

补肾益脑分散片的制备及其质量控制研究

叶端炉¹, 刘根才², 孔晓霞²

1. 庆元县人民医院, 浙江 庆元 323800

2. 浙江维康药业有限公司, 浙江 丽水 323000

摘要: **目的** 优选补肾益脑分散片的处方, 建立补肾益脑分散片质量控制方法。**方法** 以崩解时间为指标, 采用单因素试验优选补肾益脑分散片的处方; 采用 HPLC 法测定补肾益脑分散片中补骨脂素、异补骨脂素的总量; 测定其溶出度并与其他 2 种制剂进行比较。**结果** 选择交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)为崩解剂, 微晶纤维素(MCC)为填充剂, 辅料(PVPP-MCC)比例为 1:2.7, 80%乙醇为黏合剂制备分散片工艺较好; 补骨脂素在 4.2~52.5 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 8$), 异补骨脂素在 4.6~57.5 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 8$) 与峰面积呈良好的线性关系。补骨脂素平均加样回收率为 98.89%, RSD 为 0.53%; 异补骨脂素平均加样回收率为 100.65%, RSD 为 0.93%。不同批次补肾益脑分散片中补骨脂素、异补骨脂素的总量及溶出度无明显差异; 与其他制剂比较, 补肾益脑分散片体外溶出速率较快, 且能达到最大溶出率。**结论** 本法研制的补肾益脑分散片处方合理、工艺可行; 所建立方法操作简便、稳定可靠, 可用于补肾益脑分散片的质量控制。

关键词: 补肾益脑分散片; 崩解时间; 补骨脂素; 异补骨脂素; HPLC; 溶出度

中图分类号: R284.2; R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)12-1599-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.12.015

Preparation and quality control of Bushen Yinao Dispersible Tablets

YE Duan-lu¹, LIU Gen-cai², KONG Xiao-xia²

1. Qingyuan People's Hospital, Qingyuan 323800, China

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

Abstract: Objective To optimize the preparation technology of Bushen Yinao Dispersible Tablets (BYDT) and establish a method for the quality control of BYDT. **Methods** The prescription of BYDT was optimized by single factor test with the disintegrating time as index. The contents of psoralen and isopsoralen were determined by HPLC. The dissolution of BYDT was determined and compared with other two preparations. **Results** PVPP was optimized as the disintegrants, MCC was optimized as the stuffing bulking agents, the proportion of PVPP and MCC was 1:2.7, and 80% ethanol was optimized as adhesives. The concentration of psoralen and isopsoralen showed a good linear relationship at the range of 4.2–52.5 and 4.6–57.5 $\mu\text{g/mL}$ ($r = 0.999\ 8$), respectively. The average recoveries of psoralen and isopsoralen were 98.89% with RSD of 0.53%; and 100.65% with RSD of 0.93%, respectively. The total content and dissolution of psoralen and isopsoralen had no significant differences among different batches. BYDT had the higher dissolution speed and could reach the highest dissolution rate *in vitro* compared with the other preparations. **Conclusion** This prescription of BYDT is reasonable and effective. The method is simple and accurate and could be used for the quality control of BYDT.

Key words: Bushen Yinao Dispersible Tablets; disintegrating time; psoralen; isopsoralen; HPLC; dissolution

补肾益脑分散片处方来源于《中国药典》2010年版一部收录的补肾益脑片研制而成^[1]。由鹿茸、红参、茯苓、山药、熟地黄、当归、川芎、补骨脂、牛膝、枸杞子、玄参、麦冬、五味子、酸枣仁、远志、朱砂 16 味中药组成, 具有补肾益气、养血生精的

功效。临床上用于气血两虚、肾虚精亏、心悸气短、失眠健忘、遗精盗汗、腰腿酸软、耳鸣耳聋^[2]。与普通片剂比较, 分散片具有分散状态佳, 崩解时间短, 药物溶出迅速, 吸收快, 不良反应少, 服用方便等特点。本实验旨在为临床提供一种便于服用且

收稿日期: 2013-03-06

作者简介: 叶端炉(1973—), 副主任中药师, 药剂科副主任, 主要研究方向为中医药临床应用。Tel: 13666570177

网络出版时间: 2013-04-22 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130422.0937.016.html>

起效快的新制剂, 结合分散片剂型特点, 开展方法学研究, 并对溶出度进行考察, 用于补肾益脑分散片的质量控制。

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); Agilent 1100 液相色谱仪; 浙江大学 N2000 色谱工作站; 智能溶出仪 RCZ—8A (天津大学精密仪器厂); Sartorius BP211D 电子天平 (德国赛多利斯); USC—502 超声波清洗器 (上海波龙电子设备有限公司)。

交联羧甲基纤维素钠 (CCMC-Na)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVPP)、淀粉、预胶化淀粉购自湖州展望药业有限公司; 微晶纤维素 (MCC)、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; 甘露醇购自青岛明月海藻集团有限公司; 碳酸钙购自上海碳酸钙厂。对照品异补骨脂素 (批号 110738-200309)、补骨脂素 (批号 110739-200309) 均由中国药品生物制品检定所提供; 补肾益脑分散片 (批号 20091101、20091102、20091103) 由浙江维康药业有限公司提供; 补肾益脑片 (批号 090304)、补肾益脑胶囊 (批号 090511) 均由牡丹江灵泰药业股份有限公司提供。甲醇为色谱纯, 水为重蒸馏水 (自制), 其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

本制剂是在补肾益脑片基础上进行的剂型改革, 并且保持原提取工艺无质的改变, 处方量与原补肾益脑片处方量相同, 即取鹿茸 (去毛) 6 g、红参 39 g、茯苓 38 g、山药 (炒) 38 g、熟地黄 81 g、当归 38 g、川芎 29 g、补骨脂 (盐制) 29 g、牛膝 29 g、枸杞子 30 g、玄参 29 g、麦冬 38 g、五味子 29 g、酸枣仁 (炒) 38 g、远志 (蜜制) 38 g、朱砂 10 g。朱砂水飞成极细粉, 鹿茸、红参、茯苓、山药、川芎、补骨脂、枸杞子、熟地黄 8 味粉碎成细粉, 过筛, 混匀, 与上述细粉配研, 混匀; 其余五味子等 8 味, 加 8 倍量的水煎煮 3 次, 第 1 次浸泡 30 min, 煎煮 3 h, 第 2、3 次各 2 h, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩至相对密度为 1.25 (80 °C) 的清膏, 与上述药粉混匀, 减压干燥, 粉碎, 过筛, 加入 MCC、PVPP 混匀, 用 80%乙醇适量制软材, 过 20 目筛制粒, 60~65 °C 干燥, 18 目筛整粒, 制成 1 000 片, 即得。

2.2 处方设计及优化^[3]

2.2.1 崩解剂的选择 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混悬液, 选择能快速崩解的适宜辅料并能控制药物辅料的粒度大小是保证分散片质量的关键。分散片的成型关键是选择优良的崩解剂, 常用的崩解剂有 CCMC-Na、CMS-Na、LS-HPC、PVPP。在本处方药粉比例恒定的情况下, 将药粉直接加入以上不同种类相同量 (14%) 的崩解剂, 以崩解时限为考察指标比较崩解效果。结果崩解时间分别为 10、16、14、4 min, 可见以上 4 种崩解剂中以 PVPP 较好。

2.2.2 填充剂的选择 选择一定辅料作填充剂以降低浸膏粉的吸湿性, 便于制粒及降低崩解剂的用量。以 PVPP 作为崩解剂, 按浸膏粉-辅料 (1:0.75) 加入不同种类相同量的填充剂, 制粒, 压片, 以崩解时间与硬度为考察指标, 结果见表 1。可见以 MCC 为填充剂, 片剂崩解时间最短, 硬度相对较好, 因此选择 MCC 为填充剂。

表 1 填充剂的选择

Table 1 Screening of stuffing bulking agents

填充剂	崩解时限 / s	药片硬度 / (kg·mm ⁻²)
淀粉	881	3.2
甘露醇	563	3.1
MCC	94	3.7
碳酸钙	628	5.1
预胶化淀粉	349	3.7

2.2.3 辅料比例的选择 辅料 (PVPP-MCC) 的比例对崩解时间影响很大, 以不同比例加入药粉后, 制粒, 压片, 测定崩解时间与药片硬度, 结果见表 2。可见以 PVPP-MCC 的比例为 1:2.7 时最好。

表 2 辅料比例的选择

Table 2 Screening of adjuvant proportion

PVPP-MCC	崩解时间 / s	药片硬度 / (kg·mm ⁻²)
1:1	949	3.4
1:2	231	3.2
1:2.7	95	3.1

2.2.4 黏合剂的选择 分别用水、80%乙醇、2%淀粉浆制粒, 压片, 以测定崩解时间、药片硬度作为考察指标, 结果见表 3。可知 3 种溶媒中以 80%乙醇为制粒溶媒较好。因此, 选择 80%乙醇为黏合剂。

2.2.5 制粒方法的选择 不同的制粒方法对片剂的

崩解时间影响很大,故对崩解剂外加、内加、内外加制粒进行了考察,结果见表4。可知不同制粒方法崩解时间:外加法<内外加法<内加法,以外加法最优;从片剂色泽性状观察,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,导致片剂上下表面色泽不一致,而内加法外观色泽较好,崩解时间符合要求。综上考虑,决定采用内加法制粒。

表3 黏合剂的选择

Table 3 Screening of adhesives

制粒溶媒	崩解时间 / s	药片硬度 / (kg·mm ⁻²)
水	1 845	3.3
80%乙醇	79	3.4
2%淀粉浆	1 364	3.2

表4 制粒方法考察

Table 4 Investigation on granulating method

制粒方法	崩解时间 / s	外观色泽
外加	82	差
内加	105	好
内外加	94	较差

2.3 验证试验

根据以上试验结果确定成型工艺为浸膏粉中加入 PVPP、MCC (浸膏粉-PVPP-MCC 3.3:1:2.7),用 80%乙醇适量制软材,制粒(20目筛),60~65℃干燥,整粒(18目筛),压片,即得。按照最佳处方在相同的工艺条件下制备3批样品(批号分别为20091101、20091102、20091103),所得分散片的崩解时间分别为71、84、75s,表明该处

方配比适宜,重复性较好。

2.4 补骨脂素和异补骨脂素的测定^[4-5]

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(45:55),体积流量 1.0 mL/min,柱温 30℃,进样量 10 μL,检测波长 245 nm。

2.4.2 溶液的制备

(1)混合对照品溶液的制备:精密称取补骨脂素对照品 10.5 mg 和异补骨脂素对照品 11.5 mg,置 50 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,即得混合对照品溶液(含补骨脂素 0.21 mg/mL、异补骨脂素 0.23 mg/mL)。

(2)供试品溶液的制备:取本品 10 片,精密称定,研细,取约 4.0 g,置具塞锥形瓶中,精密加甲醇 50 mL,称定质量,超声处理(功率 250 W,频率 25 kHz) 30 min,放冷,再称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

(3)阴性对照溶液的制备:按最佳处方工艺制备缺补骨脂阴性样品。取缺补骨脂阴性样品 4.0 g,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 分别精密吸取混合对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液各 10 μL,注入液相色谱仪,测定,得 HPLC 图谱,结果见图 1。可知基线平稳,辅料、杂质对补骨脂素和异补骨脂素的测定无干扰。

2.4.4 线性关系考察 精密吸取混合对照品溶液 0.2、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mL 置 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,分别进样 10 μL,按“2.4.1”项色谱条件进行分析,测定峰面积。以峰面积积分值(Y)对对照品质量浓度(X)进行线性回归,得回

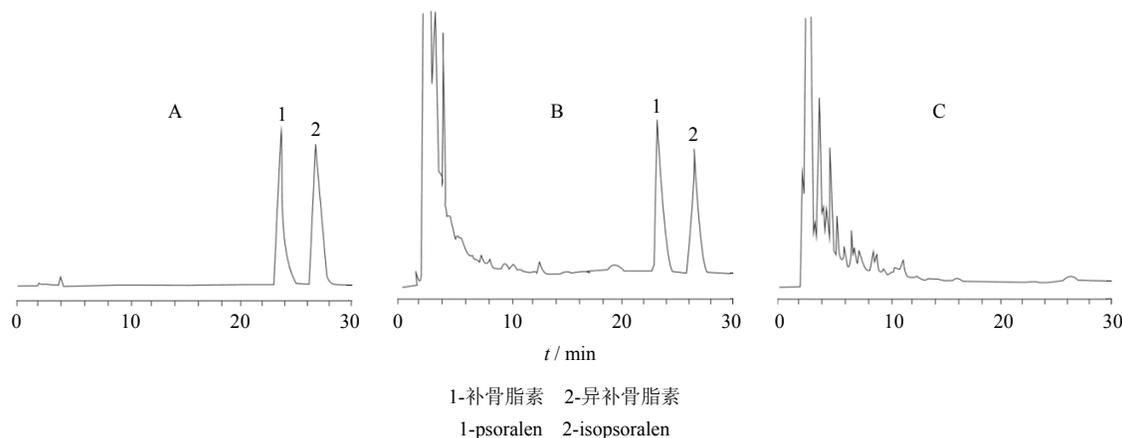


图1 混合对照品(A)、补肾益脑分散片样品(B)、阴性样品(C)的HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substances (A), BYDT sample (B), and negative sample (C)

归方程: 补骨脂素 $Y=37.6X-8.5944$, $r=0.9998$; 异补骨脂素 $Y=35.307X-9.1153$, $r=0.9998$; 结果表明补骨脂素在 $4.2\sim 52.5\ \mu\text{g/mL}$, 异补骨脂素在 $4.6\sim 57.5\ \mu\text{g/mL}$ 与峰面积呈良好的线性关系。

2.4.5 精密度试验 取同一供试品溶液(批号 20091101)连续进样 6 次,按“2.4.1”项色谱条件进行分析,测得补骨脂素峰面积的 RSD 为 0.81%,异补骨脂素峰面积的 RSD 为 0.75%。

2.4.6 稳定性试验 取同一供试品溶液(批号 20091101),分别于 0、2、4、8、12 h 进样测定,按“2.4.1”项色谱条件进行分析,测得补骨脂素峰面积的 RSD 为 0.61%,异补骨脂素峰面积的 RSD 为 0.54%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.4.7 重复性试验 精密称取同批号样品(批号 20091101)5 份,分别制备供试品溶液,按“2.4.1”项色谱条件进行分析,测得补骨脂素质量分数的 RSD 为 1.26%,异补骨脂素质量分数的 RSD 为 1.67%,表明重复性良好。

2.4.8 加样回收率试验 精密称取已测定的样品(批号 20091101,含补骨脂素为 $266.5\ \mu\text{g/g}$ 、异补骨脂素为 $289.6\ \mu\text{g/g}$)5 份,分别精密加入对照品溶液 1 mL(含补骨脂素 $1.15\ \text{mg/mL}$,异补骨脂素 $1.25\ \text{mg/mL}$),按“2.4.1”项色谱条件进行分析,测得补骨脂素平均回收率为 98.89%,RSD 为 0.53%;异补骨脂素平均回收率为 100.65%,RSD 为 0.93%。

2.4.9 样品测定 取 3 批样品(批号 20091101、20091102、20091103),按“供试品溶液的制备”方法制备供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件测定,结果补骨脂素、异补骨脂素总量分别为 0.33、0.34、0.35 mg/粒。

2.5 溶出度的测定

2.5.1 溶出曲线制备 按照《中国药典》2010 年版二部附录 XC^[6]溶出度测定项下第三法,转速 100 r/min。以脱气的盐酸溶液(1→1000)100 mL 为溶出介质,加温使介质温度保持在 $(37\pm 0.5)\ ^\circ\text{C}$ 。以 6 片为单位,精密称量 2 份,分别在 1、3、5、10、15、20 min 时取样 2 mL,经 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过后,精密吸取滤液 $20\ \mu\text{L}$,注入高效液相色谱仪,按上述色谱条件测定峰面积,计算补骨脂素和异补骨脂素的平均累积溶出率。结果表明,补肾益脑分散片补骨脂素和异补骨脂素的累积溶出率在 10 min 后均接近 90%,15 min 后基本达到 95%以上。故选择在 15 min 时测定溶出度即可。取本品 3 批(批号

同“2.4.9”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 95.0%、94.8%、95.7%。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。

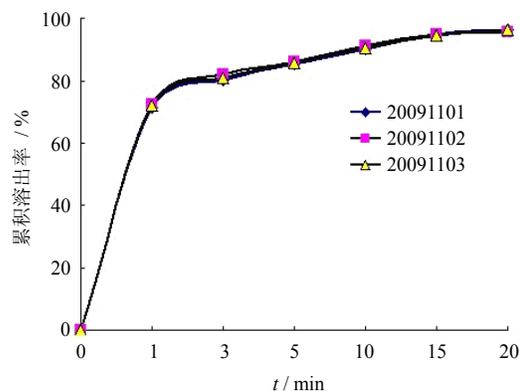


图 2 3 批样品溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of three batches of samples

2.5.2 与市售补肾益脑片、补肾益脑胶囊溶出度比较 取补肾益脑分散片、补肾益脑胶囊和补肾益脑片,按“2.5.1”项方法制备溶出曲线。结果表明,补肾益脑分散片补骨脂素和异补骨脂素的溶出速率远远快于补肾益脑胶囊、补肾益脑片,在 15 min 后,补骨脂素和异补骨脂素的累积溶出率已达到 95%以上。补肾益脑胶囊和补肾益脑片在 60 min 后,补骨脂素和异补骨脂素的溶出速率达到 70%,结果见图 3。

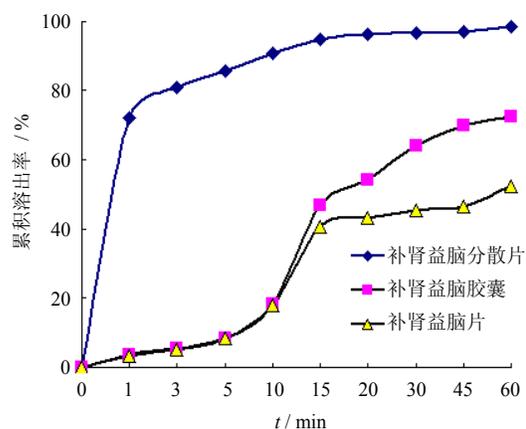


图 3 3 种制剂中补骨脂素、异补骨脂素的溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of psoralen and isopsoralen in three kinds of preparations

3 讨论

本实验根据处方分析以及参考补肾益脑片质量标准,同时增加某些工艺参数的筛选,结合目前的实际生产情况,对具体工艺条件进行优选研究。

本方药味组成较复杂,为控制产品质量,保证临床疗效,在原片剂质量标准基础上,采用HPLC法对方中补骨脂中补骨脂素和异补骨脂素的总量进行测定,开展方法学研究。实验结果表明,该法操作简便、快速、重现性好,可用于补肾益脑分散片的质量控制。

分散片能否迅速显效的决定因素是其有效成分的溶出和吸收的速率,所以对补肾益脑分散片的溶出度进行研究,更好地控制其溶出情况。本实验参照《中国药典》2010年版方法,选择补骨脂素和异补骨脂素总量为指标成分,以6片为单位,以脱气的盐酸溶液(1→1 000)100 mL为溶出介质,转速100 r/min,经15 min时累积溶出率已达到95%以上,能较全面反映有效成分的溶出情况。从溶出曲线可见,补肾益脑分散片溶出速率较补肾益脑片及补肾益脑胶囊快,且能达到的最大累积溶出率也

高出很多。说明补肾益脑分散片在体内起效迅速,生物利用度高,临床疗效更加突出。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 李学松, 范兴东, 袁主邦, 等. 补肾益脑胶囊中补骨脂素和异补骨脂素的含量测定 [J]. 中成药, 2006, 28(6): 810-812.
- [3] 张娜, 胡丽娟, 徐红欣, 等. 中药分散片制备工艺的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(11): 930-932.
- [4] 黄庆德, 杨荣平, 杨明, 等. HPLC法测定克癯胶囊中补骨脂素、异补骨脂素的含量 [J]. 海峡药学, 2002, 14(6): 43-45.
- [5] 穆金波, 冯红, 曹希正, 等. 补肾益脑胶囊中补骨脂素的含量测定 [J]. 中国药业, 2010, 19(16): 33.
- [6] 中国药典 [S]. 二部. 2010.