

# 复方柴芩分散片制备工艺及溶出速率考察

全 燕\*, 王锦玉, 闫家福, 马振山, 王 琳  
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 研究复方柴芩分散片的成型工艺。方法: 以分散均匀性、成型质量为指标筛选复方柴芩的处方及制粒方法。结果: 复方柴芩分散片优选处方为微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮, 75% 乙醇制颗粒。结论: 复方柴芩分散片制备工艺简单, 重复性好, 有效成分黄芩苷溶出速率快, 崩解迅速。

[关键词] 复方柴芩分散片; 制备工艺; 溶出速率

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)12-0021-03

复方柴芩分散片由冲剂改剂型而得, 是治疗上呼吸道感染、感冒发烧等临床常用药, 其疗效确切。复方柴芩分散片由柴胡、黄芩等组成, 处方比例、提取工艺与原冲剂一致, 通过对辅料与成型工艺进行优选, 制成分散片, 具有服用方便, 崩解迅速、有效成分溶出快、生物利用度高的特点。为中药复方分散片的研究提供参考。

## 1 仪器与试剂

仪器: 美国 Alltech 高效液相色谱仪, Alltech 626 高效液相泵, Alltech 580 自动进样器, CBL Model 100 柱温箱, 岛津 LC-2010A 紫外检测器。色谱柱: ZORBAX RX-C<sub>18</sub>(4.6 mm × 250 mm), 5 μm。

日本友谊 Mini 型干压制粒机。上海天祥健台制药机械有限公司 TDP 型单冲压片机。富山产株式会社溶出仪。

甲醇: 色谱纯(天津四友), 乙醇 分析纯(北京化工厂), 磷酸 分析纯(北京化工厂), 高纯水; 实验中所用其他试剂均为分析纯。

黄芩苷对照品: 购于中国药品生物制品检定所(110715-200514, 供含量测定用), 纯度 99% 以上。复方柴芩分散片样品: 自制, 批号: 20050701、20050702、20050703。

## 2 成型工艺研究

### 2.1 片芯处方中辅料及其用量的选择

称取复方柴芩提取物细粉 500 g, 均分 10 份, 每份 50 g, 加入不

同辅料, 充分混匀, 用 75% 乙醇制颗粒, 压片。以可压性、崩解时限为指标, 筛选最佳配方。结果处方 10 可压性、分散均匀性优于 1~9 号处方。见表 1。

### 2.2 制粒工艺条件优选

根据药粉的性质, 以颗粒得率为指标, 采用了干、湿两种制粒方法进行了实验比较。

按表 1 处方 10 配制的混合药粉, 采用干压制粒机制成颗粒; 按处方 10 配制的混合药粉, 加入适量的湿润剂, 将其制成软材, 上机制成颗粒, 烤干, 整粒。两种制粒方法的对比实验结果见表 2。结果表明: 干压法制备的颗粒稍大, 不规则、质硬, 压片时产生的微粉较多, 压片后硬度较大, 崩解较差。湿法制备颗粒密度小, 较均匀、松散, 外观整齐漂亮, 75% 乙醇湿法制颗粒得率最高, 压片表面较均匀。

## 3 溶出速率考察

按中国药典 2005 年版二部附录 X C 溶出度测定法的第一法。转篮底部离烧杯底部的距离为 25 mm ± 2 mm。电动转篮转速每分钟 50 转。量取经脱气处理的蒸馏水 900 mL (pH 值 6.9~7.2) 注入每个操作容器内, 加温使溶剂温度保持在 37 °C ± 0.5 °C, 调整转速使其稳定。取供试品(050701) 2 片, 分别投入 2 个转篮内, 将转篮降入容器中, 立即开始计时, 按表 3 的时间取样点吸取溶液 1 mL, 立即经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 自取样至滤过应在 30 s 内完成。取续滤液, 依法测定黄芩苷含量, 1~4 号进样量 10 μL, 5~9 号进样量 5 μL, 算出平均溶出量, 绘制溶出曲线。结果表明 10 min 的时间点, 黄芩苷的溶出率已达 80% 左右, 散片溶出迅速。见表 3、图 1。

[收稿日期] 2006-05-23

[通讯作者] \* 全燕, Tel: (010) 84027721; E-mail: tongyan1012@sohu.com

表 1 片芯处方中辅料及其用量的优选

加入样品量(g)及考察项目	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8	处方 9	处方 10
柴胡提取物+ 黄芩苷粉	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
微晶纤维素	30	30	30	30	30	30	32	32	33	33
低取代羟丙纤维素	—	10	10	—	10	10	10	8	8	8
交联聚乙烯吡咯烷酮	—	—	—	5	5	10	8	10	内 4.5, 外 4.5	内 3.6, 外 5.4
羧甲基淀粉	20	10	—	10	—	—	—	—	—	—
交联羧甲基纤维素钠	—	—	10	5	5	—	—	—	—	—
硬脂酸镁	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
可压性	较好	较好	较差	较好	较好	较好	较好	较好	较好	较好
分散均匀性(min)	326	236	204	297	242	188	166	155	142	122

注:可压性考察:好:片剂边缘完整,表面光亮,相同压力条件下硬度适中;较好:片剂边缘完整,表面平整,相同压力条件下硬度适中;较差:片剂边缘欠完整,表面无光泽,相同压力条件下硬度稍差;差:片剂边缘不完整或“掉盖”,表面无光泽,相同压力条件下硬度差。分散均匀性:按 2005 年版药典二部附录 IA 分散片均匀性检查法,取 2 片置 100 mL 水中振摇,在 20 ℃+ 1 ℃水中,全部崩解并通过 2 号筛的时间。

表 2 干湿两种制粒方法的实验结果

制料方法	混合药粉(g)	干压压力(kg)	乙醇浓度(%)	颗粒得量(g)	颗粒、压片情况
干法	50	50	—	42	片表面不均匀
制粒	50	60	—	40	片表面不均匀
	50	70	—	38	片表面不均匀
湿法	50	—	80	43	颗粒成型差
制粒	50	—	75	45	较好
	50	—	70	42	较好
	—	—	65	40	制粒时粘性大

表 3 黄芩苷溶出速率考察(n=2)

样品号	取样时间点(min)	平均溶出量(mg)	平均溶出率(%)
1	0.50	1.25	1.04
2	1.25	10.35	8.64
3	2.00	25.60	21.7
4	3.00	38.82	32.4
5	5.00	53.91	45.0
6	10.00	96.80	80.8
7	15.00	101.71	84.9
8	20.00	103.27	86.2
9	30.00	106.02	88.5
	45.00	106.27	88.7

溶出率= 溶出量/含量·100%(含量为 119.8 mg/片)

#### 4 复方柴芩分散片中黄芩苷的含量测定

4.1 色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;乙腈-0.1 mol/L 磷酸溶液(28:72)为流动相;检测波长为 277 nm,理论板数按

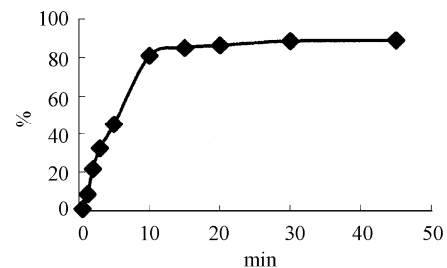


图 1 黄芩苷溶出速率(n=2)

黄芩苷峰计算,应不低于 4 000。

4.2 对照品溶液的制备 精密称取黄芩苷对照品适量,加甲醇制成每 1 mL 含 30.6 μg 的溶液,摇匀,即得。

4.3 供试品溶液的制备 取片剂样品,研碎,精密称取 0.1 g,置具塞三角瓶中,精密加甲醇 50 mL,称定重量,超声处理 30 min,放冷,再称定重量,用甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,精密量取续滤液 1 mL,置 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,即得。测定溶出速率供试品溶液。

4.4 阴性对照溶液的制备 根据处方组成,按其工艺制成缺黄芩提取物的阴性制剂,再按供试品溶液制备方法制备并测定,结果阴性溶液在与黄芩苷对照品相同保留时间处未显明显色谱峰,故认为无干扰。

4.5 线性关系考察 分别精密吸取浓度为 0.029 8 mg/mL 的黄芩苷对照品溶液 1 μL、5 μL、10 μL、15 μL、20 μL,注入液相色谱仪,测定峰面积值,以黄芩苷含量为横坐标,吸收峰面积值为纵坐标,绘制

标准曲线; 得回归方程  $Y = 3\ 010.6 X + 354.39$  ( $r = 1.000\ 0, n = 5$ )。结果表明: 黄芩苷对照品在  $0.029\ 8\ \mu\text{g} \sim 0.596\ \mu\text{g}$  范围内, 峰面积与其含量呈良好的线性关系。

**4.6 回收率试验** 采用加样回收法, 精密称取已知含量同批供试品 6 份, 每份约  $0.06\ \text{g}$ , 精密称定, 精密加入浓度为  $0.245\ 22\ \text{mg/mL}$  的黄芩苷对照品溶液  $40\ \text{mL}$ , 精密加入甲醇  $10\ \text{mL}$ , 混匀后, 超声处理  $20\ \text{min}$ , 冷却至室温, 以甲醇补足减失的重量, 滤过, 精密移取续滤液  $1\ \text{mL}$ , 置  $10\ \text{mL}$  量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 用微孔滤膜 ( $0.45\ \mu\text{m}$ ) 滤过, 制成供试品溶液, 测定黄芩苷的含量, 计算回收率。结果见表 4。

表 4 黄芩苷加样回收率试验结果

编 号	取样量 (g)	样品中的量 (mg)	添加量 (mg)	测得总量 (mg)	回收率 (%)	$\bar{x}$ (%)	RSD (%)
1	0.060 3	14.424	9.81	24.135	98.99		
2	0.060 2	14.400	9.73	23.938	98.03		
3	0.061 0	14.591	9.778	24.029	96.60	99.04	1.88
4	0.061 2	14.639	9.79	24.451	100.22		
5	0.061 0	14.591	9.80	24.526	101.38		

## 5 讨论

中药复方提取物一般粘性较大, 而服用量也较大, 制备分散片时不能加入大量的辅料, 分散均匀性很难合格, 故复方中药分散片较少。本文以分散均匀性为主要指标, 筛选了西药分散片常用辅料及比

例, 确定了复方柴芩分散片的处方及工艺, 采用 75% 乙醇制颗粒, 可进一步降低黏度, 速崩剂交联聚乙烯吡咯烷酮部分外加的方法对加快崩解也比较有效。复方柴芩分散片制备工艺简单, 重复性好, 有效成分黄芩苷溶出速度快, 崩解迅速。

参考文献[1], 比较了甲醇-水-磷酸(47: 53: 0.2)、甲醇-水-磷酸(45: 55: 0.2)及乙腈-0.1 mol/L 磷酸溶液(28: 72)等不同流动相, 结果显示: 采用乙腈-0.1 mol/L 磷酸溶液(28: 72)为流动相, 黄芩苷峰形较好, 理论板数按黄芩苷峰计算应不低于 4 000, 保留时间适中。

取黄芩苷对照品甲醇溶液和供试品的甲醇溶液, 分别在 200~ 400 nm 波长范围内扫描, 结果显示黄芩苷对照品及供试品均在 276.8 nm 处有最大吸收, 故选用 277 nm, 与文献[1]一致。

分别设计了用甲醇、50% 甲醇、50% 乙醇溶剂制备供试品溶液。结果黄芩苷含量相近, 为简化操作, 选用甲醇提取即可。超声提取 20 min、30 min 和 40 min 均无显著差异, 故选择超声 20 min。

稳定性试验、精密度试验、重复性试验结果显示本方法稳定性、精密度、重复性均好。

## [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2000. 248.