散均匀性 | 混悬度 | 10 min 溶出度/% |
|-----|-------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|--------------|
| 1 | 4.2 | 0.64 | 76 | 48 | 132.15 | 合格 | 0.163 | 94.03 |
| 2 | 4.1 | 0.59 | 80 | 53 | 116.56 | 合格 | 0.171 | 94.68 |
| 3 | 4.3 | 0.68 | 74 | 43 | 129.71 | 合格 | 0.157 | 93.27 |

3 讨论

分散片的崩解度是分散片生产工艺中需要解决的关键点,预试验选用 PVPP 与 CMS-Na 为复合崩解剂, MCC 为填充剂时崩解超限,而胀性辅料 HPC 兼有助悬剂和辅助崩解剂的双重作用,和崩解剂联合应用可保证叶黄素微囊分散片崩解的高效性。

本研究进行验证试验时增加了润湿时间与吸水率 2 个新指标。由于分散片的崩解需经历润湿、虹吸、破碎 3 个阶段,工作原理为①毛细管作用:崩解剂在分散片中形成易于润湿的毛细管通道,当分散片置于水中时,水能迅速的随毛细管进入分散片内部,使整个片剂润湿而均匀瓦解;②膨胀作用:具有很好的吸水速度和吸水量的辅料可瓦解分散片的结合力。润湿时间和吸水率分别反映了崩解剂崩解的毛细管作用原理和膨胀作用原理,因次,测定润湿时间与吸水率对溶液的崩解时间及分散均匀性有较好的指导作用。

[参考文献]

[1] Khachik F, Bemstein P S, Garland D L. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(9): 1802.

[2] Krinsky N I, Landrum J T, Bone R A. Biologic

由直观分析可知,各因素对综合评分的影响顺序为 $A > B > C$; 方差分析结果表明 A 因素对成型工艺有显著性影响,而 B, C 无显著性影响;故确定处方辅料的最佳配比为 $A_3B_2C_3$; 即 PVPP 及 CMS-Na 的用量 25%, HPC 用量 6%, 润湿剂 70% 乙醇。

2.5 验证试验 按优选处方制粒压片,采用片剂硬度仪测定分散片硬度,脆碎度检查仪测定分散片脆碎度、崩解时间、分散均匀性、混悬度和 10 min 溶出度。结果见表 4,表明该优选处方配比适宜,重复性较好。

mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye [J]. Annu Rev Nutr, 2003(23): 171.

[3] 鲁萍,赵洁,王新春,等. Doehlert 设计优化叶黄素微胶囊化制备处方的研究 [J]. 农垦医学, 2011, 33(6): 489.

[4] 鲁萍,王新春,陈文,等. 单向灌注法研究叶黄素微囊的大鼠在体肠吸收 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 54.

[5] 辛蕊华,罗永江,郑继方,等. 根黄分散片处方工艺及体外溶出度的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 1.

[6] 朱立俏,盛华刚. 昆参分散片处方工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 34.

[7] 韩立梅,王卓,邓英杰,等. 用透光率评价分散片混悬性的方法 [J]. 药物分析杂志, 1996, 16(6): 396.

[8] 中国药典. 二部 [S]. 2010; 附录 86.

[9] Kimura S, Imai T, Otagiri M. Pharmaceutical evaluation of ibuprofen fast-absorbed syrup containing low molecular weight gelatine [J]. J Pharm Sci, 1992, 81(2): 141.

[10] Yunxia B, Sunanda H. Preparation and evaluation of compressed tablets rapidly disintegration in the oral cavity [J]. Chemical Pharm, 1996, 44(11): 2121.

[责任编辑 仝燕]