

黄杨宁分散片的制备工艺研究

柯仲成,张 辉,程子洋

(黄山学院 化学系,安徽 黄山 245041)

摘 要:通过系列实验筛选崩解剂等辅料,确定处方及制备工艺,并与普通片进行了溶出度比较,确定了以羧甲基淀粉钠作为崩解剂的分散片处方,分散片溶出速度较普通片更快。

关键词:黄杨宁;分散片;制备工艺

中图分类号:R284.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-447X(2010)03-0040-03

黄杨宁片收载于中华人民共和国药典 2005 年版,其主要成分为环维黄杨星 D(cyclovirohuxine D),临床上治疗冠心病、心绞痛等病症疗效。但黄杨宁水溶性较差,其片剂的生物利用度低且患者使用过程中个体差异大。而分散片具有崩解速度快,药效作用迅速、药物生物利用度好等特点,因此笔者对黄杨宁分散片的工艺处方进行优化研究。

1 仪器与试剂

岛津 LC-10AT 高效液相色谱仪,美国 Alltech ELSO-2000 蒸发光散射检测器,浙江大学 N2000 色谱工作站,Alltima C18 色谱柱 (250mm×4.6mm),崩解度测定仪,ZRS-8G 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂);TDP 型单冲压片机(中南制药机械厂);黄杨宁原料药(浙江华海药业股份有限公司);交联聚维酮;微晶纤维素;羧甲基淀粉钠;硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

称取黄杨宁原料药 50g,填充剂 MCC(质量待

定),崩解剂(类型和质量待定),粘合剂 PvP_{K30} 醇溶液(浓度待定),硬脂酸镁 2g,甘露醇 4g。将主药与辅料分别过 100 目筛,混合均匀,加入粘合剂,过 20 目筛制颗粒,干燥,加入润滑剂、外加崩解剂,混匀,压制 1000 片,片重为 200mg。

2.2 处方筛选

分散片的崩解度的好坏直接影响药物的溶出速率,是影响处方设计的重要因素,主要以崩解时间作为主要指标之一。

崩解时间的检测:取药片 6 片,分别置于吊篮的玻璃管中,启动崩解仪进行检查,记录药片完全崩解所需要的时间。

崩解时间主要受崩解剂加入方法、粘合剂、药片硬度、崩解剂类型、用量的影响,具考察如下。

2.2.1 崩解剂加入方法

在片剂的制备中,崩解剂的加入方法有 3 种,分别是内加法、外加法和内外加法(内加:外加=2:1)。以 30g 的 L-HPC 为崩解剂,本处方分别采用内加、外加和内外加相结合的方式,用适量的 6% PvP_{K30} 溶液为粘合剂,湿法制粒,压制成硬度为 4kg 的片剂。以崩解时限作为指标进行考察,发现内加法结果为 162s,外加法结果为 195s,内外加法为 134s。结果表明,采用内外加法相结合的方式效果最好,因此本

收稿日期:2009-12-10

基金项目:黄山学院科研基金资助(2007xkj012)

作者简介:柯仲成(1981-),安徽歙县人,黄山学院化学系讲师,研究方向为中药新剂型。

实验选用内外加法加入崩解剂。

2.2.2 硬度的考察

本处方用适量的 6%PvP_{K30} 溶液为粘合剂,湿法制粒,采用内外加法加入 30g L-HPC 崩解剂,调节不同压片压力,制成不同硬度的片剂,并进行崩解时限检查,结果见表 1。

表 1 片剂硬度考察表

硬度(Kgf)	崩解时限(S)
2	90
4	134
6	175
8	198

结果表明片剂的硬度越大,崩解时间越长。考虑分散片崩解时间的要求,选用 4kgf 进行试验。

2.2.3 正交试验优选辅料配比

在分散片的制备中常用的崩解剂有 L-HPC、PVPP、CMS-Na 等,粘合剂常用的有 PvP_{K30} 醇溶液等。采用正交试验,选择崩解剂和粘合剂类型,并考察崩解剂的用量。在预实验的基础上,设立 3 因素 3 水平进行考察,见表 2。

表 2 辅料配比正交试验因素水平表

水平	因素		
	崩解剂	崩解剂用量(%)	粘合剂
1	L-HPC	10	4%PvP _{K30}
2	PVPP	15	6%PvP _{K30}
3	CMS-Na	20	8%PvP _{K30}

以崩解时间为考察指标,按照 L₉(3⁴)正交设计进行试验,结果见表 3,并对正交试验结果进行方差分析,结果见表 4。

表 3 正交实验结果

试验号	因素				崩解时间(s)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	183
2	1	2	2	2	159
3	1	3	3	3	147
4	2	1	2	3	165
5	2	2	3	1	137
6	2	3	1	2	109
7	3	1	3	2	158
8	3	2	1	3	125
9	3	3	2	1	116

续表

试验号	因素				崩解时间(s)
	A	B	C	D	
K1	489	506	417	436	
K2	411	421	440	426	G=1299
K3	399	372	442	437	CT=187489
R	90	134	25		

表 4 方差分析结果

硬度(Kgf)	崩解时限(S)
2	90
4	134
6	175
8	198

试验中以崩解时间短为宜。由表 3 可知,影响崩解时间各因素的主次顺序为崩解剂用量 (B)>崩解剂种类(A)>粘合剂(C)。由表 3 可知,因素 A 和 B 对崩解时间影响极为显著(P<0.01),因素 C 对崩解时间影响显著(P<0.05),故确定最佳处方为 A₃B₃C₂。

3 质量控制

称取黄杨宁原料药 50g, MCC104g, CMS-Na40g, 硬脂酸镁 2g, 甘露醇 4g, 分别过 100 目筛, 混合均匀, 加入适量的 6%PvP_{K30} 醇溶液, 过 20 目筛制颗粒, 干燥, 整粒, 加入润滑剂、外加崩解剂, 混匀, 压制 1000 片。

3.1 崩解时限的测定

取优化处方分散片 6 片, 置(37 ± 1)°C 水中, 测定。结果, 崩解时限平均值为 63s, 且均小于 3min。

3.2 分散均匀性的考察

取优化处方分散片 6 片, 置于 100mL 水中, 充分搅拌使之分散均匀。结果, 3min 内颗粒能全部通过 2 号筛。

3.3 体外溶出度试验

分别取黄杨宁分散片与普通片各 6 片参照溶出度测定法, 采用浆法以 0.1mol·L⁻¹ 盐酸 900mL 为溶出介质, 转速为 100r·min⁻¹, 温度为(37 ± 0.5)°C, 依法操作。在 5、10、15、20、30min 时各取 5mL, 同时补加 5mL 溶出介质, 取出上述溶液滤过, 取续滤液 20uL 注入色谱仪, 测定溶出度, 结果见表 5。

表 5 黄杨宁分散片和普通片的溶出度比较(% ,n=6)

样品	时间/min						
	0	5	10	15	20	30	45
普通片	0	10.25	19.3	32.45	49.55	64.21	77.84
分散片	0	70.11	83.15	88.57	92.08	93.49	95.21

黄杨宁分散片的溶出释药明显优于黄杨宁普通片,如图 3。

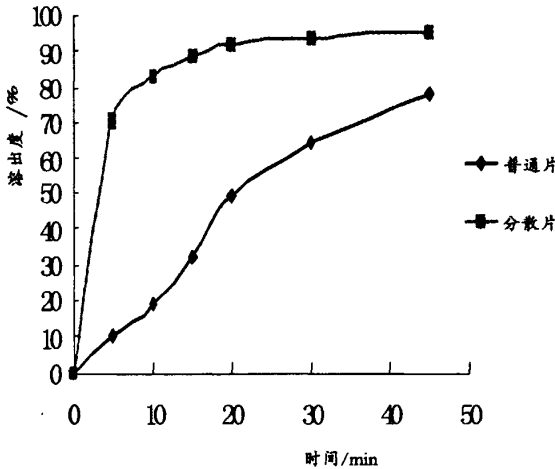


图 3 两种制剂溶出曲线比较

4 讨论

在分散片制备过程中,崩解剂的性能很关键。PVPP 和 CMS-Na,由于具有毛细管活性高、水合能力强、在水中不溶、但能迅速溶胀等特点,都是性能良好的崩解剂。但在正交实验中发现,用 CMS-Na 作为崩解剂,崩解效果更好。

本文采用的是粉末直接压片法,其工艺的关键在于粉末的流动性要好,所以在处方中选用了硬脂酸镁作为润滑剂改善粉末的流动性,并得到了质量较好的分散片。

参考文献:

- [1]陈燕军,臧琛,赵小妹,等.几种常用崩解剂与填充剂在中药分散片应用中的性能比较[J].中国中药杂志,2002,27(8):580.
- [2]宋群亮,张平,夏源,等.黄芩苷分散片的制备及质量控制[J].中国药房,2007,18(15):1144-1146.
- [3]柯仲成,周亚球,方超.黄杨宁片质量标准的改进[J].中成药,2007,29(5):3-4.

责任编辑:胡德明

A Study on Preparation Process of Cyclovirohuxine D Dispersible Tablets

Ke Zhongcheng, Zhang Hui, Cheng Ziyang

(Department of Chemistry, Huangshan University, Huangshan245041, China)

Abstract: The formula and preparation process were optimized by a series of experiments. The dissolution rates of the dispersible tablets and conventional tablets were determined and compared. With Na-carbonyl methyl starch as disintegrating agent for the dispersible tablets, the dissolution rate of the dispersible tablets was faster than that of the conventional tablets.

Key Words: Cyclovirohuxine D; dispersible tablets; preparation process

黄杨宁分散片的制备工艺研究

作者: 柯仲成, 张辉, 程子洋, Ke Zhongcheng, Zhang Hui, Cheng Ziyang
作者单位: 黄山学院化学系, 安徽, 黄山, 245041
刊名: 黄山学院学报
英文刊名: JOURNAL OF HUANGSHAN UNIVERSITY
年, 卷(期): 2010, 12(3)
被引用次数: 0次

参考文献(3条)

1. 陈燕军, 臧琛, 赵小妹. 几种常用崩解剂与填充剂在中药分散片应用中的性能比较 2002(8)
2. 宋群亮, 张平, 夏源, 孙旭群, 夏泉. 黄芩苷分散片的制备及质量控制 2007(15)
3. 柯仲成, 周亚球, 方超. 黄杨宁片质量标准的改进 2007(5)

相似文献(3条)

1. 期刊论文 郝光涛, 郑专杰, 姜冰, 刘泽源, HAO Guang-Tao, ZHENG Zhuan-Jie, JIANG Bing, LIU Ze-Yuan 黄杨宁分散片人体生物利用度和生物等效性研究 - 军事医学科学院院刊 2008, 32(2)
目的: 在中国健康成年男性志愿者中比较研究黄杨宁分散片与黄杨宁片的相对生物利用度, 评价二者的生物等效性. 方法: 20名健康男性志愿者随机交叉单剂量口服黄杨宁分散片与黄杨宁片3 mg, 采用高效液相-质谱-质谱法分别测定血浆中环维黄杨星D的浓度, 计算其药代动力学参数, 评价这两种制剂的生物等效性. 结果: 受试制剂及参比制剂环维黄杨星D的C_{max}分别为(90.17±45.19)和(99.95±50.06) ng/L, T_{max}分别为(5.3±4.1)和(4.9±3.9) h, t_{1/2}分别为(51.45±33.40)和(39.70±20.59) h; AUC_{0-tn}分别为(3 625.79±1 619.20)和(3 608.21±1 320.07) ng·L⁻¹·h, AUC_{0-∞}分别为(4 459.28±1 965.11)和(4 113.58±1 560.08) ng·L⁻¹·h, 试验制剂黄杨宁分散片的相对生物利用度F_{0-tn}, F_{0-∞}分别为(102.03±22.79)%, (109.94±28.08)%. 统计学分析显示, 药代动力学参数AUC、C_{max}、T_{max}等的差异无显著性. 结论: 受试制剂和参比制剂具有生物等效性.
2. 期刊论文 尹莉 黄杨宁分散片工艺研究 - 中国新药杂志 2002, 11(12)
目的: 研制黄杨宁分散片. 方法: 通过试验筛选合适的崩解剂等辅料, 确定处方及制备工艺, 并进行工艺考察. 结果: 确定了以羟丙纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮做崩解剂的处方, 辅料对含量测定无影响, 工艺考察本法研制的黄杨宁分散片各项指标合格, 溶出度测定表明本品溶出速度较普通黄杨宁片快. 结论: 本法研制的黄杨宁分散片处方合理、工艺可行, 并体现了分散片的特点.
3. 期刊论文 喻斌, 方泰惠, YU Bin, FANG Tai-hui 复方黄杨宁分散片对麻醉犬脑循环的影响 - 南京中医药大学学报(自然科学版) 2006, 22(6)
目的 观察复方黄杨宁分散片对麻醉犬脑循环的影响. 方法 股动脉插管, 测量血压, 分离椎动脉和颈内动脉, 用电磁流量计进行测量. 结果 给药后椎动脉和颈内动脉流量增加. 结论 复方黄杨宁分散片能降低平均动脉压, 增加脑血流, 减少脑血管阻力, 具有改善麻醉犬脑循环的作用.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_hsxxyb201003014.aspx

授权使用: 黄山学院学报(qkhsxy), 授权号: 6a134411-a975-43be-99d0-9ebd00ae6642

下载时间: 2011年4月6日