

枫蓼肠胃康分散片制备工艺及其质量控制研究

杨芳¹, 戴德雄², 朱莹², 张瑜²

1. 嵊州市人民医院, 浙江 嵊州 312400

2. 浙江维康药业有限公司, 浙江 丽水 323000

摘要: 目的 制备枫蓼肠胃康分散片并建立其质量控制方法。方法 以崩解时间为指标, 采用单因素考察和正交试验设计优选枫蓼肠胃康分散片的处方; 采用 HPLC 法测定枫蓼肠胃康分散片中芦丁的量及其溶出度。结果 选择 10%交联羧甲基纤维素钠 (cCMC-Na)、10%羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、10%低取代羟丙基纤维素 (LS-HPC) 为崩解剂, 24%微晶纤维素为填充剂, 50%乙醇为黏合剂, 2%微粉硅胶为润滑剂制备分散片工艺较佳; 芦丁进样量在 26.48~370.72 ng 线性关系良好 ($r=0.9998$), 平均加样回收率为 98.1%, RSD 为 0.72%; 不同批次枫蓼肠胃康分散片中芦丁的量及溶出度无明显差异。结论 本优选处方辅料种类及比例适宜, 崩解时间符合要求; 所建立方法操作简便, 稳定可靠, 可用于枫蓼肠胃康分散片的质量控制。**关键词:** 枫蓼肠胃康分散片; 芦丁; 崩解时间; HPLC; 溶出度

中图分类号: R283.6; 286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)12-2424-04

Preparation technology and quality control on Fengliao Changweikang Dispersible Tablets

YANG Fang¹, DAI De-xiong², ZHU Ying², ZHANG Yu²

1. Shengzhou People's Hospital, Shengzhou 312400, China

2. Zhejiang Wecome Pharmaceutical Co., Ltd., Lishui 323000, China

Key words: Fengliao Changweikang Dispersible Tablets; rutin; disintegration time; HPLC; dissolution

枫蓼肠胃康分散片处方来源于部颁标准中枫蓼肠胃康片 (WS3-B-3242-98)^[1], 由牛耳枫、辣蓼 2 味中药组成, 具有理气健胃、除湿化滞的功效, 用于中运不健、气滞湿困而致的急性肠胃炎及其所引起的腹胀、腹痛和腹泻等消化不良症。本实验将枫蓼肠胃康片研制成分散片, 旨在为临床治疗消化系统疾病提供一种便于服用且起效快的新制剂。该制剂主药辣蓼中芦丁为主要活性成分且量高。因此, 本研究优化枫蓼肠胃康分散片的制备工艺, 对枫蓼肠胃康分散片中芦丁的量进行测定并对其溶出度进行研究, 以便控制该制剂质量。

1 仪器与试剂

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), Agilent 1100 液相色谱仪, Agilent 色谱工作站, USC-202 超声波清洗器。

交联羧甲基纤维素钠 (cCMC-Na)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、微粉硅胶、交联聚乙烯吡咯烷酮 (PPVP)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 购自湖州展望药业有限公司; 微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素 (LS-HPC) 购自安徽山河药用辅料有限公司。芦丁 (批号 100080-200707) 由中国食品药品检定研究院提供。乙腈、甲醇为色谱纯, 水为重蒸馏水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

取牛耳枫和辣蓼适量, 第 1 次加 12 倍量水煎煮 1.5 h, 第 2 次加 10 倍量水煎煮 1 h, 合并煎液, 滤过, 滤液减压浓缩至密度为 1.05~1.10 kg/L (60℃) 的清膏, 喷雾干燥, 粉碎, 取药粉加入 cCMC-Na、LS-HPC、CMS-Na 混匀, 用 50%乙醇适量制粒, 干燥, 整粒, 加入微粉硅胶, 混匀, 压制 1 000 片, 即得。

收稿日期: 2012-06-10

作者简介: 杨芳 (1970—), 副主任中药师, 中药房主任, 专业方向为中药学。Tel: 13806765705

网络出版时间: 2012-11-26 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20121126.1806.013.html>

2.2 处方设计及优化

分散片制备的因素除药物本身外,还有崩解剂、填充剂、黏合剂、润滑剂等,主要考察指标为崩解时限、硬度等^[2]。

2.2.1 崩解剂的选择 选择最常用辅料 cCMC-Na、CMS-Na、LS-HPC、PPVP、CMC-Na 作为崩解剂,以崩解时限为指标比较分散片的崩解效果。结果崩

解时间分别为 6、9、11、16、19 min,可见以上 5 种崩解剂中以 cCMC-Na、CMS-Na、LS-HPC 较好。

由于崩解剂联用可以改善片剂的分散均匀性,故按正交试验设计对崩解剂 cCMC-Na (A)、CMS-Na (B)、LS-HPC (C) 的比例进行筛选,按照 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验,正交试验设计及结果见表 1,方差分析见表 2。

表 1 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果

Table 1 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A / %	B / %	C / %	空白	崩解时限 / s	混悬性 (ΔT)	综合评分
1	5 (1)	5 (1)	5 (1)	(1)	218	105.2	323.2
2	5 (1)	10 (2)	10 (2)	(2)	190	25.3	215.3
3	5 (1)	15 (3)	15 (3)	(3)	222	78.8	300.8
4	10 (2)	5 (1)	10 (2)	(3)	158	6.6	164.6
5	10 (2)	10 (2)	15 (3)	(1)	134	8.3	142.3
6	10 (2)	15 (3)	5 (1)	(2)	170	25.4	195.4
7	15 (3)	5 (1)	15 (3)	(2)	176	38.1	214.1
8	15 (3)	10 (2)	5 (1)	(3)	165	41.7	206.7
9	15 (3)	15 (3)	10 (2)	(1)	198	22.3	220.3
K_1	839.3	701.9	725.3	685.8			
K_2	502.3	564.3	600.2	624.8			
K_3	641.1	716.5	657.2	672.1			
R	337.0	152.2	125.1	61.0			

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	平方和	自由度	F 值	显著性
A	19 124.187	2	28.005	$P < 0.05$
B	4 701.307	2	6.884	
C	2 615.180	2	3.830	
D (误差)	682.887	2		

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

评价指标及测定: (1) 崩解时限: 按《中国药典》2010 年版二部, 片剂崩解时限检查法检查。(2) 混悬性: 取不同处方片剂各 1 片, 分别加水 50 mL, 充分搅拌, 立即于波长 700 nm 处测定其透光率 (T), 根据分散片即时服用的特点, 因此将考查时间定为 15 min, 即分别在 0 min 与 15 min 测定其 T , 考查 T 的变化值 ($\Delta T = T_{15} - T_0$), ΔT 值越小, 表明混悬性越稳定。故以 ΔT 值为混悬液稳定性考察指标。

综合评分 = 崩解时限 + 混悬性 (ΔT)

综合评分的直观分析的结果表明, 各因素的影响大小依次为 $A > B > C$; 正交试验结果表明, 因素

A 对试验结果具有显著影响; 最佳工艺组合为 $A_2B_2C_2$, 即崩解剂用量为 10% cCMC-Na、10% CMS-Na、10% LS-HPC。

2.2.2 填充剂的选择 以 10% cCMC-Na、10% CMS-Na、10% LS-HPC 为崩解剂, 加入不同种类相同量 (24%) 的填充剂, 制粒, 压片, 以崩解时间与药片硬度为考察指标, 结果见表 3。可见以微晶纤维素为填充剂, 片剂崩解时间最短, 硬度相对较好, 因此选择 24% 微晶纤维素为填充剂。

2.2.3 黏合剂的选择 分别用水、50% 乙醇、5% PVP 水溶液制粒, 压片, 以分散片的崩解时限、硬度作为考察指标, 筛选合适的黏合剂, 结果见表 4。可知 3 种溶媒中以 50% 乙醇为制粒溶媒较好, 因此

表 3 填充剂的筛选

Table 3 Screening of bulking agents

填充剂	崩解时限 / s	药片硬度 / ($\text{kg} \cdot \text{mm}^{-2}$)
淀粉	178	2.8
甘露醇	146	3.1
微晶纤维素	124	3.5

选择 50%乙醇为黏合剂。

2.2.4 润滑剂选择 将颗粒整粒后, 分别加入 2% 微粉硅胶、2%硬脂酸镁、2%滑石粉, 测定颗粒休止角和压片所得片剂的崩解时限, 结果见表 5。可知微粉硅胶的使用对颗粒流动性改善较好, 且对崩解时限无影响, 故选择 2%微粉硅胶为颗粒润滑剂。

2.3 验证试验

按照最佳处方在相同的工艺条件下制备 3 批样品 (批号 20090901、20090902、20090903), 所得分散片的崩解时间分别为 154、142、163 s, 表明该

表 4 黏合剂的筛选

Table 4 Screening of adhesives

制粒溶媒	崩解时限 /s	药片硬度 / (kg·mm ⁻²)
水	157	3.8
50%乙醇	114	3.7
5% PVP 水溶液	214	5.5

表 5 润滑剂的筛选

Table 5 Screening of lubricants

润滑剂	用量 /%	休止角 / (°)	崩解时限 /s
微粉硅胶	2	31	121
硬脂酸镁	2	36	146
滑石粉	2	37	152

处方配比适宜, 重复性较好。

2.4 芦丁的测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Aichrom Bond-AQC₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-乙腈-水-冰醋酸 (10:15:72.5:2.5), 体积流量为 1.0 mL/min, 柱温为 30 °C, 进样量为 10 μL, 检测波长为 360 nm。

2.4.2 溶液的制备^[3]

(1) 对照品溶液: 精密称取芦丁对照品适量, 加甲醇配成 20 μg/mL 的对照品溶液。

(2) 供试品溶液: 取装量差异下的枫蓼肠胃康分散片 10 片, 精密称定, 研细, 取约 2.0 g, 精密称定, 精密加入 80%甲醇 50 mL, 称定质量, 置水浴上回流提取 1.5 h, 取出, 放冷, 再称定质量, 用 80%甲醇补足减失质量, 摇匀, 滤过, 取滤液作为供试品溶液。

(3) 阴性对照溶液: 按工艺制备缺枫蓼药材的分散片, 按照供试品溶液的制备方法制成阴性对照溶液。

2.4.3 系统适应性试验 取对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液在上述色谱条件下进样 10 μL, 得 HPLC 图谱, 结果见图 1。可知基线平稳, 辅料、杂质对芦丁的测定无干扰。

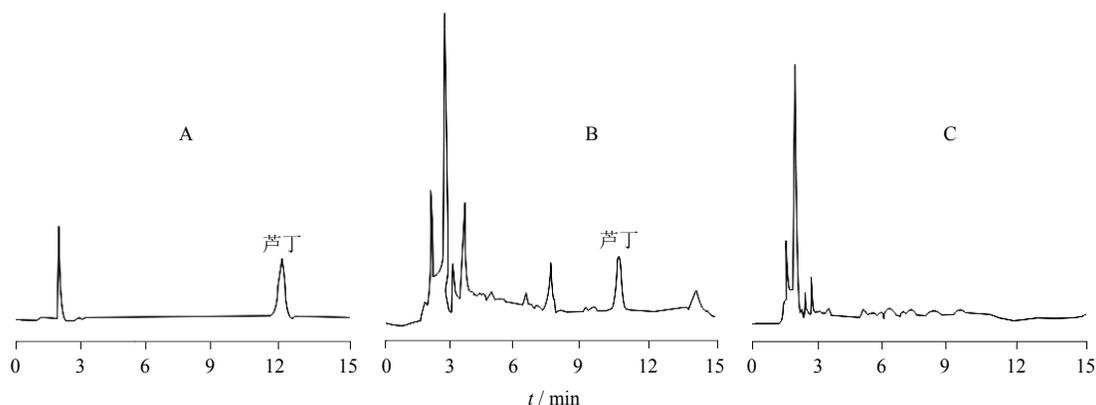


图 1 芦丁对照品 (A)、枫蓼肠胃康样品 (B)、阴性样品 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of rutin reference substance (A), Fengliao Changweikang Dispersible Tablets (B), and negative sample (C)

2.4.4 线性关系考察 精密称取芦丁对照品适量, 加甲醇制成芦丁 26.48 μg/mL 的溶液, 摇匀, 作为对照品溶液, 分别精密吸取对照品溶液 1、3、5、7、10、14 μL, 按色谱条件进行分析, 测定峰面积, 回归方程及相关系数: $Y=9.578 \times 10^5 X+103.35$, $r=0.9998$ (X 为芦丁进样量, Y 为峰面积), 表明芦丁

进样量在 26.48~370.72 ng 与峰面积呈良好的线性关系。

2.4.5 精密度试验 精密吸取对照品溶液 (20.1 μg/mL) 5 μL, 注入液相色谱仪, 按上述色谱条件进行测定, 测定 6 次, 计算峰面积的 RSD 为 0.71%。

2.4.6 重复性试验 取同一批样品 (批号

20090901) 2.0 g, 分别取样 6 次, 按上述色谱条件进行测定, 结果表明, 样品中芦丁质量分数的 RSD 为 1.68%。

2.4.7 稳定性试验 取同一供试品溶液, 分别于制备后 0、4、8、12、16 h 进样, 按上述色谱条件测定, 测得 RSD 为 0.72%。表明供试品溶液在 16 h 内稳定。

2.4.8 回收率试验 精密称取样品 (批号为 20090901, 芦丁为 0.42 mg/g) 适量, 共 6 份, 分别精密加入芦丁对照品溶液 3 个不同水平, 按“供试品溶液的制备”方法处理并测定, 得平均回收率为 98.1%, RSD 为 0.72%。

2.4.9 样品测定 取 3 批样品 (批号同“2.3”项), 按“供试品溶液的制备”方法制备供试品溶液, 按上述色谱条件测定, 以外标法计算样品中芦丁的量, 结果分别为 0.21、0.18、0.20 mg/粒。

2.5 芦丁溶出度的测定

按照《中国药典》二部附录 XC^[4]溶出度测定项下第三法, 转速 100 r/min。以脱气的水 250 mL 为溶出介质, 加热使介质温度保持在 (37±0.5) °C。以 6 片为单位, 精密称量两份, 分别在 0、3、5、8、15、20、30 min 时取样 2 mL, 经微孔滤膜 (0.45 μm) 滤过后, 精密吸取滤液 20 μL, 注入高效液相色谱仪, 按上述色谱条件测定峰面积, 计算平均累积溶出率。结果表明, 芦丁累积溶出率在 30 min 后均大于 95%, 故选择在 30 min 时测定溶出度即可。取本品 3 批 (批号同“2.3”项), 分别以 6 片为单位, 精密称量, 按上述方法测定样品溶出度, 结果分别为 96.4%、96.8%、97.1%。表明不同批次样品的溶出度之间无明显差异, 溶出曲线见图 2。

3 讨论

本实验曾选用甲醇-0.4%磷酸溶液 (35:65) 为流动相, 以 Aichrom Reliasil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 为分析柱, 体积流量 1.0 mL/min, 柱

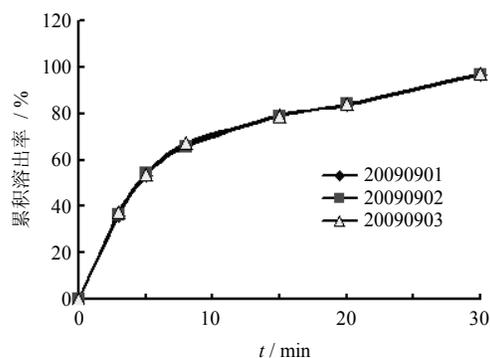


图 2 3 批样品溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of three batches of samples

温 30 °C, 进行研究, 结果因芦丁峰未能完全分离; 后选用甲醇-乙腈-水-冰醋酸 (10:15:72.5:2.5) 为流动相, 芦丁峰已达基线分离, 峰形对称; 阴性对照样品均无干扰。实验最终选用甲醇-乙腈-水-冰醋酸 (10:15:72.5:2.5) 为流动相, 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 30 °C。

分散片的特征是遇水可迅速崩解形成均匀的混悬液, 综合了片剂和液体制剂的优点, 但崩解并不等于溶出, 所以对枫蓼肠胃康分散片的溶出度进行了研究, 并将其加入质量控制中, 从而更好地控制其溶出情况。本实验参照《中国药典》2010 年版方法, 选择芦丁为指标成分, 以 6 片为单位, 以脱气的水 250 mL 为介质, 转速 100 r/min, 经 30 min 时溶出度已达到 95% 以上, 能较全面反映有效成分的溶出情况, 而且该方法简便准确, 适用于枫蓼肠胃康分散片的质量控制。

参考文献

- [1] 枫蓼肠胃康片中药部颁标准 [S]. 1991.
- [2] 刘志强, 安军永. 厄贝沙坦分散片的制备工艺研究 [J]. 安徽医药, 2010, 14(11): 1266-1267.
- [3] 罗杰, 王德勤, 陈松光, 等. 枫蓼肠胃康片质量标准研究 [J]. 中国药学杂志, 2003, 38(11): 886.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2010.