

盐酸益母草碱片的制备及质量评价[△]

何国毅^{1*},周东阳¹,周凯²,陈国广³,任丽莉^{3#}(1.南京工业大学生物与制药工程学院,南京 211816;2.南京工业大学2011学院,南京 211816;3.南京工业大学药学院,南京 211816)

中图分类号 R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)04-0413-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.04.06



摘要 目的 制备盐酸益母草碱片,并进行质量评价。方法 采用湿法制粒技术,以盐酸益母草碱为原料药,采用单因素实验筛选填充剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂种类;结合正交实验,以15 min累积溶出度(以水为溶出介质)为指标,筛选崩解剂占比、黏合剂溶液质量分数、润滑剂占比,并进行验证。按2020年版《中国药典》(四部)通则方法对所制盐酸益母草碱片的体外溶出行为(溶出介质分别为pH1.2的盐酸溶液、pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液、pH6.8的磷酸盐缓冲液、水)、片剂外观、硬度、脆碎度、含量均匀度进行检测。结果 盐酸益母草碱片的最优处方为盐酸益母草碱原料药500 mg、糊精9 250 mg、交联聚维酮200 mg、硬脂酸镁50 mg、1%羟丙甲纤维素溶液4 mL。所制3批片剂的平均15 min累积溶出度为81.25%(RSD=1.12%,n=3)。在上述4种溶出介质中,所制片剂均能在30 min内达到溶出平衡,且累积溶出度均超过85%。所制片剂外观颜色均一,呈米黄色,表面光滑,边缘完整,无杂色、斑点、异物等,硬度为57.3 N(n=6),减重率为0.15%,含量均匀度符合2020年版《中国药典》(四部)相关规定。结论 成功制备了盐酸益母草碱片,且质量符合相关规定。

关键词 盐酸益母草碱片;制备工艺;单因素实验;正交实验;体外溶出度;质量评价

Preparation and quality evaluation of Leonurine hydrochloride tablets

HE Guoyi¹, ZHOU Dongyang¹, ZHOU Kai², CHEN Guoguang³, REN Lili³ (1. College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China; 2. 2011 College, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To prepare Leonurine hydrochloride tablets and evaluate the quality. **METHODS** The wet granulation technology was adopted; leonurine hydrochloride was used as the crude drug, and the types of fillers, disintegrants, binders and lubricants were screened by single-factor experiments. Combined with orthogonal experiments, using the cumulative dissolution rate within 15 minutes (using water as dissolution media) as index, the proportion of disintegrants, the mass fraction of binder solution, and the proportion of lubricants were screened and verified. The *in vitro* dissolution behavior of the prepared Leonurine hydrochloride tablets (dissolution media were hydrochloric acid solution of pH1.2, acetic acid-sodium acetate solution of pH4.5, phosphate buffer solution of pH6.8, water), tablet appearance, hardness, friability and content uniformity were tested according to the general principles in 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part IV). **RESULTS** The optimal formulation of Leonurine hydrochloride tablets included leonurine hydrochloride crude drug of 500 mg, dextrin of 9 250 mg, crosslinking polyvinylpyrrolidone of 200 mg, magnesium stearate of 50 mg, 1% hydroxypropyl methyl cellulose solution of 4 mL. The average 15-minute cumulative dissolution rate of the three batches of tablets was 81.25% (RSD=1.12%, n=3). In above 4 dissolution media, the dissolution equilibrium of prepared tablets could be reached within 30 minutes, and the cumulative dissolution rates exceeded 85%. The prepared tablets had uniform beige in color, smooth surface, complete edge, no mottle, spot, foreign matter, etc., hardness of 57.3 N (n=6), weight loss rate of 0.15%. The content uniformity was in accordance with relevant provisions in 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part IV). **CONCLUSIONS** Leonurine hydrochloride tablets are successfully prepared, and the quality comply with relevant regulations.

KEYWORDS Leonurine hydrochloride tablets; preparation technology; single factor experiment; orthogonal experiment; *in vitro* dissolution; quality evaluation

[△]基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No.2017ZX09301057)

* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail: hgy@njtech.edu.cn

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail: renlili@njtech.edu.cn

更年期综合征是一种困扰中年女性的常见疾病,主要临床表现有月经紊乱、易怒、焦虑等,部分患者还会出现抑郁、更年期忧愁等症状^[1-2]。该综合征多因女性体内雌激素分泌量降低所致^[3],其临床治疗方法主要为激素替代疗法,或辅以孕激素、雄激素联合治疗^[4-5]。但有

研究表明,激素替代疗法可能提高更年期女性阴道出血、脑卒中、心肌梗死、乳腺癌和子宫内膜癌等疾病的发生率,致使其临床应用受限^[6]。因此,开发治疗女性更年期综合征的有效药物非常必要。

目前,替代医学治疗女性更年期综合征的临床研究主要集中在天然药物和植物雌激素等方面^[7]。在传统医学中,益母草可用于治疗妇科疾病^[8]。益母草碱是从益母草中提取的一种生物碱,其不具有甾体结构,与雌激素的化学结构完全不同,但其药理作用特别是在生殖系统和心血管系统方面的药理作用与雌激素替代疗法极为相似,且不具有甾体样副作用^[1,9]。本课题组前期研究表明,益母草碱可以明显提高更年期模型小鼠的雌激素和孕酮水平,降低其促卵泡激素、黄体生成素水平,可通过改善代谢紊乱而发挥类激素样作用^[10]。益母草碱在益母草中的含量极低,且提取工艺繁琐,因此化学合成益母草碱并将其制备成盐是更好的选择^[10]。本研究依托益母草碱的类激素样作用,以化学全合成的盐酸益母草碱为原料药,采用湿法制粒技术制备盐酸益母草碱片,考察其体外溶出度并初步评价其质量,旨在为开发具有类激素样作用的 I 类新药提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括 LC-20A 型高效液相色谱仪(含二极管阵列检测器)、UV-1900 型紫外分光光度仪(上海继谱电子科技有限公司),DP-30 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),RCZ-8 型溶出度仪、CJY-300D 型脆碎度检测仪、YD-2 型硬度仪(上海黄海药检仪器有限公司),ZB-1C 型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂)等。

1.2 主要药品与试剂

盐酸益母草碱对照品(批号 111823-201704,纯度 99.68%)、盐酸益母草碱原料药(批号 20170620,纯度 > 99%)均由安徽新星药物开发有限责任公司提供;填充

剂(乳糖、糊精、预胶化淀粉)购自山东六佳药用辅料股份有限公司;黏合剂[淀粉、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)]、崩解剂[交联聚维酮(crosslinking polyvinylpyrrolidone, PVPP)、羧甲淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠]、润滑剂(硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉)和甲醇、盐酸、醋酸均购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;十二烷基硫酸钠购自霍尼韦尔贸易(上海)有限公司;其余试剂均为分析纯或实验室常用规格,水为纯化水(实验室自制)。

2 方法与结果

2.1 盐酸益母草碱片的工艺初探

称取处方量的盐酸益母草碱原料药、填充剂和崩解剂,过 60 目筛,物理混合,加入黏合剂制备成软材,过 24 目筛,制粒,于 55 °C 下烘干 1 h,再过 24 目筛,整粒后加入润滑剂,经 2 次混合后,选用 7 mm 冲头进行压片,每片 100 mg。

2.2 辅料种类筛选的单因素实验

2.2.1 填充剂种类的筛选 如表 1 中处方 1、2、3 所示,分别以乳糖、糊精、预胶化淀粉为填充剂,主药及其他辅料不变,按“2.1”项下方法制备盐酸益母草碱片 100 片,比较各处方所得片剂外观、压片工艺和崩解时限[按 2020 年版《中国药典》(四部)通则“0921 崩解时限检查法”测得^[11],下同],以确定合适的填充剂种类。结果显示,乳糖组出现黏冲现象,很难压片成型。糊精组和预胶化淀粉组所得颗粒粒径较为均匀,其中预胶化淀粉组可压性好,但在压片成型后可见明显裂纹;糊精组片剂外观、崩解时限均符合 2020 年版《中国药典》(四部)的要求^[11]。综合考虑,最终选择糊精作为盐酸益母草碱片的填充剂。

2.2.2 崩解剂种类的筛选 如表 1 中处方 4、5、6 所示,分别以 PVPP、羧甲淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,主药及其他辅料不变,按“2.1”项下方法制备盐酸益母草碱片 100 片,比较各处方所得片剂外观、压片工艺和

表 1 盐酸益母草碱片辅料种类筛选的单因素实验结果(100 片)

项目	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6	处方7	处方8	处方9	处方10	处方11	处方12
主药(盐酸益母草碱原料药)/mg	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500
乳糖/mg	9 250											
糊精/mg		9 250		9 250	9 250	9 250	9 250	9 250	9 250	9 250	9 250	9 250
预胶化淀粉/mg			9 250									
PVPP/mg	200	200	200	200			200	200	200	200	200	200
羧甲淀粉钠/mg					200							
交联羧甲基纤维素钠/mg						200						
糊化后的淀粉浆溶液/mL							4					
羟丙基纤维素溶液/mL								4				
HPMC 溶液/mL	4	4	4	4	4	4			4	4	4	4
硬脂酸镁/mg	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50		
滑石粉/mg											50	
微粉硅胶/mg												50
片剂外观	不成型	表面光泽	有裂纹	表面光泽	表面光泽	表面光泽	没有光泽	没有光泽	表面光泽	表面光泽	表面光泽	没有光泽
压片工艺	黏冲	可压性良好	可压性好	可压性良好	可压性良好	可压性良好	可压性好	可压性好	出现裂纹	可压性良好	可压性良好	不易混匀
崩解时限/s	0	476	215	215	424	594	134	389	435	489	594	535

崩解时限,以确定合适的崩解剂种类。结果显示,3组片剂均表面光泽,可压性良好;PVPP组片剂的崩解时限最短,且崩解后可形成均匀分散的颗粒,故选择PVPP作为盐酸益母草碱片的崩解剂。

2.2.3 黏合剂种类的筛选 如表1中处方7、8、9所示,分别以质量分数均为0.75%的糊化后的淀粉浆溶液、羟丙基纤维素溶液和HPMC溶液为黏合剂,主药及其他辅料不变,按“2.1”项下方法制备盐酸益母草碱片100片,比较各处方所得片剂外观、压片工艺和崩解时限,以确定合适的黏合剂种类。结果显示,糊化后的淀粉浆溶液组片剂没有光泽;羟丙基纤维素溶液组片剂没有光泽且出现裂纹;HPMC溶液组片剂外观有光泽且无裂片现象,可压性良好,故选择HPMC溶液作为盐酸益母草碱片的黏合剂。

2.2.4 润滑剂种类的筛选 如表1中处方10、11、12所示,分别以硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶为润滑剂,主药及其他辅料不变,按“2.1”项下方法制备盐酸益母草碱片100片,比较各处方所得片剂外观、压片工艺和崩解时限,以确定合适的润滑剂种类。结果显示,滑石粉由于流动较好,该组压片前不易混匀,易出现颗粒分层的现象;微粉硅胶组片剂没有光泽;硬脂酸镁组片剂外观有光泽、无裂片,可压性良好,故选择硬脂酸镁作为盐酸益母草碱片的润滑剂。

2.3 辅料用量优化的正交实验

为进一步确定盐酸益母草碱片的最优处方,本研究在“2.2”项下单因素实验的基础上,以崩解剂PVPP占比($A/\%$)、黏合剂HPMC溶液质量分数($B/\%$)、润滑剂硬脂酸镁占比($C/\%$)为考察因素,采用 $L_9(3^4)$ 表设计正交实验,根据所得片剂的15 min累积溶出度(以水为溶出介质,按“2.4”项下方法测得)作为评价指标,筛选盐酸益母草碱片的最优处方。盐酸益母草碱片辅料用量筛选的因素与水平见表2,正交实验设计与结果见表3,方差分析结果见表4。

表2 盐酸益母草碱片辅料用量筛选的因素与水平

水平	$A/\%$	$B/\%$	$C/\%$
1	2	0.50	0.25
2	5	0.75	0.50
3	7	1.00	0.75

表3、表4结果显示,各因素对累积溶出度的影响由大到小依次为 $B>A>C$,其中因素 B 对累积溶出度的影响有统计学意义($P<0.05$),而因素 A 和 C 对累积溶出度的影响无统计学意义($P>0.05$)。得到最优处方为 $A_1B_3C_2$,即以每100片总量10 g计,PVPP占比2%(200 mg)、HPMC溶液的质量分数1.00%、硬脂酸镁占比0.50%(50 mg)。按照最优处方(盐酸益母草碱原料药500 mg、糊精9 250 mg、PVPP 200 mg、硬脂酸镁50 mg、1% HPMC溶液4 mL)制备3批盐酸益母草碱片进行验

表3 盐酸益母草碱片辅料用量筛选正交实验设计与结果

序号	A	B	C	D (空白)	15 min累积溶出度/ $\%$
1	1	1	1	1	72.96
2	1	2	2	2	80.62
3	1	3	3	3	82.92
4	2	1	2	3	72.55
5	2	2	3	1	73.82
6	2	3	1	2	83.65
7	3	1	3	2	66.47
8	3	2	1	3	70.16
9	3	3	2	1	77.65
均数1	78.83	70.66	75.59		
均数2	76.67	74.87	76.94		
均数3	71.43	81.41	74.40		
极差	7.40	10.75	2.54		

表4 盐酸益母草碱片辅料用量筛选正交实验的方差分析结果

方差来源	偏差平方和	自由度	均方	F	P
A	87.052	2	43.526	11.630	0.079
B	175.958	2	87.979	23.507	0.041
C	9.665	2	4.833	1.291	0.436
误差	7.436	2	3.718		

证,测得其平均15 min累积溶出度为81.25%($RSD=1.12\%$, $n=3$)。

2.4 盐酸益母草碱片体外溶出度的测定

2.4.1 检测波长的选择 称取盐酸益母草碱对照品10.52 mg,置于50 mL量瓶中,用水溶解。以水为对照溶剂,使用紫外分光光度计在200~900 nm波长范围内进行全波长扫描,结果显示,盐酸益母草碱在220、277 nm波长处分别出现最大吸收峰和次吸收峰,但由于最大吸收峰比较尖锐且其波长接近200 nm,故本研究将277 nm作为溶出度的检测波长。

2.4.2 色谱条件 以Baseline[®] C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm)为色谱柱,以甲醇-10 mmol/L十二烷基硫酸钠溶液(含0.1%醋酸)(75:25, V/V)为流动相;流速为1.0 mL/min;检测波长为277 nm;柱温为30 ℃;进样量为20 μL。

2.4.3 溶液的配制 (1)精密称取盐酸益母草碱对照品4份,每份10 mg,用甲醇5 mL溶解后,再分别用4种溶出介质(pH1.2的盐酸溶液、pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液、pH6.8的磷酸盐缓冲液、水,下同)稀释至200 mL,超声(功率50 W,频率40 kHz,下同)分散10 min,精密吸取上述溶液各5 mL,置于50 mL量瓶中,用相应溶出介质稀释至刻度,摇匀,即得对照品溶液。(2)取盐酸益母草碱片1片,按2020年版《中国药典》(四部)通则“0931溶出度与释放度测定法”第二法进行操作(上述4种溶出介质各900 mL,转速为75 r/min,温度为37 ℃)^[11],分别在溶出30 min时取溶出液5 mL,过0.45 μm有机滤膜,弃去初滤液,取续滤液作为供试品溶液。(3)按最优处方比例称取盐酸益母草碱片的混合辅料,共95 mg,按“2.4.3(2)”项下方法操作,取续滤液作为空白辅料溶液。

2.4.4 专属性试验 吸取“2.4.3”项下空白辅料溶液、对照品溶液和供试品溶液,按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录色谱图(图1~图4)。结果显示,在4种溶出介质中,供试品溶液中盐酸益母草碱峰的保留时间与对照品溶液基本一致,空白辅料对其测定无干扰,表明本方法专属性良好。

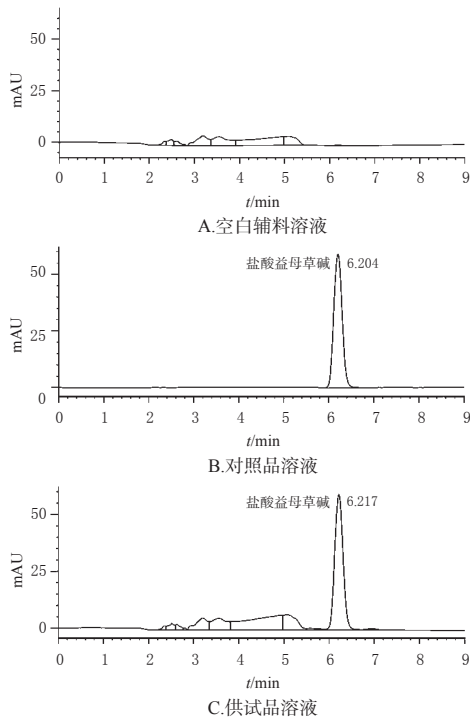


图1 pH1.2的盐酸溶液中盐酸益母草碱片定量分析专属性试验的高效液相色谱图

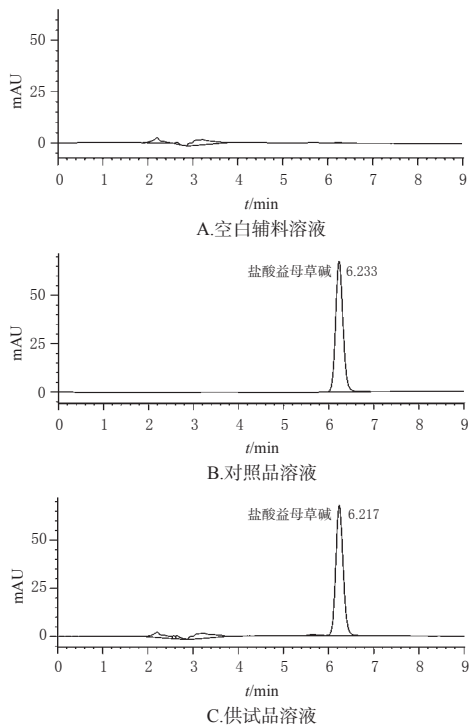


图2 pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液中盐酸益母草碱片定量分析专属性试验的高效液相色谱图

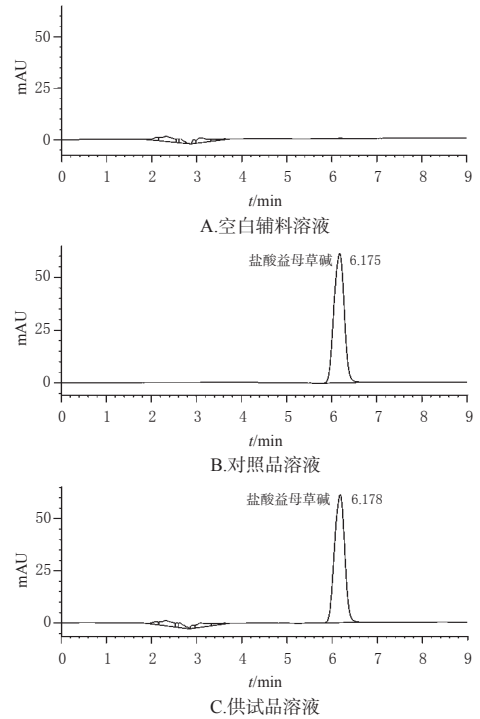


图3 pH6.8的磷酸盐缓冲液中盐酸益母草碱片定量分析专属性试验的高效液相色谱图

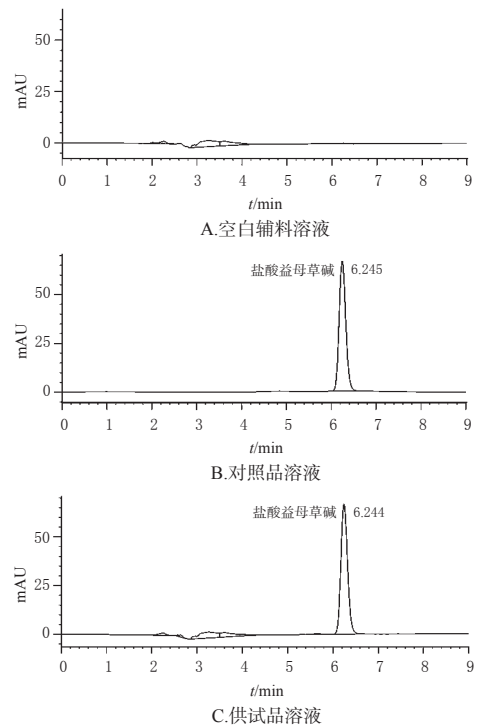


图4 水中盐酸益母草碱片定量分析专属性试验的高效液相色谱图

2.4.5 线性关系考察 精密称取盐酸益母草碱对照品适量,按“2.4.3(1)”项下方法用上述4种溶出介质配制盐酸益母草碱质量浓度分别为1、5、10、30、50、80、100 $\mu\text{g/mL}$ 的系列溶液,并按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测成分的质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,结果见表5。

表5 4种溶出介质中盐酸益母草碱定量分析的回归方程和线性范围

溶出介质	回归方程	R ²	线性范围/(μg/mL)
pH1.2的盐酸溶液	y=37 303.532x-30 184.056	0.999 6	1~100
pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液	y=37 564.511x-14 508.807	0.998 5	1~100
pH6.8的磷酸盐缓冲液	y=37 742.037x-21 963.245	0.999 5	1~100
水	y=38 531.566x+5 583.428	1.000 0	1~100

2.4.6 精密度试验 吸取“2.4.3(1)”项下盐酸益母草碱对照品溶液,按“2.4.2”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果显示,在pH1.2的盐酸溶液、pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液、pH6.8的磷酸盐缓冲液、水中,盐酸益母草碱峰面积的RSD分别为0.06%、0.06%、0.84%、0.15%(n=6),表明仪器精密度良好。

2.4.7 重复性试验 吸取“2.4.3(2)”项下供试品溶液6份,按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并代入回归方程计算含量。结果显示,在pH1.2的盐酸溶液、pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液、pH6.8的磷酸盐缓冲液、水中,盐酸益母草碱含量的RSD分别为0.33%、1.21%、0.82%、0.76%(n=6),表明本方法重复性良好。

2.4.8 回收率试验 精密称取10片盐酸益母草碱片处方量的混合辅料950 mg和盐酸益母草碱对照品50 mg,置于研钵中混匀,精密称取混合粉末适量,按“2.4.3(2)”项下方法分别用4种溶出介质配制供试品溶液,每种溶出介质6份,按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算回收率,结果见表6。由表6所示,在pH1.2的盐酸溶液、pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液、pH6.8的磷酸盐缓冲液、水中,各样品的平均回收率分别为97.31%、99.04%、98.37%、98.06%,RSD分别为0.84%、0.61%、1.07%、1.18%(n=6),表明本方法回收率良好。

2.4.9 稳定性试验 精密吸取“2.4.3(2)”项下供试品溶液,分别在室温下放置0、1、2、4、6、8 h时按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果显示,在pH1.2的盐酸溶液、pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液、pH6.8的磷酸盐缓冲液、水中,盐酸益母草碱峰面积的RSD分别为0.60%、0.58%、0.36%、0.58%(n=6),表明各样品在室温下放置8 h内稳定性良好。

2.4.10 溶出度测定 按2020年版《中国药典》(四部)通则“0931 溶出度与释放度测定法”第二法测定盐酸益母草碱片的体外溶出度^[11]:4种溶出介质分别为pH1.2的盐酸溶液、pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液、pH6.8的磷酸盐缓冲液、水,各900 mL,转速为75 r/min,温度为37℃,取样时间分别为5、10、15、20、30、45、60、90 min,取样量为5 mL,取样后立即加入相应溶出介质5 mL。溶出液过0.45 μm有机滤膜,弃去初滤液,取续滤液适量,按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并代入回归方程计算含量,按下式计算累积溶出度并绘制溶出曲线(图5):累积

$$\text{溶出度}(\%) = \left[\frac{c_n}{L/V_2} + \frac{(c_{n-1} + \dots + c_2 + c_1) \times V_1}{V_2} \right] \times 100\%。$$

表6 4种溶出介质下盐酸益母草碱的回收率试验结果

溶出介质	加入量	测得量	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
pH1.2的盐酸溶液	5.08	4.97	97.83	97.31	0.84
	5.05	4.92	97.43		
	4.93	4.84	98.17		
	5.05	4.87	96.44		
	5.07	4.96	97.83		
	4.98	4.79	96.18		
pH4.5的醋酸-醋酸钠溶液	5.12	5.05	98.63	99.04	0.61
	5.05	5.04	99.80		
	4.96	4.92	99.19		
	5.02	5.00	99.60		
	5.02	4.96	98.80		
	5.01	4.92	98.20		
pH6.8的磷酸盐缓冲液	5.06	4.98	98.42	98.37	1.07
	5.00	4.86	97.20		
	5.05	5.01	99.21		
	4.98	4.84	97.19		
	5.06	5.05	99.80		
	4.99	4.91	98.40		
水	5.12	5.03	98.24	98.06	1.18
	4.92	4.77	96.95		
	4.95	4.94	99.80		
	4.94	4.85	98.18		
	5.02	4.95	98.61		
	5.00	4.83	96.60		

式中, c_n 为各时间点取出液中待测物的浓度, L 为制剂中盐酸益母草碱的标示量(以每片5 mg计), V_1 为取样体积, V_2 为溶出介质总体积。结果显示,在pH4.5的醋酸-醋酸钠缓冲液和pH6.8的磷酸盐缓冲液中,盐酸益母草碱片在20 min时的累积溶出度均超过85%,且均达到了溶出平衡;在pH1.2的盐酸溶液和水中,盐酸益母草碱片在30 min时才达到溶出平衡,累积溶出度超过85%。这表明盐酸益母草碱片在上述4种溶出介质中均能在30 min内达到溶出平衡。

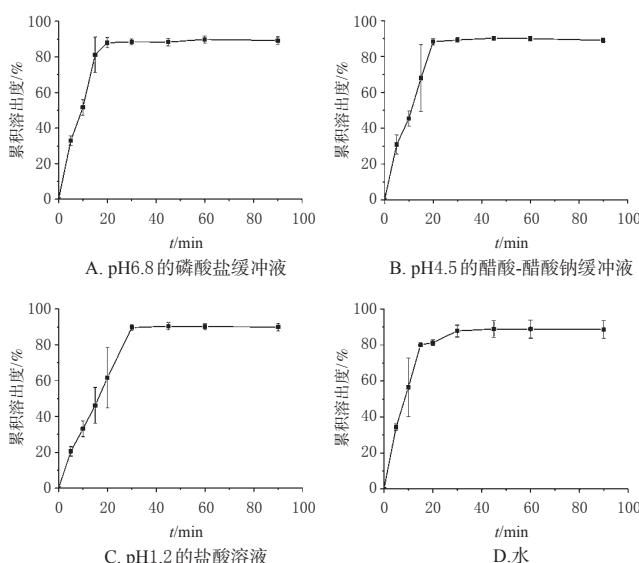


图5 盐酸益母草碱片在4种溶出介质中的溶出曲线($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.5 质量评价

2.5.1 片剂外观观察 按2020年版《中国药典》(四部)通则“0101片剂”要求^[1],随机取按最优处方所制的盐酸益母草碱片50片,置于平面进行观察。结果显示,所制片剂外观颜色均一,呈米黄色,表面光滑,边缘完整,无杂色、斑点、异物等。

2.5.2 硬度检查 按2020年版《中国药典》(四部)通则“0101片剂”要求^[1],随机取按最优处方所制的盐酸益母草碱片6片,使用硬度仪检测其硬度。结果显示,6片盐酸益母草碱片的硬度分别为57.1、56.3、59.3、52.5、57.1、61.7 N,平均值为57.3 N,符合片剂硬度要求。

2.5.3 脆碎度检查 按2020年版《中国药典》(四部)通则“0923片剂脆碎度检查法”要求^[1],随机取按最优处方所制的盐酸益母草碱片65片,使用脆碎度检测仪进行脆碎度检查,按下式计算减重率:减重率(%)=(称量检查前质量-称量检查后质量)/称量检查前质量×100%。结果显示,称量检查前后的质量分别为6.52 g和6.51 g,减重率为0.15%,表明所制盐酸益母草碱片的脆碎度符合药典要求。

2.5.4 含量均匀度检查 按2020年版《中国药典》(四部)通则“0941含量均匀度检查法”要求^[1],随机取按最优处方所制盐酸益母草碱片10片,用甲醇溶解,采用“2.4”项下方法测定含量,计算含量均匀度。结果显示,以标示量为100计,10片盐酸益母草碱片的相对含量分别为99.64、99.34、98.12、97.44、98.56、101.99、99.57、100.42、99.57、99.53,平均值为99.42,标准差(S)为1.25,标示量与平均值之差的绝对值(A)为0.58。计算 $A+2.20S=3.33<15.0$ 和 $A+S=1.83<15.0$,表明所制盐酸益母草碱片的含量均匀度符合药典规定。

3 讨论

盐酸益母草碱是一种具有植物激素样作用的化学成分,在治疗更年期综合征上已经具备了工业化生产的潜力和临床研究的价值^[10]。为了更好地满足广大患者的治疗需求,及时缓解和去除更年期综合征给妇女所带来的身心上的不适和痛苦,将其开发成一种廉价、安全可靠且易于工业化生产的剂型,具有一定的应用前景。

片剂是一种传统剂型,因具备剂量准确、质量稳定以及服用、携带、运输较方便等优点,已成为企业制剂生产中的首选。本课题组采用价格低廉的药用辅料,通过湿法制粒将盐酸益母草碱原料药制备成普通片剂。在此基础上,本研究对辅料种类和用量进行了筛选,并测定了所得片剂的溶出度,同时初步完成了片剂的质量评价,均符合2020年版《中国药典》(四部)的相关要求。

综上所述,本研究成功制备了盐酸益母草碱片,为后期新药开发提供了参考依据和理论基础。

参考文献

- [1] DE MORAES A V G, COSTA-PAIVA L, LUI-FILHO J F, et al. Medication use and climacteric syndrome: a cross-sectional population-based study[J]. Menopause, 2019, 26(10):1133-1140.
- [2] HUMENIUK E, BOJAR I, GUJSKI M, et al. Effect of symptoms of climacteric syndrome, depression and insomnia on self-rated work ability in peri- and post-menopausal women in non-manual employment[J]. Ann Agric Environ Med, 2019, 26(4):600-605.
- [3] YEOM H E. Gender differences in climacteric symptoms and associated factors in Korean men and women[J]. Appl Nurs Res, 2018, 41:21-28.
- [4] 徐丽,徐萍.坤泰胶囊治疗女性更年期综合征的研究进展[J].中国妇幼保健,2016,31(4):895-896.
- [5] 罗俊芳.激素替代治疗法治疗妇女更年期综合征的临床意义[J].中国医学创新,2011,8(21):191-192.
- [6] BOURDEL N, HUCHON C, ABDEL WAHAB C, et al. Borderline ovarian tumors: guidelines from the French national college of obstetricians and gynecologists(CNGOF)[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 256:492-501.
- [7] OPPERMANN T S, CASSEL W, KOEHLER U, et al. Chronischer reizhusten bei Frauen: zusammenhang mit postmenopausalen beschwerden beim klimakterischen syndrom?[J]. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2020, 80(10):E78-E79.
- [8] SHANG X F, PAN H, WANG X Z, et al. *Leonurus japonicus* Houtt.: ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(1):14-32.
- [9] KIM T Y, JANG S A, CHAE Y B, et al. Antioxidant and protective effects of *Leonurus sibiricus* L. extract on ultraviolet B(UVB)-induced damage in human keratinocytes[J]. Korean J Plant Resour, 2016, 29(1):11-19.
- [10] WANG J, WEI J, ZHOU Y X, et al. Leonurine hydrochloride: a new drug for the treatment of menopausal syndrome: synthesis, estrogen-like effects and pharmacokinetics[J]. Fitoterapia, 2021, 157:105108.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:1,129,131,132,480.

(收稿日期:2021-08-13 修回日期:2022-01-14)

(编辑:邹丽娟)