

贞芪扶正泡腾片的辅料处方优选的研究

徐 一, 郭秋言, 周 赛, 罗 堃, 彭买姣, 雷志钧*

(湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208)

[摘要] **目的** 优选贞芪扶正泡腾片的处方。**方法** 本实验用酒石酸为酸源, NaHCO_3 为碱源, 崩解时限、口感等为考察指标, 单因素试验筛选酸碱比例, 通过正交试验筛选酸碱总量、药粉总量以及崩解剂, 采用 HPLC 测定泡腾片中特女贞苷的含量。**结果** 贞芪扶正泡腾片的最佳处方: 药粉 15%、酒石酸 17.78%、 NaHCO_3 22.22%、PEG6000 11.11%、PVPP 3.5%、 α -乳糖 30.14%、硬脂酸镁 0.25%, 以蒸馏水作为润湿剂, 用酸碱分开的方式制粒。所得泡腾片口感好、硬度适中、片重差异小、脆碎度、崩解时限以及含量符合规定。**结论** 该处方合理, 制成的泡腾片符合规定。

[关键词] 贞芪扶正泡腾片; 单因素试验; 正交试验; 处方优选; 特女贞苷

[中图分类号] R283

[文献标识码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.08.009

The Optimization of Materials Prescription of Zhenqi Fuzheng Effervescent Tablets

XU Yi, GUO Qiuyan, ZHOU Sai, LUO Kun, PENG Maijiao, LEI Zhijun*

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To optimize the prescription of Zhenqi Fuzheng effervescent tablets. **Methods** In the experiment, tritaric acid was as acid source, NaHCO_3 as the alkali source, and disintegration time and taste as the indexes. The acid-base proportion was screened by single-factor experiment, the amount of acid-base and powder, and disintegrating agent were screened by orthogonal test, and the content of Specnuezhenide in Zhenqi Fuzheng effervescent tablets was determined by HPLC. **Results** The best prescription of powder, acid, NaHCO_3 , PEG6000, PVPP, alpha lactose, magnesium stearate is 15%, 17.78%, 22.22%, 11.11%, 3.5%, 30.14%, 0.25%, respectively. The distilled water is as a wetting agent, the granules ia made by acid and alkali separate method. The effervescent tablet taste good, is with moderate hardness, small pieces of weight variation, friability, disintegration compliance and the content meet the specification. **Conclusion** The prescription is reasonable and the tablets meet the specification.

[Keywords] Zhenqi Fuzheng effervescent tablets; single-factor experiment; orthogonal test; prescription optimization; Specnuezhenide

女贞子具有滋补肝肾、乌须明目的功效, 抗肿瘤、护肝等药理作用。黄芪具有补气健脾、升阳举陷、益卫固表等功效^[1], 对神经系统具有保护作用^[2], 两药合用能补气养阴。

目前市场上销售的品种有贞芪扶正颗粒、贞芪扶正片剂, 用于各种疾病引起的虚损; 配合手术、放射线、促进正常功能的恢复; 临床应用范围广泛, 疗效确切, 副作用小。但贞芪扶正片剂对于儿童、老年人和不能吞服固体制剂的患者不适合, 贞芪扶正颗粒口感较差, 不易携带。

本试验将贞芪扶正片进行二次工艺改进, 制成泡腾片, 生物利用度高, 具有携带更方便的优点^[3]。本试验在成型工艺参数基本确定的基础上对制剂处方进行筛选和优化, 旨在改善其崩解时限, 完善其处方。

1 材料

1.1 试验材料

黄芪女贞子浸膏, 由湖南万邦药业有限公司提供, 符合企业标准, 打粉过 80 目筛即可。

[收稿日期] 2015-10-26

[基金项目] 湖南省中药学重点学科(湘教通[2011]76号); 国家中医药管理局“中药制剂学”重点学科(国中医药发[2009]30号)资助项目。

[作者简介] 徐 一, 女, 在读硕士研究生, 主要从事中药新制剂工艺与质量标准的研究。

[通讯作者] * 雷志钧, 女, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: lzj-707@163.com。

1.2 仪器

CP114 电子天平(奥豪斯公司),DZF-6050 真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),THP 花篮式压片机(上海天和制药机械有限公司),RHP-100 高速万能粉碎机(上海顶帅电器有限公司),FT-2000 脆碎度检查仪(天津市矽新科技有限公司),YD-1A 片剂硬度测定仪(天津市光学仪器厂),Waters e2695 液相色谱仪(Waters 公司)。

1.3 试剂

酒石酸(天津市化学试剂研究所,批号:20130203); α -乳糖(西陇化工股份有限公司,批号:20110301);碳酸氢钠(广东光华科技股份有限公司,批号:20120426);PEG6000(无锡市民丰试剂厂,批号:20090101);硬脂酸镁(杭州普修生物科技有限公司,批号:20130429);PVPP(南京奥多福尼生物科技有限公司,批号:20130326),以上试剂均为药用级。特女贞苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号:111926-201203);液相所用试剂为色谱纯;重蒸馏水为自制。

2 方法与结果

2.1 酸碱比例的优选

2.1.1 不同酸碱比例的贞芪扶正泡腾片的制备 中药粉末具有较强的吸湿性,在制备过程中有一定的难度。因此,本实验选了吸湿性较小的乳糖为稀释剂^[4],经预实验确定酸源为酒石酸^[5],粘合剂为蒸馏水,润滑剂为硬脂酸镁^[6]。采用酸碱分开制粒的制备方法对酸碱用量进行考察^[7-8],设计不同的酸碱比例(0.5:1,0.8:1,1:1),具体的处方为:药粉一定含量,硬脂酸镁 0.25%,调整酸碱比例, α -乳糖补足剩余重量。

将酒石酸、 α -乳糖、药粉粉碎过 80 目筛,PEG6000 于 70 °C 熔融后,加入 2 倍量的碳酸氢钠^[9]搅拌均匀、冷却、粉碎、过 80 目筛,备用。按相应比例称取以上原料,以酸碱分开制粒的方法混合均匀,喷入清水制软材,过 16 目筛挤压制粒,50 °C 真空干燥 1 h,取出干燥好的颗粒,整粒、称重,干燥颗粒水分为 2.8%。按比例将酸颗粒与碱颗粒混合均匀,加入 0.25% 硬脂酸镁,混匀、调整硬度 3~5 kgf 压片,得贞芪扶正泡腾片。压片室提前 2 h 除湿,控制湿度 30% 左右。

2.1.2 崩解时间的测定 2015 版《中华人民共和国药典》规定^[10]:取 1 片,置 250 mL 烧杯(内盛有 200 mL 水,水温为 15~25 °C)中,即有许多气泡放

出,当片剂或碎片周围的气体停止逸出时,片剂应溶解或分散在水中,无聚集的颗粒残留。除另有规定外,同时检查 6 片,各片均应在 5 min 内崩解。如有 1 片不能完全崩解,应另取 6 片复试,均应符合规定。本试验研制的泡腾片以崩解时限为考察指标,通过对单因素多水平定量资料的分析,对泡腾片酸源、酸碱比例、酸碱总量及崩解剂的种类进行研究。

取上述不同酸碱比例的贞芪扶正泡腾片各 6 片,测定崩解时间。实验结果见表 1。

2.1.3 实验结果分析 根据表 1 可知崩解时间由

表 1 不同酸碱比例泡腾片的崩解时间 ($\bar{x}\pm s$)

试验样品号	酸碱比例	崩解时间(min)
1	0.5:1	10.52±0.41
2	0.8:1	9.63±0.23**
3	1:1	10.01±0.29* ^Δ

注:与 1 号样品比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 2 号样品比较, $\Delta P<0.05$ 。

短到长:2<3<1,故选择酸碱比例为 0.8:1 进行后续实验。

2.2 正交试验优选辅料

2.2.1 正交实验设计 在预实验的基础上,选择药粉总量、酸碱总量(0.8:1)、PVPP 的用量作为考察对象。每个因素设计三个水平,选用 $L_9(3^4)$ 表进行试验,对贞芪扶正泡腾片的辅料及最佳配比进行考察, α -乳糖补足剩余重量。实验过程同“2.1.1”项下操作,结果见表 2-4。

表 2 实验因素水平表

水平	A=药粉总量(%)	B=酸碱总量(%)	C=PVPP(%)
1	10	20	3.5
2	15	30	7
3	20	40	10.5

2.2.2 实验结果分析 由表 3 的极差分析结果可知,因素影响大小为 $B>A>C$,由表 4 的方差分析结果可知: $P<0.05$,模型有意义。因素 A 和 B 对贞芪扶正泡腾片的崩解时限有显著性($P<0.05$),因素 C 没有显著性($P>0.05$),故选择最小值,综合可知最佳工艺为 $A_2B_2C_1$ 。

3 特女贞苷的含量测定

女贞子为本方主药之一,女贞子的主要检测成分为特女贞苷且专属性强,故选择特女贞苷作为含量测定物质,采用 HPLC 对贞芪扶正泡腾片进行含量测定。

表3 正交试验方案及结果

实验号	A	B	C	崩解时限(min)
1	1	1	1	8.58
2	1	2	2	4.27
3	1	3	3	4.69
4	2	1	2	6.05
5	2	2	3	4.62
6	2	3	1	4.25
7	3	1	3	8.61
8	3	2	1	7.37
9	3	3	2	5.27
K1	17.54	23.24	20.2	
K2	14.92	16.26	15.59	
K3	21.25	14.21	17.92	
R	6.33	9.03	2.28	

表4 方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F值	P值
A	6.611	2	3.306	22.129	0.043
B	15.089	2	7.544	50.506	0.019
C	3.635	2	1.018	12.169	0.076
误差	0.299	2	0.149		

3.1 色谱条件与系统适应性试验^[11]

以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相:乙腈-水(16:84);检测波长为224 nm;流速:1 mL/min;柱温:30 ℃。理论塔板数按特女贞苷峰计算应不低于4 000。

3.2 对照品溶液的制备

取特女贞苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含0.25 mg的溶液,即得。

3.3 供试品溶液的制备

取本品约2 g,精密称定,放置于具塞锥形瓶中,精密加入50%稀乙醇50 mL,称定重量,加热回流1 h,待冷却后再称定重量,用稀乙醇补足减失的重量,摇匀,过滤,取续滤液,即得。

3.4 线性关系

精密吸取特女贞苷对照品溶液(0.247 8 mg/mL) 0.4、0.8、1.0、1.2、1.5、2.0、4.0、10.0 mL,制成9.91、19.82、24.78、29.74、37.17、49.56、99.12、247.80 μg/mL溶液,注入液相色谱仪,按上述色谱条件测定峰面积,以进样浓度为横坐标,色谱峰面积为纵坐标,绘制标准曲线。回归方程:

$$Y=13\ 067X-13\ 774, r=0.999\ 9$$

结果表明特女贞苷在9.91-235.99 μg/mL范围内线性关系良好。

3.5 样品含量测定

取5片样品,经2次平行检测,测定特女贞苷含量。结果表明特女贞苷含量分别为0.25、0.27、0.28、0.30、0.32 mg/g。

4 结论与讨论

(1)根据上述实验结果,贞芪扶正泡腾片的制备成型最佳配方可确定为:药粉15%、酒石酸17.78%、NaHCO₃ 22.22%、PEG6000 11.11%、PVPP 3.5%、α-乳糖30.14%、硬脂酸镁0.25%,以蒸馏水作为润湿剂,各项指标符合《中华人民共和国药典》要求。

(2)制粒时,喷入的清水应适量,过少制成的颗粒较少,过多干燥后则会形成很硬的小颗粒,影响崩解时间。本实验制粒时过16目筛,整粒时过40目筛。

(3)在颗粒烘干时,温度以50 ℃,干燥1 h效果较好,颗粒外观颜色不发生改变,发泡量最佳,崩解时限符合《中华人民共和国药典》规定,且操作安全,温度高易使NaHCO₃分解,影响崩解时间。

(4)由于泡腾片的崩解时间要求在5 min之内全部崩解,而片剂的脆碎度一般要求在1%以内。一般来说,在规定的范围内,片剂的硬度越小,脆碎度越大,其崩解时间越短,因此调整硬度为3~5 kgf既满足其崩解时间,脆碎度也合格。

参考文献:

- [1] 高学敏,中药学(第2版)[M].北京:中国中医药出版社,2007:428-429.
- [2] 李亮,杨萍,蒋俊,等.黄芪化学成分及对神经系统作用的研究概况[J].湖南中医药大学学报,2012,32(5):79-81.
- [3] 宿迷菊,毛志方,施海根,等.食用泡腾片的制备及研究概况[J].中国茶叶加工,2008(2):20-23.
- [4] 李洋,罗玉琴,热依木古丽·阿布都拉,等.石榴皮提取物阴道泡腾片成型工艺的研究[J].中成药,2011,33(2):253-255.
- [5] 熊飞燕,夏新华.妇炎清泡腾片成型工艺的研究[J].中成药,2009,31(1):118-120.
- [6] 于晶,邱宇虹,邹凤玉.中药口服泡腾片的制备工艺[J].中国现代中药,2006,8(4):33-36.
- [7] 宿迷菊,毛志方,施海根,等.食用泡腾片的制备及研究概况[J].中国茶叶加工,2008(2):20-23.
- [8] 田秀峰,边宝林.中药泡腾片及工艺研究进展[J].中国中药杂志,2004,29(7):624-627.
- [9] 郭东艳,李瑾,董凯.多指标加权评分法优选海棠泡腾片的制备工艺[J].中成药,2011,33(9):1 617-1 620.
- [10] 国家药典委员会.中国药典2015版(三部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:435.
- [11] 朱珺,顾嘉钦.高效液相色谱法测定七叶灵颗粒中特女贞苷的含量[J].中国药师,2012,15(9):1 272-1 274.