

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00779

## 射干异黄酮分散片的制备和质量考察

徐娜<sup>1△</sup>, 赵平<sup>2△</sup>, 杨航<sup>1</sup>, 陈海生<sup>1\*</sup>, 陈琰<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433
2. 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心, 北京 100730

**[摘要]** 目的 研究射干异黄酮分散片的制备工艺及质量。方法 以崩解时间为指标, 采用正交设计法考察处方组分和筛选处方, 并对优选处方的3批样品进行崩解时限、溶出度、分散均匀性等质量评价。结果 优选的射干分散片处方为: 12% 交联聚乙烯吡咯烷酮(内加: 外加=2:1), 14% 预胶化淀粉(内加: 外加=2:1), 3% 微粉硅胶。射干分散片可在30 s内完全崩解, 在45 min内可释放完全, 分散均匀性等符合分散片各项质量指标。结论 本实验制备的射干分散片崩解快, 溶出度高, 制备工艺较简单, 适用于工业化生产。

**[关键词]** 射干; 异黄酮; 分散片; 制药工艺学; 质量控制

**[中图分类号]** R 944.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2011)07-0779-04

### Preparation and quality evaluation of dispersible tablets of isoflavonoids from *Belamcanda chinensis*

XU Na<sup>1△</sup>, ZHAO Ping<sup>2△</sup>, YANG Hang<sup>1</sup>, CHEN Hai-sheng<sup>1\*</sup>, CHEN Yan<sup>1\*</sup>

1. Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Ophthalmology, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the preparation technique and quality evaluation of dispersible tablets of isoflavonoids from *Belamcanda chinensis*. **Methods** With the disintegrating time taken as index, the formula of isoflavonoid dispersible tablets was optimized by orthogonal experiment, and the influencing factors were observed. Three batches of samples were made using the optimized prescription, and the quality evaluation was done by examining the disintegration time, dissolution rate, and dispersing uniformity. **Results** The optimized formula was A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>. The contents of crospovidone(A), gelling starch(B) and gum arabic(C) were 12%, 14% and 3%, respectively. As crospovidone and gelling starch, the ratios before granulation to after pre-compress were all 2:1. The products formulated by the optimum techniques disintegrated in 30 s and dissolved in 45 min, which, together with the dispersing uniformity, met the quality criteria of dispersed tablets. **Conclusion** The dispersible tablets prepared in this study have a good distribution homogeneity and a higher dissolution rate. The preparation is simple and suitable for industrial production.

**[Key words]** *Belamcanda chinensis*; isoflavonoids; dispersible tablets; pharmaceutical technology; quality control

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(7): 779-782]

射干是鸢尾科射干属植物射干 *Belamcanda chinensis* (L.) DC. 的干燥根茎, 始载于《神农本草经》, 主要成分为异黄酮类化合物<sup>[1-2]</sup>。射干具有抗炎、抗菌<sup>[3]</sup>、清除自由基<sup>[4]</sup>、抗肿瘤<sup>[5]</sup>等活性, 射干异黄酮有雌激素样活性<sup>[6]</sup>。异黄酮作为一种作用明显、应用广泛的植物雌激素, 具有抗动脉粥样硬化、防止骨质疏松、抑制肿瘤发生等一系列作用。

中药分散片具有崩解、溶出、吸收快, 生物利用

度高, 服用方便, 制备工艺简单等优点。射干异黄酮类物质在水中溶解度小, 口服吸收差, 生物利用度低, 本实验将其制备为分散片, 可以增加药物溶出度, 提高药物体内吸收。

### 1 仪器和试剂

1.1 仪器 TDP型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司); 78X-2片剂四用测定仪(上海黄海药

**[收稿日期]** 2011-03-09 **[接受日期]** 2011-04-25

**[基金项目]** 上海市中药现代化基金(07DZ19721-2), 上海市重点学科建设项目(B906)。Supported by Modernization Project of Traditional Chinese Medicine of Shanghai(07DZ19721-2) and Shanghai Key Discipline Construction Project(B906)。

**[作者简介]** 徐娜, 硕士生。E-mail: woshixuna1986@163.com; 赵平, 药师。E-mail: pingzhao2004@sina.com

△共同第一作者(Co-first authors)。

\* 通信作者(Corresponding authors)。Tel: 021-81871250, E-mail: haishengc@hotmail.com; Tel: 021-81871289, E-mail: tulipcy51@sina.com

检仪器有限公司);UV2300 紫外分光光度计(上海天美科学仪器有限公司);电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);DHG-9070A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海华连医疗器械有限公司);ZRS-8G 型智能药物溶出仪(天大天发科技有限公司);PHS-3C 型精密 pH 计(上海精密科学仪器有限公司)。

1.2 试药 射干原料药(自制,总异黄酮含量 > 70%,批号:20081009,20081010,20081011);鸢尾苷对照品(自制,含量 > 98%);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、聚乙烯吡咯烷酮(PVPK30,ISP Technologies Inc.);微晶纤维素(MCC)、预胶化淀粉、微粉硅胶(上海浦力膜制剂辅料有限公司);十二烷基硫酸钠(SDS,上海博光科技有限公司);其他试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 射干分散片处方筛选 分散片的崩解度直接影响药物的质量。经过多次预实验,确定影响药物崩解度的主要因素有:辅料种类和用量及片剂硬度等<sup>[7-8]</sup>。初步选择 PVPP(A)和预胶化淀粉(B)为崩解剂,以 MCC 为填充剂,PVPK-30 为粘合剂,微粉硅胶(C)为助流剂。并以 A、B、C 这三因素进行三水平正交设计,以崩解时限为评价指标筛选最佳处方(表 1)。

表 1 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交试验安排表

Tab 1 Factors and levels of orthogonal experiments

Test No.	A (PVPP, %)	B (Gelling starch, %)	C (Gum arabic, %)	Time t/s
1	1(9)	1(10)	1(1)	17
2	1	2(14)	2(3)	15
3	1	3(18)	3(5)	17
4	2(12)	1	2	18
5	2	2	3	18
6	2	3	1	27
7	3(16)	1	3	19
8	3	2	1	18
9	3	3	2	22
K <sub>1</sub>	16.3	18.0	20.7	
K <sub>2</sub>	21.0	17.0	18.3	
K <sub>3</sub>	19.7	22.0	18.0	
R	4.67	5.00	2.67	

2.2 射干分散片的制备 将射干原料药和辅料过 100 目筛,根据预试验的结果,按一定的比例混合,按处方称取处方量的射干原料药、MCC、2/3 处方量的 PVPP 和预胶化淀粉,并以含 5% PVPK-30 的 75% 乙醇溶液为粘合剂制备软材,20 目筛制粒,50℃ 干燥 2 h,用 18 目筛整粒,外加 1/3 处方量的 PVPP 和预

胶化淀粉,微粉硅胶,混合均匀压片。控制片硬度为 4~5 kg/cm<sup>2</sup>,以片剂的崩解度为考察指标进行实验。正交试验结果见表 1、2。

表 2 方差分析表

Tab 2 Analysis of variance

Sources of variation	Sum of deviation square	f	F	P
A	34.67	2	1.000	>0.05
B	42.00	2	1.212	>0.05
C	12.67	2	0.365	>0.05
Error	34.67	2		

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

由方差分析,对崩解度的影响因素主次为:B>A>C,但是处方比例下没有统计学差异。由表 1 和表 2 中的数据结果并参考生产实际情况,选取优选处方为:A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>,即加入 12% PVPP、14% 预胶化淀粉、3% 微粉硅胶。

2.3 优选处方的质量评价

2.3.1 射干异黄酮分散片制备 射干异黄酮 40 g, PVPP 22 g,预胶化淀粉 25.76 g,MCC 86.7 g,微粉硅胶 5.52 g,制成 800 片,片质量 200 mg。按照 2.2 项下方法制备,试制 3 个批次产品进行质量考察。

2.3.2 崩解时限的测定 参照崩解时限测定方法<sup>[9]</sup>,取分散片 6 片,在 (20±1)℃ 的水中测崩解时限,所测片剂均在 30 s 内完全崩解。

2.3.3 分散均匀度的考察 分别取分散片 2 片,置 (20±1)℃ 的 100 ml 水中,振摇,记录全部崩解并通过 2 号筛时间,结果均在 30 s 内。

2.3.4 含量和含量均匀度测定 标准溶液配置:精密称取常温减压干燥至恒重的鸢尾苷对照品适量,置于 50 ml 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,为射干标准贮备液。精密量取射干标准贮备液适量,用甲醇稀释制成 6 μg/ml 的溶液作为对照品溶液。

含量测定方法:取射干分散片 20 片,在研钵中研磨粉碎,精密称取样品约 200 mg 至 100 ml 容量瓶中,加甲醇约 50 ml,超声使其充分溶解,放冷至室温,甲醇定容。移取此溶液 0.8 ml 至 50 ml 容量瓶中,甲醇定容。用 0.45 μm 有机相微孔滤膜过滤,取续滤液,于波长 266 nm 下用紫外分光光度计测定光密度(D)值,外标法计算射干分散片中总异黄酮的含量。3 批样品总异黄酮含量为(99.6%±0.5%)。

含量均匀度考察:分别取本品 1 片,置 100 ml 量瓶中,加甲醇适量溶解,以盐酸溶液(0.9→1 000)为溶剂,稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 0.8

ml至50 ml容量瓶中,定容。精密称取鸢尾苷对照品适量,加甲醇适量溶解后加盐酸溶液(0.9→1 000)稀释制成每1 ml中含射干总异黄酮6 μg的溶液,作为对照品溶液。取上述两种溶液在266 nm波长处测定光密度<sup>[9]</sup>,计算含量,3批样品含量均匀度为(99.3%±0.5%)。

2.3.5 溶出度考察 分别取射干分散片,参照溶出度测定法<sup>[9]</sup>,采用第二法,温度(37±0.5)℃,转速100转/分。并于45 min取样,以0.45 μm的微孔滤膜过滤。精密量取续滤液适量,甲醇稀释8倍得样品溶液,以甲醇为空白对照在266 nm的波长处测定光密度。用外标法计算溶出度。

溶出介质的选择:在射干异黄酮分散片中,主成分之一鸢尾苷难溶于一般常用溶出介质,故介质选择时常采用缓冲液或加入了一定量的表面活性剂<sup>[10-11]</sup>。实验中,分别取同一批号射干分散片6片,参考文献分别以900 ml盐酸溶液(0.9→1 000)、0.05% SDS盐酸溶液、0.1% SDS盐酸溶液、0.3% SDS盐酸溶液作为溶出介质。溶出度结果见图1。以0.3% SDS盐酸溶液为溶出介质的溶出效果最好,确定此为溶出介质。

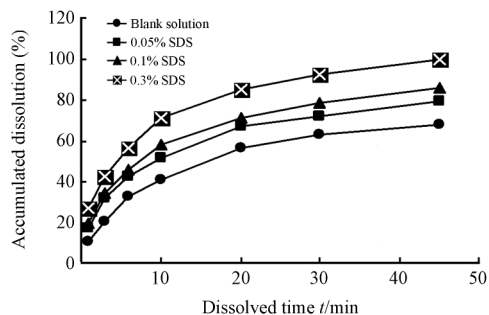


图1 各溶出介质溶出曲线比较

Fig 1 Comparison of dissolution curves between different solvents

以0.3% SDS盐酸溶液为溶出介质,采用前述方法测定3批样品的溶出度,溶出度为(99.8±0.7)%。

2.3.6 溶出曲线 标准曲线的制备:精确称取鸢尾苷对照品17.09 mg至25 ml容量瓶中,甲醇定容。精密量取此溶液2 ml至25 ml容量瓶中,甲醇定容作为鸢尾苷对照品标准液。分别移取标准液1、2、3、4、5 ml至25 ml容量瓶中,甲醇定容。以266 nm处光密度(D)为纵坐标,以浓度(C)作为横坐标进行线性回归,线性方程为: $D = 71.53C - 0.0093$ ,  $r = 0.9999$ 。

测定3批射干异黄酮分散片的溶出曲线,于1、3、5、10、15、30、45 min分别取样5 ml,同时补充溶出

介质,取出的样品液经0.45 μm的微孔滤膜过滤。续滤液适量稀释后于266 nm波长处测定光密度,用标准曲线公式计算出样品溶液中总异黄酮浓度和总异黄酮累积溶出率。溶出曲线见图2。

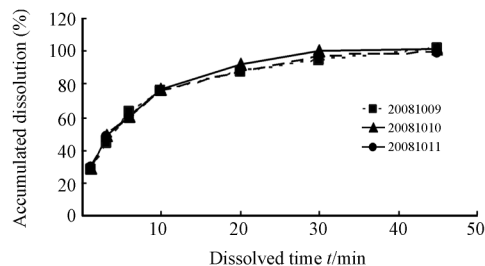


图2 射干异黄酮分散片的溶出曲线

Fig 2 Dissolution curve of dispersible tablets of isoflavonoids from *Belamcanda chinensis*

### 3 讨论

分散片处方主要由药物与至少一种崩解剂和遇水能形成具有一定粘性溶液的溶胀辅料组成。本实验选择PVPP和预胶化淀粉为崩解剂,预胶化淀粉遇水能迅速溶胀,加速片剂崩解,并使溶液具有一定粘性,使分散片分散后形成的细小颗粒不致下沉,保持混悬液具有一定的稳定性,但预胶化淀粉用量过大时会阻止水分子的进一步渗入,使崩解时间延长。本实验采用12% PVPP和14%预胶化淀粉作为崩解剂,达到很好的崩解效果。

崩解剂一般采用内加法、外加法和内外加法几种方式。经过大量预实验处方发现内外加法(内2/3,外1/3)效果最好,因此本实验崩解剂的加入方式采用内外加法。

微晶纤维素作为填充剂具有良好的流动性和可压性,且有一定崩解作用。微粉硅胶可有效改善颗粒或粉末的流动性,同时硅胶表面的硅醇基吸附药物后能显著提高难溶性药物的崩解与溶出速率,但加入过多有可能延缓药物的溶出,本实验采用3.0%微粉硅胶。

本实验所用药物为中药提取物,易吸湿,吸湿后有粘性,所以选用PVPK-30的75%乙醇溶液制软材颗粒成型性好;同时乙醇挥发快,缩短干燥时间,避免湿颗粒粘连。

在处方正交实验中A因素(PVPP)在中间水平间基础上相差25%,B因素(预胶化淀粉)在中间水平间基础上相差29%,C因素(微粉硅胶)在中间水平间基础上相差67%。但是由于本实验制备的分散片的崩解时间都很短,所以造成虽然存在差异R,但是F检验都不存在统计学差异。结合分散性、流动

性以及生产实际情况,选取了最终生产处方。通过质量评价结果分析可知,所检指标结果符合《中华人民共和国药典》2010版规定,射干分散片崩解迅速,溶出度高,制备工艺简单,适合于工业化生产,具有很好的应用前景。

[参考文献]

[1] 吉文亮,秦民坚,王峥涛.射干的化学成分研究(I)[J].中国药科大学学报,2001,32:197-199.

[2] 秦民坚,吉文亮,王峥涛.射干的化学成分研究(II)[J].中草药,2004,35:487-489.

[3] 刘春平,王凤荣,南国荣.中药射干提取物对皮肤癣抑菌作用研究[J].中华皮肤科杂志,1998,31:310-311.

[4] 秦民坚,吉文亮,刘峻,赵俊,余国奠.射干中异黄酮成分清除自由基的作用[J].中草药,2003,34:640-641.

[5] Jung S H, Lee Y S, Lee S, Lim S S, Kim Y S, Shin K H, et al.

Anti-angiogenic and anti-tumor activities of isoflavonoids from the rhizomes of *Belamcanda chinensis* [J]. *Planta Med*, 2003, 69:617-622.

[6] 陈海生,金丽,刘建国,金永生,赵卫权.射干总异黄酮或异黄酮类化合物在制备防治妇女病的药物或食品中的应用:中国,201010144900.5[P].2010-08-11.

[7] 温悦,贺茱菊.复方盐酸小檗碱分散片的制备及其溶出度考察[J].华西药学杂志,2004,19:33-35.

[8] 李志红,贾晓丽,石磊,邱松.中药分散片的处方与工艺研究进展[J].中国药业,2007,16:64-66.

[9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].北京:中国医药科学出版社,2010:一部,附录ⅪA;附录V A;二部,附录ⅩC.

[10] 叶金翠,姜丽霞,陈国神.复方戊酸雌二醇片的溶出度研究[J].中国现代应用药学杂志,2003,20:140-141.

[11] 陈卫卫,覃洁萍,许晨霞.藤茶素分散片的制备与含量测定[J].中国新药杂志,2008,17:1776-1779.

[本文编辑] 尹茶

· 书 讯 ·

《核与辐射突发事件知识百问》已出版

《核与辐射突发事件知识百问》由蔡建明、李雨主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0116-1,定价 28.00 元。

核与辐射突发事件是一种意外发生的涉及核与辐射,对社会的稳定与公众的健康和安全、对环境、对国家和私人财产等具有重大危害的大事件。公众如果缺乏对核与辐射突发事件处置常识的了解,一旦发生核与辐射突发事件,即使该事件未造成人员伤亡,也会造成重大社会恐慌,演变成重大社会事件。日本福岛核电站事故表明,对公众进行必要的核辐射突发事件与辐射恐怖事件应对宣传是必要的。

《核与辐射突发事件知识百问》从原子与辐射、辐射的生物效应及其对健康的影响、核恐怖活动与核武器、辐射防护与核意外急救等几个方面向公众宣传相关知识,以提高公众有关的防范意识 and 应对能力。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>