

北豆根总碱分散片的处方优化和稳定性实验

朱孝芹¹, 卜春红¹, 韩铁刚², 刘翠哲^{3*}, 李俊玫¹

(1. 承德医学院附属医院, 河北 承德 067000; 2. 盖州中西医结合医院, 辽宁 盖州 115200;
3. 承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000)

[摘要] 目的: 确定北豆根总碱分散片的处方并考察其稳定性。方法: 采用单因素考察和正交实验法, 确定北豆根总碱分散片的处方; 同时制备 3 批样品, 进行质量考察和稳定性实验。结果: 优化后的处方可以满足《中国药典》对分散片体外溶出结果的要求。结论: 该分散片制剂制备工艺简单易行, 适合工业化生产。

[关键词] 北豆根总碱; 分散片; 稳定性

[中图分类号] R282. 7; R284. 2 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010) 08-0011-04

Dispersible Tablets Formulation Optimization and Stability Test of
Total Alkaloid of Menispermum Dauricum(TAMD)

ZHU Xiao-qin¹, BU Chun-hong¹, HAN Tie-gang², LIU Cui-zhe^{3*}, LI Jun-mei¹

(1. Afiliated Hospital of ChengDe Medical College, Chengde 067000 , China;
2. GaiZhou Chinese and Western Integrative Medicine Hospital, Gaizhou 115200, China;
3. Institute of Materia Medica, ChengDe Medical College, Chengde 067000 , China)

[Abstract] **Objective:** To determine the dispersible tablets formulation and investigate its stability. **Method:** We determine the dispersible tablets formulation by one-factor investigation and orthogonal experimentmethod, at the same time, we prepare the batch sample, then go on quality investigationand stability test. **Result:** The formulation can satisfy the needs of dissolution rate of the dispersible tablets *in vitro* in ChP. **Conclution:** The preparation technology the dispersible tablets is simple and easy progress, and can be used in industrialized production.

[Key words] total alkaloid of menispermum dauricum; dispersible tablets; stability

目前市场上北豆根制剂主要是片剂和胶囊剂, 这两种剂型均以北豆根粗提物为原料, 总碱含量低, 仅为 20% ~30%, 服用后不易分散和溶出, 生物利用度低^[1]。分散片系指遇水迅速崩解形成均匀黏性混悬液的一种片剂, 具有服用方便、吸收快, 生物利用度高和不良反应小等特性^[2]。近年来, 分散片已广泛应用于西药, 但上市的中药分散片很少, 主要原

因是中药出膏率大, 吸水性强, 成分复杂, 而分散片对原料的要求较高, 限制了中药品种的生产。本实验应用自制的含量为 92. 7% 北豆根总碱为原料制备分散片, 采用单因素考察和正交实验法, 确定了各种辅料及其用量, 通过 3 批样品的制备、质量考察和稳定性实验, 证明北豆根总碱分散片质量稳定、崩解快, 溶出度高, 工艺可行。

1 材料

北豆根总碱(自制, 质量分数 92. 7%); 北豆根总碱分散片(自制, 规格 60mg);
北豆根胶囊(承德中药集团, 批号 20030705); 微晶纤维素、CMS-Na、微粉硅胶、可压性淀粉、PVP、L-HPC、乳糖、糊精、玉米淀粉、滑石粉均为药典标准。

HG-400 型电热恒温干燥箱(北京市医疗器械厂); ZDY-8 重型单冲压片机(上海远东制药机械总

[收稿日期] 20100208(005)
[基金项目] 河北省卫生厅重大攻关项目 (04006)
[作者简介] 朱孝芹, 副主任药师, 临床药学, Tel: 15633142669; E-mail: cdzhuxiaoqin @ yahoo. com. cn
[通讯作者] 刘翠哲, 教授, 博士, 中药制剂现代化, Tel: (0314) 2290359, E-mail: liucuizhexy@ sohu. com

厂); FW-80 型高速万能试样粉碎机(黄骅科学仪器厂); ZRS-4 型智能溶出实验仪(天津大学无线电厂); ZB5-6B 型智能崩解实验仪(天津大学无线电厂); CJY-300B 型片剂脆碎度测试仪(上海黄海药检仪器厂); SH10A 型水份快速测定仪(上海精远天平厂); X-500 型超声清洗机(昆山市超声仪器有限公司); AG-254 型电子分析天平(瑞士 Mettler-Toledo); HP-8453 紫外-可见分光光度计(美国惠普公司); JASCO 高效液相色谱仪(日本分光公司)。

2 方法与结果

2.1 分散片的制备工艺 根据市场上北豆根制剂中处方量及得到的总碱含量, 确定每片含总碱 60 mg, 通过预实验确定药物占片重 30%, 辅料为 70% 的处方比例, 将总碱粉碎后过筛, 按照处方比例加入辅料混合均匀, 加入黏合剂制备颗粒, 加入润滑剂, 压制成分散片。

2.2 分散片的处方优化^[3-4]

2.2.1 稀释剂的选择 采用单因素水平法, 固定崩解剂为羧甲基淀粉钠(CMS-Na), 润滑剂为微粉硅胶, 黏合剂为 20% 可压性淀粉冷浆, 选择微晶纤维素、乳糖、糊精、玉米淀粉为稀释剂压片, 见表 1。

Tab. 1 Preparation of RM Dispersible tablets in different excipient %				
Batch No.	1	2	3	4
主药	30	30	30	30
微晶纤维素	51	—	—	—
乳糖	—	51	—	—
糊精	—	—	51	—
玉米淀粉	—	—	—	51
CMS-Na	15	15	15	15
微粉硅胶	2	2	2	2
20% 可压性淀粉	2	2	2	2

处方 1 的片剂崩解时间为 1 min, 且外观光滑, 颜色均一, 相同压力下片剂硬度为 5.1 kg, 颗粒的流动性可满足压片要求。其他的片剂崩解时间均超过 15 min, 故稀释剂选择微晶纤维素

2.2.2 崩解剂的选择 固定稀释剂为微晶纤维素, 润滑剂为微粉硅胶, 黏合剂为 20% 可压性淀粉, 选择分散片常用的崩解剂羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、低取代羟丙基甲基纤维素(L-HPC) 压片, 处方见表 2。

Tab. 2 Preparation of RM Dispersible tablets in different disintegrants %				
Batch No.	1	2	3	4
主药	30	30	30	30
微晶纤维素	51	51	51	51
CMS-Na	15	—	—	7.5
交联 PVP	—	15	—	—
L-HPC	—	—	15	7.5
微粉硅胶	2	2	2	2
20% 可压性淀粉	2	2	2	2

处方 1 崩解时间为 1.2 min, 且外观光滑, 颜色均一, 流动性好, 相同压力下片剂硬度为 4.0 kg; 处方 2 不崩解, 15 min 后变形为一黏性团块; 处方 3 的流动性不好, 片重不稳定; 处方 4 黏冲现象严重, 故崩解剂选择 CMS-Na。

2.2.3 润滑剂的选择 固定稀释剂为微晶纤维素, 崩解剂为 CMS-Na, 黏合剂为 20% 可压性淀粉, 考察硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇 6 000、微粉硅胶的作用, 处方见表 3。

Tab. 3 Preparation of RM Dispersible tablets in different lubricants %				
Batch No.	1	2	3	4
主药	30	30	30	30
微晶纤维素	51	51	51	51
CMS-Na	15	15	15	15
硬脂酸镁	2	—	—	—
聚乙二醇 6 000	—	2	—	—
滑石粉	—	—	2	—
微粉硅胶	—	—	—	2
20% 可压性淀粉	2	2	2	2

润滑剂主要是使颗粒具有良好的流动性, 对崩解的影响不大, 因此, 以流动性和外观作为考察润滑剂的指标, 实验证明, 处方 4 的外观和流动性最好, 故选择微粉硅胶为崩解剂。

2.2.4 黏合剂的选择 固定稀释剂为微晶纤维素, 崩解剂为 CMS-Na, 润滑剂为微粉硅胶, 选用 10% 淀粉浆、3% 羟丙基甲基纤维素水溶液、20% 可压性淀粉冷浆为黏合剂, 制粒, 压片。处方见表 4。

处方 1 崩解时间为 0.67 min, 处方 2 崩解时间为 5.5 min, 处方 3 崩解时间为 4.0 min, 只有处方 1 符合 3 min 内崩解要求, 故选择 20% 可压性淀粉为黏合剂。

Tab. 4 Preparation of RM Dispersible tablets			
in different adhesive			/%
Batch No	1	2	3
主药	30	30	30
微晶纤维素	51	51	51
CMS-Na	15	15	15
20% 可压性淀粉	适量	-	-
10% 淀粉浆	-	适量	-
3% L-HPC	-	-	适量
微粉硅胶	2	2	2

2.2.5 正交实验设计 根据上述实验选择了各种辅料,为了能更全面系统考察各种辅料用量,固定药料比为 30%,采用正交实验设计,因素和水平见表 5,按 $L_9(3^4)$ 安排实验,以片剂崩解时限(T)、所形成混悬液的均匀度为指标,进行综合考察,设置崩解时限与均匀度的权重比为 2 :1。崩解时限以 5- T 为得分,再乘以 2,分散均匀度以分散液能否通过 20 目、24 目、26 目、30 目筛网得分分别为 0,3,4,5 分,综合评分为二者之合。再进行直观分析得出最佳处方,正交设计表及结果见表 6。

Tab. 5 Factors and Levels					mg
水平	A 微晶纤维素	B CMS-Na	C 微粉硅胶	D 可压性淀粉	
1	80	10	1	1.5	
2	100	20	2	3	
3	120	30	4	4.5	

综上,确定最佳处方为 $A_2B_3C_3D_2$ 。用此处方,北豆根总碱量占处方总量的 30%,压片实验、崩解度和分散液的均匀度符合要求,确定为最终处方。

2.3 压力对片剂崩解的影响 采用上述选定的分散片的处方,压片时,调节单冲压片机的上冲压力,依次采用高、中、低 3 个档次的压力压片,然后测定崩解度和硬度,结果见表 7。

采用较高压力时,崩解时间相应延长,虽然也符合药典的规定,但片剂的表面有色斑出现,外观明显不如中低压力。片剂硬度为 6.0 kg 时能满足贮存和运输的要求。故压片时片剂硬度为(6.0 ±1) kg。

2.4 北豆根总碱分散片的处方 北豆根提取物 65 g(相当于总碱 60 g),微晶纤维素 97 g, CMS-Na30 g,微粉硅胶 4 g,可压性淀粉浆适量,制成1 000片。

制备工艺为称取处方量的北豆根总碱、CMS-Na、微晶纤维素,充分混合均匀,用 20% 可压性淀粉

Tab. 6 Result analysis of orthoghgonal experiment							
No.	A	B	C	D	崩解时限	均匀度	综合评分
1	1	1	1	1	- 6.2	3	- 3.2
2	1	2	2	2	0.6	4	4.6
3	1	3	3	3	8.8	5	13.8
4	2	1	2	3	- 1.8	3	1.2
5	2	2	3	1	4.8	5	9.8
6	2	3	1	2	3.8	5	8.8
7	3	1	3	2	5.2	5	10.2
8	3	2	1	3	- 3.8	3	- 0.8
9	3	3	2	1	- 0.6	4	3.4
K_1	15.2	8.2	4.8	10			
K_2	19.8	13.6	9.2	23.6			
K_3	12.8	26	33.8	14.2			
R	2.33	5.93	9.67	4.53			

Tab. 7 Effect of press disintegration of tablets		
压力	硬度 / kg	崩解时限 / min
高	8.0	1.5
中	6.0	0.7
低	4.0	0.5

冷浆高速搅拌制粒, 50 ℃干燥。过 50 目筛整粒,加入微粉硅胶,混合均匀,压片。铝塑泡罩包装。

2.5 分散片的质量考察 按北豆根总碱分散片的最佳处方,用湿法高速搅拌制粒,制备 3 批样品,考察其质量。

2.5.1 样品的抗张强度检查^[5] 用片剂四用仪测定片剂碎时径向最大压力,按下列公式计算片剂的抗张强度: $T_s = 2 \times P / (\pi \times D \times H)$, T_s 为片剂的抗张强度(KPa), P 为片剂的径向破碎力(N), D 为片剂的直径, H 为片剂的厚度。结果 3 批样品每批经过 6 次测定,3 批抗张强度 $\bar{x} \pm s$ 分别为(734 ± 58.9), (749 ±85.9), (742 ±68.8) KPa。此强度范围既保证片子有足够的孔隙率而快速崩解,又维持了外观和光洁度。

2.5.2 崩解时限的考察 参照《中国药典》2005 年版二部崩解度测定方法,取分散片加入含有 200 mL (20 ±1) ℃ 的水中,振摇至完全分散,记录崩解时限,每批共测 6 片,取平均值。3 批样品崩解时限 $\bar{x} \pm s$ 分别为(41 ±4) s, (40 ±4) s, (42 ±3) s,均在 3 min 内完全崩解形成均匀的混悬液。

2.5.3 分散均匀度考察 取分散片完全崩解后,混悬液通过 180 μm 孔径的筛网,观察是否有通不过的

粒子,结果每批均完全通过。

2.5.4 北豆根总碱分散片与胶囊的溶出度比较

参照中国药典 2005 年版二部溶出度测定方法,900 mL, $(37 \pm 5)^\circ\text{C}$, 转速 $100\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 取样品 6 片(粒),精密称定,置溶出仪转篮中,分别于 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 时,取样 6.0 mL,同时补加同温同体积溶出介质,样品液过 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 的微孔滤膜备用,其中 20 μL 用于高效液相测定北豆根碱的量^[6-7],另取 5.0 mL 蒸干水份,用无水甲醇溶解,测定北豆根总碱的含量^[8]。可见分散片比胶囊在溶出速度和程度上都有明显提高。

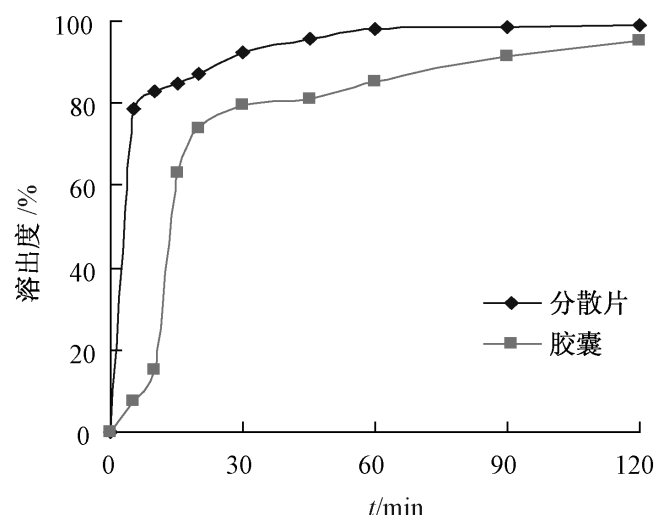


图 1 北豆根总碱分散片和胶囊溶出度比较

2.6 北豆根总碱分散片稳定性实验^[9] 北豆根总碱化学性质不稳定,在高温和光照的情况下易发生分解,为了研究北豆根分散片适宜的贮藏条件,以及为预测有效期提供参考,对分散片进行了初步稳定性实验。考察指标如下:性状:灰黄色片剂,味苦;崩解时限:按《中国药典》2005 年版一部附录 I L 的方法检查;含量测定:参照文献^[8]。

2.6.1 影响因素实验 将供试品除去包装,平摊于平皿中,分别按以下 3 个方面进行实验:光照实验:裸露于 3 500lx 照度条件下放置 10 d;高温实验:样品分别在 40, 60, 80 $^\circ\text{C}$ 恒温放置 10 d;高湿实验:样品分别在 RH 75%, RH 92.5% 条件放置 10 d,结果样品在 3 500 lx 照度条件下 10 d; 60 $^\circ\text{C}$ 下 10 d; 80 $^\circ\text{C}$ 下 5, 10 d; RH75% 下 10 d 和 RH92.5% 下 10 d 出现颜色加深,崩解时限和含量均无明显改变。

2.6.2 加速实验 上市药品包装为铝塑泡罩包装,

在此条件下,将药品置于 40 $^\circ\text{C}$, RH75% 的环境中放置,于 0, 1, 2, 3 个月取样进行测定,结果性状、崩解时限和含量均无明显改变。

2.6.3 常温留样观察实验 样品在上市包装条件下于室温放置,2 年后进行测定,性状、崩解时限和含量均无明显改变。

3 结论

经过处方优化实验,最终确定了北豆根总碱分散片的处方和工艺,通过 3 批样品的制备和质量考察,证明北豆根总碱分散片处方合理,工艺可行。市售北豆根胶囊的崩解时限为 10 min,而北豆根总碱分散片的崩解时限在 1 min 之内;且分散片溶出 80% 只需 5 min,而胶囊溶出 80% 需要 45 min,本实验制备的分散片方便了服用。由加速实验和常温留样观察结果表明,北豆根总碱分散片外观无明显变化,含量无明显下降,崩解时限无明显延长。贮藏期可暂定为 2 年。

[参考文献]

- [1] 周钰,曲凡.北豆根中成分分离及含量测定方法的研究[J].甘肃中医,2003,16(12):8.
- [2] 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.
- [3] 陈志明,陆伟根,王大林.分散片制备技术[J].中国医药工业杂志,2004,35(6):371.
- [4] 李志红,贾晓丽,石磊,等.中药分散片的处方与工业研究进展[J].中国药业,2007,16(17):64.
- [5] 陈璠,刘振香.分散片处方研究与制备工艺[J].中国药业,2006,15(21):57.
- [6] 李辉,陈辉,陈发奎.HPLC 测定北豆根胶囊中山豆根碱含量[J].中成药,2001,23(11):839.
- [7] 王栋,王楠,刘岩,等.HPLC 法测定北豆根总碱粉针剂中蝙蝠葛碱含量[J].中医药学报,2006,34(1):8.
- [8] 张怡,王爱华.北豆根气雾剂质量标准研究[J].中草药,2002,33(11):999.
- [9] 李郁,王国栋.化痰脉通片在加速条件下稳定性考察[J].新疆中医药,2009,27(1):47.

[责任编辑 全燕]