

汉防己甲素固体分散片的制备及处方优化^Δ

陆仕华^{1*}, 黄兴振^{2#} (1.广西壮族自治区食品药品审评查验中心, 南宁 530029; 2.广西医科大学药学院, 南宁 530021)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0949-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.26

摘要 目的: 优选汉防己甲素固体分散片的制备处方。方法: 采用直接压片法制备汉防己甲素固体分散片。采用单因素试验筛选常用辅料, 以崩解时间为指标, 以交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)用量、乳糖-微晶纤维素比例、微粉硅胶用量为因素, 采用正交试验对处方进行优化, 并进行验证。比较所制片剂与汉防己甲素普通片的溶出度, 测定最优处方所制片剂的含量。结果: 最优处方为以9.5% PVPP为崩解剂、乳糖-微晶纤维素(1:2)为填充剂, 混匀, 加入1%的微粉硅胶为润滑剂, 粉末直接压片。所制3批片剂的崩解时间分别为79、81、78 s, 占标示量百分含量分别为98.66%、99.24%、99.85%, RSD分别为0.72%、1.16%、1.33%。与汉防己甲素普通片比较, 所制片剂的溶出度明显提高。结论: 成功制得汉防己甲素固体分散片, 且处方合理、重复性好。
关键词 汉防己甲素固体分散体; 分散片; 正交设计; 制备工艺

Preparation of Tetrandrine Solid Dispersion Tablets and Formulation Optimization

LU Shihua¹, HUANG Xingzhen² (1. Guangxi Food and Drug Evaluation & Inspection Center, Nanning 530029, China; 2. School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize preparation formulation of Tetrandrine solid dispersion tablets. METHODS: Tetrandrine solid dispersion tablets were prepared by direct compression method. Excipients were screened with single factor test. Taking disintegration time as index, the formulation of Tetrandrine solid dispersion tablets was optimized by orthogonal design using the amount of PVPP, lactose-microcrystalline cellulose proportion and the amount of gum acacia as factors. The optimized formulation was validated. Prepared tablets were compared with Tetrandrine common tablet in dissolution rate, and the contents of the tablets prepared by optimized formulation were also determined. RESULTS: Optimal formulation was as follows as 9.5% PVPP as disintegrating agent, lactose-microcrystalline cellulose (1:2) as filler, mixing, 1% aerosil as lubricant, direct compression. For 3 batches of tablets, disintegration time were 79, 81 and 78 s; contents were 98.66%, 99.24%, 99.85%; RSDs were 0.72%, 1.16%, 1.33%, respectively. Combined with Tetrandrine common tablets, the dissolution rate of prepared tablets had been improved significantly. CONCLUSIONS: Tetrandrine solid dispersion tablets are prepared successfully with rational reproducible formulation.
KEYWORDS Tetrandrine solid dispersion; Dispersion tablets; Orthogonal design; Preparation process

汉防己甲素(又名粉防己碱, Tetrandrine), 分子式 $C_{38}H_{42}N_2O_6$, 是从中药防己中提取出的一种双苄基异喹啉类生物碱, 在防己中的含量约为1%^[1-3]。汉防己甲素是一种钙离子拮抗药, 主要作用于钙离子通道, 影响钙离子的跨膜转运以及在细胞内的分布利用。早期的药理研究证明, 汉防己甲素具有消炎、镇痛、降压、扩张冠脉、抗矽肺、抗凝血、抗炎、抗免疫、抗过敏、降血糖等作用, 临床上用于治疗高血压、心绞痛、矽肺等疾病, 已取得了较好的疗效^[4-7]。有研究表明, 汉防己甲素还具有抗心律失常、直接抑制肿瘤细胞生长、放疗增敏、减轻放化疗毒性反应、逆转肿瘤细胞的多药耐药性等多种作用, 在肿瘤治疗中特别对肺部癌症的治疗有显著的增效作用, 具有广泛的应用

前景^[8-9]。目前市面上的汉防己甲素制剂只有汉防己甲素片, 其水溶性差, 口服时因溶出缓慢而影响药物的吸收及生物利用度, 而单纯的改变剂型不能达到增加溶出的目的。因此, 本研究先将汉防己甲素制备成固体分散体, 以增加其溶出度, 再将其制成使用方便、分散度高、吸收快的分散片, 为汉防己甲素新剂型的研发提供新的思路。

1 材料

1.1 仪器

ZP-9 旋转式压片机(长沙中南制药机械厂); YPD-C200C 片剂硬度仪(上海黄海药检仪器有限公司); ZB-1E 片剂智能崩

[3] 曹露晔, 闫晶超, 王玉生, 等. 蓝萼甲素固体脂质纳米粒的制备及理化性质研究[J]. 中国药房, 2008, 19(9): 666.
[4] 张洪, 成蓓. 大黄素固体脂质纳米粒的制备及理化性质的研究[J]. 中国药师, 2010, 13(3): 326.

[5] 丁立新, 杨珊珊, 张楠楠, 等. 毛蕊花苷固体脂质纳米粒的处方优选及其质量评价[J]. 中国药房, 2014, 25(3): 231.
[6] 丁艳, 武夏明. 伊曲康唑固体脂质纳米粒的体外释放研究[J]. 中国药房, 2012, 23(45): 4 292.
[7] Yang L, Geng YH, Li H, et al. Enhancement the oral bio-availability of praziquantel by incorporation into solid lipid nanoparticles[J]. *Pharmazie*, 2009, 64(2): 86.

Δ 基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(No.桂科合1346011-22); 南宁市科学研究与技术开发计划项目(No.20123117)
*主管药师, 硕士研究生。研究方向: 药剂学。电话: 0771-5886193。
E-mail: lushihua2318@163.com
#通信作者: 讲师, 硕士。研究方向: 药剂学。电话: 0771-5358272。
E-mail: huangxingzhen@163.com

(收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-11-11)
(编辑: 邹丽娟)

解仪(天津市天大天发科技有限公司);YZF-6020 真空干燥箱(上海姚氏仪器设备厂)。

1.2 药品与试剂

汉防己甲素片(广西北海阳光药业有限公司,批号:150402,规格:每片 20 mg);聚乙二醇(PEG)4000、乳糖、微晶纤维素(MCC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、可压性淀粉、微粉硅胶、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司)。

2 方法与结果

2.1 汉防己甲素固体分散体的制备

在预试验的基础上结合文献[10-11],采用熔融法制备汉防己甲素固体分散体。将汉防己甲素和PEG4000(1:6)混合,置于80~90℃水浴上加热,待完全熔融,迅速冷却固化,置冰箱中冷冻24 h。将该样品置于真空干燥器中干燥12 h,研细,过80目筛,即得汉防己甲素固体分散体,置于干燥器内保存。

2.2 汉防己甲素固体分散体的鉴别

汉防己甲素固体分散体经差示扫描热法(DSC)和X-射线衍射法进行鉴别,结果均表明汉防己甲素以分子状态分散在固体分散体中(另文发表)。

2.3 汉防己甲素固体分散片的制备方法

采用粉末直接压片法。将汉防己甲素固体分散体过80目筛,其他辅料分别过100目筛,按处方量分别称取汉防己甲素固体分散体及各种辅料,混匀,最后加入润滑剂,经旋转式压片机压片,即得。

2.4 单因素筛选处方

2.4.1 填充剂的选择^[12-13] 由于汉防己甲素固体分散体的吸湿性较小,综合考虑选用乳糖、MCC、可压性淀粉、乳糖-MCC(1:1)为填充剂,按照处方量中汉防己甲素的量,以PVPP为崩解剂、微粉硅胶为润滑剂,采用粉末直接压片法制备分散片。以粉末流动性和片剂的硬度为指标筛选填充剂。结果显示,上述填充剂所制分散片的粉末流动性分别为差、好、差、好,硬度分别为小、大、大、适中,表明单用乳糖、MCC和可压性淀粉均不能满足粉末流动性和硬度的要求,而乳糖-MCC(1:1)效果最好。

2.4.2 崩解剂的选择 根据分散片的特点,选择具有高效崩解能力的辅料,分别以8%的CMC-Na、PVPP、L-HPC为崩解剂,采用粉末直接压片法进行压片。参考文献[14]中方法以粉末的休止角、片剂的崩解时间[崩解时间为分散片在(20±1)℃、100 ml水中振摇全部崩解并通过2号筛所用的时间]和硬度为考察指标,进行综合评价。结果显示,以8%的PVPP为崩解剂所制备的分散片休止角最小,崩解快,硬度适中。不同崩解剂对片剂质量的影响见表1。

表1 不同崩解剂对片剂质量的影响

Tab 1 Effects of different disintegrating agents on the quality of the tablets

指标	8% CMC-Na	8% PVPP	8% L-HPC
休止角,°	35.3	33.2	34.7
崩解时间,s	227	119	124
硬度,N	53	44	38

2.4.3 润滑剂的选择 硬脂酸镁、微粉硅胶是粉末直接压片法最常用的润滑剂,故本研究以1%的硬脂酸镁、微粉硅胶、硬

脂酸镁-微粉硅胶(0.5:0.5)为润滑剂,采用粉末直接压片法进行压片。以粉末的休止角、片剂的崩解时间和硬度为考察指标,进行综合评价。结果显示,1%的微粉硅胶作为润滑剂效果更好。不同润滑剂对片剂质量的影响见表2。

表2 不同润滑剂对片剂质量的影响

Tab 2 Effects of different lubricants on the quality of the tablets

指标	1%硬脂酸镁	1%微粉硅胶	1%硬脂酸镁-微粉硅胶(0.5:0.5)
休止角,°	34.2	31.7	33.5
崩解时间,s	129	117	122
硬度,N	49	42	51

2.5 正交试验优化处方

在预试验的基础上结合文献[15-16],以PVPP用量、乳糖-MCC比例、微粉硅胶用量作为正交试验的3个因素,每个因素筛选出3个水平,采用L₉(3⁴)表进行正交试验设计,以崩解时间为指标,对方处进行优化。因素与水平见表3,正交试验设计与结果见表4,方差分析结果见表5。

表3 因素与水平

Tab 3 Factors and levels

水平	因素		
	A(PVPP用量),%	B(乳糖-MCC比例)	C(微粉硅胶用量),%
1	6.5	1:1	0.5
2	8.0	2:1	1
3	9.5	1:2	2

表4 正交试验设计与结果

Tab 4 Design and results of orthogonal tests

序号	A	B	C	崩解时间,s
1	1	1	1	130
2	1	2	2	122
3	1	3	3	125
4	2	1	2	164
5	2	2	3	172
6	2	3	1	156
7	3	1	3	80
8	3	2	1	96
9	3	3	2	76
K ₁	125.7	124.7	127.3	
K ₂	164.0	130.0	120.7	
K ₃	84.0	119.0	125.7	
R	80.0	11.0	6.6	

表5 方差分析结果

Tab 5 Results of variance analysis

变异来源	偏差平方和	自由度	F	P
A	9 605.56	2	73.39	<0.05
B	181.55	2	1.38	
C	72.22	2	0.55	
误差	130.89	2		

注:F_{0.05}(2,2)=19.00

Note:F_{0.05}(2,2)=19.00

由表4的极差分析结果可以看出,对崩解时间的影响顺序是A>B>C。由表5的方差分析结果可知,A对崩解时间影响显著(P<0.05),B和C对崩解时间的影响不显著(P>0.05)。综合以上因素,确定最优处方为A₃B₁C₂,即该分散片采用9.5% PVPP为崩解剂,乳糖-MCC(1:2)为填充剂,1%微粉硅胶为润

滑剂。

2.6 验证试验

将汉防己甲素固体分散体过 80 目筛,其他辅料分别过 100 目筛,按处方(以 1 000 片计,每片标示量为 20 mg,拟定片质量约为 400 mg),取汉防己甲素固体分散体 140 g、填充剂(乳糖-MCC 比例为 1:2)218 g、PVPP 38 g,混匀,加 4.0 g 微粉硅胶,粉末直接压片。制备 3 批样品,批号分别为 20150527、20150528、20150529,用智能片剂崩解仪分别测定分散片的崩解时间。结果 3 批样品的平均崩解时间分别为 79、81、78 s,符合《中国药典》的要求,说明此处方有良好的重复性。

2.7 溶出度的测定^[17]

分别取汉防己甲素普通片和汉防己甲素固体分散片,以 0.1 mol/L 的盐酸溶液 500 ml 为溶剂,采用转篮法,转速 100 r/min,依法操作。分别于 5、10、15、20、25、30、45 min 时取样 5 ml,并等量补液,滤过。续滤液在 280 nm 波长处测定吸收度,按汉防己甲素的吸收系数 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 计算溶出度,结果见表 6。

表 6 2 种制剂的溶出度测定结果(%)

样品	溶出时间,min						
	5	10	15	20	25	30	45
汉防己甲素普通片	6.52	30.15	54.22	76.30	82.17	91.84	98.65
汉防己甲素固体分散片	92.15	94.53	95.16	97.49	98.46	99.12	99.81

由表 6 结果可以看出,汉防己甲素制成固体分散片后,其溶出度比普通片有显著的提高。

2.8 含量的测定^[18]

采用高效液相色谱法测定汉防己甲素固体分散片中汉防己甲素的含量。色谱柱:Phenomenex Desc Gemini-NX C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.06%二乙胺甲醇-乙腈-水(3:1:1),流速:1 ml/min;柱温:25 ℃;检测波长:280 nm;进样量:20 μl。取汉防己甲素对照品约 30 mg,精密称定,置于 50 ml 量瓶中,加甲醇 20 ml,超声处理 5 min 使溶解,用流动相定容至刻度,摇匀,滤过;精密量取续滤液 1 ml,置于 10 ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度制成每 1 ml 含汉防己甲素 0.058 mg 的对照品溶液。取汉防己甲素固体分散片 20 片,精密称定,研细,取粉末约 0.250 g(相当于汉防己甲素 30 mg),精密称定,置于 50 ml 量瓶中,加甲醇 20 ml,超声处理 5 min 使溶解,用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过;精密量取续滤液 1 ml 至 10 ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,为供试品溶液。采用外标法进行定量。分别取批号为 20150527、20150528、20150529 的样品各 3 份,制备成供试品溶液,测定含量(片剂规格每片 20 mg)。结果表明,3 批样品的占标示量百分含量分别为 98.66%、99.24%、99.85%,RSD 分别为 0.72%、1.16%、1.33%,平均含量为 99.25%。

3 讨论

汉防己甲素的水溶性差,制备分散片的目的是缩短其崩解时间,但无法从根本上解决其溶出问题。因此,本实验在制备分散片之前将汉防己甲素制备成固体分散体,汉防己甲素在固体分散体中以无定型状态分散,能显著提高其溶出,促进其吸收。

因汉防己甲素用的是熔融法制备固体分散体,若采用湿法制粒,后续干燥环境需要进行加热,会对固体分散体产生一

定的影响。因此本研究采用粉末直接压片法,对常用的粉末压片的辅料如 MCC、乳糖和可压性淀粉等进行填充剂的筛选,并加入优良的润滑剂。所制备的分散体粉末流动性好、可压性强,达到理想的效果。

本研究的处方筛选首先对常用辅料(填充剂、崩解剂和润滑剂)的种类和初步用量进行单因素筛选,在单因素试验的基础上,进一步采用 L₉(3⁴)正交试验对方处进行优化,最后选出最优的处方;并进行了 3 批样品的验证试验,结果表明重复性较好。

参考文献

[1] 王晓艳,王昌平.汉防己甲素的综述[J].河南化工,2010,27(2):8.

[2] 田代华.实用中药辞典:上卷[M].北京:人民卫生出版社,2002:801.

[3] 谢宗万.全国中草药汇编:上册[M].3 版.北京:人民卫生出版社,1996:675.

[4] 王辉,罗顺德,蔡鸿生.粉防己的药理学研究进展[J].中国药杂志,2000,35(12):800.

[5] 万江华.粉防己碱的药理与临床研究进展[J].中国医院药杂志,1995,15(5):222.

[6] 甄攀.粉防己碱的研究进展[J].张家口医学院学报,2004,21(2):79.

[7] 王文英,李祥华.粉防己碱的心血管药理研究进展[J].时珍国医国药,2005,16(10):1 039.

[8] 陈宝安,王为,林国为.汉防己甲素抗肿瘤作用的研究进展[J].南京中医药大学学报,2001,17(2):128.

[9] 王志荣,李定国,陆汉明.粉防己碱药理机制及其在消化系统疾病中应用进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2001,16(10):1 039.

[10] 张晶晶,王少平.熔融法制备非诺贝特固体分散体及体外溶出研究[J].药学与临床研究,2014,22(2):109.

[11] 王文苹,孙磊,隋宏,等.熔融法制备芦丁三元固体分散体的研究[J].时珍国医国药,2012,23(12):3 055.

[12] 任祥友,蒋瑞芹,崔玉芹.板蓝根分散片制备工艺研究[J].中国当代医药,2010,17(5):116.

[13] 徐伟,尹莉芳.那格列奈分散片的制备及质量研究[J].广东药学院学报,2003,19(1):3.

[14] 李才堂,杨丽琴,张娣,等.葡萄内酯分散片的处方筛选及其溶出度测定[J].中国实验方剂学杂志,2014,23(2):169.

[15] 柯艳,郝新才,朱建成,等.正交试验优选复方磺胺嘧啶分散片的处方及制备工艺[J].中国药师,2013,16(3):357.

[16] 樊迎春,方征远,吴迪,等.正交设计优化依巴斯汀分散片处方[J].医药导报,2010,29(8):1 057.

[17] 邵青烟,俞丽君,晏敏红.紫外分光光度法测定汉防己甲素片溶出度[J].浙江预防医学,2003,15(11):74.

[18] 田吉,何兵,邱华荣.防己渗漉工艺的优选研究[J].时珍国医国药,2007,18(12):3 082.

(收稿日期:2015-09-15 修回日期:2016-01-06)

(编辑:邹丽娟)