

# 黄花倒水莲口腔速崩片的制备及体外溶出行为考察<sup>Δ</sup>

吴卫\*,刘业滢,黄莹,刘莉平,廖丽圆,段小群<sup>#</sup>(桂林医学院药学院,广西桂林 541004)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0057-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.15

**摘要** 目的:制备黄花倒水莲口腔速崩片并考察其体外溶出行为。方法:采用粉末直接压片制备速崩片。以崩解时限为评价指标,通过单因素及正交试验对方中填充剂甘露醇与崩解剂微晶纤维素用量比、药材浸膏加入量、润滑剂硬脂酸镁加入量等影响因素进行考察。通过体外溶出度试验(以水为溶出介质,桨法)对优化后处方所制速崩片的溶出效果(以远志皂苷元为对照品)进行评价。结果:最优处方为药材浸膏加入量15%、甘露醇与微晶纤维素用量比1.5:1、硬脂酸镁加入量1.0%;所制片剂崩解时限为(31±4) s、硬度为(3.4±0.2) kg、脆碎度为(0.23±0.07)% (RSD均小于0.11%, n=3);5 min内总皂苷累积溶出度达到90%以上,溶出参数 $T_{50}$ =0.84 min、 $T_{90}$ =1.77 min。结论:制备的黄花倒水莲口腔速崩片在水溶液中可快速崩解和溶出。

**关键词** 黄花倒水莲;口腔速崩片;制备;处方优化;正交试验;溶出度

## Preparation and *in vitro* Dissolution Investigation of *Polygala fallax* Rapidly Disintegrating Oral Tablets

WU Wei, LIU Yeying, HUANG Ying, LIU Liping, LIAO Liyuan, DUAN Xiaoqun (College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541004, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare *Polygala fallax* rapidly disintegrating oral tablets and investigate its *in vitro* dissolution. METHODS: The rapidly disintegrating tablets was prepared by direct powder compression method. Using disintegration time as index, the ratio of stuffing bulking agent mannitol to disintegrating agent microcrystalline cellulose, the amount of drug extract, the amount of lubricant magnesium stearate and other influential factors were investigated by single factor test and orthogonal test. The drug dissolution effect of prepared tablet (using senegenin as substance control) was evaluated by *in vitro* dissolution test (using water as dissolution medium, paddle method). RESULTS: The optimal formulation was that the amount of drug extract was 15%; the ratio of mannitol to microcrystalline cellulose was 1.5:1; the amount of magnesium stearate was 1.0%. The disintegration time of prepared tablet was (31±4) s; tablet hardness was (3.4±0.2) kg; tablet friability was (0.23±0.07)% (RSD<0.11%, n=3). Ac-

*Pharmacother*, 2013, 14(4): 459-474.

[7] Ota A, Nakashima A, Kaneko YS, *et al*. Effects of aripiprazole and clozapine on the treatment of glycolytic carbon in PC12 cells[J]. *J Neural Transm: Vienna*, 2012, 119(11):1327-1342.

[8] Park SW, Lee CH, Lee JG, *et al*. Protective effects of atypical antipsychotic drugs against MPP(+)-induced oxidative stress in PC12 cells [J]. *Neurosci Res*, 2011, 69(4): 283-290.

[9] Park SW, Lee JG, Ha EK, *et al*. Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(5): 356-362.

[10] 刘玲,王淑英,王建刚. PI3K/Akt通路在芍药苷抗 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导PC12细胞凋亡中的作用[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(20):4045-4049.

[11] 刘玲,王淑英.芍药苷对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导PC12细胞氧化损伤的影响[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(9):1318-1322.

[12] Wu Q, Tang ZH, Peng J, *et al*. The dual behavior of PC-SK9 in the regulation of apoptosis is crucial in Alzheimer's disease progression: review[J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(2): 167-171.

[13] 袁芳,徐琦,盛磊,等.琐琐葡萄糖对 $\beta$ 淀粉样蛋白诱导PC12细胞凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(19):5372-5373.

[14] 温蒲圆,罗浩,周丽,等.丹参酮II A对阿尔茨海默病模型大鼠脑组织caspase-3、Akt与NF- $\kappa$ B表达的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(2):155-159.

[15] Xian YF, Lin ZX, Mao QQ, *et al*. Isorhynchophylline protects PC12 cells against beta-amyloid-induced apoptosis via pi3k/akt signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/163057.

<sup>Δ</sup>基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560653);广西自然科学基金资助项目(No.2014GXNSFBA118190);广西高校大学生创新创业计划项目(No.201510601070)

\*副教授。研究方向:药物制剂的开发与研究。E-mail:wuwei\_2007@126.com

#通信作者:教授,博士。研究方向:药理药效及药物制剂研究。电话:0773-2303451。E-mail:robotduan@163.com

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-06-17)  
(编辑:邹丽娟)

cumulative dissolution rate of total saponins was more than 90% within 5 min. The dissolution parameters  $T_{50}$  was equal to 0.84 min and  $T_d$  was equal to 1.77 min. CONCLUSIONS: *Polygala fallax* rapidly disintegrating oral tablets will dissolve quickly and disintegrate rapidly in aqueous solution.

**KEYWORDS** *Polygala fallax*; Rapidly disintegrating oral tablets; Preparation; Formulation optimization; Orthogonal test; Dissolution rate

中草药黄花倒水莲为远志科植物黄花倒水莲(*Polygala fallax* Hemsl)的根,主产于广西、广东、湖南等地,为壮、瑶、苗等少数民族常用药之一<sup>[1]</sup>。黄花倒水莲味甘,性平,具补气血、壮筋骨、祛湿、散癖之功效,可用于病后体虚、腰膝酸痛、跌打损伤、黄疸、水肿、月经不调等<sup>[2-3]</sup>,民间多用作补益药使用,也有用来治疗慢性肝炎<sup>[4]</sup>。黄花倒水莲主要含皂苷类化合物,如远志酸型皂苷、黄花倒水莲皂苷等<sup>[5-6]</sup>,具有抗炎、增强免疫、调脂、抗病毒等药理作用<sup>[7-9]</sup>,有较好的药用价值和开发前景。

口腔速崩片(Rapidly disintegrating oral tablets, RDT)是一种新型固体速释制剂,具有崩解迅速、服用方便、生物利用度高、可避免首关效应和胃降解作用等特点,特别适用于吞咽不便的老人、孕妇、婴幼儿等特殊人群<sup>[10]</sup>。口腔速崩片在药物制剂中已得到广泛应用,有不少药物已经研制成速崩片,如硫酸吗啡口腔崩解片、硫酸辛酮口腔崩解片等<sup>[11-12]</sup>。黄花倒水莲常用来调养身体虚弱,适用于产妇、老人或病后体虚者,但在民间其用法非常简单,一般是将黄花倒水莲切片水煎服或是炖汤,目前市场上没有适宜的剂型可供使用。因此,根据临床需要,笔者通过对黄花倒水莲药材进行提取纯化而制备黄花倒水莲口腔速崩片,并采用正交设计试验对速崩片的处方及制备工艺进行优化,为该药材的进一步开发利用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

SDP-O小型手动压片机(江苏天诚机械有限公司);RE-52A旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂);78X-2片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);MS电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);FT-2000SE脆碎度检查仪、YD-35智能片剂硬度仪(天津市天大天发科技有限公司);UV-1201(北京瑞利分析仪器公司);LGJ-12冷冻干燥机(北京松源华兴科技发展有限公司);ZRC-6FT智能溶出度测定仪(北京联合科力科技有限公司)。

### 1.2 药材、药品与试剂

黄花倒水莲药材[购自桂林市六合路中药材市场,批号:201506,经桂林医学院生药学教研室杜泽乡教授鉴定为远志科植物黄花倒水莲(*Polygala fallax* Hemsl)的根];远志皂苷元(中国食品药品检定研究院,批号:111572-200702,纯度: $>98\%$ );甘露醇(河南盛之德商贸有限公司);微晶纤维素(MCC)、硬脂酸镁(湖州展望化学药业有限公司);95%乙醇(西陇化工股份有限公司);香草醛、冰醋酸、高氯酸等均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 黄花倒水莲药材的提取与纯化

取黄花倒水莲药材2 kg,粉碎成粗粉,加5倍量水浸泡一定时间后,加热回流提取2次,每次提取1 h,合并中药提取液,用旋转蒸发仪浓缩至600 mL。采用水提醇沉法对黄花倒水莲提取液进行纯化,具体方法:在中药提取液中加入乙醇使含醇量达75%,密封放置冰箱,静置12 h后,过滤去除沉淀的杂质;收集滤液,旋转蒸发仪挥去乙醇,冷冻干燥后得黄花倒水莲提取物213 g,浸膏得率为10.65%。

### 2.2 口腔速崩片的制备

口腔速崩片的制备常采用粉末直接压片法和湿法制粒压片法。经前期试验比较发现,相同处方采用湿法制粒压制所得片剂硬度上优于粉末直接压片,但崩解时限过长,很难达到速崩效果。因此,本试验采用粉末直接压片法制备黄花倒水莲速崩片,具体方法:分别将原辅料粉碎,过100目筛,按处方比例称取药材浸膏与辅料,混合均匀,用小型手动压片机压制得黄花倒水莲速崩片,片质量约为0.2 g。

### 2.3 速崩片处方辅料种类及用量的单因素考察

2.3.1 填充剂与崩解剂用量比 制备速崩片的关键在于寻找适合的崩解材料。笔者在前期试验通过比较发现,MCC作为崩解剂,可压性好,且兼有载合、助流等作用,适用于粉末直接压片。口腔崩解片一般都要求口感良好,甘露醇味甜,用于口腔有舒适感,因此,以甘露醇为填充剂及矫味剂、MCC为崩解剂,对甘露醇与MCC的用量比进行考察。当二者质量比为1:1、1.2:1、1.5:1、1.7:1、1.9:1、2.2:1时,所制速崩片崩解时限结果见图1A。

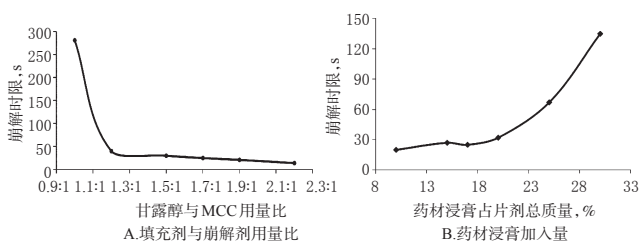


图1 2种因素对崩解时限的影响

Fig 1 Effects of 2 factors on disintegration time

由图1可见,随着甘露醇用量的增加,崩解时限越短,但当甘露醇与MCC用量比大于1.7:1时粉末黏冲明显。综合考虑,选择填充剂甘露醇与崩解剂MCC的用量比为1.7:1左右。

2.3.2 药材浸膏加入量 速崩片中由于中药浸膏本身具有一定黏性,遇水后黏性表现更明显,因此,药材浸膏

加入量将影响片剂的崩解快慢。分别加入占片剂总质量10%、15%、17%、20%、25%、30%的黄花倒水莲浸膏粉末,经粉末直接压片,测定崩解时限,结果见图1B。

图1B结果表明,当速崩片中药材浸膏加入量超过25%后,随着浸膏量的增加崩解时限明显延长,故药材浸膏加入量对崩解影响显著。综合考虑,处方中加入15%~25%的药材浸膏较为适宜。

2.3.3 润滑剂用量 分别加入占片剂总质量0.25%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%的硬脂酸镁,粉末直接压片。结果表明,当硬脂酸镁含量为0.5%~1.5%时硬度适宜,崩解时限较短(图略)。

## 2.4 正交试验优化处方

通过单因素试验考察结果,初步确定制剂处方组成为20%药材浸膏,1.0%润滑剂,余下部分为填充剂甘露醇与崩解剂MCC。设计正交试验对方剂进行优化,以甘露醇与MCC的用量比(A)、硬脂酸镁加入量(B)、药材浸膏加入量(C)为考察因素,每个因素确定3个水平,以崩解时限为评价指标,按 $L_9(3^3)$ 正交表进行试验。因素与水平见表1,试验安排与结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平  
Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A(甘露醇与MCC用量比)	B(硬脂酸镁加入量),%	C(药材浸膏加入量),%
1	1.5:1	0.5	15
2	1.7:1	1.0	20
3	2.0:1	1.5	25

表2 试验安排与结果

Tab 2 The arrangement and results of test

编号	A	B	C	D	崩解时限,s
1	1	1	1	1	30.45
2	1	2	2	2	33.93
3	1	3	3	3	69.55
4	2	1	2	3	61.08
5	2	2	3	1	72.46
6	2	3	1	2	50.97
7	3	1	3	2	96.98
8	3	2	1	3	30.63
9	3	3	2	1	81.04
$K_1$	44.643	62.837	37.350	61.317	
$K_2$	61.503	45.673	58.683	60.627	
$K_3$	69.550	67.187	79.663	53.753	
R	24.907	21.514	42.313	7.564	

表3 方差分析结果

Tab 3 Variance analysis results

误差来源	偏差平方和	自由度	均方差	F	P
A	969.350	2	484.675	9.239	
B	776.326	2	388.163	7.399	
C	2 685.690	2	1 342.845	25.597	<0.05
D(误差)	104.920	2	52.460		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

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

由表2中极差R值可以看出,各因素对片剂崩解时限的影响大小为 $C>A>B$ ;表3方差分析结果显示,C因素对崩解快慢有显著性影响,而A、B因素无显著性影响。综合考虑粉末流动性、压片情况等因素,确定黄花倒水莲口腔速崩片最优处方为 $A_1B_2C_1$ ,即药材浸膏加入量为15%,甘露醇与MCC用量比为1.5:1,润滑剂硬脂酸镁加入量为1.0%。

取黄花倒水莲药材同一批浸膏样品3份,按上述最优处方制备黄花倒水莲速崩片,按片剂质量要求进行质量检查。结果所制速崩片外观光洁、色泽均匀,崩解时限为 $(31 \pm 4)$  s( $RSD=0.11\%$ ,  $n=6$ );硬度为 $(3.4 \pm 0.2)$  kg( $RSD=0.06\%$ ,  $n=3$ );脆碎度为 $(0.23 \pm 0.07)\%$  ( $RSD=0.31\%$ ,  $n=3$ )。以上表明所得制剂符合片剂相关质量要求,且制备工艺稳定可行,处方工艺重现性良好。

## 2.5 溶出效果评价

2.5.1 总皂苷含量测定方法 黄花倒水莲皂苷含量的测定多采用紫外分光光度法(UV)<sup>[13-14]</sup>。黄花倒水莲总皂苷主要为五环三萜皂苷类远志皂苷<sup>[9]</sup>,因此,笔者以远志皂苷元为对照品,采用香草醛-冰醋酸-高氯酸作为显色剂,以UV法在580 nm波长处测定黄花倒水莲总皂苷含量。前期试验表明片剂辅料在此波长下无干扰。

2.5.2 标准曲线的绘制 精密取远志皂苷元对照品5 mg,以甲醇溶解定容至10 mL。分别吸取40、60、80、100、120  $\mu$ L,水浴挥干溶剂,加入5%香草醛-冰醋酸溶液0.2 mL,高氯酸0.8 mL,于60  $^{\circ}$ C水浴加热20 min,冷却,加入冰醋酸5 mL,摇匀,在波长为580 nm处测定其吸光度。以吸光度(A)为纵坐标、远志皂苷元质量浓度(c)为横坐标,得回归方程: $A=0.055 14c-0.002 03$  ( $r=0.999 3$ ),结果表明远志皂苷元检测质量浓度线性范围为3.3~10  $\mu$ g/mL。

2.5.3 精密度及稳定性试验 取黄花倒水莲浸膏约0.5 g,精密称定,加入100 mL蒸馏水溶解,过滤。吸取滤液100  $\mu$ L水浴蒸干,按“2.5.2”项下方法加入香草醛-冰醋酸、高氯酸显色,于580 nm波长处测定吸光度。于同日内测定5次,计算得日内RSD为1.32% ( $n=3$ );同法连续测定5 d,计算得日间RSD为2.57% ( $n=3$ ),表明精密度良好。取黄花倒水莲同一样品,制备成供试品溶液后分别放置0、2、4、6、8、12 h后测定吸光度,计算RSD为1.86% ( $n=3$ ),表明供试品溶液在12 h内稳定。

2.5.4 回收率试验 取黄花倒水莲口腔速崩片20片,研磨粉碎,精密称取9份适量粉末,分别精密加入远志皂苷元对照品(高、中、低水平)适量,置于10 mL量瓶内,加蒸馏水定容摇匀,滤过。吸取滤液100  $\mu$ L水浴蒸干,按“2.5.2”项下方法加入香草醛-冰醋酸、高氯酸显色,于580 nm波长处测定吸光度,计算回收率。结果高、中、低水平远志皂苷元的回收率平均值分别为99.16%、98.45%、98.01%,总平均回收率为98.54% ( $RSD=1.66\%$ ,  $n=3$ ),表明方法准确度符合要求。

2.5.5 速崩片中远志皂苷元含量的测定 取3批黄花倒水莲速崩片各3份进行含量测定,结果远志皂苷元占标示百分含量分别为101.04%、97.51%、104.15%(RSD分别为0.20%、0.11%、0.80%, $n=3$ )。

2.5.6 溶出度的测定 依照2015版《中国药典》(四部)溶出度测定法(浆法)测定总皂苷溶出度<sup>[5]</sup>。分别取速崩片6片,以蒸馏水为溶出介质,转速为75 r/min,温度为37℃,以药片放入时开始计时。分别于0.5、1、2、5、10、20、30 min吸取溶液5 mL,0.45 μm微孔滤膜过滤,同时补加等量蒸馏水5 mL,取滤液蒸干,加入5%香草醛-冰醋酸溶液0.2 mL、高氯酸0.8 mL,于60℃水浴加热20 min,冷却,加入冰醋酸5 mL摇匀,在波长为580 nm处测定其吸光度。计算得总皂苷在不同时间中的累积溶出度平均值分别为28.70%、48.66%、84.36%、91.94%、92.73%、94.11%、94.30%。采用Weibull分布模型进行拟合,计算黄花倒水莲口腔速崩片中总皂苷的溶出参数 $T_{50}=0.84$  min, $T_d=1.77$  min,表明药物崩解迅速,5 min内药物累积溶出度达到90%以上,因此,所制速崩片在水溶液中可满足速崩、速溶的要求。

### 3 讨论

近年来,随着我国医药产业快速发展,传统药用辅料质量不断提高,新的药用辅料不断涌现,给口腔速崩固体制剂的发展带来新的契机。口腔速崩片是否能达到理想的速崩效果关键在于崩解剂的选用。MCC是目前速释制剂研究开发中应用最广的一种辅料,其具有海绵状多孔管状结构,受压时多孔结构因杂乱无章而呈线性排列,有塑性变形及毛细管作用,水分极易渗入片内破坏微晶之间的结合力,促使片剂崩解。在本试验过程中,笔者采用MCC作为黄花倒水莲口腔速崩片的崩解剂,崩解效果较好,但随着MCC用量的增加,沙砾感明显,口感变差。甘露醇易溶于水,口感清凉甜爽,在发挥矫味作用的同时还能克服MCC所致沙砾感。因此,通过考察甘露醇与MCC用量比,不但使片剂可快速崩解,同时又保证其口感良好。硬脂酸镁具有较好的润滑效果且应用广泛,笔者选其作为润滑剂。硬脂酸镁用量将影响片剂崩解时限和硬度,原因一方面是由于其疏水性影响片剂的润湿性,水分不易透入,使片剂崩解缓慢;另一方面,硬脂酸镁可增加粉末润滑性,减弱粉末之间的摩擦力与黏着力,使片剂硬度减小。润滑剂硬脂酸镁用量一般为0.25%~5%。

崩解时限是口腔速崩片质量控制的关键因素,一般要求制剂应在60 s内全部崩解并通过筛网;如有少量轻质上漂或黏附于不锈钢管内壁或筛网,但无硬心者,也算合格。本试验所制速崩片崩解时限大约在30 s左右,达到速崩片的要求。

对于中药片剂而言,虽然崩解时限合格却不一定能

保证药物快速而完全地溶解出来,因此有必要对片剂的溶出度进行检查。目前,《中国药典》对口腔速崩片的溶出度尚无明确规定。本试验制备的速崩片5 min内药物累积溶出度可达到90%以上,说明药物崩解后能及时溶出,有利于药物的吸收。

在溶出度含量测定方面,笔者以皂苷类成分作为主要评价指标,虽然黄酮类也是黄花倒水莲中的重要活性成分,但在目前对于黄花倒水莲化学成分的分离与结构鉴定的文献报道中仍主要以皂苷类成分为主<sup>[4-6]</sup>。因此,本文选择总皂苷作为含量测定指标,暂时未选择黄酮类为考察指标。

综上所述,本研究为黄花倒水莲口腔速崩片的制剂开发提供了依据。

### 参考文献

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1979: 4264.
- [2] 林黎琳, 黄锋, 陈四保, 等. 黄花倒水莲的化学成分及抗氧化活性研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(11): 827-830.
- [3] 陈敬民. 瑶药黄花参的药理与临床研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(4): 82-84.
- [4] 黄朝辉, 徐康平, 曾光尧, 等. 黄花倒水莲的化学成分研究[J]. 中草药, 2004, 35(4): 381-382.
- [5] 钟吉强, 狄斌, 冯锋. 黄花倒水莲的化学成分[J]. 中草药, 2009, 40(6): 844-846.
- [6] 李进华, 李丽, 王静蓉, 等. 黄花倒水莲化学成分研究 II [J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(2): 110-113.
- [7] 寇俊萍, 马仁强, 朱丹妮, 等. 黄花倒水莲水提液的活血、抗炎作用研究[J]. 中药材, 2003, 26(4): 268-271.
- [8] 徐宏江, 王秋娟, 朱丹妮. 黄花倒水莲总皂苷的调脂作用[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(6): 554-557.
- [9] 李药兰, 戴杰, 黄伟欢, 等. 黄花倒水莲化学成分及其抗病毒活性研究[J]. 中草药, 2009, 40(3): 345-348.
- [10] 房吉祥, 孔维军, 赵艳玲, 等. 口腔速崩片的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(5): 385-387.
- [11] 胡蕾, 刘芳, 戴青, 等. 硫酸吗啡口腔崩解片的制备及处方工艺研究[J]. 中国药房, 2014, 25(37): 3493-3496.
- [12] 易蕾, 程德珍. 硫辛酸口腔崩解片的制备及质量研究[J]. 中国药房, 2015, 26(28): 3983-3985.
- [13] 徐宏江, 徐增莱, 朱丹妮. 广西黄花倒水莲资源调查及总皂苷含量比较[J]. 植物资源与环境学报, 2003, 12(1): 47-49.
- [14] 钟露苗, 夏新华, 李波. 五种大孔吸附树脂对黄花倒水莲总皂苷吸附与脱吸附性能的初步考察[J]. 中成药, 2004, 26(6): 446-448.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 121.

(收稿日期: 2016-04-21 修回日期: 2016-06-12)

(编辑: 刘 萍)