

综合评分法优化银杏叶分散片处方

胡容峰^{1,2*}, 朱家璧¹, 彭代银², 汤继辉²

(1. 中国药科大学药剂研究所, 江苏 南京 210009; 2. 安徽中医学院药剂教研室, 安徽 合肥 230038)

[摘要] 目的: 优化银杏叶分散片处方, 制备中药口服固体速释制剂。方法: 以颗粒的流动性、片剂的崩解时间、片剂的硬度和片剂中有效成分的溶出速度为指标, 采用正交设计综合评分法优化干法制粒制备银杏叶分散片的处方和制备工艺。结果: 优化所得处方为微晶纤维素 40%, 羧甲基淀粉钠 10%, 糊精约 15%。以此处方制备的银杏叶分散片在崩解时间不超过 3min, 硬度为 4.9KG, 有效成分的溶出速度参数 T_{50} 为 3.4min。结论: 优化所得处方合理稳定, 银杏叶分散片具有明显的速释特征。

[关键词] 银杏叶分散片; 正交设计; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)02-0007-04

Optimization of Formulation of Ginkgobiloba Immediate Release Tablet

HU Rongfeng^{1,2}, ZHU Jia-bi¹, PENG Dai-yin², TANG Ji-hui²

(1. Institute of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2. Department of Pharmaceutics, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the formulation of the Ginkgobiloba immediate release tablet. **Method:** The immediate release tablet was prepared by using dry granules. The formulation and preparation technology was optimized by using orthogonal design which took the flow property of granules, the hardness, the disintegrating time and the dissolution rate of the tablet as indices. **Result:** The optimized formulation contained 40% microcrystalline cellulose, 10% sodium carboxymethyl starch and 15% dextrin. The hardness, the disintegrating time and T_{50} of the tablet were 4.9KG, 3min and 3.4min respectively. **Conclusion:** It is successful to prepare immediate release tablet. The optimized formulation is rational and stable, the tablet could be released quickly.

[Key words] Ginkgobiloba immediate release tablet; orthogonal design process; preparation technology

固体制剂在药物制剂中所占的比例超过 80%, 而中药口服固体制剂普遍存在崩解溶出差、起效慢、生物利用度低、服用剂量大等缺点, 因此, 研制开发起效快、生物利用度高、服用方便的中药口服固体速释制剂将成为中药制剂的主要发展方向之一。目前, 制备口服固体速释制剂的方法有改良压片法、冷冻干燥法、喷雾干燥法、固体分散技术、微粒载体技术等^[1-2]。银杏叶分散片是我们研制的新中药制

剂, 主要用于心肌缺血引起的心绞痛、心肌梗塞等症^[3-5]。根据适应症的要求与处方中药物的特点, 决定采用干法制粒后压片的方法制备其口服固体速溶片。本文采用正交设计综合评分法优化了片剂的处方与制备工艺。

1 仪器与材料

WK 微型摇摆式颗粒机(江苏泰兴制药机械二厂); ZP17 旋转式压片机(上海天和机械厂); PY CA 型片剂硬度仪(上海黄海药检仪器厂); ZBS6 智能崩解试验仪(天津大学无线电厂); UV260 紫外分光光度计(日本 Shimadzu 公司); 槲皮素、山柰素、异鼠李素(中国药品生物制品检定所), 甲醇为色谱纯(山东

[收稿日期] 2005-01-20

[通讯作者] 胡容峰, Tel: (0551) 5169060; Fax: 5169061, E-mail:

rongfenghu2003@hotmail.com

禹王实业总公司), 磷酸等均为分析纯。

2 方法与结果

经过预试验比较, 选用干法制粒制备含药颗粒, 既可避免湿法制粒的加热干燥过程, 又能使药物与辅料粉末混合均匀, 保证药物含量的均匀度。

2.1 片剂的制备 取药物细粉和辅料, 混合均匀, 以滚压法制成薄片, 于颗粒机中过 18~22 目筛, 制成干颗粒, 加入 1% 硬脂酸镁, 混合均匀, 压片, 片重约为 0.2g, 即得。

2.2 辅料筛选预试验 选择合适的辅料是制备理想的片剂的关键环节, 根据干压法制粒的特点和药物的性质, 对辅料进行考察筛选。先后对淀粉、预凝胶淀粉、糊精、糖粉、乳糖、微晶纤维素、羟丙纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、微粉硅胶等多种药用辅料的配比进行制粒和压片, 以颗粒的流动性和可压性、片剂的崩解时间和硬度, 片重差异等为指标, 对结果进行比较和分析。根据试验结果, 选择糊精、微晶纤维素(MCC), 低取代羟丙基纤维素(LHPC)和羧甲基淀粉钠(CMS Na)交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)作为片剂干法制粒的辅料。

2.3 正交试验优化辅料配比 为进一步确定各种辅料的配比, 采用正交设计优化微晶纤维素, 低取代羟丙基纤维素和羧甲基淀粉钠在片剂中的最佳用量。在固定片重和药物含量的情况下, 通过改变糊精的用量来调节片重, 使之达到规定要求。根据预试验结果, 三因素的考察水平见表 1, 正交试验设计见表 2。

2.3.1 考察指标的测定 采用多指标综合评分法对试验结果进行判断。根据试验结果, 选择颗粒的流动性、片剂的崩解时间、片剂的硬度和片剂中有效成分的溶出速度这 4 个对片剂质量影响较大的指标, 对试验的各个水平进行综合评价。

2.3.1.1 颗粒流动性的测定 将颗粒放在固定于圆形培养皿的中心点上面的漏斗中, 培养皿的半径为 r , 颗粒从漏斗中流出, 直至颗粒堆积至从皿上缘溢出为止。测出颗粒形成的圆锥体的顶点到皿上缘的高度 h , 休止角 α 由下式计算: $\tan \alpha = h/r$ 。

2.3.1.2 片剂硬度的测定 取各试验水平干压法制得的颗粒, 加入 1% 硬脂酸镁作为润滑剂, 混合均匀, 于压片机上进行压片, 置片剂硬度仪进行测定, 读出不同处方压制片剂的硬度。

2.3.1.3 片剂崩解时间的测定 作为一种急救制剂, 希望银杏叶分散片能够迅速的发挥疗效, 既有效成分能够在体液中快速溶出, 而片剂的崩解常常是有效成分溶出的限速过程, 因此, 希望片剂的崩解时间越短越好。测定方法: 取不同处方压制的片剂 6 粒, 于片剂崩解仪上测定其在 37℃ 水浴中的崩解时间。

2.3.1.4 片剂溶出度的测定 黄酮为银杏叶分散片处方中的主药, 因此采用以 HPLC 法测定总黄酮的溶出速率为指标, 考察不同处方制备银杏叶分散片的体外溶出度。

色谱条件 色谱柱: SpherisorbC18 (4.6mm × 250mm); 流动相: 甲醇-0.4% 磷酸溶液(60:40); 流速: 0.8mL/min; 柱温: 25℃; 检测波长: 360nm。

标准曲线 分别精密称取槲皮素、山柰素、异鼠李素对照品各 10mg 于 10mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 再分别稀释成浓度为 10, 20, 30, 40, 50μg/mL 的溶液, 进样 10μL。以峰面积(A)与浓度(C)做回归曲线, 线性范围为 10~50μg/mL。回归方程为: 槲皮素: $Y = 135718X - 406491$, $r = 0.9993$; 山柰素: $Y = 91197X + 447751$, $r = 0.9998$; 异鼠李素: $Y = 166038X - 717919$, $r = 0.9997$ 。

回收率 精密称取银杏叶分散片两份, 其中一份按含量测定方法测定其中黄酮醇苷元的含量, 另一份定量加入槲皮素、山柰素、异鼠李素对照品, 混合均匀, 按含量测定方法测定各自含量, 计算回收率。结果平均回收率分别为 100.40%, 97.55%, 101.06%, RSD 分别为 1.01%, 2.25%, 2.09% ($n = 5$)。

体外溶出度的测定 照中国药典 2000 年版附录溶出度测定法的转篮法测定银杏叶分散片的溶出度 ($n = 6$)。溶出介质为 pH=1.2 的人工胃液, 体积为 900mL, 温度为 37±0.5℃, 转速为 100r/min, 并与市售片对照, 药片放入时开始计时, 分别于 30sec、1、1.30、2、3、5、10、15min 定位吸取溶液 3mL, 用 0.45μm 微孔滤膜过滤, 同时立即向溶出介质中补加同温介质 3mL, 续滤液用无水乙醇稀释后, 按含量测定方法测定各自含量, 代入回归方程计算溶出度。由所得实验数据按威布尔概率法提取溶出参数 T_{50} , 结果见表 2。

2.4 综合指标的计算 在多指标的优化试验中, 有些指标欲求其最大值, 而有些指标则越小越好。许多情况下, 这些指标之间可能互相矛盾, 即在使一个

指标得到优化的同时,可能会对另一个指标产生相反的作用,所以,在优化过程中需对各个指标进行综合考虑和权衡。因此,我们设计了一个综合指标(overall desirability, OD),将各个指标统一综合考察,以综合指标进行直观分析和方差分析。在计算综合指标之前,需先将各指标进行规格化^[6]。对于欲达到最大化的指标,如硬度,其规格化方程为: $di = (Yi - Ymin) / (Ymax - Ymin)$ 其中, $Ymax$ 和 $Ymin$ 分别为各指标可被接受的最大值和最小值,最大值的选择依据是:当指标值超过最大值时,产品的质量并不能得到显著的改善,因此,当某各试验的指标值等于或超过 $Ymax$ 时,将 di 设为 1。相反,当某个指标值等于或低于 $Ymin$ 时, di 为 0。对于要进行最小化的指

标,如崩解时间 T_{50} ,休止角等,其规格化方程为: $di = (Ymax - Yi) / (Ymax - Ymin)$ 此时,当实测指标值超过设定的最大值时, $di = 0$ 。当实测值等于或低于 $Ymin$ 时, di 为 1。根据试验目的和试验结果,选定了考察指标的最大和最小值,见表 3。在根据规格化方程计算出各指标的规格化值后,由下式计算综合指标 $OD = (d1d2d3 \dots dk) / k$,结果见表 2。

表 1 因素水平表

水平	MCC(%)	崩解剂(10%)	糊精(%)
1	20	L-HPC	25
2	30	CMS-Na	15
3	40	PVPP	5

表 2 $L_9(3^4)$ 正交实验设计及结果分析表

表头设计	A	B	C	D	评价指标				
列号	1	2	3	4	崩解时间(sec)	T_{50} (min)	休止角(°)	硬度(kg)	综合指标 OD
1	1	1	1	1	154	3.2	37.2	4.2	0.433
2	1	2	2	2	105	2.9	32.4	4.5	0.69
3	1	3	3	3	126	3.2	31.6	2.9	0.49
4	2	1	2	3	156	3.9	30.6	3.4	0.457
5	2	2	3	1	114	3.0	34	3.8	0.557
6	2	3	1	2	150	4.4	34.6	4.4	0.425
7	3	1	3	2	126	3.9	28.7	4.6	0.674
8	3	2	1	3	100	3.5	29.2	5.0	0.778
9	3	3	2	1	106	3.5	30.5	4.8	0.716
I	1.613	1.564	1.636	1.706					
II	1.439	2.025	1.863	1.789					
III	2.168	1.631	1.721	1.725					
R	0.729	0.461	0.227	0.083					
SS	0.0966	0.0414	0.0087	0.00126					

表 3 各考察指标设定的最大值和最小值

指标	硬度(kg)	休止角(°)	崩解时间(sec)	T_{50} (min)
最大值	5.0	40	180	5.0
最小值	2.5	30	30	2.0

表 4 方差分析表

来源	SS	f	S	F	P
A	0.0966	2	0.0483	76.667	< 0.05*
B	0.0414	2	0.0207	32.857	< 0.05*
C	0.087	2	0.0044	6.984	
E	0.00126	2	0.00063		

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

表 5 验证实验结果

实验	硬度(kg)	休止角(°)	崩解时间(min)	T_{50} (min)	综合指标
1	5.0	31.2	106	3.5	0.718
2	4.6	32.8	96	3.2	0.680
3	5.0	32.8	114	3.4	0.673
平均	4.9	32.3	105	3.4	0.691

由表 3 直观分析和表 4 方差分析结果可知,各考察因素对所压片剂质量的影响大小顺序为 $A > B > C$, A, B 均有显著性影响。正交设计所得最佳实验方案为 A3B2C2,即微晶纤维素 40%,羧甲基淀粉钠 10%,糊精约 15%。

2.5 验证试验 为进一步验证上述辅料配比和制

备工艺的可行性和稳定性, 以此辅料配比制备了三批样品, 进行验证试验, 结果见表 5。由表 5 结果可见, 优化处方所得试验结果综合评价优于正交设计中各次试验, 结果令人满意, 说明优化成功。

3 讨论

大多数常用中药制剂, 如抗感冒药、呼吸系统用药、心血管系统用药、消炎止痛药等, 都希望能快速、高效的发挥作用, 液体制剂如注射剂、口服液等虽作用较快, 但存在生产成本相对较高、稳定性较差、贮运不便以及安全性等问题而制备固体速释制剂的关键在于辅料的选择, 本文以制备银杏叶分散片为例, 对中药口服固体速释制剂的处方和制备工艺进行了探讨, 制备的分散片崩解时限小于 3min, 有效成分溶出的 T_{50} 低于 4min, 均远低于普通片剂的要求, 结果较为理想。

为对试验结果进行综合评价, 在处理试验数据时, 引入了综合指标的概念, 从而可以方便地将具有不同考察范围的指标转变成一个数值, 使我们可能预测出能够制备综合最优的制剂时各个因素的取值。

将有效成分溶出的 T_{50} 与片剂的崩解时间进行相关性检验, 发现二者并无显著的相关性, 说明崩解

时限检查还不能完全控制本品的质量, 应结合有效成分溶出速率的检验, 以更好的控制产品的内在质量, 同时反映药物的生物利用度。

[参考文献]

- [1] 刘梅, 崔光华. 分散片的进展及前景[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(9): 580-583.
- [2] 黄胜炎. 口服固体速释制剂及其制备技术[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(2): 84-86.
- [3] Lei TQ, Ye XL, Xiang LH, et al. Study on the determining method on ginkgo-flavone in Ginkgobiloba[J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2002, 33(2): 70-72.
- [4] Lian FY, Yang GF, Fu CS. Studies on active composition, pharmacology and clinical application of Ginkgobiloba[J]. Shandong J Pharm(山东医药工业), 1999, 18(4): 14-15.
- [5] Qing TX, Yang SL, Xu LZ. Research development of Ginkgobiloba[J]. World Phyto med(国外医药·植物药分册), 1997, 12(4): 157-163.
- [6] Abulzza K A, Contreras LG and LuDR. Preparation and evaluation of sustained release AZT loaded microspheres: optimizgion of the release characteristics using response surface methodology. J PHARM Sci, 1996, 85(2): 144-149.