

脑得生分散片处方优选及体外释放度评价

郭玉岩, 杨海玲, 吕邵娃, 夏畅, 李永吉*
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的:** 优选脑得生分散片的成型工艺并对其体外释放度进行评价。**方法:** 以崩解时间、成型性为指标, 采用单因素试验和正交试验筛选脑得生分散片的辅料种类及配比; 以葛根素为检测指标, 采用溶出度测定法对脑得生分散片和脑得生普通片的体外释放进行对比评价。**结果:** 最佳制备工艺为以硫酸钙为填充剂, 95% 乙醇为黏合剂, 联合崩解剂为 5% 微晶纤维素-5% 交联聚乙烯吡咯烷酮-5% 交联羧甲基纤维素钠-0.5% 羟丙基纤维素, 硬度 6~7 kg 适宜; 脑得生分散片 10 min 内溶出率 >80%, 15 min 左右溶出率已达 90%, 脑得生普通片 10 min 内溶出率 <50%, 45 min 尚未达到 80%, 而脑得生分散片 45 min 体外释放度 94.65%。**结论:** 脑得生分散片制备工艺稳定、操作简便可行, 且其体外释放效果明显优于脑得生普通片。

[关键词] 脑得生; 分散片; 制备工艺; 体外释放; 葛根素

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0031-04

Optimization of Naodesheng Dispersible Tablet Prescription and Its *in vitro* Release Evaluation

GUO Yu-yan, YANG Hai-ling, LV Shao-wa, XIA Chang, LI Yong-ji*
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize molding process of Naodesheng dispersible tablet, and to evaluate its *in vitro* release. **Method:** With disintegration time and formability as indexes, kind and ratio of accessories from Naodesheng dispersible tablet were screened by single factor test and orthogonal test; With puerarin as detection index, *in vitro* release comparative evaluation of Naodesheng dispersible tablet and Naodesheng ordinary tablet was determined by dissolution method. **Result:** Optimum preparation technology was as follows: with CaSO₄ as filler, 95% ethanol as adhesive, combined disintegrating agent of 5% microcrystalline cellulose-5% PVPP-5% croscarmellose sodium and 0.5% HPC, hardness of 6-7 kg was suitable for this dispersible tablet; Dissolution rate of Naodesheng dispersible tablet was more than 80% in 10 min and 90% in 15 min, dissolution rate of Naodesheng ordinary tablet was far below 50% within 10 min and less than 80% in 45 min, but dissolution rate of Naodesheng dispersible tablet was 94.65% in 45 min. **Conclusion:** Preparation process of Naodesheng dispersible tablet was stable, simple and feasible, its *in vitro* release effect was significantly better than Naodesheng ordinary tablet.

[Key words] Naodesheng; dispersible tablet; preparation process; *in vitro* release; puerarin

脑得生是经中医 30 余年临床验证的治疗脑血管疾病有效的中药复方, 现被《中国药典》2010 年版收录的品种仅有片剂和丸剂。脑血管疾病多发于中老年人群, 该类患者具有吸收代谢缓慢的特点, 其中一些患者因吞咽困难而不适于服用片剂和丸剂^[1]。

分散片既可将药物分散于水中服用, 又可直接嚼服或吞服, 将脑得生制成分散片具有崩解时间短、药物溶出迅速、生物利用度高的特点, 可大大提高药物疗效和病人顺应性^[2]。本试验采用正交试验对脑得生分散片的工艺进行优选, 同时并对其体外释放度

[收稿日期] 20120525(009)

[基金项目] 黑龙江中医药大学面上基金项目(2010006); 黑龙江省中医药管理局项目(ZHY12-2073)

[第一作者] 郭玉岩, 硕士, 讲师, 从事中药新药开发研究, Tel:13845046561, E-mail: guoyuyan622@163.com

[通讯作者] *李永吉, 教授, 从事中药药剂学研究, Tel:0451-87267038, E-mail: liyongji2009@163.com

进行评价。

1 材料

ZP17D 型旋转式压片机(上海天驰制药机械合作公司),ZBS-6 型智能崩解试验仪、ZRS 型智能溶出仪(天津大学无线电厂),2695 系列高效液相色谱仪(美国 Waters),CP225D 型电子分析天平(上海梅特勒-托利多公司)。

脑得生浸膏粉(自制),葛根素对照品(中国药品生物制品检定所,批号 752-201008),脑得生分散片(哈尔滨华雨制药集团有限公司,批号 110501),交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)、微晶纤维素(MCC)(湖州展望化学药业有限公司),硫酸钙(CaSO₄)、海藻酸钠、羟丙基纤维素(HPMC)、硬脂酸镁(广东汕头市西陇化工厂),试剂均为分析纯,所有主辅料均过 100 目筛。

2 方法与结果

2.1 处方工艺考察

2.1.1 填充剂的选择 精密称取定量脑得生浸膏粉,以崩解时限及压片成型性为指标,分别考察乳糖、淀粉、硫酸钙为填充剂的性能,结果三者的崩解时间分别为 493,282,237 s。表明硫酸钙崩解效果最佳,且成型性良好。

2.1.2 黏合剂的选择 分别用水、95% 乙醇及 4% PVP-K₃₀ 乙醇溶液 3 种黏合剂进行制粒、压片,考察不同黏合剂的颗粒状态及对分散片崩解时间的影响。结果以水作黏合剂,软材黏度太大,难以塑制成颗粒;以 95% 乙醇和 4% PVP-K₃₀ 乙醇溶液为黏合剂,所得软材软硬度适宜,制得颗粒完整,压得片剂外观均一、有硬度;测定三者崩解时间分别为 332,154,152 s。综合考虑选择以 95% 乙醇为黏合剂。

2.1.3 崩解剂种类的选择 以崩解时限为指标,分别选用等比例 PVPP, CMS-Na, cCMC-Na, L-HPC 为崩解剂进行考察,结果 PVPP, cCMC-Na 为崩解剂制得的分散片崩解时间较短,故选用 PVPP, cCMC-Na。同时考虑加入 MCC 联合应用,以达到较好的分散效果。

2.1.4 崩解剂加入方式考察 分别考察内加法、外加法、内(MCC、cCMC-Na)外(PVPP)加法,对于分散片成型性及崩解时闲的影响,结果测定 3 种方式的崩解时间分别为 620,168,183 s。可知外加法和内外加法制得的分散片崩解时间较优、无明显差别,但由于外加法崩解剂与颗粒难以混合均匀导致花片,因此选择内外加法。

2.1.5 溶胀性辅料的选择 分别考察溶胀性辅料海藻酸钠、HPMC,预凝胶淀粉对分散片崩解时限的影响,结果加入 3 种辅料的崩解时间分别为 163,145,167 s。表明添加 HPMC 后崩解最快,且崩解后溶液的混悬均匀性好,故选择羟丙基纤维素为溶胀性辅料。

2.1.6 制剂处方优化 采用正交试验法,按 L₉(3⁴) 正交表进行试验,考察 MCC, cCMC-Na, PVPP 及羟丙基纤维素的比例,因素水平见表 1。根据试验方案设计,每次试验重复 3 次,以崩解时间为考察指标,进行正交试验优化制剂处方,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 脑得生分散片制剂处方优选正交试验因素水平

水平	A	B	C	D
	MCC	PVPP	cCMC-Na	羟丙纤维素
1	5	1	1	0.5
2	10	5	3	1
3	20	10	5	2

表 2 脑得生分散片制剂处方优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	崩解时间/s
1	1	1	1	1	160.33
2	1	2	2	2	131.33
3	1	3	3	3	111.00
4	2	1	2	3	166.33
5	2	2	3	1	113.33
6	2	3	1	2	137.67
7	3	1	3	2	158.33
8	3	2	1	3	122.00
9	3	3	2	1	123.67
K ₁	1 208	1 455	1 260	1 192	
K ₂	1 252	1 100	1 264	1 282	
K ₃	1 212	1 117	1 148	1 198	
R	14.66	118.33	38.66	30.00	

表 3 崩解时间方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	131.56	2	65.78	1.21	
B	8 909.56	2	4 454.78	81.93	<0.01
C	963.56	2	481.78	8.86	<0.01
D	562.67	2	281.34	5.17	<0.05
误差	978.67	18	54.37		

注: $F_{0.05}(2,18) = 3.55, F_{0.01}(2,18) = 6.01$ 。

由直观分析可知,各因素对试验的影响大小依

次是 $B > C > D > A$ 。方差分析表明, B, C 因素对试验有极显著影响, D 因素影响显著, A 因素无显著影响, 确定最佳制剂处方为 $A_1B_2C_3D_1$, 即处方量 5% 微晶纤维素, 5% 交联聚乙烯吡咯烷酮, 5% 交联羧甲基纤维素钠及 0.5% 羟丙基纤维素。按优选的处方进行 3 次验证试验, 结果分散片在 128 s 内均全部崩解, 表明工艺稳定、可行。

2.1.7 润滑剂的选择 分别选用质量分数为 0.25%, 0.5%, 1% 的硬脂酸镁, 考察其对颗粒流动性的影响, 结果表明 0.25% 的硬脂酸镁可达到较好的流动性, 且崩解时间最短, 故制剂处方选用 0.25% 硬脂酸镁为润滑剂。

2.1.8 硬度的考察 以崩解时间、片面光洁度、脆碎度为指标, 考察了不同压片压力 (4, 5, 6, 7, 8 kg) 对崩解时间的影响。结果崩解时间分别为 27, 37, 89, 144, 223 s ($n = 6$), 前两者易碎且表面粗糙或有麻点, 其他 3 种均合格且表面光洁。由结果可知, 压片压力对崩解时间有较大影响。压力小则制剂易碎, 压力大则崩解速度减慢。当压力 6 ~ 7 kg 时硬度适中, 易于成型又不影响崩解。故压片时应保持硬度在 6 ~ 7 kg。

2.2 体外释放度评价

2.2.1 色谱条件 Kromasil C_{18} 色谱柱 (4.6 mm \times 200 mm, 5 μ m), 流动相水-甲醇 (75:25), 流速 1 mL \cdot min⁻¹, 柱温 30 $^{\circ}$ C。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取葛根素对照品 5.4 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并定容至刻度, 得 0.54 g \cdot L⁻¹ 对照品溶液, 备用。

2.2.3 标准曲线绘制 取 2.2.2 项下对照品溶液 1 mL, 分别置于 100, 50, 25, 10, 5 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 使质量浓度分别为 5.4, 10.8, 21.6, 54, 108 mg \cdot L⁻¹, 滤过, 分别进样 10 μ L, 测定峰面积, 以对照品质量浓度对峰面积进行线性回归, 得回归方程 $Y = 2.42 \times 10^{-7}X + 1.36 \times 10^{-3}$ ($r = 0.9999$)。结果表明, 葛根素在 0.054 ~ 1.080 μ g 线性关系良好。

2.2.4 精密度试验 精密吸取同一葛根素对照品溶液, 重复进样 6 次, 测得峰面积, 计算 RSD 1%, 表明仪器精密度良好。

2.2.5 稳定性试验 取葛根素对照品溶液, 置室温下分别放置 0, 2, 4, 6, 12, 24 h 后测定峰面积, 计算 RSD 1.4%, 表明葛根素对照品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.6 加样回收率试验 取已知质量浓度的样品溶出液 9 份, 分别加入葛根素对照品溶液 0.8, 1.0,

1.2 mL, 甲醇溶解定容, 滤过, HPLC 测定, 计算回收率, 结果见表 4。

表 4 葛根素加样回收率试验

样品含量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
0.092	0.043	0.136	102.33		
0.092	0.043	0.134	97.67		
0.092	0.043	0.133	95.35		
0.092	0.054	0.145	98.15		
0.092	0.054	0.143	94.44	97.60	2.41
0.092	0.054	0.145	98.15		
0.092	0.065	0.156	98.46		
0.092	0.065	0.154	95.38		
0.092	0.065	0.156	98.46		

2.2.7 体外溶出度的对比测定 取脑得生分散片、脑得生普通片各 6 片, 以葛根素为检测指标, 分别按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法中第二法操作, 以 900 mL 脱气蒸馏水为溶剂, 温度 (37 \pm 0.5) $^{\circ}$ C, 转速 100 r \cdot min⁻¹, 分别于各取样时间点取样 5.0 mL, 滤过, 同时补加同温度蒸馏水 5.0 mL, 精密量取 1 mL 续滤液于蒸发皿中, 水浴蒸干, 残渣加甲醇定容于 25 mL 量瓶中, 进样量 10 μ L, 测定含量, 结果不同时间点 (3, 5, 10, 15, 30, 45 min) 脑得生分散片的累积溶出率分别为 25.33%, 59.21%, 80.34%, 92.42%, 93.96%, 94.65%; 普通片的累积溶出率分别为 1.21%, 2.45%, 11.62%, 22.30%, 57.48%, 62.74%。说明脑得生分散片的溶出效果明显优于脑得生普通片。

3 讨论

中药分散片属中药制剂中新型固体剂型, 其结合了普通片剂和液体制剂的优点同时避免了二者缺点, 制备工艺和一般的非包衣片剂相同, 且有着液体制剂高生物利用度的特性, 尤其可解决中药浸膏制剂崩解和溶出慢的问题。本课题将脑得生提取浸膏进行分散片的制剂研究, 在临床定位方面, 可开拓老年用药市场; 在中药制剂发展方面, 可为中药浸膏制剂的开发提供经验。

相对于普通片剂来说, 要达到 3 min 内崩解的要求, 处方中崩解剂的优选为重要因素^[3]。本课题在刘丽鹏^[4]等研究基础上, 重新对制备工艺进行考察, 细化崩解剂的种类、比例、加入方式及溶胀性材料的加入等项研究, 同时结合制剂硬度调整片剂的压缩成型性和崩解性, 以期制备出重复性好、成熟度高的脑得生分散片。

葛根素微乳凝胶的制备及体外释放考察

蒋楠¹, 孙雯¹, 李晔^{2*}, 李彤晖², 辛永洁²

(1. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医药研究院, 西安 710003)

[摘要] 目的:制备葛根素微乳凝胶并考察其体外释放度。方法:采用 Franz 扩散池对葛根素微乳凝胶进行体外释放试验研究。结果:葛根素微乳凝胶在 5 h 内释放较快,6~24 h 释放稳定。体外释放度经一级、零级和 Higuchi 方程 3 种常用的数学模型拟合,结果葛根素微乳凝胶的体外释药符合 Higuchi 释放模型。结论:葛根素微乳凝胶体外释放性能良好,有一定的缓释作用。

[关键词] 葛根素;微乳凝胶;体外释放度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0034-03

Preparation and *in vitro* Release Investigation of Puerarin Microemulsion Gel

JIANG Nan¹, SUN Wen¹, LI Ye^{2*}, LI Tong-hui², XIN Yong-jie²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. Shaanxi Province Chinese Medicine Research Institute, Xi'an 710003, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare puerarin microemulsion gel, and to investigate its *in vitro* release. **Method:** *In vitro* release test of puerarin microemulsion gel was studied by modified Franz diffusion cell. **Result:** Puerarin microemulsion gel released quickly in 5 h, but it stable release within 6-24 h. Through the first-order equation, zero-order equation and Higuchi equation of 3 kinds of common mathematical model fitting, it showed that *in vitro* release of puerarin microemulsion gel conformed to Higuchi release model. **Conclusion:** Puerarin microemulsion gel had a good property of *in vitro* release, and had a certain sustained release effect.

[Key words] puerarin; microemulsions gel; *in vitro* release

[收稿日期] 20120626(018)

[基金项目] 2009年陕西省科技发展计划项目(2009K19-03)

[第一作者] 蒋楠,在读硕士,从事中药药剂学研究,Tel:029-87251837,E-mail:tuzi8721@163.com

[通讯作者] *李晔,研究员,硕士生导师,从事中药的新型给药系统研究,Tel:029-87251837,E-mail:liyelsj@163.com

中药分散片能否迅速显效的决定因素是其有效成分的溶出和吸收的速度,研究中多数以具有代表性有效成分的溶出评价分散片的溶出效果^[5]。葛根为脑得生处方中生药用量最大的组分,以葛根素为代表的黄酮类化合物为处方主要有效部位群之一,且含量高,测定方法简单,重复性好。因此,选取葛根素为溶出度测定指标成分,但组方中多成分的溶出研究有待于进一步考察。

剂学杂志,2011,17(6):279.

- [2] 左安刚,周英,李俐,等. 山楂叶总黄酮分散片的研制[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):26.
- [3] 韩丽,韦娟,张亿. 粉体表面改性技术在中药分散片中的应用探讨[J]. 时珍国医国药,2010,21(4):920.
- [4] 刘丽鹏,李永吉,王艳宏,等. 脑得生分散片的研究[J]. 中成药,2007,12(1):127.
- [5] 杨明. 中药药剂学学科研究进展与发展思路[J]. 中药与临床,2011,2(4):1.

[参考文献]

[责任编辑 仝燕]

- [1] 谢仲德,郭建生. 脑得生的研究进展[J]. 中国实验方