

· 七叶神安专栏 ·

七叶神安分散片的制备工艺研究

黄瑞平¹, 林佳苗¹, 戴德雄², 朱莹^{2*}

(1 台州市中心医院, 浙江台州 318001; 2 浙江维康药业有限公司, 浙江丽水 323000)

摘要: 目的 制备七叶神安分散片。方法 以崩解时间为指标, 采用单因素试验法优选七叶神安分散片的处方。结果 选择以羧甲基淀粉钠为崩解剂, 预胶化淀粉、微粉硅胶为填充剂, 5% PVP 60%乙醇溶液为黏合剂, 所制得的分散片 3 min 内全部崩解。结论 优选处方辅料种类及比例适宜, 崩解时间符合要求, 可为七叶神安分散片生产提供参考。

关键词: 七叶神安分散片; 崩解时间; 制备

中图分类号: R284.2 文献标识码: B 文章编号: 0253-2670(2009)10-附1-02

七叶神安片以三七叶总皂苷为有效成分, 具有益气安神、活血止痛的功效, 临床主要用于心气不足, 心血瘀阻所致的失眠、心悸等症。分散片是指遇水可迅速崩解形成均匀的黏性混悬液的非包衣片剂, 它兼具片剂和液体制剂的优点。除了具有普通片稳定性好, 便于携带, 服用方便等优点外, 还有生物利用度较高的优点, 既可直接吞服, 也可投入水中迅速崩解, 形成均匀的混悬液后服用, 特别适用于吞服困难的患者。为了提高药物的生物利用度, 便于患者服用, 本实验尝试将七叶神安片研制成分散片, 旨在为临床治疗神经科疾病提供一种便于服用且起效快的新制剂。

1 仪器与材料

ZP1124 旋转式压片机(上海天和制药机械有限公司), ZRS-8G 智能溶出仪(天津大学精密仪器厂), BP211D 电子天平(德国赛多利斯)。

交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素(安徽山河药用辅料有限公司), 交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、微粉硅胶、预胶化淀粉(湖州展望药业有限公司)。

2 方法与结果

2.1 七叶神安分散片的制备: 取三七叶总皂苷适量, 加入微粉硅胶、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠充分混匀, 用 5% PVP 的 60%乙醇溶液制粒, 于 50~60℃下干燥, 整粒, 加入硬脂酸镁, 混匀, 压制成 1 000 片, 即得。

2.2 预试验考察

2.2.1 崩解剂的选择: 崩解剂的种类对分散片的崩解、溶出效果至关重要, 本实验选择最常用的羧甲基

淀粉钠(CMS-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、低取代羟丙基纤维素(LS-HPC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、微晶纤维素(MCC)、交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)作为崩解剂, 以崩解时间为指标比较分散片的崩解效果^[2], 结果见表 1。可见以上 6 种崩解剂中, 以交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)崩解时间最短, 且效果相近。因此采用羧甲基淀粉钠为崩解剂。

表 1 崩解剂种类的筛选

Table 1 Selection of disintegrating agents

崩解剂	崩解时间/min	崩解剂	崩解时间/min
cCMC-Na	7	PPVP	16
CMS-Na	8	MCC	19
LS-HPC	10	CMC-Na	22

2.2.2 崩解剂加入方法的考察: 以 CMS-Na 为崩解剂, 并选择不同的加入方式制粒, 压片。以崩解时间和外观色泽为评价指标, 筛选最优的崩解剂加入方式, 结果见表 2。可知, 以崩解时间为指标则外加法< 内外加法< 内加法, 以外加法最优; 从外观色泽观察, 其优劣顺序为: 内加法> 内外加法> 外加法, 内外加法和外加法制粒后, 外加辅料与颗粒不易混匀, 压片可见明显花斑, 由于辅料与颗粒密度、流动性不同, 导致片子上下表面色泽不一致, 而内加法外观色泽较好, 崩解时间也符合要求。综上考虑, 决定采用内加法制粒。

表 2 制粒方法比较

Table 2 Comparison of granulating methods

制粒方法	崩解时间/min	外观色泽
外加法	1.42	差
内加法	1.47	好
内外加法	1.43	较差

* 收稿日期: 2009-04-25

2.2.3 黏合剂的选择:分别用水、60%乙醇、5%聚乙烯吡咯烷酮(PVP)乙醇溶液制粒,压片,以分散片的崩解时限、硬度等作为考察指标,筛选合适的黏合剂,结果见表3。可知,用水及5%PVP水溶液制粒均出现片面问题,综合考虑选5%PVP的60%乙醇溶液为制粒溶媒。

表3 黏合剂种类的选择

Table 3 Selection of adhesive agents

溶媒	颗粒评价	片硬度/kg	素片表面	崩解时限/min
水	硬颗粒多、颗粒颜色不一致	3.7	有花斑,不光滑	1.98
60%乙醇	细颗粒多、颗粒颜色一致	4.1	无花斑,光滑	1.46
5%PVP水溶液	颗粒粒度适中、颗粒颜色不一致	5.0	有花斑,光滑	1.75
5%PVP的60%乙醇溶液	颗粒粒度适中、颗粒颜色一致	4.9	无花斑,光滑	1.63

表4 七叶神安分散片处方筛选

Table 4 Prescription selection of Qiye Shen'an Dispersible Tablets

处方	三七叶总皂苷/g	微粉硅胶/g	羧甲基淀粉钠/g	预胶化淀粉/g	5%PVP60%乙醇溶液	硬脂酸镁/g	可压性	颗粒流动性	硬度	崩解时限/min
1	50	100	30	100	适量	2	较差	一般	较好	10.5
2	50	110	40	80	适量	2	较差	一般	较好	6.4
3	50	120	50	60	适量	2	好	较好	较好	3.5
4	50	130	60	40	适量	2	较好	较好	较好	2.1

能短的短时间内成小颗粒并形成均匀混悬液,选择能提供快速崩解的适宜辅料是保证分散片的关键^[2]。本实验对崩解剂种类及其加入方式进行了考察。结果表明,羧甲基淀粉钠为优良的崩解剂,可保证分散片在3min内崩解。

本实验在选择填充剂时,分别考察了水、60%乙醇、5%PVP水溶液和5%PVP的60%乙醇溶液。其中5%PVP的60%乙醇溶液黏合力强、有利于片剂崩解、溶出、且颗粒完整,片子光洁,硬度较好。

采用全粉压片,崩解时间较制粒后压片快,但粉

2.3 处方的优化:经预试验,选择以羧甲基淀粉钠为崩解剂,预胶化淀粉、微粉硅胶粉为填充剂,5%PVP60%乙醇溶液为黏合剂制粒、压片。依据《中国药典》对分散片的规定,以崩解时限、可压性、硬度等作为考察指标,对七叶神安分散片制备过程中影响较大的因素如崩解剂CMS-Na、填充剂MCC的用量进行筛选,以筛选最佳处方,结果见表4。综合考察各项指标,结果表明处方4最为理想,既符合片剂的质量要求,又切合本品工业化大生产的实际要求。

2.4 验证试验:为了保证试验的重现性,对优选配比进行验证,结果所得分散片的崩解时间平均值为2min,表明该处方配比适宜,重现性较好。

3 讨论

分散片处方设计的原则是使片剂遇水后在尽可能

末流动性极差,吸潮性强,加入润滑剂后崩解时间又大大延长,因此全粉压片不可行。

原辅料的粒度能够影响分散片的外观与在水溶液中的分散均匀度,因此要严格控制,一般应通过80目以上筛。

参考文献:

- [1] 黄胜炎 分散片研究进展[J]. 中国药学杂志, 1992, 27(4): 226
- [2] Chakrabarti P K, Khodape D J, Bhattacharya S, et al. Dispersible tablet dosage forms of β -lactum antibiotics[J]. Indian J Pharm Sci, 1992, 54(3): 107-109

HPLC法测定七叶神安分散片中人参皂苷Rb₃

戴德雄¹, 廖彩霞², 朱莹¹, 张慧慧^{1*}

(1 浙江维康药业有限公司, 浙江 丽水 323000; 2 丽水市中心医院, 浙江 丽水 323000)

摘要:目的 建立七叶神安分散片中人参皂苷Rb₃的测定方法。方法 HPLC法测定, Kromatek C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水-冰乙酸(32:68:0.08)为流动相; 体积流量: 1.0 mL/min; 柱温: 30℃; 检测波长: 203 nm; 进样量: 20 μL。结果 人参皂苷Rb₃线性范围为0.484~4.84 μg, 平均回收率99.04%, RSD为1.04%。结论 该方法可作为七叶神安分散片的质量控制方法。

关键词: 七叶神安分散片; 人参皂苷Rb₃; 高效液相色谱

中图分类号: R286.02

文献标识码: B

文章编号: 0253-2670(2009)10-附2-03

* 收稿日期: 2009-05-23

作者简介: 戴德雄(1968—), 男, 浙江缙云人, 工程师, 主要从事中药质量标准研究和新药开发研究工作。

Tel: (0578)2950222 E-mail: ddxyz@163.com