

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3 min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%PVP 60%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2 min,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

短的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3 min内崩解。

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-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

七叶神安分散片为三七总皂苷加辅料制成的分散片,具有益气安神、活血止痛之功效,用于心气不足,心血瘀阻所致的心悸,失眠,胸痛,胸闷等症,临床效果显著。三七总皂苷中含人参皂苷 Rb_1 、人参皂苷 Rb_3 等皂苷类成分,《中华人民共和国卫生部药品标准》中药成方制剂第十二册七叶神安片项下采用滴定法测定人参皂苷 Rb_3 ,该方法准确性差。为了有效地控制产品的质量,本实验建立 HPLC 法测定该七叶神安分散片中人参皂苷 Rb_3 的方法,结果表明该方法简便、准确,重复性好,可作为该制剂质量控制方法。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 液相色谱仪; TU—11901 紫外分光光度计。

乙腈为色谱纯(美国 Fisher 化学试剂公司);水为双蒸水(自制),其余试剂均为分析纯。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),人参皂苷 Rb_3 对照品(批号 111686-200501)由中国药品生物制品检定所提供。七叶神安分散片由浙江维康药业有限公司提供。

2 方法和结果

2.1 检测波长的选择 取人参皂苷 Rb_3 对照品适量,溶于乙腈-水-冰乙酸(32 68 0.08)中,以上述

混合溶液为空白,在紫外分光光度计上,于 200 ~ 400 nm 波长内进行光谱扫描,结果人参皂苷 Rb_3 在 203 nm 波长处有一特征吸收峰,因此选择 203 nm 作为检测波长。

2.2 色谱条件: Kromatek C_{18} 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μ m); 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 $^{\circ}$ C; 检测波长: 203 nm; 进样量: 20 μ L。

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品溶液的制备: 取人参皂苷 Rb_3 对照品适量,精密称定,加甲醇制成 0.242 mg/mL 的溶液,摇匀,即得。

2.3.2 供试品溶液的制备: 取重量差异项下本品 10 片,研细,取 0.25 g,精密称定,加甲醇 25 mL,称定质量,超声提取 30 min (功率 300 W, 频率 50 kHz),放冷,称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,离心,取上清液微孔滤膜(0.45 μ m)滤过,取续滤液作为供试品溶液。

2.3.3 阴性品溶液的制备: 按处方比例称取除三七总皂苷以外的辅料如微粉硅胶、预胶化淀粉等,照制剂工艺制成阴性样品,并按供试品溶液的制备方法制备阴性对照品溶液。

2.4 方法专属性考察: 按上述色谱条件分别对样品溶液、供试品溶液和阴性对照品溶液进行分析,结果无干扰,见图 1。

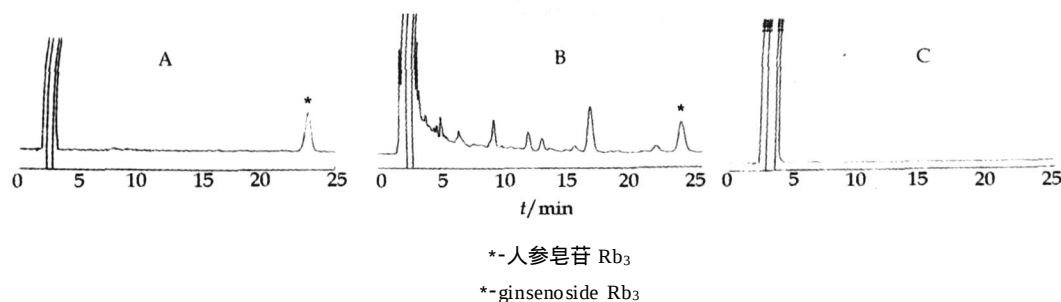


图1 人参皂苷 Rb_3 对照品(A)、七叶神安分散片(B)和阴性对照(C)的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC Chromatogram of ginsenoside Rb_3 reference substance (A), Qiye Shen'an Dispersible Tablets (B), and negative sample (C)

2.5 线性关系考察: 分别精密吸取人参皂苷 Rb_3 对照品 2、4、6、12、16、20 μ L 进样,测定峰面积值。以峰面积为纵坐标、进样质量为横坐标作标准曲线,得回归方程 $Y = 138\,803.397 X - 3\,724.739$, $r = 0.999\,9$ 。结果表明人参皂苷 Rb_3 在 0.484 ~ 4.84 μ g 与峰面积呈现良好的线性关系。

2.6 精密度试验: 取人参皂苷 Rb_3 对照品溶液重复进样 6 次,测定人参皂苷 Rb_3 峰面积,计算得其 RSD 为 0.30 %。

2.7 重现性试验: 取批号 20061002 样品 5 份,制备供试品溶液,测定人参皂苷 Rb_3 峰面积,计算得其 RSD 为 0.58 %。

2.8 稳定性试验: 分别将供试品溶液(批号 20061002)于室温下放置 0、2、4、6、8 h,测定人参皂苷 Rb_3 峰面积,计算得其 RSD 为 0.348 %。

2.9 回收率试验: 取本品(批号 20061002) 10 片,精密称重,研细,取约 0.125 g 共 6 份,精密称定,分别加入 0.671 1 mg/mL 人参皂苷 Rb_3 对照品溶液 4.0、

5.0、6.0 mL,依法制备供试品溶液,进样测定,并计算回收率,结果人参皂苷 Rb_3 的平均回收率为 99.04%,RSD 为 1.04%($n=9$)。

2.10 样品的测定:取 7 批样品(批号 20061002、20061005、20061007、20061010、20061012、20061015、20061020),制备供试品溶液,按上述色谱条件测定,以外标法计算样品中人参皂苷 Rb_3 的质量分数,结果分别为 0.27、0.33、0.50、0.41、0.38、0.45、0.34 mg/片。

3 讨论

三七叶总皂苷中含人参皂苷 Rb_1 、人参皂苷 Rb_3 等皂苷类成分,人参皂苷 Rb_3 的量高于人参皂苷 Rb_1 。因此,选择人参皂苷 Rb_3 作为三七叶总皂苷质量控制指标。

使用 Aichrom C_{18} 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm,5 μ m)可基本达到基线分离,但分析时间较长;而 Kromatek C_{18} 柱(150 mm $\times$ 4.6 mm,5 μ m)能在较短时间内分析完成,基线未能达到分离,综合考虑分析时间、峰形对称度及美观度等因素,实验选用 Kromatek C_{18} 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm,5 μ m)为本实验的分析用色谱柱。

实验对超声处理和回流提取进行了比较,结果显示超声处理与加热回流相比,结果非常相近,考虑到超声处理比回流提取更简便快捷,因此,选择超声处理样品。并对提取时间 15、30、45 min 进行了考察,结果处理 15 min 所得的人参皂苷 Rb_3 的量最低,30、45 min 时的量无差异,考虑到超声处理 30 min 提取时间较短,故最终选择超声处理 30 min。

七叶神安分散片的溶出度研究

刘根才,戴德雄,朱莹,张慧慧*

(浙江维康药业有限公司,浙江 丽水 323000)

摘要:目的 建立七叶神安分散片人参皂苷 Rb_3 的溶出度测定方法。方法 以水作为溶出介质,采用浆法,100 r/min,以高效液相色谱法测定人参皂苷 Rb_3 累积溶出率,绘制溶出曲线,并进行溶出度机制探讨。结果 人参皂苷 Rb_3 在 0.484~4.84 μ g 与峰面积呈良好的线性关系,平均回收率为 97.56%,RSD 为 1.21%。3 批七叶神安分散片人参皂苷 Rb_3 20 min 的溶出量均达 70%以上,体外释药行为理想且符合 Higuchi 方程释药模型。结论 所用方法具有灵敏、准确、快速的优点,适用于七叶神安分散片的溶出度控制。

关键词:七叶神安分散片;人参皂苷 Rb_3 ;溶出度;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4-02

七叶神安分散片处方来源于《中华人民共和国卫生部药品标准》七叶神安片(WS3-B-1475-93),用于心气不足,心血瘀阻所致的失眠,心悸,胸痛,胸闷等症。溶出度是分散片质量控制的重要指标。因此本实验以七叶神安分散片中主要成分人参皂苷 Rb_3 为指标,对七叶神安分散片的溶出度测定方法进行考察,以便控制质量。

1 仪器和试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪;ZRS-8G 智能溶出仪。

七叶神安分散片(批号 20061001,20070501,20070503,每片含三七叶总皂苷 50 mg)由浙江维康药业有限公司提供。人参皂苷 Rb_3 对照品(批号 111686-200501)由中国药品生物制品检定所提供。

乙腈为色谱纯(美国 Fisher 化学试剂公司);水为双蒸水(自制),其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件: Aichrom C_{18} 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm,5 μ m)为色谱柱;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 $^{\circ}$ C;检测波长:203 nm。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备:取人参皂苷 Rb_3 对照品适量,精密称定,加甲醇制成 242 μ g/mL 溶液,作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备:取本品 6 片,以脱气的水 250 mL 为溶出介质,温度控制在(37 $\pm$ 0.5) $^{\circ}$ C,转速 100 r/min,样品进入释放池瞬间开始计时,至

* 收稿日期:2009-04-24

作者简介:刘根才(1964—),男,江西玉山人,主管药师,主要从事中药质量标准研究和制剂研究工作。

Tel: (0578) 295002 E-mail: wklgc666@163.com