

山楂叶总黄酮分散片的研制

左安刚^{1,2}, 周英^{1,2,3}, 李俐^{1,2,3}, 王慧娟^{1,2,3*}

(1. 贵州大学生命科学学院, 贵阳 550025; 2. 贵州大学中药天然药研发中心, 贵阳 550025;
3. 贵州省中药材繁殖与种植工程实验室, 贵阳 550025)

[摘要] 目的: 筛选山楂叶总黄酮分散片的制剂处方。方法: 以崩解时间为考察指标, 考察不同种类的辅料及其用量, 采用正交试验设计确定最佳处方。结果: 分散片最优处方为 16% 山楂叶提取物, 55% MCC, 8% cCMC-Na, 18% 淀粉, 1% 硬脂酸镁, 其崩解时间为 (66 ± 5) s。结论: 研制的山楂叶总黄酮分散片处方合理, 体外溶出度明显优于市售普通片剂, 是值得开发的产品。

[关键词] 山楂叶总黄酮; 分散片; 制备

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0026-04

Preparation of Hawthorn Leaves Total Flavonoids Dispersible Tablets

ZUO An-gang^{1,2}, ZHOU Ying^{1,2,3}, LI Li^{1,2,3}, WANG Hui-juan^{1,2,3*}

(1. College of Life Sciences, Guizhou University, Guiyang 550025, China;

2. Guizhou University Research and Development Center of Chinese Medicine and Natural Drugs, Guiyang 550025, China; 3. Guizhou Engineer Laboratory of Propagation and Cultivation on Traditional Chinese Medicinal Materials, Guiyang 550025, China)

[Abstract] **Objective:** To screen the optimal formula for total flavonoids dispersible tablets of hawthorn leaves. **Method:** Different kinds of excipients in the prescription were selected and their amount was optimized by using disintegration time as parameters. The optimal composition of the prescription was determined by orthogonal design experiment. **Result:** The optimal formulation was as follows: 16% total flavonoids extracts of hawthorn leaves, 55% MCC, 8% cCMC-Na, 18% starch and 1% magnesium stearate. The disintegration time of dispersible tablet was (66 ± 5) s. **Conclusion:** The dispersible tablet had reasonable prescription and its dissolution rate was much better than the common tablet of hawthorn leaves total flavonoids in the market. It would be a product worthy of exploitation and utilization.

[Key words] hawthorn leaves total flavonoids; dispersible tablets; preparation

山楂叶总黄酮是从山楂的叶中提取的黄酮类化合物的总称, 目前已从中分出 30 多种单体化合物,

如牡荆素、槲皮素、金丝桃苷等^[1]。山楂叶总黄酮具有强心、抗心肌缺血、抗心率失常等作用, 其有效成分牡荆素具有舒张冠状血管、增加冠脉血流量的作用。山楂叶总黄酮还能够促进自由基的清除, 对缺血后再灌注心肌有保护作用, 促进心功能的恢复^[2]。目前, 山楂叶总黄酮上市的主要制剂品种为普通片剂, 但普通片剂口服给药起效缓慢, 有效成分的溶出度较低。分散片具有崩解迅速、分散均匀、服用方便的特点, 因此我们对山楂叶总黄酮进行新制剂的开发, 将其制备成起效快、生物利用度高的分散片, 具

[收稿日期] 20101223(001)

[基金项目] 贵州省中药现代化科技产业研发专项(黔科合社字[2008]5024号); 贵州省科技厅创新人才团队建设(黔科合人才团队[2010]4006)

[第一作者] 左安刚, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药缓释制剂, Tel: 13648506200, E-mail: zuoangang@126.com

[通讯作者] *王慧娟, 硕士研究生, 研究方向: 药剂学, Tel: 13639022693, E-mail: xuewhj@163.com

有重要的临床应用价值。

1 仪器与试剂

TDP-6A 单冲压片机(南通市华宇制药机械有限公司),ZRS-8G 溶出试验仪(天津鑫州科技有限公司),T8X-3C 片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂),TU-1901 紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司)。山楂叶总黄酮(临沂爱康药业有限公司),芦丁对照品(中国药品生物制品检定所,批号 1198-081209),益心酮片(山西金甲药业有限责任公司,批号 0801062),微晶纤维素(MCC,安徽山河药用辅料有限公司),低取代羟丙基纤维素(L-HPC,安徽山河药用辅料有限公司),交联聚维酮(PVPP,美国 ISP 公司),羧甲基淀粉钠(CMS-Na,安徽山河药用辅料有限公司),交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na,美国 FMC 公司)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺 将原、辅料充分干燥,分别过 100 目筛,按处方比例混合均匀后以 95% 乙醇溶液制软材,24 目筛制粒,60 °C 干燥,整粒后外加崩解剂及润滑剂后压片。片重约为 200 mg(每片含山楂叶提取物 32 mg),硬度为 6~7 kg。

2.2 崩解剂种类的筛选 分别选用交联聚维酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)作为崩解剂,以 MCC 和可溶性淀粉为填充剂。根据文献报道及实践经验确定各崩解剂用量均选用其典型用量,且均采用内外加法(内:外=1:1),以外观和崩解时间为考察指标,4 种崩解剂的崩解时间分别为 100, 156, 153, 267 s。由实验可知崩解时间 PVPP < cCMC-Na < CMS-Na < L-HPC。通过溶出实验考察 PVPP, cCMC-Na, CMS-Na, L-HPC 对药物溶出的影响,得知 PVPP 对药物溶出影响较大,其药物溶出度远低于 cCMC-Na 作崩解剂的药物溶出度,综合分析后,决定选用 cCMC-Na 作为崩解剂。

2.3 崩解剂内外加比例的筛选 以 cCMC-Na 作为崩解剂,分别选用崩解剂内加:外加 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 全部内加、全部外加等 7 个比例,其他条件不变下进行实验,崩解时间分别为 168, 162, 157, 145, 167, 167, 188 s。从试验结果可以选出采用内加:外加 2:1, 1:1, 1:2 进入正交试验。

2.4 处方筛选 根据预试结果,确定处方由山楂叶总黄酮、MCC、淀粉、cCMC-Na、硬脂酸镁组成。影响

分散片质量的主要因素有填充剂 MCC 的用量(A)、崩解剂 cCMC-Na 的用量(B)、cCMC-Na 内外加比例(内:外)(C),以崩解时间为考察指标,采用正交试验设计优化最佳处方。因素水平见表 1,结果见表 2,3。

表 1 山楂叶总黄酮分散片处方
筛选正交试验因素水平

| 水平 | A MCC/% | B cCMC-Na/% | C cCMC-Na 内外加比例 |
|----|------------|----------------|--------------------|
| 1 | 35 | 6 | 2:1 |
| 2 | 45 | 8 | 1:1 |
| 3 | 55 | 10 | 1:2 |

表 2 山楂叶总黄酮分散片处方
筛选正交安排

| No. | A | B | C | D(空白) | 崩解时间/s |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 211 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 200 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 187 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 163 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 100 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 141 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 82 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 85 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 72 |
| K_1 | 199.33 | 152.00 | 145.67 | 127.67 | |
| K_2 | 134.67 | 128.33 | 145.00 | 141.00 | |
| K_3 | 79.67 | 133.33 | 123.00 | 145.00 | |
| R | 119.67 | 23.67 | 22.67 | 17.33 | |

表 3 方差分析

| 方差来源 | SS | f | MS | F | P |
|------|----------|---|-----------|--------|-------|
| A | 21526.89 | 2 | 10763.444 | 43.557 | <0.05 |
| B | 933.56 | 2 | 466.778 | 1.889 | |
| C | 998.22 | 2 | 499.111 | 2.020 | |
| 误差 e | 494.22 | 2 | 247.111 | | |

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$, $F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

直观分析表明,影响因素主次为 $A > B > C$, 方差分析显示以崩解时间为考察指标时, A 因素对考察指标有显著影响($P < 0.05$), 可采用的优选方案为 $A_3B_2C_3$, 即 55% MCC, 8% cCMC-Na, cCMC-Na 内外加比例(内:外)1:2。

2.5 崩解时限测定 按《中国药典》2010 年版二部附录 X A 崩解时限项下方法检查, 分取 3 批样品各 6 片(每批平行 3 次), 测得崩解时间为 (66 ± 5) s, 崩

解迅速,符合分散片的要求。

2.6 分散均匀度测定 按《中国药典》2010 年版二部附录 I A 片剂项下方法检查,分别取 3 批样品各 6 片(每批平行 3 次),置 250 mL 烧杯中,加 15~20 ℃ 的水 100 mL,振摇,测得分散时间为(64 ± 5) s,在水中分散后立即形成均匀的棕黄色混悬液,均能通过二号筛。

2.7 含量测定

2.7.1 标准曲线的制备 精密称取芦丁对照品 12.6 mg,置于 50 mL 量瓶中,加 95% 乙醇适量,超声处理(功率 300 W,频率 50 Hz)45 min 使溶解,放冷,用 95% 乙醇稀释至刻度,摇匀备用。精密吸取对照品溶液 0.0,1.0,2.0,3.0,4.0,5.0,6.0,7.0 mL,分别置 25 mL 量瓶中,分别加水至 7 mL,加 5% 亚硝酸钠溶液 1 mL,摇匀,放置 6 min,加 10% 硝酸铝溶液 1 mL,摇匀,放置 6 min,加氢氧化钠 10 mL,摇匀,加水至刻度,摇匀,放置 15 min,照紫外-可见分光光度法(2010 年版《中国药典》一部附录 IV A),在 500 nm 的波长处测定吸光度,结果表明芦丁对照品在 10.04~70.28 mg·L⁻¹ 线性关系良好,回归方程为 $Y=0.0115X-0.0147$ ($R^2=0.9995$)。

2.7.2 精密度和稳定性 精密吸取对照品溶液 3.0 mL,置 25 mL 量瓶中,照 2.7.1 项同法处理,在 500 nm 的波长处连续测定吸光度 6 次,结果显示仪器精密度良好,RSD 0.15%。精密吸取对照品溶液 4.0 mL,置 25 mL 量瓶中,照 2.7.1 项同法处理,在 500 nm 的波长处每隔 10 min 测 1 次吸光度,结果显示在 60 min 内较为稳定,RSD 1.47%。

2.7.3 回收率试验 精密称取已知含量的山楂叶总黄酮 32 mg,置 50 mL 量瓶中,加稀乙醇适量,超声溶解,定容至刻度,摇匀,放置 3 h 以上,用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤,取续滤液,即得供试品溶液。精密吸取供试品溶液 1,1.5,2 mL(相当于总黄酮 0.766,1.148,1.531 mg)各 3 份置圆底烧瓶中,按处方比例加入其他辅料,加入适量乙醇回流提取 2 h,冷却至室温,过滤后溶液置 25 mL 量瓶中,照 2.7.1 项同法处理,计算回收率,结果见表 4。

2.7.4 山楂叶提取物含量测定 称取山楂叶提取物约 0.15 g,置具塞锥形瓶中,精密加入 60% 的乙醇 25 mL,密塞,摇匀,超声处理 5 min,放置 3 h 以上,滤过。精密量取续滤液 2 mL,置 25 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。精密量取供

试品溶液 2 mL,置 25 mL 量瓶中,照 2.7.1 项同法处理,计算得山楂叶提取物中总黄酮的质量分数为 83.61%。

表 4 山楂叶总黄酮回收率试验

| 加入量/mg | 测得量/mg | 回收率/% | 平均值/% | RSD/% |
|--------|--------|--------|-------|-------|
| 0.766 | 0.754 | 98.43 | | |
| 0.766 | 0.758 | 98.96 | | |
| 0.766 | 0.763 | 99.61 | | |
| 1.148 | 1.152 | 100.35 | | |
| 1.148 | 1.138 | 99.13 | 99.32 | 0.48 |
| 1.148 | 1.132 | 98.61 | | |
| 1.531 | 1.520 | 99.28 | | |
| 1.531 | 1.540 | 100.59 | | |
| 1.531 | 1.515 | 98.95 | | |

2.7.5 样品含量测定 取山楂叶总黄酮分散片 20 片,研细。称取约 0.2 g,置 50 mL 量瓶中,加稀乙醇适量,超声溶解,加稀乙醇稀释至刻度,摇匀,放置 3 h 以上,用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤,取续滤液 2 mL,置 25 mL 量瓶中,照 2.7.1 项同法处理,计算得总黄酮的含量为 31.96 mg/片。

2.8 溶出度测定及与市售普通片的比较 取山楂叶总黄酮分散片,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,并分别于 1,2,3,5,10,15,20,30,45 min 取样 10 mL,并同时补充 10 mL 等温溶出介质,样品立即用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,移取 5 mL,照 2.7.1 项同法处理,计算出各个时间点的累积溶出率,结果如图 1。

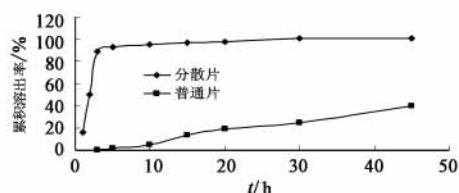


图 1 山楂叶总黄酮分散片和普通片的溶出曲线(n=6)

结果表明市售益心酮片在 45 min 仅溶出 39.7%,而分散片在 5 min 时已溶出 92.6%,明显快于普通片。

3 讨论

在筛选崩解剂种类的单因素试验中,本研究发现同等试验条件下,采用不同种类的崩解剂,测得的崩解时间顺序为 PVPP < cCMC-Na < CMS-Na < L-HPC。此结果显示,以 PVPP 作为崩解剂制备的山楂叶总黄酮分散片崩解最为迅速。但是在进行溶出度研究时发现,以 PVPP 为崩解剂制备的分散片,在

多指标优选蛹虫草提取工艺

江宝红^{1,2}, 鞠建明^{1*}, 蔡雪萍^{1,2}, 刘汉清², 黄一平¹, 方志军¹

(1. 江苏省中医药研究院, 南京 210028; 2. 南京中医药大学, 南京 210046)

[摘要] 目的: 优选蛹虫草的提取工艺。方法: 用多指标综合评分法, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验设计, 以虫草素、腺苷、尿苷、多糖及出膏率为检测指标, 考察了 4 种因素(溶剂用量、乙醇体积分数、提取时间、提取次数)对其提取工艺的影响。结果: 蛹虫草最佳提取工艺条件为加 8 倍量水, 煎煮 3 次, 每次 1 h。结论: 本研究优化了蛹虫草的提取工艺, 并为蛹虫草的进一步利用和产品开发提供了实验依据。

[关键词] 蛹虫草; 多指标; 提取工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0029-04

Multi-index Optimization Technology of *Cordyceps militaris* Extraction

JIANG Bao-hong^{1,2}, JU Jian-ming^{1*}, CAI Xue-ping^{1,2}, LIU Han-qing², HUANG Yi-ping¹, FANG Zhi-jun¹

(1. Jiangsu Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** To choose the optimal extracting process of *Cordyceps militaris* by multi-index synthetic evaluation method. **Method:** Using cordycepin, adenosine, uridine, content of polysaccharides and paste rates as detecting index, orthogonal test method was used for studying with four extracting factors (the solid liquid ratio, alcohol concentration, the extracting time, the times of extracting) on the extracting process. **Result:** The optimum condition of *C. militaris* was: eight times of water, extracting one hour, three times. **Conclusion:** The study optimized extraction technology of *C. militaris* and provides the experimental basis for its further use and product development.

[Key words] *Cordyceps militaris*; multi-index; extraction technics

[收稿日期] 20101126(003)

[基金项目] 江苏省自然科学基金(SBK2008489)

[第一作者] 江宝红, 在读硕士生, 中药新制剂和新剂型研究, Tel: 025-85639640

[通讯作者] * 鞠建明, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药质量标准研究及制剂工艺研究, Tel: 025-85639640, E-mail: jjm405@sina.com

45 min 仅溶出 85% 左右, 且随时间增加溶出度不再提高。据文献报道, PVPP 能与含羟基的物质形成氢键^[3], 因此 PVPP 可能会影响分散片中山楂叶总黄酮的溶出。综上所述, 本研究选择 cCMC-Na 作为崩解剂, 所制备的分散片不仅崩解迅速, 而且溶出速度快, 明显优于市售普通片, 具有重要的临床应用价值。

[参考文献]

[1] 张妍, 李厚伟, 张永春, 等. 山楂中总黄酮几种提取分离

方法的考察及含量测定[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2001, 35(3): 1832.

[2] 闵清, 白育庭, 吴基良, 等. 山楂叶总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(7): 514.

[3] 黎新明, 崔英德, 廖列文. PVPP 对啤酒中多酚类物质和蛋白质的吸附作用比较[J]. 食品科学, 2002, 23(8): 74.

[责任编辑 全燕]