

复方川归分散片的制备工艺研究

谢华通^{*}, 王卫东, 任丽华, 张恒弼
(解放军 208 医院, 吉林 长春 130062)

[摘要] 目的: 制备复方当归、川芎分散片。方法: 以阿魏酸含量为指标, 运用正交设计法考察川芎、当归的最佳提取工艺条件; 以崩解时间(s)为指标, 运用正交设计法考察复方川归分散片的最佳制备工艺。结果: 最佳提取工艺为: 乙醇浓度为 85%, 用量 8L/kg, 提取 2 次, 每次 1.5h 回流提取; 片剂最佳制备工艺为: 以乳糖为填充剂, 二氧化硅为助流剂, 采用内外加(比例 2: 3) 结合方法加入占片重 25% 的微晶纤维素、15% 的交联聚乙烯吡咯烷酮和 8% 的羧甲基淀粉钠。

[关键词] 川芎; 当归; 正交设计法; 提取工艺; 制备工艺; 分散片

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)01-0005-03

[收稿日期] 2005-03-21

[通讯作者] 谢华通, Tel: (0431) 6988187; E-mail: Xiehuatong@sohu.com

分散片遇水迅速崩解, 药物溶出快, 起效快, 生物利用度高, 不良反应小, 服用方便; 且制备工艺与普通片剂相似, 简单无特殊要求^[1]。在现有文献中, 以西药研究为多见, 鲜有中药类报道。本研究选取石膏率较高的川芎、当归为原料, 进行了制备复方中药分散片的探讨, 谨供参考。

1 仪器与试剂

LC-6A 高效液相色谱仪(日本 Shimadu), C-R4A 数据处理机(日本 Shimadu), HP-8452A 紫外分光光度计(美国惠普公司); RE-52 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂)。川芎、当归饮片购自长春中药片加工厂, 经本院中药房孙国才主任药师鉴定为川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort.) 干燥根茎及当归(*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels) 的干燥根。阿魏酸对照品(0773-9910, 中国药品生物制品检定所), 甲醇(色谱纯, 0261058, Fisher Chemicals), 冰乙酸及无水乙醇均为分析纯。微晶纤维素(MCC, PH101 型, 进口), 交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP, 进口), 羧甲基淀粉钠(CMS-Na, 进口), 乳糖(新西兰乳糖有限公司), 二氧化硅(国产)。

2 含量测定方法

2.1 药物 以本处方中川芎、当归两味药均含有的有效成分阿魏酸^[2]为指标进行含量测定。

2.2 色谱条件 色谱柱 Kromasil C₁₈ (4.6 × 250mm, 5μm), 流动相: 甲醇-1% 冰乙酸(4: 6), 流速: 1mL/min, 波长: 320nm, 柱温: 20℃, 进样量 10μL, 溶剂: 甲醇-5% 冰乙酸(1: 4)。

2.3 标准曲线制备 精密称取干燥至恒重阿魏酸对照品适量, 置棕色容量瓶中, 配置成浓度为 0.106, 0.212, 0.318, 0.424, 0.530, 0.636mg/mL 的阿魏酸溶液, 按上述色谱条件进行测定, 计算所得数据。以阿魏酸进样量(μg) 对峰面积进行回归得回归方程为: $Y = 1 \times 10^{-5} X - 0.0086$ ($R = 0.9998$), 表明阿魏酸在 0.106~ 0.636 mg/mL 范围内呈良好线性关系。

3 提取及制剂研究

3.1 提取正交试验设计及结果 川芎主要含有阿魏酸及川芎嗪, 当归含有阿魏酸^[2], 均易溶于乙醇, 故用乙醇为溶媒提取。根据预试验结果, 确定其影响因素为: 提取次数(A)、提取时间(B)、乙醇浓度(C)、乙醇用量(D)等。以阿魏酸的含量为指标进行 L₉(3⁴) 正交设计, 因素水平表见表 1。取粉碎至蚕豆大小的川芎、当归各 50g, 按正交设计方案提取, 取适

量提取液(相当于原生药各 2.5g 体积), 回收溶媒, 加入适量溶剂, 超声震荡 40min, 微孔滤膜滤过, 进样后记录峰面积, 代入标准曲线方程, 重复 3 次, 求得阿魏酸含量。结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 1 提取工艺正交因素水平表

水平	因素			
	A(次)	B(h)	C(%)	D(L/kg)
1	1	1	75	8
2	2	1.5	85	10
3	3	2	95	12

表 2 复方川芎分散片以阿魏酸为指标的正交试验结果[L₉(3⁴)]

试验号	A	B	C	D	阿魏酸含量* (mg)
1	1	1	1	1	66.15
2	1	2	2	2	65.80
3	1	3	3	3	40.45
4	2	1	2	3	68.15
5	2	2	3	1	42.05
6	2	3	1	2	70.65
7	3	1	3	2	40.80
8	3	2	1	3	75.55
9	3	3	2	1	67.40
K ₁	172.40	175.10	212.35	175.60	
K ₂	180.85	183.40	201.35	177.25	
K ₃	183.75	178.50	123.30	184.15	
\bar{K}_1	57.47	58.37	70.78	58.53	
\bar{K}_2	60.28	61.13	67.12	59.08	
\bar{K}_3	61.25	59.50	41.10	61.38	
R	3.78	2.76	29.68	2.85	

表 3 提取工艺方差分析表[F_{0.01}(2, 2) = 99.00]

方差来源	离均差平方和	自由度(f)	均方	F 值	P
A	23.18	2	11.59	2.00	> 0.01
B	11.61	2	5.805	—	—
C	1571.41	2	785.705	135.35	< 0.01
D	13.72	2	6.86	1.18	> 0.01

分析结果表明, 最佳提取工艺为 A₃B₂C₁D₃, 但考虑到经济成本方面, 选用 A₂B₂C₁D₁, 即 75% 的乙醇, 8L/kg, 提取 2 次, 每次 1.5h。取川芎、当归各 50g 按照最佳工艺进行验证试验, 测得阿魏酸含量为 67.9mg。

3.2 片剂工艺部分

3.2.1 提取液处理 提取液 60℃减压回收乙醇至

浓度为 50%，4℃放置 24h，过滤，滤液 60℃减压干燥，粉碎成可过 5 号筛网的浸膏粉备用。

3.2.2 分散片要求 分散片除应符合一般片剂的要求外，还应在崩解时限、分散均匀性方面有其特殊要求。其崩解时限、分散均匀性等方面均根据中国药典 2000 版(二部)附录关于分散片的规定方法测定。

3.2.3 分散片处方优选及优化实验 根据相关文献资料^[3-7]及多次预实验，本处方的片重固定为 0.8g，采用辅料内加外加相结合的方法，其比例为：内加：外加= 2: 3；选用湿法制粒过 3 号筛网，2 号筛网整粒；以乳糖为填充剂，二氧化硅为助流剂，以崩解时间(s)为指标，选择微晶纤维素(MCC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)做联合崩解剂，以占片重的百分比为影响因素，进行正交试验设计。因素水平表见表 4，结果见表 5，方差分析见表 6。

表 4 分散片处方优选因素水平表

水平	因 素		
	A(MCC, %)	B(PVPP, %)	C(CMS-Na, %)
1	15	5	4
2	20	10	8
3	25	15	12

表 5 分散片以崩解时间为指标的正交试验结果[L₉(3³)]

试验号	A	B	C	崩解时间(s)
1	1	1	1	315.00
2	1	2	2	218.00
3	1	3	3	153.10
4	2	1	2	154.07
5	2	2	3	130.87
6	2	3	1	130.87
7	3	1	3	122.97
8	3	2	1	96.23
9	3	3	2	47.57
K ₁	686.1	592.04	503.96	
K ₂	377.67	445.1	419.64	
K ₃	266.67	293.4	406.94	
\bar{K}_1	228.7	197.35	167.99	
\bar{K}_2	125.89	148.37	139.88	
\bar{K}_3	88.89	97.80	135.65	
R	139.81	99.55	32.34	

表 6 方差分析表[F_{0.1}(2, 2) = 9.00]

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	31456.16	2	15728.08	22.51	< 0.1
B	14865.56	2	7432.78	10.64	< 0.1
C	1853.78	2	926.89	1.33	> 0.1
误差	1397.14	2	698.57		

分析结果表明，A 因素(MCC 的用量)和 B 因素(PVPP 的用量)对分散片的崩解时间影响较大，而 C 因素(CMS-Na 用量)影响最小，综合各方面因素选择最佳工艺为 A₃B₃C₂。即 25% 的微晶纤维素、15% 交联聚乙烯吡咯烷酮和 8% 羧甲基淀粉钠，以内外加(2: 3)方法，湿法制粒过 3 号筛网，2 号筛网整粒；以乳糖为填充剂，二氧化硅为助流剂制备复方川归分散片。

3.2.4 验证试验 根据优选后的工艺，进行了分散片的制备，以中国药典 2000 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，崩解时间为 89.70s 且能均匀通过 2 号筛网。

4 讨论

根据川芎、当归两味药的性质，曾经分别用水、乙醇作为溶媒提取，水提液的出膏率约为 50%，而醇提液约为 34%。根据本处方为分散片，选择了乙醇作为提取溶媒。我们运用醇沉理论进行沉糖，将提取液分别浓缩至乙醇浓度：70%、50%、30% 及在浓缩为无醇味后，加入适量乙醇或水使成 50% 浓度，分别 4℃放置 24h 后干燥进行比较，结果显示直接浓缩为 50% 浓度后其浸膏得率最小。以崩解时间为指标，淀粉为填充剂，考察辅料全部外加、内外加结合(比例分别是 1: 2、2: 3、1: 1)进行对比，发现在内外加比例为 2: 3 时其崩解时间最少。还对分散片的压力进行考察，结果发现压力在 2.0~ 4.0kg/cm² 范围内，其崩解时间稳定，当超过 4.0kg/cm² 后，分散片的崩解时间和压力呈正比。

[参考文献]

- [1] 毕殿洲, 崔福德, 平其能, 等. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 314.
- [2] 陈发奎. 常用中草药有效成分含量测定[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 76, 226.
- [3] 黄胜炎. 分散片进展[J]. 中国药学杂志, 1992, 27(4): 226.
- [4] 李国栋, 魏华, 仲明远. 分散片发展现状[J]. 解放军药学学报, 1999, 15(6): 25-27.
- [5] 李眉. 分散片在新药报批药学部分存在问题[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(12): 794-796.
- [6] 上海医药工业研究院药物制剂研究室. 药用辅料研究技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 116.
- [7] 王北婴, 李仪奎. 中药新药研制开发技术与方法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001. 283-287.