

# 山楂叶总黄酮分散片的处方研究

代文婷<sup>1\*</sup>, 张毅<sup>2#</sup>, 柏俊<sup>2</sup>, 刘建军<sup>1</sup>, 金灵泰<sup>1</sup>, 张典瑞<sup>3</sup> (1. 合肥市第二人民医院药学部, 合肥 230011; 2. 安徽省药物研究所, 合肥 230011; 3. 山东大学药学院, 济南 250031)

中图分类号 R284.2; R283.64 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)07-0613-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.07.14

**摘要** 目的: 优选山楂叶总黄酮分散片的处方。方法: 以表面形态和崩解时限为指标, 采用单因素试验优选填充剂和黏合剂; 以压片黏冲情况为指标, 采用单因素试验优选润滑剂; 以崩解时限为指标, 采用正交试验优选崩解剂。结果: 优选的处方以200片投料量计算, 选取90 g微晶纤维素为填充剂, 以交联聚乙烯吡咯烷酮(2 g)和羧甲基淀粉钠(6 g)为崩解剂, 以80 ml水为黏合剂, 以1.6 g十二烷基硫酸钠为润滑剂。结论: 所选处方合理、可行, 可为山楂叶总黄酮分散片的制备提供理论依据。

**关键词** 山楂叶总黄酮; 分散片; 处方

## Study on Prescription of Crataegi Folium Flavonoids Dispersible Tablets

DAI Wen-ting<sup>1</sup>, ZHANG Yi<sup>2</sup>, BO Jun<sup>2</sup>, LIU Jian-jun<sup>1</sup>, JIN Ling-tai<sup>1</sup>, ZHANG Dian-rui<sup>3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Hefei Second People's Hospital, Hefei 230011, China; 2. Anhui Institute of Drug Research, Hefei 230011, China; 3. College of Pharmacy, Shandong University, Jinan 250031, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the prescription of Crataegi Folium flavonoids dispersible tablets. METHODS: Using morphology and disintegration time as index, the filler and binder were optimized in single factor test; single factor test was also used to optimize the lubricant with tablet compressing and sticking as index; the disintegrating agent was optimized by orthogonal experiments with disintegration time as index. RESULTS: By inventory of 200 pieces, microcrystalline cellulose (90 g) was used as filler, crospolyvinylpyrrolidone (2 g) and sodium carboxymethyl starch (6 g) as disintegrating agent, 80 ml water as binder and 1.6 g sodium dodecylsulfate as lubricant. CONCLUSION: The prescription is reasonable and feasible, and it provides reference for the preparation of Crataegi Folium flavonoids dispersible tablets.

**KEY WORDS** Crataegi Folium flavonoids; Dispersible tablets; Prescription

山楂叶总黄酮是山楂叶的有效活性成分, 具有活血化瘀、宣通血脉、理气舒络之功能。临床上用于治疗气结血瘀、胸闷憋气、心悸健忘、眩晕耳鸣等证以及冠心病、心绞痛、高脂血症、脑动脉供血不足属上述证候者。山楂叶总黄酮对心脑血管、肝脏、脂肪、血脂及血液流变学有显著的药理作用, 是一种极具临床应用价值的药物<sup>[1-4]</sup>。

分散片是一种新型固体制剂, 既可口服, 也可分散于水中作为溶液剂服用, 尤其对吞咽困难的儿童和老人更加方便。分散片具有口服方便、崩解时间短、分散均匀、药物溶出迅速、吸收快、生物利用度高、不良反应小等优点<sup>[5-7]</sup>。因此, 将山楂

叶总黄酮制成分散片, 既可充分发挥药物疗效, 提高生物利用度, 又能方便患者服用, 提高患者服药的依从性。

山楂叶总黄酮分散片以山楂叶中的有效成分山楂叶总黄酮为原料, 采用现代药剂学手段制成分散片。山楂叶总黄酮虽可溶于水, 但黏度较大, 因此筛选合适的辅料及适宜的生产条件是该制剂成功的关键。

## 1 材料

### 1.1 仪器

HP1100型高效液相色谱仪, 包括四元泵、DAD检测器、HP化学工作站(美国惠普公司); ZRS-8C智能溶出试验仪(天

ceutical Excipients[M]. fifth ed. Washington DC: Pharmaceutical Press and American pharmacists Association,

\* 药师, 硕士。研究方向: 药物新剂型、临床药学。电话: 0551-2965403。E-mail: dwt2008@yahoo.cn

# 通信作者: 副研究员, 硕士。研究方向: 中药制剂研发。电话: 0551-3669425。E-mail: yanzhang0312@126.com

2006: 584.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 231.

[5] 丛英, 张明令, 苏柘僮. 中药注射剂药用辅料“吐温80”的增溶适应性研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 429.

(收稿日期: 2012-02-26 修回日期: 2012-08-02)

津大学无线电厂);JY10001型万分之一电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司);78X-3A型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);TDP-10A型单冲压机、ZPW-23型旋转型压片机、HLSG-10湿法混合制粒机、HD-5多向运动混合机(上海天祥制药机械有限公司)。

## 1.2 试剂

微晶纤维素、羧甲基淀粉钠(湖州展望药业化学有限公司);交联聚乙烯吡咯烷酮(上海运宏化工有限公司);十二烷基硫酸钠(济南创世化工有限公司);微粉硅胶(山东聊城阿华制药有限公司);山楂叶总黄酮原料(山西晋城中晋药业有限公司,纯度>80%)。

## 2 方法与结果

### 2.1 制备工艺

原辅料分别粉碎、过80~100目筛,装袋备用。分别称取山楂叶总黄酮、微晶纤维素、甜菊苷、交联聚乙烯吡咯烷酮和羧甲基淀粉钠适量,于混合机中搅拌3~5 min,充分混匀,以水作为黏合剂,用制粒机制成24目湿粒,(50±5)℃热风干燥,测定干颗粒水分小于5%后,加入交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠和微粉硅胶适量,混匀,24目筛整粒,用浅圆模具(直径:11 mm)冲压成片。

### 2.2 填充剂的选择

根据分散片的常规工艺和处方,结合中药提取物黏度较大的特点,拟选用磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉作为填充剂,其余各组分投料量不变。按“2.1”项下方法分别制备片剂,于19~21℃测定崩解时限,并观察片剂形态。填充剂的选择试验结果见表1。

表1 填充剂的选择试验结果

Tab 1 Test of filler selection

填充剂	表面形态	崩解时限,min
磷酸氢钙	片面光洁	1.4
硫酸钙	片面光洁	2.9
碳酸钙	片面粗糙	2.5
微晶纤维素	片面光洁	1.5
乳糖	片面光洁	3.9
预胶化淀粉	片面光洁	3.7

由表1可知,以磷酸氢钙或微晶纤维素为填充剂,制得的片剂表面光洁,崩解时限合适,故最综选择微晶纤维素作为填充剂。

### 2.3 正交试验优选崩解剂

根据预试验和笔者经验,选取200片中交联聚乙烯吡咯烷酮(A)、羧甲基淀粉钠(B)和干淀粉(C)的混合物为崩解剂,以三者的用量为考察因素,以崩解时限为评价指标,采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验表优选崩解剂<sup>[9]</sup>。因素水平见表2;正交试验结果见表3;方差分析结果见表4。

表2 因素水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素		
	A,g/200片	B,g/200片	C,g/200片
1	0	0	0
2	2	3	3
3	4	6	6

表3 正交试验结果

Tab 3 Results of orthogonal experiments

试验号	A	B	C	D(空白)	崩解时限,min
1	1	1	1	1	10.8
2	1	2	2	2	8.4
3	1	3	3	3	3.7
4	2	1	2	3	8.1
5	2	2	3	1	5.1
6	2	3	1	2	1.9
7	3	1	3	2	6.1
8	3	2	1	3	4.1
9	3	3	2	1	2.3
K <sub>1</sub>	22.90	25.00	16.80		
K <sub>2</sub>	15.10	17.60	18.80		
K <sub>3</sub>	12.50	7.90	14.90		
K <sub>1</sub>	7.63	8.33	5.60		
K <sub>2</sub>	5.03	5.87	6.27		
K <sub>3</sub>	4.17	2.63	1.87		
R	10.40	17.10	3.90		

表4 方差分析结果

Tab 4 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	19.53	2	9.77	20.01	<0.05
B	49.03	2	24.52	50.26	<0.05
C	2.54	2	1.27	2.60	
D(误差)	0.98	2	0.49		

注:F<sub>(2,2)</sub>0.05=19.00

note:F<sub>(2,2)</sub>0.05=19.00

由表3、表4可知,交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠用量对片剂的分散有显著性影响(P<0.05),而干淀粉的用量对片剂的分散无显著性影响。由正交试验结果得到的最佳工艺为A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>,但C因素对分散均匀性影响不大,从成本因素考虑,可以不加,从崩解时限考虑,A因素选择水平2较水平3更佳,故选择最佳工艺为A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>1</sub>,即选择崩解剂为交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠,每200片处方中二者的用量分别为2、6 g。

### 2.4 崩解剂加入方式的选择

崩解剂的加入分为内加、外加和内外加相结合3种方式。分别用这3种方式加入崩解剂,制备片剂,并测定崩解时限,以选择加入方式。崩解剂加入方式对崩解时限的影响见表5。

表5 崩解剂加入方式对崩解时限的影响

Tab 5 Effects of the method of adding disintegrating agent on disintegration time

试验号	崩解剂				崩解时限,min
	内加量,g		外加量,g		
	羧甲基淀粉钠	交联聚乙烯吡咯烷酮	羧甲基淀粉钠	交联聚乙烯吡咯烷酮	
1	0	0	6	2	6.1
2	6	2	0	0	16.0
3	0	2	6	0	9.0
4	6	0	0	0	11.0
5	4	1	2	1	1.0
6	2	1	4	1	2.2

由表5可知,崩解剂采用内外加相结合的方法制备的片剂分散性较好。根据崩解时限,选择6号试验中的配比和方法加入崩解剂,即内加羧甲基淀粉钠2 g、交联聚乙烯吡咯烷酮1

g,外加羧甲基淀粉钠4g、交联聚乙烯吡咯烷酮1g。

## 2.5 黏合剂的选择

山楂叶总黄酮遇溶剂时黏度较大,拟选用3%的淀粉浆、纯水、70%乙醇、95%乙醇为黏合剂,其余各组分投料量不变。按“2.1”项下方法分别制备片剂,于19~21℃测定片剂的崩解时限,并观察颗粒形态。黏合剂的选择试验结果见表6(表中“-”表示无法测定崩解时限)。

表6 黏合剂的选择试验结果

Tab 6 Test of binder selection

黏合剂	颗粒形态	崩解时限,min
3%淀粉浆	太黏,不成颗粒	-
纯水	颗粒大小合适	0.8
70%乙醇	细粉多,易裂片	0.6
95%乙醇	细粉多,无法压片	-

由表6可知,用纯水作为黏合剂制得的颗粒均匀,崩解时限合适,故选择纯水为黏合剂。

## 2.6 润滑剂的选择

在前期工艺研究中,偶有压片黏冲现象,故考虑加入一定量润滑剂。拟分别选用硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、氢化植物油为润滑剂,其余各组分投料量不变。按“2.1”项下方法分别制备片剂,观察压片时黏冲情况。润滑剂的选择试验结果见表7。

表7 润滑剂的选择试验结果

Tab 7 Test of lubricant selection

试验号	硬脂酸镁,g	十二烷基硫酸钠,g	氢化植物油,g	压片时黏冲情况
1	0.5	0	0	黏冲
2	1.0	0	0	不黏
3	2.0	0	0	不黏
4	0	0.8	0	黏冲
5	0	1.6	0	不黏
6	0	2.2	0	不黏
7	0	0	0.8	不易混匀
8	0	0	1.6	不易混匀
9	0	0	2.2	不易混匀

由表7可知,使用1.0g硬脂酸镁或1.6g十二烷基硫酸钠作为润滑剂,可有效解决黏冲问题,故最终选择十二烷基硫酸钠作为润滑剂。

## 3 讨论

本处方中山楂叶总黄酮的用量是依据卫生部药品标准中山楂叶总黄酮片(标准号:WS3-B-1218-92)和2010年版《中国药典》(一部)中山楂叶总黄酮片标准制订的。

在填充剂的选择试验中,笔者将磷酸氢钙和微晶纤维素作为填充剂制得的两种片剂进行含量测定,发现制备供试品溶液时,用磷酸氢钙作为填充剂的片剂易产生混浊和沉淀,影响含量测定结果,而微晶纤维素无影响。因此,选择微晶纤维素作为填充剂。同样,在润滑剂的选择试验中,用硬脂酸镁作为润滑剂制得的片剂在制备供试品溶液时易产生混浊和沉淀,影响含量测定结果,而十二烷基硫酸钠无影响,故选择十二烷基硫酸钠作为润滑剂。

本研究优选的处方为以200片投料量计算,山楂叶总黄酮6.4g,微晶纤维素90g,甜菊苷0.8g,交联聚乙烯吡咯烷酮2g,羧甲基淀粉钠6g,十二烷基硫酸钠1.6g,微粉硅胶0.4g,水80ml。

将山楂叶总黄酮制成分散片,可进一步发挥山楂叶总黄酮吸收快、生物利用度高的特点。在冠心病、心绞痛等疾病的急性发作期服用可以迅速起效,有效的控制病情,并为吞咽困难的患者提供了避免痛苦的服用方法。可以预见,山楂叶总黄酮分散片的研制成功,将会为冠心病、心绞痛等疾病的预防和治疗提供一种速效药物,并将创造出一定的社会和经济效益。

## 参考文献

- [1] 王晓华,张晓丹.山楂叶总黄酮药理作用及机制研究进展[J].内蒙古民族大学学报:自然科学版,2010,25(4):435.
- [2] 纪影实,李红,杨世杰.山楂叶总黄酮对脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J].中国药理通讯,2008,25(2):48.
- [3] 张晓丹.山楂叶总黄酮对小鼠脑血管缺血的保护作用研究[J].江西医药,2009,44(9):865.
- [4] 王芳.山楂叶总黄酮的药理作用[J].浙江中医药大学学报,2010,34(2):295.
- [5] 孙旭群,吴正红,李燕.齐墩果酸分散片的制备研究[J].安徽医药,2010,14(9):1013.
- [6] 张崧,柳静,陈兰英.卡莫氟分散片的制备及其处方优化[J].河南城建学院学报,2011,20(1):48.
- [7] 谢燕萍,吴杏梅.布南色林分散片的处方研究[J].中国药房,2011,22(13):1193.
- [8] 李忠思,王玉平,刘振华.阿西美辛分散片的制备及溶出度评价[J].中国药房,2011,22(1):39.

(收稿日期:2012-02-04 修回日期:2012-06-07)

# 国家食品药品监督管理局修订甲磺酸瑞波西汀制剂说明书

本刊讯 根据不良反应监测结果,为控制药品使用风险,国家食品药品监督管理局决定对甲磺酸瑞波西汀制剂的说明书进行修订,增加相关安全性内容。

国家食品药品监督管理局要求各省(区、市)食品药品监督管理局通知行政区域内药品生产企业做好相关工作,药

品生产企业要尽快修订说明书及标签的相关内容,按照规定进行备案,将修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位,并主动跟踪药品临床应用的安全性情况,按规定收集不良反应并及时报告。