

正交设计优选银杏叶液体硬胶囊处方

邵 凤^{1,2}, 李桂龙², 王春龙^{2*}, 元英进¹

(1. 天津大学化工学院, 天津 300072; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要:目的 筛选银杏叶液体硬胶囊的最佳处方。方法 建立沉降体积比的测定方法。采用正交试验设计优选处方。结果 优选处方以茶油为分散介质, 含 4% 氢化蓖麻油和 1% 二氧化硅制备的液体硬胶囊内容物混悬性好。结论 该处方设计合理, 制备工艺简单, 制剂稳定。

关键词:银杏叶提取物; 液体硬胶囊; 正交设计; 沉降体积比

中图分类号:R284.2; R286.02 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2007)03-0383-03

Optimization for formulation of *Ginkgo biloba* liquid-filled hard gelatin capsules by orthogonal design

SHAO Feng^{1,2}, LI Gui-long², WANG Chun-long², YUAN Ying-jin¹

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Key words: the extract of *Ginkgo biloba* L.; liquid-filled hard gelatin capsules; orthogonal design; sedimentation volume ratio

银杏叶具有敛肺、平喘、活血化痰、止痛之功效, 主要用于治疗肺虚咳喘、冠心病、心绞痛、高血脂等症^[1]。现已上市的银杏叶软胶囊存在着崩解缓慢、生产工艺复杂等问题。为此本实验研制了崩解速度快、生产工艺简单的银杏叶液体硬胶囊, 并采用正交设计进行了处方优化。

1 材料与仪器

银杏叶提取物(extract of *Ginkgo biloba*, 简称 EGb) (浙江康恩贝制药股份有限公司, 批号 050635); 槲皮素、山柰素、异鼠李素、白果内酯、银杏内酯 A、银杏内酯 B 和银杏内酯 C 对照品(中国药品生物制品检定所); 银杏叶软胶囊(沈阳北方制药厂, 批号 050401020); 二氧化硅(湖州展望化学药业有限公司); 氢化蓖麻油(内蒙通辽化工厂); 茶油、大豆油(浙江龙游聚兴粮油医药化工有限公司); 芝麻油(德清县明远油脂有限公司); 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

ZB-1C 型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂)、KA-1000 型离心机(上海安亭科学仪器厂)、胶囊套合仪、实验型硬胶囊封口设备(广东省潮州市强基制药厂)、高效液相色谱仪(Waters 2487 型紫外检测器、Model 301 型蒸发光散射检测器、岛津 10AT 型泵、ANASTAR 色谱工作站)。

2 方法与结果

2.1 液体硬胶囊的制备: 将 EGb 粉末、助悬剂和增稠剂过 150 目筛, 备用; 先后称取一定比例的分散介质、助悬剂、增稠剂和主药于研钵中, 沿同一方向研磨 60 min; 灌入胶囊体中; 利用液体硬胶囊技术将囊帽和囊体套合; 在胶囊套合处封上一层药用包衣材料, 晾干后再封一层。

2.2 辅料的选择: 本实验选用芝麻油、大豆油和茶油作为分散介质, EGb 分散在植物油中成混悬液, 而混悬液存在微粒聚积与沉降的趋势, 其沉降速度服从 Stokes 定律^[2]。根据 Stokes 定律, 增加分散介质的黏度可减小微粒的沉降速度, 增加混悬液的物理稳定性。为此本实验向混悬液中加入助悬剂或增稠剂以增加其黏度。

经预试验, 初步考察了不同量的甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、黄原胶、二氧化硅、聚氧乙烯 35 蓖麻油和氢化蓖麻油助悬剂或增稠剂对 EGb 混悬液沉降的影响, 结果表明二氧化硅和氢化蓖麻油能有效地减小混悬液的沉降速度。因而本实验将选择二氧化硅和氢化蓖麻油作为 EGb 混悬液的初定助悬剂和增稠剂。

2.3 沉降体积比测定方法的选择: 混悬液的沉降体积比可用来评价助悬剂或增稠剂的效果, 反映混悬

收稿日期: 2006-09-12

作者简介: 邵凤(1981-), 女, 浙江省舟山市人, 在读硕士, 研究方向为药物制剂。

* 通讯作者 王春龙 Tel: (022)23006880 E-mail: dds-wcl@vip.sina.com

液的稳定性。沉降体积比越大,助悬剂或增稠剂的效果越好,混悬液愈稳定。沉降体积比的测定方法有自然沉降法、振摇沉降法和离心沉降法。本实验将分别用这 3 种方法来测定以 EGb 与茶油的质量比为 80 : 150 的 EGb 混悬液的沉降体积比,并进行比较和分析,以建立一种快速而科学的测定方法。

2.3.1 自然沉降法:测定混悬液沉降体积比最简单最直接的方法。量取一定体积的 EGb 混悬液于具刻度的试管中,静止放置,记录混悬液体积 V_0 ,于不同时间读取混悬液固体体积 V ,以 V/V_0 表示沉降体积比,绘制自然沉降曲线,见图 1。可见 EGb 混悬液自然沉降达到平衡至少得 15 d,所需的时间较长,因此自然沉降法不适合作为银杏叶液体硬胶囊处方筛选的沉降体积比的测定方法。但从自然沉降曲线可知,处方为 EGb 与茶油质量比为 80 : 150 的混悬液自然沉降平衡时的沉降体积比为 $(80 \pm 2)\%$,因而本实验将以此为依据,选择一种加速沉降的方法以直接测定出混悬液平衡点的沉降体积比。

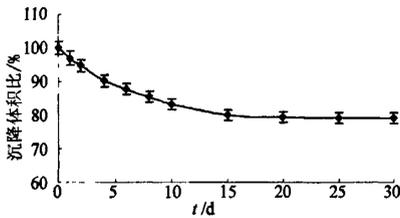


图 1 自然沉降曲线

Fig. 1 Curve of natural sedimentation

2.3.2 振摇沉降法:振摇沉降法是《中国药典》关于口服混悬剂沉降体积比的检查方法^[3]。本实验对处方为 EGb 与茶油质量比为 80 : 150 的混悬液进行检查,结果测得沉降体积比为 96.3%,由自然沉降曲线可知,该结果只相当于混悬液放置 12 h 的沉降情况,沉降远未达平衡,表明该方法不能直接测定出 EGb 混悬液沉降平衡点的沉降体积比。

2.3.3 离心沉降法:分别量取一定体积的 EGb 混悬液于离心试管中,考察离心时间为 10 min 的条件下离心速度为 400、600、800、1 000、1 200、1 400 r/min 对沉降的影响,结果沉降体积比分别为 98.63%、93.55%、87.39%、80.36%、75.05%、72.93%。可见,离心速度为 1 000 r/min 时的沉降体积比接近于自然沉降曲线上的平衡点,反映了混悬液沉降达平衡时的沉降状态。

采用离心速度为 1 000 r/min、离心时间为 10 min 的离心沉降法能直接测定 EGb 混悬液自然沉降达平衡时的沉降体积比,因此将此作为银杏叶液

体硬胶囊处方筛选的沉降体积比的测定方法。

2.4 分散性^[4]:将离心后的混悬液旋转倒置 180°,停留 5 s,使其再分散成均匀体系,记下倒转次数。倒转次数越少,说明混悬液越易分散,即再分散性良好。

2.5 正交试验优化处方:为确定最佳分散介质,优化二氧化硅和氢化蓖麻油在处方中的最佳用量,设计正交试验,采用混悬液的沉降体积比为评价指标,主要考察因素为二氧化硅用量(占油中的比率)(A)、氢化蓖麻油用量(B)和分散介质(芝麻油、大豆油和茶油)(C)。在固定主药量(80 mg/粒)和分散介质用量(200 mg/粒)的情况下,对 3 个因素进行考察,选用 $L_9(3^4)$ 正交表安排 9 个处方制备成银杏叶液体硬胶囊内容物,测定沉降体积比,对结果进行极差和方差分析。因素水平见表 1,正交试验设计及结果分析见表 2、3。

表 1 因素水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素		
	A/%	B/%	C%
1	0	1	芝麻油
2	1	2	大豆油
3	2	4	茶油

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果分析

Table 2 Design and results analysis of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A	B	C	D(空白)	沉降体积比/%
1	1	1	1	1	86.42
2	1	2	2	2	91.25
3	1	3	3	3	93.34
4	2	1	2	3	87.53
5	2	2	1	1	91.41
6	2	3	3	2	96.96
7	3	1	3	2	89.28
8	3	2	1	3	93.85
9	3	3	2	1	97.57
I	90.34	87.74	90.56	91.80	
II	91.97	92.17	92.12	92.50	
III	93.57	95.96	93.19	91.57	
极差	3.23	8.21	2.63	0.92	

表 3 方差分析

Table 3 Analysis of variance

因素	偏差平方和 S	方差 V	方差比 F	显著性
A	16.02	8.01	14.44	
B	101.00	50.50	91.09	$P < 0.05$
C	10.20	5.10	9.20	
D(空白)	1.11	0.55		

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

可知,各考察因素对混悬液沉降的影响大小顺序为 $B > A > C$,其中 B 有显著性影响,因而确定氢化蓖麻油最佳用量为 4%。虽然处方中含二氧化硅

2%比1%的沉降体积比稍有增加,但前者再分散性为6次,后者为4次,可见二氧化硅用量最好选择1%,因此确定最佳处方为A₂B₃C₃,即以茶油为分散介质,含1%二氧化硅和4%氢化蓖麻油。

2.6 验证试验:按优选处方的比例制备3批银杏叶液体硬胶囊,取其内容物分别用自然沉降法和离心沉降法测定其沉降体积比,并测定其再分散性。3批样品的自然沉降曲线见图2。

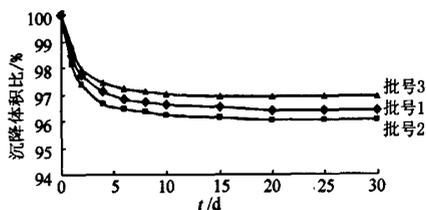


图 2 3 批样品自然沉降曲线
Fig. 2 Curve of natural sedimentation of three batches of samples

可知,3批银杏叶液体硬胶囊内容物自然沉降达平衡时的沉降体积比分别约为96.7%、96.4%、97.1%,而由离心沉降法(1 000 r/min,10 min)测得的结果分别为96.9%、97.5%、96.2%,两者结果相近,表明了利用离心沉降法测定油性混悬液沉降平衡点的可行性;3批样品的沉降体积比都较优化前(80.3%)高,说明混悬性较好。测定再分散性结果平均为5次,较处方为A₃B₃C₃(7次)的次数少,表明再分散性良好。

2.7 稳定性试验:按优选处方制备银杏叶液体硬胶囊,置于(25±2)℃、相对湿度(60±10)%条件下进行长期稳定性试验,每隔3个月测定其含量和崩解时限,并测定上市银杏叶软胶囊的崩解时限进行比较,结果见表4。

2.7.1 定量测定:取银杏叶液体硬胶囊10粒,剪开胶囊,倾出内容物,混合均匀,参照银杏叶片质量标准^[1]测定项下总黄酮醇苷和萜类内酯的测定方法,测定,结果见表4。

表 4 长期试验结果

Table 4 Results of long-term test

时间/ 月	总黄酮醇苷/ (mg·粒 ⁻¹)	萜类内酯/ (mg·粒 ⁻¹)	崩解时限/min	
			液体硬胶囊	软胶囊
0	19.38	4.91	8	25
3	19.29	4.85	10	32
6	19.31	4.86	13	41

2.7.2 崩解时限的测定:分别取银杏叶液体硬胶囊和银杏叶软胶囊各6粒,依法^[3]测定,结果见表4。

该批样品在6个月内总黄酮醇苷和萜类内酯的量和崩解时限均合格;并且崩解时限明显小于软胶囊。稳定性试验结果表明银杏叶液体硬胶囊质量稳定可靠。

3 讨论

由于《中国药典》在规定口服混悬液沉降体积比的检查方法时并未明确指明是否适于油性混悬液,因而本实验对该方法进行了考察,结果表明该方法不能直接测定出EGb油性混悬液沉降平衡点的沉降体积比。这可能是由于EGb混悬液含固量高、黏度大,颗粒在油中的沉降速度相对较小,采用该方法并不能充分加速颗粒的沉降,因此本实验通过离心沉降法加速EGb混悬液沉降来直接测定混悬液沉降平衡点的沉降体积比。

由于混悬液的沉降体积比越高,保持混悬状态的时间越长,植物油能有效地将药物包裹在其中的时间越长,药物降解得越少,质量越稳定,因此本实验选用沉降体积比作为处方筛选的主要考察指标,将制剂中有效成分的量作为稳定性试验的重点考察项目。

银杏叶液体硬胶囊选用植物油作为分散介质,能有效地将EGb与空气和水气隔绝,防止其在胶囊内发生吸潮和氧化反应;液体硬胶囊内容物为混悬液,分散度大,有利于提高生物利用度。与软胶囊相比,液体硬胶囊崩解速度快;而且省去了生产软胶囊时所必须的化胶、压制、干燥等设备和工艺,生产工艺简单。

利用正交试验优选的处方较理想,制备的液体硬胶囊混悬性好,再分散性良好,质量稳定可靠。银杏叶液体硬胶囊采用液体硬胶囊技术和封口技术,提高了制剂的稳定性。

References:

[1] Ch P (中国药典)[S]. Vol I. 2000.
[2] Bi D Z. *Pharmaceutics* (药剂学)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999.
[3] Ch P (中国药典)[S]. Vol I. 2005.
[4] Wang C Y, Zhang Q, Yu Q K, et al. Screening of the *Zedoary turmeric* oil suspension formulation by orthogonal design [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2005, 25 (7): 618-620.