

· 工艺与制剂 ·

根黄分散片处方工艺及体外溶出度的研究

辛蕊华¹, 罗永江¹, 郑继方¹, 邓素平¹, 王贵波¹, 李维², 胡振英¹

(1. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 兰州 730050;

2. 兰州市疾病预防控制中心, 兰州 730030)

[摘要] 目的: 优选根黄分散片的处方工艺, 并对其溶出行为进行考察。方法: 以崩解时限为考察指标, 采用正交试验设计筛选出最佳处方, RP-HPLC 测定根黄分散片中有效成分的含量, 绘制其体外溶出曲线。结果: 优选出最佳处方: 40% 的微晶纤维素(MCC) 为填充剂, 15% 的交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP) 和 7% 的低取代羟丙基纤维素(L-HPC) 为联合崩解剂, 分散片可在 3 min 内完全崩解并且全部通过 2 号筛, 在 10 min 时累积溶出度可达到 99% 以上。结论: 该工艺制备的分散片符合规定, 可操作性强、重复性好、适合工业化生产的要求。

[关键词] 根黄分散片; 正交设计; 崩解时限; 溶出度

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)16-0001-04

Preparation and *In Vitro* Dissolution of Genhuang Dispersible Tablet

XIN Rui-hua¹, LUO Yong-jiang¹, ZHENG Ji-fang¹, DENG Su-ping¹, WANG Gui-bo¹, LI Wei², HU Zhen-ying¹

(1. Lanzhou Institute of Animal Science and Veterinary Pharmaceutics, Key Lab of New Animal Drug Project,

Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730050, China;

2. Lanzhou Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730030, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the shaping technology of the Genhuang Dispersible Tables and study the release characteristics in vitro. **Method:** The orthogonal design was used to obtain the optimal formulation with the disintegration of tablets; dissolution method and RP-HPLC method were used to study the release curve in vitro. **Result:** The proportion of each adjuvant in the optimal formulation consisted of 40% MCC as bulking agent, 15% PVPP and 7% L-HPC as disintegrant. The prepared dispersible tables could be totally disintegrated within three minutes and crossed No. 2 sieve, which subjected to the Chinese pharmacopoeia. The percentage of dissolution was more than 99%. **Conclusion:** The dispersible tables were in accordance with the standard. The process was operable, repeatable and suitable to the batch manufacture.

[Key words] Genhuang Dispersible Tablet; orthogonal design; disintegration time; dissolution;

根黄分散片来源于临床经验方, 以黄芩、板蓝根为君药, 集山豆根的利咽消肿、黄芩的抗菌消炎和板蓝根的清热解毒及凉血利咽的功效为一体, 组方中

其他药味具有温润除痰、宣肺排脓、补脾益气等作用, 诸药配伍使用可起到泻火解毒、消痰止咳的功效。由于分散片具有崩解时间短、吸收快、提高难溶性有效成分的溶出度等优点, 近年来中药分散片日益受到人们的关注^[1]。本研究为了提高根黄制剂中有效成分的溶出度, 将其研制成分散片, 使传统中药得到更有效的应用。

1 材料

TDP-6 单冲压片机(湖南中诚制药机械厂), 智

[收稿日期] 20100627(006)

[基金项目] “十一五”国家科技支撑计划项目(2008BADB4B03-2); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目(BRF090404)

[第一作者] 辛蕊华, 硕士, 研究实习员, 研究方向为药物新制剂与新剂型, E-mail: xinruihua_2005@126.com

能崩解度测试仪(BJ-1A,天津创兴电子科技有限公司),硬度测定仪(YD-2B,天津创兴电子科技有限公司),药物智能溶出度仪(ZRC-3,天津创兴电子科技有限公司),Waters2695型高效液相色谱仪,Waters 2995型二极管阵列检测器,色谱柱 YWG-C₁₈(4.6 mm ×150 mm, 10 μm),分析天平(ALC110.4赛多利斯)。

根黄浸膏粉(自制,制备方法:称取处方量的各味药材,加 10 倍量的水,浸泡 1 h,煎煮 2 次,每次 2 h,合并煎液,滤过,滤液浓缩至相对密度 1.1 ~1.2,真空干燥,粉碎,过 100 目筛,出膏率为 19.17%)。交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)及聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30)均为进口分装,微晶纤维素(MCC,上海昌为医药辅料技术有限公司),乳糖(天津化工有限公司),硫酸钙,硬脂酸镁(北京化学试剂有限公司),微粉硅胶(上海厚诚精细化工公司),无水乙醇(分析纯,沈阳化学试剂厂)。黄芩苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110715-200815,供含量测定用),甲醇为色谱纯试剂,其余试剂均为分析纯,水用去离子水。

2 方法与结果

2.1 片剂的制备 将原、辅料过 100 目筛,称取处方量的根黄浸膏粉及辅料混合均匀,加入适量 70% 乙醇溶液为黏合剂制软材,过 20 目筛制粒,60 °C 干燥 1 h,整粒,加入适量润滑剂,混合均匀后压片。

2.2 崩解时间的考察^[2] 取样品 6 片,分别置崩解仪吊篮的玻璃管中,使吊篮浸入 1 000 mL 烧杯中,并调节吊篮位置使其下降时筛网距烧杯底部 25 mm,烧杯内盛有温度为(20 ±0.5) °C 的水,调节水位高度使吊篮上升时筛网在水面下 15 mm 处。启动崩解仪,观察崩解情况并记录时间。

2.3 分散片处方工艺的优化

2.3.1 填充剂的选择 填充剂对片剂的成型至关重要。选择几种常用的填充剂如乳糖(Lactose)、微晶纤维素(MCC)、硫酸钙(CaSO₄)进行考察。取相同比例主药(30%),分别加入相同用量的上述 3 种填充剂(32.5%),PVPP(36.5%)作崩解剂,微粉硅(1%)胶作润滑剂,适量 70% 乙醇为黏合剂,按 2.1 项中方法制粒,控制片剂硬度在 22 ~25 N 之间。测定崩解时间分别为 90 s, 68 s, 132 s, 颗粒的休止角分别为 35.5 °; 29.5 °; 30.0 °。

结果表明,不同填充剂对分散片的崩解时间有显著影响,以 MCC 为填充剂的分散片的崩解时间最短,而且休止角最小,颗粒流动性最好,故选用 MCC 作为填充剂。

2.3.2 崩解剂的选择 崩解剂是分散片处方中首先要考虑的因素,一般要求选用的崩解剂溶胀度大于 5 mL·g⁻¹。试验选择相同比例(29%)的 PVPP、CMS-Na 和 L-HPC 作为崩解剂进行考察, MCC 作填充剂(40%),主药、润滑剂,黏合剂种类及比例同 2.3.1,按 2.1 项中方法压片,测定崩解时间分别为 88 s, 185 s, 122 s, 颗粒的休止角分别为 34.6 °; 37.3 °; 36.9 °。

结果表明,崩解时间 PVPP < L-HPC < CMS-Na, 用 L-HPC 制得的片剂外观较好,但用 PVPP 制得的片剂较松散,有裂片现象,分析可能是颗粒黏度不够。综合考虑片剂的外观和崩解时间 2 个因素,最终选择 PVPP 和 L-HPC 2 种崩解剂联合使用。

2.3.3 黏合剂的选择 选择 4 种润湿剂: 20% 乙醇、70% 乙醇、90% 乙醇、5% PVPK30-乙醇溶液,以 MCC 为填充剂, PVPP 作崩解剂,微粉硅胶作润滑剂,比例同 2.3.2,按 2.1 项中方法压片,控制片剂硬度在 22 ~25 N·cm⁻² 之间,测定崩解时间分别为 97 s, 88 s, 76 s, 192 s, 休止角分别为 37.5 °; 33.2 °; 32.3 °; 36.9 °。

结果表明,用 20% 乙醇制颗粒时黏度过大,不便于过筛;用 5% PVP K₃₀-乙醇溶液制得的片剂崩解时间过长;90% 乙醇制得的颗粒中细粉较多;用 70% 乙醇制得的颗粒均匀、片剂崩解时间最短,因此选用 70% 乙醇作润湿剂。

2.4 辅料配比的优化 采用正交设计方法优化 MCC、PVPP 和 L-HPC 在处方中的最佳比例,以片剂的崩解时间为考察指标,控制片剂硬度为 22 ~25 N,因素水平设计结果见表 1,正交试验结果见表 2,方差分析结果见表 3。

表 1 辅料配比正交设计因素水平

水平	A	B	C
	MCC/%	PVPP/%	L-HPC/%
1	20	9	7
2	30	12	10
3	40	15	13

表 2 辅料配比正交试验结果

No	A	B	C	崩解时间 /s
1	1	1	1	169
2	1	2	2	155
3	1	3	3	101
4	2	1	3	120
5	2	2	1	111
6	2	3	2	84
7	3	1	2	123
8	3	2	3	98
9	3	3	1	67
K_1	425	412	347	
K_2	315	364	362	
K_3	288	252	319	
R	137	160	43	

表 3 辅料配比崩解时间方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	3 509.85	2	1 754.93	79.355	<0.05
B	4493.61	2	2 246.81	101.596	<0.05
C	317.87	2	158.94	7.186	
误差	44.23	2	22.12	1.000	

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.0$

由极差分析和方差分析结果可知,影响崩解时限的因素依次为 $B > A > C$, 优化条件为 $A_3 B_3 C_1$, 因素 A 和 B 对崩解时限的影响有显著性差异 ($P < 0.05$)。由结果确定最佳工艺为: MCC 质量分数为 40%, PVPP 质量分数为 15%, L-HPC 质量分数为 7%, 将 2 种崩解剂混匀, 内加, 微粉硅胶为润滑剂, 适量 70% 乙醇为黏合剂, 20 目筛制粒、整粒。

2.5 验证试验 根据优选出的工艺制备分散片, 以《中国药典》2010 年版(二部)附录关于分散片的规定方法测定, 结果其各项指标均符合规定, 崩解时间在 3min 内, 且能均匀通过 2 号筛。

2.6 黄芩苷含量测定

2.6.1 色谱条件的选择 色谱柱 YWG-C₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 10 μm); 流动相甲醇-水-磷酸(47:53:0.2); 流速 1 mL·min⁻¹; 检测波长 280 nm; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。

2.6.2 标准曲线的绘制 精密称取黄芩苷对照品 5.09 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 加入甲醇稀释至刻度, 制成 101.8 mg·L⁻¹ 的对照品溶液。分别精密吸取该溶液 0.1, 0.3, 0.5, 0.8, 1, 2.5, 5 mL, 置 10 mL 量瓶

中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 用高效液相色谱仪测定峰面积, 连续测定 2 次, 求平均峰面积, 以峰面积 (A) 对黄芩苷浓度 (C) 进行线性回归, 得到线性回归方程为 $A = 36\,952C - 3\,699.5$, $r = 0.999\,9$, $n = 7$ 。结果表明, 黄芩苷在 1.018 ~ 50.90 mg·L⁻¹ 有良好的线性关系。

2.6.3 供试品溶液的配制 取根黄分散片 5 片, 精密称定, 研细, 称取约 0.2 g, 置 10 mL 量瓶中, 加 70% 乙醇溶液 6 mL, 100 Hz 功率下超声处理 30 min, 用 70% 乙醇稀释至刻度, 摇匀, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

2.6.4 专属性试验 按处方比例, 制备不含药的空白分散片, 照 2.6.3 项中方法制备空白供试品溶液, 用高效液相色谱仪测定, 结果空白分散片在黄芩苷对照品色谱峰位置未见色谱峰出现, 说明辅料对其测定无干扰。

2.6.5 精密度和稳定性试验 精密吸取 2.6.2 项中对照品溶液 10 μL, 重复进样 6 次, 结果 RSD 2.07%, 表明该方法精密度较高; 精密吸取新配制的样品溶液, 每隔 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 测定 1 次, 结果 RSD 2.68%。表明样品溶液室温放置 24 h 内质量稳定。

2.6.6 重复性试验 取根黄分散片 6 片, 研匀, 取 6 份, 各约 0.2 g 精密称定, 分别置 10 mL 量瓶中, 按 2.6.3 项中方法处理, 结果 RSD 1.21%。试验表明, 样品重复性良好。

2.6.7 加样回收率试验 取已知含量的同一批号根黄分散片样品(批号 20100510, 含量为 4.59 mg/片) 9 份, 每份约取 0.2 g, 置 10 mL 量瓶中, 分别精密加入 1 mL 黄芩苷对照品溶液(1.127 g·L⁻¹), 按 2.6.3 项中方法处理样品, 测得黄芩苷的平均回收率为 97.27%, RSD 0.74%, 说明该方法准确可信。

2.7 分散片溶出度测定

2.6.1 测定条件^[2] 根据《中国药典》2010 年版二部附录中溶出度测定法第 1 法^[3], 即转篮法测定溶出度。溶出介质: 经脱气处理的蒸馏水 900 mL, 转速 100 r·min⁻¹, 温度(37 ± 0.5) °C。

2.6.2 测定方法 精密称取根黄分散片 1 片, 置于转篮中, 溶出杯中加入 900 mL 经过脱气处理的蒸馏水, 分别于 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 30 min 时取样 2 mL, 立即补加同温度的空白介质 2 mL, 样品用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液 10 μL 进样, 测定峰面

积,以根黄分散片中黄芩苷质量分数为 100% 计,计算其累积释药率,根黄分散片在 30 min 时累积释药率达到 99.37%,见图 1。

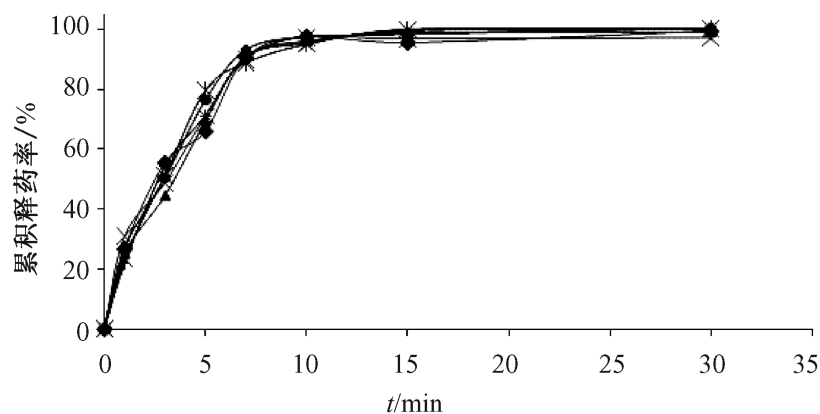


图 1 根黄分散片的溶出曲线 (n=6)

3 讨论

由于复方中药浸膏黏性较大,在崩解剂的选择中,含药片剂和空白片的差异较大,如在空白片中 PVPP 的崩解性能较为一般,而在加入浸膏后,性能变得优越。因此在中药分散片的制备中应把浸膏直接加入处方中考察崩解剂的性能^[3]。崩解剂联用后,压缩成型性好,同时具有快速崩解的效果^[4],PVPP 与 L-HPC 联用可减少 PVPP 用量降低成本,而

且所得分散片外观较平整、光滑。原辅料的粒度大小能够影响分散片的外观及分散均匀度,因此要严格控制,一般需要通过 100 目筛。根黄分散片的溶出度测定结果表明其体外累积释药率在 10 min 时即达到 99% 以上,说明根黄分散片释药速度较快,适合该中药处方的制剂要求,因此值得进一步研究开发。

[参考文献]

- [1] 刘郁,全红梅,刘连新. 中药分散片及工艺研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(6): 538.
- [2] 王小平,毛晓敏,蔡志刚. 三黄分散片中黄芩苷的体外溶出度研究 [J]. 中成药, 2006, 28(7): 1054.
- [3] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 附录 X C.
- [4] 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.
- [5] 张宇,金玲宇,朱全飞,等. 五味消毒饮分散片的处方优化及工艺考察 [J]. 中国药剂学杂志, 2008, 6(3): 109.

[责任编辑 全燕]

本刊欢迎网上投稿

《中国实验方剂学杂志》2010 年正式施行网上投稿,请登录本刊网站 [www. syfjxzz. com](http://www.syfjxzz.com) 注册会员,登陆采编系统之后按照提示在线投稿。本刊对网上来稿免收稿件处理费。编辑部对来稿有修改权。经审后,如录用,请按通知要求交纳论文发表费。(见本刊稿约 7 投稿及缴费)