

昆参分散片处方工艺优选

朱立俏*, 盛华刚

(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 目的: 优选昆参分散片的成型工艺。方法: 以崩解时间为指标, 采用单因素试验优选辅料种类; 均匀设计试验优选辅料用量。结果: 最佳处方组成为主药 65%, 交联聚乙烯吡咯烷酮 12%, 微晶纤维素 21%, 阿司帕坦 2%。按该处方压片, 崩解时间 < 3 min, 溶出迅速且完全。结论: 所优选处方合理, 工艺可行。

[关键词] 昆参分散片; 处方工艺; 崩解时间; 溶出度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0034-03

Optimization of Prescription Technology of Kunshen Dispersible Tablet

ZHU Li-qiao*, SHENG Hua-gang

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize molding process of Kunshen dispersible tablet. **Method:** With disintegration time as index, type of excipients were optimized by single factor test and the amount of excipients was optimized by uniform design test. **Result:** Optimum formulation was composed of extract powder 65%, microcrystalline cellulose 21%, cross-linked polyvinyl pyrrolidone (PVPP) 12%, aspartame 2%. Under these

[收稿日期] 20111221(015)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-013)

[通讯作者] *朱立俏, 讲师, 博士研究生, 从事中药化学成分与新制剂的研究, E-mail: zliqiao@163.com

0.553 g; 浸膏率分别为 25.1%, 22.8%。表明壳聚糖澄清剂可有效地保留有效成分, 与醇沉法相比, 能明显提高有效成分含量, 同时浸膏率无明显差异。

3 讨论

壳聚糖天然吸附澄清剂在保留药液中高分子物质、多糖及可溶性固体物方面优于传统水提醇沉法, 具有有效、简便、成本低、增强稳性的优点, 应用前景很好^[8]。同时天然吸附澄清剂在中药精制中的使用不应盲目, 因为中药配方各异成分复杂, 不同的澄清剂对不同药物有效成分的影响不同, 应针对具体药物在试验基础上确定使用种类、剂量及方法, 并以药效学指标确定其对疗效的影响, 使其应用更科学, 以达到最佳效果。

[参考文献]

[1] 郑琴, 徐德生, 冯怡. 改善中药口服液透明度的思路[J]. 中成药, 2006, 28(10): 1502.
[2] 殷放宙, 蔡宝昌, 潘扬, 等. 均匀设计考察壳聚糖澄清

法精制降糖通脉水提液[J]. 中药材, 2003, 26(2): 113.

[3] 夏新华, 谭红胜. 蒲公英水提液絮凝澄清工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(19): 1633.

[4] 陈英, 李永吉, 程淑云, 等. 壳聚糖絮凝法精制红花水提液工艺的研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1167.

[5] 蒋敏, 夏新华. 壳聚糖用于湘 A-2 号颗粒的絮凝工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(6): 33.

[6] 盛华刚, 朱立俏, 林桂涛. 壳聚糖澄清剂对枳实薤白桂枝汤颗粒提取液的纯化工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 15.

[7] 陈以新, 盛华刚, 林桂涛, 等. 壳聚糖絮凝沉降法与乙醇沉淀法对二冬汤精制的对比研究[J]. 中成药, 2011, 33(4): 612.

[8] 朱兴年. 壳聚糖在中药提取液中的应用研究[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(9): 557.

[责任编辑 全燕]

conditions, disintegration time of formulation was less than 3 min, this tablet was dissolved quickly and completely. **Conclusion:** This optimized formulation was reasonable, and technology of it was feasible.

[**Key words**] Kunshen dispersible tablet; formulation technology; disintegration time; dissolution

昆参分散片处方来源于临床经验方剂,由昆布、人参和仙鹤草等药味组成,具有益气养血、活血化瘀、软坚化痰之功效,临床上用于治疗气血亏虚兼有痰瘀之进展期胃癌。为充分提取处方药材中有效成分,对人参和仙鹤草采用乙醇提取,其余药材采用水提取,将提取物制成普通片剂存在崩解慢、溶出差等问题,为提高其生物利用度,同时依据处方中有效成分的特点,拟将其制成分散片。本试验旨在对分散片的处方进行优选,以期为其进一步研究提供参考。

1 材料

ZRS-8 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),TDP-6A 型单冲压片机(南通市华宇制药机械有限公司),AE240S 型电子分析天平(瑞士 METTLER),交联 PVP、硫酸钙、微晶纤维素、微粉硅胶、乳糖(广州杰辅贸易有限公司),人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_e 、人参皂苷 R_{b_1} 对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为 110703-200322, 0754-200217, 110704-200318),乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 辅料选择 按《中国药典》2010 年版要求,分散片应在 3 min 内崩解,因此原料药在处方中所占比例不宜过高。本处方暂定原料药占处方量的 50%,辅料用量为 50%。

2.1.1 填充剂的选择 取昆参分散片浸膏粉过 80 目筛,加入处方量 10% 的交联聚乙烯吡咯烷酮为崩解剂,分成 4 份,并分别加入处方量 40% 的乳糖、微粉硅胶、硫酸钙及微晶纤维素为填充剂,润滑剂适量,混匀,直接压片。所得片剂按《中国药典》2010 年版二部附录 XA 测定崩解时间,结果以乳糖为填充剂的分散片黏性过大,易黏冲,其余三者的崩解时间分别为 6, 10, 5 min。即微晶纤维素和微粉硅胶的崩解效果相差不大,但微晶纤维素本身具备崩解剂的作用,故选微晶纤维素为填充剂。

2.1.2 崩解剂的选择 在中药分散片中,崩解剂用量一般 $>10\%$ [1]。在填充剂确定的基础上,为满足分散片 3 min 内崩解的要求,进一步对崩解剂进行筛选。取昆参分散片浸膏粉过 80 目筛,分 3 份,每份中均加入处方量 40% 的填充剂,并依次加入处方量 10% 的羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素

及交联聚乙烯吡咯烷酮作为崩解剂,按 2.1.1 项下方法制备,结果制备的分散片的崩解时间分别为 6, 9, 5 min。故暂定交联聚乙烯吡咯烷酮为崩解剂。

2.2 处方优化 在上述试验基础上,选用微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮等为辅料,粉末直接压制分散片。以崩解时间为考察指标,对主药、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素用量采用均匀设计法进行筛选 [2-3],其因素水平见表 1,方差分析见表 2。

表 1 昆参分散片处方优选均匀设计因素水平

水平	交联聚乙烯吡咯烷酮/份	微晶纤维素/份	主药量/份	崩解时间/min
1	2	25	55	10.5
2	4	35	70	8.5
3	6	45	50	7.5
4	8	20	65	6.5
5	10	30	45	5
6	12	40	60	3.5

表 2 崩解时间方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
回归	31.208	4	7.802	9 489.042	<0.01
剩余	8.222×10^{-4}	1	8.222×10^{-4}		
总计	31.208	5			

注: $F_{0.01}(4, 1) = 5.625$ 。

用均匀设计程序将各因素的各水平对崩解时间进行逐步回归分析,得回归方程 $Y = 13.44186 - 0.7787304X_1 - 0.02082972X_3 - 0.0006154881X_2^2 + 0.003726951X_1X_2$ ($r = 0.9999$)。经优化,当 $X_1 = 11.92$, $X_2 = 20.83$, $X_3 = 69.63$,理论优化最小值为 3.28,即压制的片剂崩解时间最短为 3.28 min。

由均匀试验结果可知,交联聚乙烯吡咯烷酮含量对片剂的崩解效果起着重要作用,当其含量为试验所设定最大值时,片剂崩解时间最短。同时由于中药浸膏制成的分散片味道不佳,需适当加入矫味剂,本试验选用 2% 的阿司帕坦。为方便投药,调整优化处方为主药 65%,交联聚乙烯吡咯烷酮 12%,微晶纤维素 21%,阿司帕坦 2%。按此进行 3 次优化处方验证,所得片剂均在 3 min 内崩解,符合分散

片的要求。

2.3 溶出度考察 昆布分散片中人参主要有效成分为皂苷类成分和多糖类成分,采用 HPLC 测定人参皂苷 R_{g_1} , R_e , R_{b_1} 的溶出率,考察优化处方制备的分散片的体外溶出度。

2.3.1 色谱条件^[4] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈(A)-水(B)进行梯度洗脱(0 ~ 35 min 19% A; 35 ~ 55 min 19% ~ 29% A; 55 ~ 70 min, 29% A; 70 ~ 100 min, 29% ~ 40% A, 检测波长 203 nm, 流速 1.0 mL·min⁻¹。

2.3.2 标准曲线的制备 精密称取干燥至恒重的人参皂苷 R_{g_1} , R_e , R_{b_1} 对照品,加甲醇制成每 mL 含人参皂苷 R_{g_1} 0.259 mg, 人参皂苷 R_e 0.203 5 mg, 人参皂苷 R_{b_1} 0.269 mg 的混合溶液,作为对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1 mL 置 1 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,各吸取 20 μL,注入液相色谱仪中。以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,得人参皂苷 R_{g_1} 回归方程 $Y = 205\ 232X - 5\ 719.3$ ($r = 0.999\ 9$),在 0.518 ~ 5.18 μg 呈良好线性关系。人参皂苷 R_e 回归方程 $Y = 147\ 244X + 9\ 837.3$ ($r = 0.999\ 8$),在 0.407 ~ 4.07 μg 线性关系良好。人参皂苷 R_{b_1} 回归方程 $Y = 201\ 175X - 5\ 348.7$ ($r = 0.999\ 9$),在 0.538 ~ 5.38 μg 线性关系良好。

2.3.3 体外溶出度测定 按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法第二法测定根据分散片的溶出度。溶出介质为蒸馏水,体积为 250 mL,温度为(37 ± 0.5)℃,转速 100 r·min⁻¹,分别于 1, 5, 10, 15, 20 min 定位吸取溶液 25 mL,同时立即补充同温度同体积的蒸馏水。溶液转移至分液漏斗中,用水饱和的正丁醇振摇提取 5 次,每次 20 mL,合并正丁醇液,用氨试液洗涤 3 次,每次 25 mL,弃去氨试液,正丁醇液水浴蒸干,残渣用甲醇溶解并转移至 5 mL 量瓶,加甲醇至刻度,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,测定人参皂苷 R_{g_1} , R_e , R_{b_1} 含量,计算溶出率。结果见表 3。

结果表明,分散片中的人参皂苷 R_{g_1} , R_e , R_{b_1} 在水溶液中释放较快,10 ~ 15 min 已释放完全。

表 3 昆参分散片溶出度测定($\bar{x} \pm s, n = 6$)

t/min	累积溶出率/%		
	人参皂苷 R_{g_1}	人参皂苷 R_e	人参皂苷 R_{b_1}
1	18.0 ± 6.1	13.0 ± 2.1	17.0 ± 4.2
5	70.2 ± 8.3	62.6 ± 6.3	69.1 ± 12.5
10	99.4 ± 3.2	94.0 ± 6.1	98.1 ± 8.1
15	102.1 ± 7.0	100.3 ± 4.7	101.7 ± 3.6
20	103.6 ± 5.8	105.2 ± 5.9	104.0 ± 4.3

2.4 分散均匀性考察 按《中国药典》2010 年版二部附录 I A 项下分散均匀性测定法测定制备分散片的分散均匀性。取供试品 6 片,置 250 mL 烧杯中,加入 20℃ 的水 100 mL,振摇 3 min,结果制备的分散片全部崩解并通过二号筛。说明分散片均匀性良好。

3 讨论

交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)为目前分散片中经常采用的崩解剂,PVPP 具有很高的毛细管活性和水合能力,能迅速将水吸收到药片中,当内部压力即溶胀力超过药片的强度,药片便发生崩解,因而 PVPP 常用作片剂首选崩解剂。同时,由于药材浸膏粉粒度较细,流动性较差,故选用吸附性能较好的微晶纤维素作为填充剂,且兼有辅助崩解剂的作用,多种崩解剂联用,可使崩解更为快速^[5]。分散片中辅料比例通常较高,本实验优选工艺制备的昆参分散片中主药占 65%,辅料仅占 35%,辅料所占比例相对较少,能够有效地减小服用剂量。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 黄聪燕,冯淡开,李兵. 心脉通分散片的处方工艺研究[J]. 中药材,2008, 31(4):609.
- [3] 罗云,周俊,宋金春. 利用均匀设计筛选银黄分散片的处方[J]. 中国医院药学杂志,2005, 25(8):721.
- [4] 中国药典. 一部[S]. 2010:8.
- [5] 王宇,梁娜,韩旭,等. 小儿清热止咳分散片的填充剂与崩解剂筛选[J]. 沈阳药科大学学报,2008, 25(4):269.

[责任编辑 仝燕]