

鱼腥草分散片处方优化研究

彭洁, 杨金荣, 卢欣, 李美珍, 房志仲*

天津医科大学药学院, 天津 300070

摘要: 目的 利用均匀设计法及相关分析优选鱼腥草分散片的处方, 并对其进行质量控制。方法 以不同处方配比的崩解剂、黏合剂、填充剂、润滑剂为载体辅料, 以分散片的外观、片质量、硬度、崩解时限、分散均匀性作为考察指标, 采用均匀设计法及相关分析筛选最优处方; 用 HPLC 法对分散片进行质量控制。结果 最佳分散片处方为 CMS-Na、L-HPC、PVPP 为联合崩解剂, MCC 为填充剂, 5% L-HPC 醇溶液为黏合剂, 硬脂酸镁、滑石粉和微粉硅胶为润滑剂。分散片含鱼腥草素钠的量为 682 μg /片, 平均回收率为 100.73%, RSD 为 1.22%; 槲皮素的量为 18.45 μg /片, 平均回收率为 99.97%, RSD 为 0.25%。结论 采用上述处方可制备出优质的鱼腥草分散片, 满足速释的要求; HPLC 法简便、灵敏、准确, 重现性好, 可用于鱼腥草分散片的质量控制。

关键词: 鱼腥草分散片; 鱼腥草素钠; 槲皮素; 均匀设计; HPLC

中图分类号: R283.6; R286.02 文献标志码: B 文章编号: 0253-2670(2011)05-0900-05

Study on dispersible tablets of *Houttuyniae Herba*

PENG Jie, YANG Jin-rong, LU Xin, LI Mei-zhen, FANG Zhi-zhong

College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Key words: dispersible tablets of *Houttuyniae Herba*; sodium houttuynfonate; quercetin; uniform design; HPLC

分散片又称水分散片, 是指遇水可迅速崩解形成均匀黏性混悬液的片剂^[1]。它既有液体剂服用方便、吸收快及将难溶性药物制成片剂可提高生物利用度等优点, 又具有片剂服用方便的优点, 可吞服、嚼服, 尤其适用于老、幼和吞服药片或胶囊有困难的患者^[2]。分散片在 19~21 $^{\circ}\text{C}$ 水中 3 min 内完全崩解, 大大提高了药物的吸收度。其性质稳定, 携带、贮存方便, 且制备工艺简单^[3]。

鱼腥草为三白草科植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的新鲜全草或干燥地上部分^[4], 因其鲜草茎叶揉碎后, 散发出强烈的鱼腥味, 故又名鱼腥草, 又称侧耳根、折耳菜、蕺儿菜、臭草、猪鼻孔等。其味辛性凉、可清热解毒、消痈排脓、利尿通淋。鱼腥草已经被国家卫生部正式确定为“既是药品, 又是食品”的极具开发潜力的资源之一, 日益受到人们的关注^[5]。对鱼腥草的化学成分研究主要集中在挥发油类和黄酮类成分, 也有对其中非挥发油成分进行研究的报道^[6-7]。

本实验采用均匀设计法对鱼腥草分散片的处方进行筛选, 得出了最优处方; 为了控制本品质量, 分别以鱼腥草素钠和槲皮素为指标, 采用 HPLC 法建立定量方法, 该方法简便、灵敏、准确, 重现性好, 可用于本品的质量控制。

1 仪器与材料

高压液相色谱仪(美国热电公司), 配有 SP8810 输液泵、SP100 紫外检测器, TDP 型单冲压片机(上海天祥·健台制药机械有限公司), 78X 片剂四用测定仪(中国上海黄海制药有限责任公司), 80—2B 型离心机(上海安亭科学仪器厂), KQ—100B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司), 电子分析天平(BP211D, Sartorius), 0.8 μm 微孔滤膜。

鱼腥草素钠对照品(批号 10328-0001)、槲皮素对照品(批号 10081-9905), 中国药品生物制品检定所, 微晶纤维素(MCC, 101QD, 美国 ISP), 羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚维酮(PVPP)、低取代羟丙纤维素(L-HPC)和硬脂酸镁(山东聊

收稿日期: 2010-08-27

作者简介: 彭洁(1986—)女, 福建人, 在读硕士, 研究方向为药物制剂与质量控制。Tel: 13682076874 E-mail: gladiator_123@163.com

*通讯作者 房志仲 Tel: 13920478744 E-mail: fangzhizhong@tjmu.edu.cn

城阿华制药有限公司), 微粉硅胶(德国威凯公司), 滑石粉(天津市福晨化学试剂厂), 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为市售分析纯, 水为重馏水。

鱼腥草药材购于河北省安国市药材公司, 经天津医科大学药学教研室周晔教授鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 鱼腥草浸膏的制备

取鱼腥草干品 500 g, 分次加水 4、3 L 加热提取, 合并滤液, 浓缩后得鱼腥草浸膏 78.75 g。浸膏烘干后粉碎备用。

2.2 分散片的制备

称取处方量的 CMS-Na 作为内加崩解剂、MCC 作为填充剂、与鱼腥草浸膏粉原料药用等量递加法混合均匀, 缓慢将黏合剂加入到混合物中制软材, 用 16 目筛制粒, 60 °C 烘干 20 min 后过 18 目筛整粒。按处方比例加入 PVPP、L-HPC 作为外加崩解剂, 微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸镁作为润滑剂, 混

合均匀后用 11 mm 浅凹冲压片, 包装, 每片 370 mg, 其中含鱼腥草浸膏粉 100 mg。

2.3 处方设计

通过预试验确定对鱼腥草分散片制备工艺影响较大的因素主要有崩解剂的加入方式、填充剂种类、黏合剂种类等几方面。

2.3.1 崩解剂联用及加入方式的确定 预试验表明, 崩解剂联用及不同加入方式对分散片性能影响显著^[8]。本实验选用 3 种不同类型的崩解剂, 即 PPVP、CMS-Na 和 L-HPC 进行崩解剂联用及加入方式的考察, 以分散片的崩解时限、分散均匀性为考察指标, 对分散片的性能进行综合评价, 结果见表 1。结果表明, 不同类型崩解剂及其内外加入方式的差异对分散片的崩解时限和分散均匀性的影响效果显著, 处方 3 效果最好, 即 CMS-Na 作为内加崩解剂, PVPP 与 L-HPC 作为外加联合崩解剂。

2.3.2 填充剂的确定 固定鱼腥草浸膏粉、CMS-Na

表 1 崩解剂加入方式的考察
Table 1 Way of adding disintegrating agents

处方	崩解剂			考察指标	
	PPVP	CMS-Na	L-HPC	崩解时限/s	分散均匀性
1	内加	内加	内加	70	全部崩解并通过二号筛
2	外加	外加	外加	40	全部崩解并通过二号筛
3	外加	内加	外加	20	全部崩解并通过二号筛
4	内加	外加	外加	37	全部崩解并通过二号筛
5	外加	外加	内加	100	全部崩解并通过二号筛
6	内加	外加	内加	180	全部崩解并通过二号筛
7	外加	内加	内加	45	全部崩解并通过二号筛
8	内加	内加	外加	75	全部崩解并通过二号筛

内加, PVPP、L-HPC、硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉外加, 分别以 MCC 和乳糖内加作为填充剂, 考察分散片崩解时限及分散均匀性。结果表明, 填充剂为 MCC 时, 分散片分散性能有所改善, 这主要是因为 MCC 有辅助崩解的作用, 更易于药物的崩解分散。因此, 选用 MCC 作为分散片的填充剂。

2.3.3 黏合剂的确定 按以上处方筛选结果, 分别以 5% PVP K30、5% L-HPC 醇溶液作为黏合剂, 考察分散片崩解时限及分散均匀性。结果表明以 5% L-HPC 醇溶液为黏合剂时, 分散片分散效果较好。因此, 选择 5% L-HPC 醇溶液作为分散片的黏合剂。

2.4 处方优化

均匀设计优化处方: 根据以上单因素考察结果,

可知 3 种崩解剂联用可以改善片剂的分散均匀性, 其中崩解剂的类型、崩解剂的用量以及填充剂的用量等是影响分散均匀性的几个主要指标。拟选择不同崩解剂种类、崩解剂用量及填充剂比例作为考察因素, 每个因素选择 7 个水平, 进行 4 因素 7 水平的均匀设计分析。采用均匀设计法, 根据预试验确定的因素及考察范围为: MCC 用量 (A): 25%~55%, CMS-Na 用量 (B): 4%~10%, PVPP 用量 (C): 2%~8%, L-HPC 用量 (D): 2%~8%。将各因素等分 7 水平, 选择均匀设计表 $U_7(7^4)$ 安排试验, 结果见表 2。

以分散片的崩解时限、分散均匀性为考察指标, 对 7 种处方结果采用了不同的函数模型进行回归处

表2 $U_7(7^4)$ 均匀设计试验方案及结果
Table 2 $U_7(7^4)$ uniform design schemes and results

水 平	因 素				考察指标	
	A	B	C	D	崩解时限/s	分散均匀性
1	1 (25%)	3 (6%)	5 (6%)	7 (8%)	35	全部崩解并通过二号筛
2	2 (30%)	6 (9%)	2 (3%)	6 (7%)	19	全部崩解并通过二号筛
3	3 (35%)	1 (4%)	7 (8%)	5 (6%)	12	全部崩解并通过二号筛
4	4 (40%)	4 (7%)	4 (5%)	4 (5%)	27	全部崩解并通过二号筛
5	5 (45%)	7 (10%)	1 (2%)	3 (4%)	13	全部崩解并通过二号筛
6	6 (50%)	2 (5%)	6 (7%)	2 (3%)	7	全部崩解并通过二号筛
7	7 (55%)	5 (8%)	3 (4%)	1 (2%)	5	全部崩解并通过二号筛

理, 分别得到不同的回归函数。通过对照分析, 只有逐步回归的二次多项式模型是最恰当的回归函数模型。经 DPS 软件处理数据, 得出二次多项式的逐步回归结果 $Y=61.896\ 872+1\ 987.848\ 208\ X_2^2-13\ 162.275\ 96\ X_3^2-12\ 204.187\ 80\ X_4^2-1\ 426.389\ 849\ X_1X_2+23\ 912.111\ 34\ X_3X_4$, 调整后的相关系数 $R_{adj}=0.999\ 9$, $F=7\ 746.010\ 2$, $P=0.008\ 6$, Durbin-Watson 统计量 $d=2.075\ 744\ 14$ 。对于二次多项式逐步回归函数, DPS 软件给出各个因素在各自水平区间内的最优值为: MCC 55%, CMS-Na 8%, PVPP 4%, L-HPC 2%。

2.5 最佳处方验证

按以上优选结果得到 370.0 mg/片处方组成如下: 鱼腥草浸膏粉 100.0 mg、MCC 203.5 mg、CMS-Na 29.6 mg、PVPP 14.8 mg、L-HPC 7.4 mg、滑石粉 11.1 mg、硬脂酸镁 1.8 mg、微粉硅胶 1.8 mg。

按上述最佳处方制得 3 批鱼腥草分散片, 对其崩解时限和分散均匀性进行考察, 发现均能快速崩解且分散均匀。

2.6 鱼腥草素钠的测定

2.6.1 供试品溶液的制备 取自制鱼腥草分散片 10 片, 研碎, 精密称定相当于 1 片量 (含鱼腥草浸膏粉 100 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加流动相超声溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 离心 10 min; 取上清液, 滤过; 取 2 mL 置 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.6.2 阴性对照液的制备 按处方制备缺鱼腥草浸膏粉的阴性对照品, 制备阴性对照液。

2.6.3 色谱条件 色谱柱为 Kromasil- C_{18} 柱 (200 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 流动相为甲醇-水-10%四丁基氢氧化铵 (60:40:0.4), 检测波长 283 nm, 体

积流量 0.5 mL/min, 进样量 20 μ L, 柱温室温。色谱图见图 1。

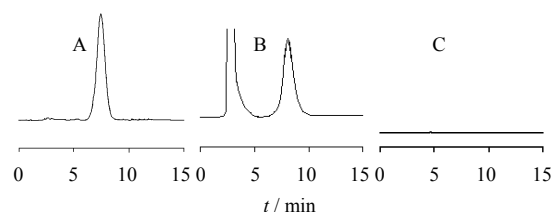


图1 鱼腥草素钠对照品 (A)、鱼腥草分散片 (B) 及阴性对照 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of sodium houttuysfonate reference substance (A), dispersible tablet sample (B), and negative reference substance (C)

2.6.4 线性关系考察 精密称取一定量的鱼腥草素钠对照品, 置 100 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得到质量浓度分别为 5.0、7.5、10.0、12.5、15.0、17.5、20.0 μ g/mL 鱼腥草素钠对照品溶液; 分别进样 20 μ L, 记录峰面积。以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y=80\ 151\ X-26\ 915$, $r=0.999\ 5$, 表明鱼腥草素钠在 5~20 μ g/mL 时峰面积与质量浓度呈良好线性关系。

2.6.5 精密度试验 取供试品溶液 20 μ L, 进样分析, 重复 6 次, 计算鱼腥草素钠峰面积的 RSD 为 0.74%。

2.6.6 稳定性试验 将供试品溶液放置 0、3、6、9、12、24、48 h, 分别进样 20 μ L, 计算鱼腥草素钠峰面积的 RSD 为 0.58%。

2.6.7 重现性试验 制备 6 份供试品溶液, 分别取 20 μ L, 进样分析, 计算鱼腥草素钠质量分数的 RSD 为 0.62%。

2.6.8 加样回收率试验 在供试品溶液中分别加入 1.091, 1.364, 1.637 mg 鱼腥草素钠对照品, 制成相当于样品溶液中另含鱼腥草素钠 80%、100%、120%的溶液, 分别进样 20 μ L 测定, 计算鱼腥草素钠的平均回收率为 100.73%, RSD 为 1.22%。

2.6.9 样品测定 取 3 批样品, 分别制备供试品溶液, 各进样 20 μ L, 每样测定 3 次, 取平均值; 结果分别为 682、683、681 μ g/片。

2.7 槲皮素的测定

2.7.1 供试品溶液的制备 取鱼腥草分散片 10 片, 研碎, 精密称取约 1 片量, 置 100 mL 量瓶中, 用加流动相超声溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 即得。

2.7.2 阴性对照液的制备 按处方制备缺鱼腥草浸膏粉的阴性对照品, 制备阴性对照液。

2.7.3 色谱条件 色谱柱为 Kromasil-C₁₈ 柱 (200 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 流动相为甲醇-2%冰醋酸 (60:40), 检测波长 370 nm, 体积流量 0.7 mL/min, 进样量 20 μ L, 柱温室温。色谱图见图 2。

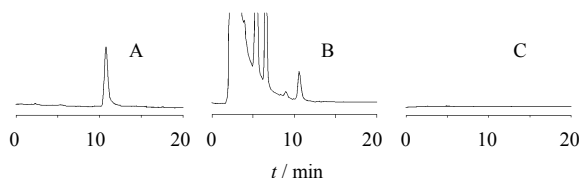


图2 槲皮素对照品(A)、鱼腥草分散片(B)及阴性对照(C)的HPLC色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of quercetin reference substance (A), dispersible tablet sample (B), and negative reference substance (C)

2.7.4 线性关系考察 精密称取一定量的槲皮素对照品, 置 100 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 140 μ g/mL 的母液。分别吸取 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6 mL 母液, 置 10 mL 量瓶中, 稀释至刻度, 摇匀, 得到质量浓度分别为 1.4、2.8、4.2、5.6、7.0、8.4 μ g/mL 对照品溶液, 分别进样 20 μ L, 记录峰面积。以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y=132\,911X+43\,119$, $r=0.999\,9$, 表明槲皮素在 1.4~8.4 μ g/mL 时峰面积与质量浓度呈良好线性关系。

2.7.5 精密度试验 取供试品溶液 20 μ L, 进样分析, 重复 6 次, 计算槲皮素峰面积的 RSD 为 1.67%。

2.7.6 稳定性试验 取供试品溶液放置 0、3、6、9、

12、24、48 h, 分别进样 20 μ L, 计算槲皮素峰面积的 RSD 为 1.52%。

2.7.7 重现性试验 制备 6 份供试品溶液, 分别取 20 μ L, 进样分析, 计算槲皮素质量分数的 RSD 为 0.81%。

2.7.8 加样回收试验 在供试品样品溶液中分别加入 1.476、1.845、2.213 mg 槲皮素对照品, 制成相当于样品溶液中另含槲皮素 80%、100%、120%的溶液, 分别进样 20 μ L 测定, 计算槲皮素的平均回收率为 99.97%, RSD 为 0.25%。

2.7.9 样品测定 取 3 批样品, 分别制备供试品溶液, 各进样 20 μ L, 每样测定 3 次, 取平均值; 结果分别为 18.47、18.45、18.44 μ g/片。

3 讨论

3.1 药物的粒度

药物的粒度是控制分散片质量的关键因素之一, 为加速药物的溶出并使分散片遇水崩解后形成均匀的分散体, 药物在制备成分散片前一般要经微粉化处理^[9]。在制剂工艺中, 对原料药、辅料进行微粉化处理, 这样得到的分散片更细腻、更均匀^[10]。

3.2 崩解剂筛选

不同种类及用量的崩解剂对分散片的分散均匀性影响很大, 本实验选用 3 种崩解剂联合应用, 并对崩解剂内、外加入方式进行考察, 采用所确定的种类及加入方式大大提高了分散片的崩解性能。

3.3 鱼腥草素钠流动相的选择

曾采用 PBS (pH 7.2)-甲醇 (1:4)^[11]和乙腈-四丁基溴化铵 (3:4) 的混合溶液 1 L 中加入 0.4 mL 二乙胺^[12]作为流动相, 但峰形较钝不理想, 最终选用甲醇-水-四丁基氢氧化铵 (60:40:0.4)^[13-14]作为流动相, 色谱图峰形较好, 分离度大于 1.5, 辅料对主峰没有影响。

3.4 槲皮素检测波长的选择

槲皮素紫外扫描图谱显示其在 370 nm 有最大吸收, 在 254 nm 次吸收, 且杂质干扰小。本实验分别检测了 370、254 nm 处鱼腥草分散片中槲皮素的出峰情况, 结果发现 254 nm 处杂质峰的干扰情况与 370 nm 处差别不大。鉴于在 370 nm 处槲皮素的吸光度较大, 因此选定 370 nm 为其检测波长。

3.5 槲皮素流动相体系的确定

测定槲皮素的流动相主要有甲醇-磷酸和甲醇-冰醋酸体系两大类^[15-16], 考虑到磷酸的酸性较强, 对色谱柱的影响较大, 因此选择甲醇-冰醋酸水溶液

体系为流动相。本实验分别试用了1%、2%、3%冰醋酸水溶液的流动相进行HPLC测定。结果显示,1%冰醋酸水溶液的流动相,出峰峰形宽,2%冰醋酸水溶液的流动相峰形良好,3%冰醋酸水溶液的流动相与2%的峰形相似,经比较,选定2%冰醋酸水溶液的流动相,即甲醇-2%冰醋酸水溶液作为流动相。本实验最初选择甲醇-2%冰醋酸水溶液(7:3)作为流动相,结果显示,虽然分离度良好但出峰时间较晚,保留时间为25 min,且峰形较宽;因此调节流动相比比例为甲醇-2%冰醋酸水溶液(6:4),出峰时间提前,保留时间为10 min,分离度良好。故选定检测槲皮素流动相配比为甲醇-2%冰醋酸水溶液(6:4)。

参考文献

- [1] 刘郁,全红梅,刘连新. 中药分散片及工艺研究进展[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(6): 538-540.
- [2] 陈趋源,刘振香. 分散片处方研究与制备工艺[J]. 齐鲁药事, 2007, 26(1): 39-41.
- [3] 黄胜炎. 分散片进展[J]. 中国药学杂志, 1992, 27(4): 226-228.
- [4] 中国药典[S]. 一部. 2010.
- [5] 吴卫. 鱼腥草的研究进展[J]. 中草药, 2001, 32(4): 367-368.
- [6] 王利勤,赵友兴,周露,等. 鱼腥草的化学成分研究[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1788-1790.
- [7] 杨文凡,陈勇,程翼宇. 鱼腥草不同部位挥发油成分研究[J]. 中草药, 2006, 37(8): 1149-1151.
- [8] 叶虹,郑超一,张勇. 分散片的处方设计[J]. 齐鲁药事, 2005, 24(3): 176-177.
- [9] 继成. 分散片的研究开发应用概况[J]. 中国制药信息, 2004, 20(7): 16-19.
- [10] 彭礼明. 分散片处方、工艺特点及其进展[J]. 药品评价, 2005, 2(3): 230-233.
- [11] 孙燕,付桂英. HPLC法测定新鱼腥草素钠注射液的含量[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(10): 992.
- [12] 吴佩颖. HPLC法测定复方四季青片中鱼腥草素的含量[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(11): 56-57.
- [13] 曾高令,李静. 高效液相色谱法测定鱼腥草素钠片的含量[J]. 中国药业, 2007, 16(9): 19-20.
- [14] 田辉,陈卫卫,蔡毅. 高效液相色谱法测定芒果止咳片中鱼腥草素[J]. 中草药, 2006, 37(8): 1179-1180.
- [15] 李晓蒙,徐位良,何新荣. 鱼腥草药材中黄酮苷类成分的HPLC指纹图谱研究[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(2): 140-152.
- [16] 刘思曼,边清泉. RP-HPLC测定鱼腥草中芸香苷和槲皮素含量[J]. 中成药, 2006, 28(7): 1058-1059.