

金莲花分散片的处方优化及质量控制

贾莉娟, 吴水金, 王晗, 沈瑶, 冀艳艳, 王中彦*

(沈阳药科大学, 沈阳 110016)

[摘要] **目的:**采用正交试验筛选金莲花分散片的处方和制备工艺。**方法:**以微晶纤维素(A)、低取代羟丙基纤维素(B)、交联聚维酮(C)及微粉硅胶(D)的用量为考察因素,以崩解时限为评价指标,进行正交试验,确定最佳处方;用HPLC对分散片进行质量控制。**结果:**当加入30%A,5%B,8%C及8%D制备的金莲花分散片剂外观光洁、口感良好、平均崩解时间为80s,分散均匀性符合规定。分散片含莛草苷的量为16.02mg/片,15min溶出量达到90%以上。**结论:**按优选处方和工艺制得的金莲花分散片,具有一定硬度,遇水迅速崩解并均匀分散,质量可控,满足速释的要求。

[关键词] 金莲花; 分散片; 正交试验; 崩解时限; 分散均匀性; HPLC; 莛草苷

[中图分类号] R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0049-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121012.0933.014.html>

[网络出版时间] 2012-10-12 9:33

Preparation and Quality Control of *Trollius chinensis* Dispersible Tablets

JIA Li-juan, WU Shui-jin, WANG Han,

SHEN Yao, JI Yan-yan, WANG Zhong-yan*

(Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the formulation and process development of *Trollius chinensis* dispersible tablets. **Method:** With the amount of microcrystalline cellulose (A), low replace hydroxypropyl cellulose (B), crosslinking povidone (C) and aerosol (D) as the influencing factors and the disintegrating time taken as index, the formula of *Trollius chinensis* dispersible tablets was optimized by orthogonal experiment; the content determination was done by HPLC. **Result:** The optimized formula was $A_3B_2C_3D_3$. The contents of A, B, C and D were 30%, 5%, 8% and 8%, respectively. The products formulated by the optimum techniques were bright and clean, the average disintegration time was 80 s with good distribution homogeneity. The content of orientin was 16.02 mg/piece and the dissolution quantity achieved 90% above in 15 min. **Conclusion:** The dispersible tablets prepared in this study are better and have a good distribution homogeneity, it can reach the design standard.

[Key words] *Trollius chinensis*; dispersible tablets; orthogonal design; disintegration time; distribution homogeneity; dissolution; HPLC; orientin

金莲花系毛茛科多年生草本植物金莲花的干燥花,现代药理研究表明其对上呼吸道感染、扁桃体

炎、急性中耳炎、咽炎、急性淋巴管炎等有很好的治疗作用^[1]。主要化学成分为莛草苷、牡荆苷等黄酮类化合物^[2]。本文在传统工艺基础上对金莲花提取物的提取工艺进行优化并通过大孔树脂柱纯化,得到总黄酮纯度较高的提取物粉末,并制得分散片,减少了给药剂量,提高了患者的顺应性。

分散片指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂^[3]。它结合片剂和液体制剂的优点并避免了其缺点,不仅稳定性好、便于携带、服用方便,还有生物

[收稿日期] 20120719(007)

[第一作者] 贾莉娟, 硕士, 从事中药固体制剂的研究, Tel: 18809896582, E-mail: jialijuan198811@163.com

[通讯作者] * 王中彦, 博士, 副教授, 从事微粒分散药物制剂与中药缓控释给药体系设计, Tel: 024-23986982, E-mail: wangzhongyanlab@163.com

利用度较高的优点。近年来,随着中药提取纯化技术和制剂新辅料、新技术的发展,中药分散片的研究日益增多。

1 仪器和试剂

LC-10AVP 型高效液相色谱仪(日本岛津),ZB-2 型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂),ZRS-8G 型智能溶出仪(天津大学无线电厂),DP-120 型单冲压片机(东港市制药机械设备厂),FA1104 型电子分析天平(上海民桥精密仪器公司)。

荳草苷对照品(批号 111777-200801,含量为 96.4%,中国药品生物制品检定所),微晶纤维素(MCC PH102,德国 JRS 公司),低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(山河药用辅料公司),阿斯巴甜(沈阳永乾化工有限公司),微粉硅胶(上海蓝平实业有限公司),其余试剂均为分析纯。

金莲花购自大兴安岭源峰农副山特产品有限公司,经本校中药教研室王金辉教授鉴定为短瓣金莲花 *Trollius ledebouri* Reichb.。

2 方法与结果

2.1 金莲花提取物的制备方法 取干燥的金莲花中药材 500 g,加 15 倍量的 60% 乙醇,回流提取 3 次,每次 1 h。合并提取液,过滤,滤液静置 24 h。过滤,将滤液减压浓缩、回收乙醇至无醇味,加入适量蒸馏水,制备为 0.5 g 生药/mL 的上样液,上 D101 大孔树脂柱吸附 12 h,先用水洗去杂质,再用 50% 乙醇洗脱,收集乙醇洗脱液,减压浓缩、回收乙醇至药液呈浸膏状,经干燥,研磨,制得金莲花提取物粉末。

2.2 金莲花分散片的处方优化 分散片设计的出发点就是片剂遇水后,在尽可能短的时间内(< 3 min)崩解成细小颗粒并形成均匀混悬液。由于金莲花提取物流动性差,且遇水发黏,本实验在对比的基础上拟采用湿法制粒工艺制备。通过预试验筛选,确定本实验以微晶纤维素(MCC)作为填充剂,低取代羟丙基纤维素(L-HPC)和交联聚维酮(PVPP)联合作为内加崩解剂,微粉硅胶作为抗粘剂。2% 的阿斯巴甜和 1% 的桔子香精作为矫味剂。经对比,当外加 5% 的羧甲基淀粉钠时,辅料混合时不分层,制备的片剂崩解时间短。

确定好辅料种类,接着对辅料的配比进行筛选优化。按照正交设计法,选择 MCC, L-HPC, PVPP, 微粉硅胶 4 个因素,每个因素选择 3 个水平(辅料占配方的百分含量),因素水平表见表 1。

按正交表 $L_9(3^4)$ 进行试验,以崩解时间为评价

指标,实验结果见表 2。

表 1 金莲花分散片处方优化因素水平

水平	MCC	L-HPC	PVPP	微粉硅胶
1	10	3	4	3
2	20	5	6	5
3	30	7	8	8

表 2 金莲花分散片处方优化正交试验

No.	MCC	L-HPC	PVPP	微粉硅胶	崩解时限/s
1	1	1	1	1	194.5
2	1	2	2	2	173.4
3	1	3	3	3	155.0
4	2	1	2	3	104.4
5	2	2	3	1	92.3
6	2	3	1	2	113.6
7	3	1	3	2	88.5
8	3	2	1	3	92.1
9	3	3	2	1	86.0
K_1	174.3	129.1	133.4	124.3	
K_2	103.4	119.3	121.3	125.2	
K_3	88.9	118.2	111.9	117.2	
R	85.4	9.866	21.5	8.0	

根据正交试验结果计算,最优条件为 $A_3B_2C_3D_3$ 。即当加入 30% 微晶纤维素(MCC)、5% 低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、8% 交联聚维酮(PVPP)、8% 微粉硅胶制备片剂,外观光洁,分散均匀性合格。

2.3 工艺验证 称取金莲花提取物粉末 12.0 g,微晶纤维素 9.0 g,低取代羟丙基纤维素 1.5 g,交联聚维酮 2.4 g,微粉硅胶 2.4 g,阿斯巴甜 0.6 g,桔子香精 0.3 g。将处方量的原辅料过 100 目筛,置适宜容器中混合均匀。加入约 12 mL 50% 的乙醇溶液,快速搅拌制粒,湿颗粒置 55 ~ 60 °C 条件下干燥,用 24 ~ 30 目筛整粒,得干颗粒备用。将上述颗粒置适宜容器中,外加 1.5 g 羧甲基淀粉钠、适量微粉硅胶和硬脂酸镁,混合均匀。用 11 mm 冲模,压制 100 片,片重约为 0.3 g,片剂硬度约 3.0 kg·cm⁻²。片剂外观光洁,无缺损,厚薄一致,片重差异检查符合规定。进行崩解时限的检查,测得平均崩解时限为 80 s,分散均匀性考察符合规定^[3]。

2.4 荳草苷的含量测定^[1]

2.4.1 溶液的配制 精密称取荳草苷对照品 17.5 mg,至 50 mL 量瓶中,加甲醇适量超声使溶解,放冷

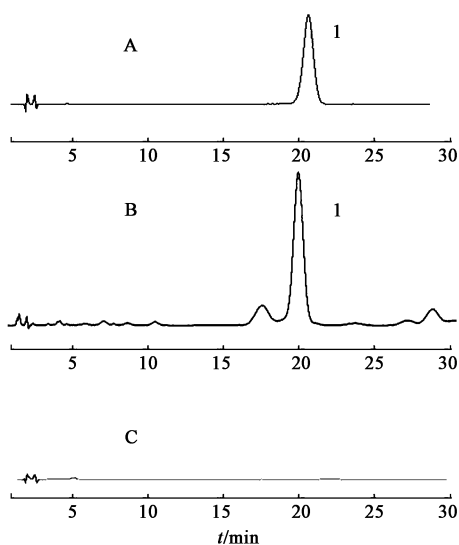
至室温,用甲醇定容,摇匀,即得 $337.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品储备液。精密量取 2.95 mL 对照品储备液至 50 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,制成 $19.91 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品溶液。

取金莲花分散片 10 片,研细,精密称取本品 0.3014 g 至具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50 mL ,密塞,称定质量,超声处理 20 分钟,放冷,再称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,得续滤液。再移取 2.0 mL 续滤液至 10 mL 量瓶中,用甲醇定容至刻度,摇匀,滤过,即得供试品溶液。

按金莲花分散片处方配制缺主药的空白辅料,按样品溶液的制备方法制备,即得空白辅料溶液。

2.4.2 色谱条件 Hypersil C_{18} ODS 色谱柱 ($4.6 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$),流动相乙腈-甲醇-0.1% 的磷酸溶液 (10:10:80),流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,检测波长 343 nm ,柱温室温,进样量 $10 \mu\text{L}$ 。

2.4.3 专属性试验 分别取荜草苷对照品溶液,样品溶液,空白辅料溶液 $10 \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪测定,记录色谱图,结果辅料对测定无干扰,见图 1。



A. 对照品;B. 样品;C. 阴性样品;1. 荜草苷

图 1 金莲花分散片 HPLC

2.4.4 标准曲线的绘制 分别精密量取储备液 $0.25, 0.5, 1, 2, 4 \text{ mL}$ 至 10 mL 量瓶中,用甲醇分别稀释至刻度,取上述溶液各 $10 \mu\text{L}$ 分别进样,记录峰面积 A ,以荜草苷质量浓度 $C(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ 对峰面积 A 进行线性回归,得标准曲线方程 $A = 11104 C + 5216.2$ ($r = 0.9996$),荜草苷溶液在 $8.44 \sim 135.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 与峰面积之间线性关系良好。

2.4.5 精密度试验 精密量取对照品储备液 1 mL 至 10 mL 量瓶中,加甲醇定容。取上述对照品溶液

$10 \mu\text{L}$,连续进样 6 次,计算荜草苷峰面积的 RSD 1.80% 。

2.4.6 稳定性试验 精密量取对照品储备液 1.5 mL 置 10 mL 量瓶中,加甲醇定容。取上述对照品溶液 $10 \mu\text{L}$,于 $0, 1, 2, 4, 6, 8 \text{ h}$ 进样,记录峰面积,计算荜草苷峰面积的 RSD 1.86% 。表明样品在 8 h 内稳定性良好。

2.4.7 重复性试验 精密称取金莲花分散片样品 5 份,按样品溶液制备项下配制样品溶液,取样品溶液 $10 \mu\text{L}$ 进样,记录峰面积,计算荜草苷峰面积的 RSD 1.39% 。

2.4.8 加样回收率试验 取已知含量的分散片 20 片,研细,精密称取 9 份药物粉末各 0.015 g ,置 25 mL 量瓶内,分别加入 10 mL 甲醇,再分别加入对照品储备液 $2.0, 2.5, 3.0 \text{ mL}$,每个质量浓度各 3 份,加甲醇至刻度,超声溶解,放冷,过 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜,取续滤液,即得样品溶液。取 $10 \mu\text{L}$ 进样,记录峰面积,计算荜草苷平均加样回收率 99.6% , RSD 1.22% 。

2.4.9 样品含量测定 按上述处方制备 3 批样品,分别制备供试品溶液,精密量取供试品溶液和对照品溶液各 $10 \mu\text{L}$ 注入高效液相色谱仪,记录图谱,采用外标一点法计算制剂中荜草苷的含量。结果金莲花分散片平均每片含荜草苷 16.02 mg 。

2.5 溶出度测定^[4] 按照《中国药典》2010 版二部附录溶出度测定第三法,取蒸馏水 250 mL 作为溶出介质,温度 $(37.0 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$,转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,依法操作,分别于 $1, 3, 6, 9, 15, 30, 45 \text{ min}$ 取样 5 mL ,并立即过 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜得供试品溶液,同时补加同温等体积溶剂。精密量取供试品溶液 $10 \mu\text{L}$ 注入高效液相色谱仪,记录色谱峰面积,代入标准曲线方程计算各取样时间的累积溶出率,计算累积释放率分别为 $20.9\%, 69.1\%, 77.9\%, 86.5\%, 91.8\%, 98.6\%, 99.2\%$ 。表明自制的金莲花分散片 15 min 溶出度已经达到 90% 以上,满足速释的要求。

3 讨论

处方和工艺是决定分散片质量的关键。金莲花提取物流动性差,遇水黏性增大,当采用直接压片时,片剂慢慢溶蚀,片芯发黏崩解慢,所以本工艺选择湿法制粒后压片。采用崩解剂内外加法,使崩解既发生在颗粒之间,又发生在颗粒内部。得到的分散片崩解时间短,分散均匀性符合规定。参考相关文献^[5-9],对制剂的处方进行筛选。通过 HPLC 测定制剂中荜草苷的含量,方法学验证表明该法能准

荔枝核多糖脱蛋白工艺考察

刘莉, 李泳怡, 潘育方*

(广东药学院药科学院, 广州 510006)

[摘要] **目的:** 优选荔枝核多糖的脱蛋白工艺。**方法:** 以多糖保留率和脱蛋白率为综合评价指标, 选取酶用量、酶解时间、酶解 pH, 酶解温度为影响因素, 采用正交试验优选木瓜蛋白酶法对荔枝核多糖的脱蛋白工艺; 以多糖保留率和脱蛋白率为指标, 比较木瓜蛋白酶法、沙维积法 (Sevag 法)、三氯乙酸法、酶-Sevag 联合法、酶-三氯乙酸联合法和三氯乙酸-Sevag 联合法 6 种方法对荔枝核多糖的脱蛋白效果。**结果:** 木瓜蛋白酶法脱蛋白最佳工艺条件为酶用量 4%, 酶解时间 1 h, pH 6, 酶解温度 45 ℃, 脱蛋白率 70.2%, 多糖保留率 82.9%; 酶-Sevag 联合法的脱蛋白效果最佳, 在酶法处理的基础上, Sevag 试剂处理 2 次, 脱蛋白率高达 91.45%, 多糖保留率 71.42%。**结论:** 不同脱蛋白法对荔枝核的脱蛋白效果有明显差异, 酶-Sevag 联合法的脱蛋白效果最佳, 可推广于大生产使用。

[关键词] 荔枝核; 多糖; 脱蛋白; 酶-Sevag 联合法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0052-04

Investigation of Deproteinized Technology for Polysaccharide from *Litchi chinensis*

LIU Li, LI Yong-yi, PAN Yu-fang*

(College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize deproteinized technology of polysaccharide from *Litchi chinensis*. **Method:** With retention rate and deproteinized rate of polysaccharide as comprehensive evaluation indexes, the amount of enzyme, enzymatic time, pH and temperature were selected as factors, deproteinized technology of polysaccharide from *L. chinensis* was optimized by orthogonal test with papain; With retention rate and deproteinized rate of polysaccharide as index, deproteinized effect of six methods including papain, Sevag, TCA, Enzyme-Sevag, Enzyme-TCA and TCA-Sevag on polysaccharide from *L. chinensis* were compared. **Result:**

[收稿日期] 20120806(006)

[第一作者] 刘莉, 硕士, 从事药物新剂型的开发与利用研究, Tel:13729881906, E-mail:liuli0706@yahoo.com.cn

[通讯作者] *潘育方, 教授, 硕士生导师, 从事药物新剂型的开发和利用研究, Tel:02039352119, E-mail:p34074683@126.com

确, 可靠的控制金莲花分散片的质量。溶出度实验表明, 自制的金莲花分散片满足速释的要求。

[参考文献]

[1] 中国药典. 一部[S]. 2010:828.

[2] 杨雅信, 张贵君. 金莲花 70% 乙醇浸液中黄酮碳苷类成分的研究[J]. 黑龙江医药, 2006, 19(4): 93.

[3] 中国药典. 二部[S]. 2010:附录 IA.

[4] 任祥友, 蒋瑞芹, 崔玉芹. 板蓝根分散片制剂工艺研究[J]. 中国当代医药, 2010, 17(5): 116.

[5] 陈卫卫, 覃洁萍, 许晨霞. 藤茶素分散片的制备与含量

测定[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(20): 1776.

[6] 叶虹, 郑超一, 张勇. 分散片的处方设计[J]. 齐鲁药事, 2005, 24(3): 176.

[7] 刘跃林. 中药分散片的研究进展[J]. 中国医药导报, 2009, 6(3): 160.

[8] 韩笑, 季淑梅. 金莲花分散片的制备工艺研究[J]. 中成药, 2008, 30(10): 1542.

[9] 陶华明, 王隶书, 程东岩, 等. 妇炎康分散片制备工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(22): 1742.

[责任编辑 全燕]