

柿叶总黄酮固体分散体口腔崩解片处方的优化

何晨，田茜，贺敬霞，文检，尹蓉莉*

(成都中医药大学，四川成都 611137)

摘要：目的 优化柿叶总黄酮固体分散体口腔崩解片处方。方法 在单因素试验基础上，以崩解剂（聚乙烯吡咯烷酮，PVPP）、填充剂Ⅰ（微晶纤维素，MCC）、填充剂Ⅱ（甘露醇）用量为影响因素，崩解时间为评价指标，星点设计-效应面法优化处方。结果 最佳处方为固体分散体 60 mg, PVPP 238 mg/片, MCC 28 mg/片, 甘露醇 45 mg/片, 阿斯巴甜 7.5 mg/片, 柠檬酸 7.5 mg/片, 少量硬脂酸镁补足片重至 390 mg/片, 崩解时间 30.4 s。结论 该方法简单、稳定、可行，可用于柿叶总黄酮固体分散体口腔崩解片处方的优化。

关键词：柿叶总黄酮；固体分散体；口腔崩解片；星点设计-效应面法

中图分类号：R944 文献标志码：A 文章编号：1001-1528(2017)12-2513-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.12.013

Formulation optimization for orally disintegrating tablets of solid dispersions of total flavonoids from *Diospyros kaki* leaves

HE Chen, TIAN Qian, HE Jing-xia, WEN Jian, YIN Rong-li*

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

KEY WORDS: total flavonoids from *Diospyros kaki* leaves; solid dispersions; orally disintegrating tablets; central composite design-response surface method

柿叶为柿科植物柿 *Diospyros kaki* L. f. 的新鲜或干燥叶片，具有清热解毒、润肺强心、镇咳止血、抗癌防癌等多种作用，总黄酮为其提取物的主要药效成分^[1]，但目前其剂型在临幊上只有片剂，给老年人、吞咽困难患者带来不便。

口腔崩解片能快速崩解并溶于水性介质中而释药，不用水或少量水即可吞服，已成为广泛研究的剂型之一^[2-3]。柿叶总黄酮在水中溶解性低，前期采用固体分散体改善了其体外溶出度，具有类似于液体制剂起效快的优点^[4]。将其制成口腔崩解片后，能在极短时间发生崩解，经口腔、食道黏膜直接被吸收入血，降低漫长胃肠道吸收过程中对该成分的破坏，不仅起到了保护药物的作用，同时还可避免肝脏首过效应^[5-6]。

星点设计是近年来国内外常用的设计方法，采用非线性数学模型拟合，有较好的预测结果，广泛用于优化处方或制剂工艺^[6-8]。本实验采用单因素

试验筛选出影响柿叶总黄酮固体分散体口腔崩解片处方的主要因素及其水平范围后，再通过星点设计-效应面法作进一步优化，该方法简单，试验次数少，结果稳定可行。

1 材料与仪器

TDP-I 型单冲压片机（上海中药机械厂）；UV-1102 型紫外分光光度计（上海天美科学仪器有限公司）；ZRS-8G 型智能溶出试验仪（天津天大天发科技有限公司）；BP211D 型、BF-200S-WEI 型电子天平（德国 Sartorius 公司）；BUG25-12 型超声波清洗器（必能信超声上海有限公司）；DGG-9240 型电热恒温鼓风干燥箱（上海森信实验仪器有限公司）；UPLC-1-10T 型超纯水机（成都优普超纯水科技有限公司）。

芦丁对照品（批号 MUST-16031813）购自成都曼斯特生物科技有限公司；柿叶总黄酮提取物（以芦丁计，含有量 $\geq 85\%$ ）购自南京欣厚生物科技有

收稿日期：2017-02-08

作者简介：何晨（1993—），女，硕士生，从事中药制剂新工艺与新技术研究。Tel: 15882031093, E-mail: 374675525@qq.com

*通信作者：尹蓉莉（1952—），女，教授，博士生导师，从事中药新制剂与新工艺研究。Tel: (028) 68289191, E-mail: yinrongli@163.com

限公司；聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVPK30)、亚硝酸钠、硝酸铝、氢氧化钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、乳糖、甘露醇、无水乙醇、甲醇均购自成都市科龙化工试剂厂；其他试剂均为分析纯；水为脱气蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 固体分散体制备 称取处方量柿叶总黄酮与载体 PVPK30 (1:2)，甲醇溶解后超声 5 min，回收甲醇，所得产物于 60 ℃下干燥 12 h，干燥器中平衡 48 h，粉碎，过 80 目筛，即得。

2.2 口腔崩解片制备 取处方量固体分散体、聚乙烯吡咯烷酮 (PVPP)、微晶纤维素 (MCC)、甘露醇、柠檬酸、阿斯巴甜和硬脂酸镁适量，按等量递加法混匀，粉末直接压片法 (压力 30~40 mPa) 制备，即得^[9]。

2.3 崩解时间测定 采用静态方法^[10]，量取 37 ℃水 2 mL 于 10 mL 量筒中，从口腔崩解片接触水开始记时，直至片剂完全崩解成颗粒、无硬芯，即为崩解时间。

2.4 线性关系考察^[11] 精密称取芦丁对照品适量，甲醇定容，制得 177.6 μg/mL 对照品贮备液，

精密吸取 1、2、3、4、5、6 mL 至 25 mL 量瓶中，按 2015 版《中国药典》方法，在 510 nm 波长处测定吸光度。以芦丁质量浓度为横坐标 (X)，吸光度为纵坐标 (A) 进行回归，得方程为 $A = 0.0125X - 0.0235$ ($R^2 = 0.9999$)，在 7.104~42.624 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.5 辅料单因素试验

2.5.1 崩解剂种类 以 PVPP、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、MCC、PVPP:MCC (4:1)、CMS-Na:MCC (4:1)、CMC-Na:MCC (4:1) 分别单独压片^[6]，保持片重 250 mg，硬度 30~40 mPa，按“2.3”项下方法测定崩解时间，结果见表 1。由表可知，PVPP 能够快速崩解，可能是由于纤维结构和交联度使其具有高度吸水性和强烈毛细管作用，促使其网状结构膨胀，从而使片剂迅速崩解；MCC 虽然能使片剂快速崩解成块状，但由于其不溶性，导致片芯很难崩解成均匀无颗粒；在相同用量下，CMC-Na、CMS-Na、CMS-Na:MCC (4:1)、CMC-Na:MCC 比 PVPP 更易形成凝胶，延长了崩解时间。因此，崩解剂选择 PVPP。

表 1 不同种类崩解剂崩解时间及特点

Tab. 1 Disintegration time and characteristics of different kinds of disintegrating agents

崩解剂	崩解时间/s	特点
PVPP	21	可压性一般，吸水能力较强
CMC-Na	>120	可压性一般，遇水体积无明显膨胀，呈明胶状，难以崩解
CMS-Na	>120	可压性一般，遇水体积无明显膨胀，呈明胶状，较 CMC-Na 佳
MCC	110	可压性好，遇水迅速出现裂痕，但难以崩解成颗粒
PVPP:MCC(4:1)	69	可压性较好，吸水能力较好
CMS-Na:MCC(4:1)	>120	可压性一般，遇水体积无明显膨胀，呈明胶状，难以崩解
CMC-Na:MCC(4:1)	>120	可压性一般，遇水体积无明显膨胀，呈明胶状，较 CMC-Na 佳

2.5.2 崩解剂用量 称取固体分散体 60 mg，崩解剂用量 120、150、180、210、240 mg，其他组分相同，硬度 30~40 mPa，按“2.3”项下方法测定崩解时间，结果见图 1。由图可知，崩解时间随崩解剂用量增加明显降低，在 210、240 mg 时，崩解时间在 1 min 内，故选择崩解剂用量为 240 mg。

2.5.3 填充剂种类 由于甘露醇具有甜味，遇水溶解时吸收热量而有清凉感，口感良好，因此选择其作为主要填充剂，但它流动性差，不利于压片，故选择甘露醇、甘露醇:MCC(1:1)、甘露醇:乳糖(1:1)。称取固体分散体 60 mg、PVPP 240 mg、填充剂 30 mg，其他组分相同，压片硬度 30~40 mPa，按“2.3”项下方法测定崩解时间，结果见图 2。由图可知，三者崩解时间均在 1 min 内，

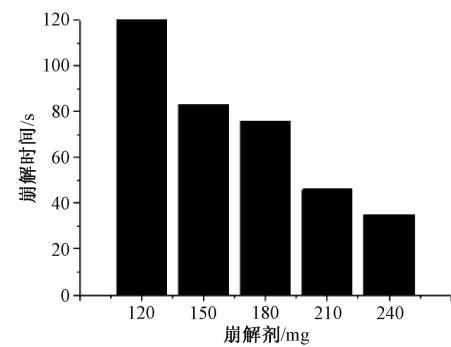


图 1 崩解剂用量对崩解时间的影响

Fig. 1 Effect of disintegrating agent amount on the disintegration time

同时 MCC 可改善片剂硬度，故填充剂选择甘露醇:MCC (1:1)。

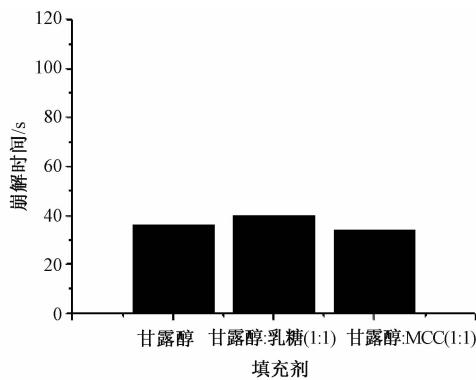


图2 填充剂种类对崩解时间的影响

Fig. 2 Effect of filler kind on the disintegration time

2.5.4 填充剂用量 称取固体分散体 60 mg、PVPP 240 mg, 甘露醇: MCC (1: 1) 用量分别为 30、40、50 mg, 其他组分相同, 压片硬度 30 ~ 40 mPa, 按“2.3”项下方法测定崩解时间, 结果见图3。由图可知, 3 种用量的崩解时间均在 1 min 内, 而且比较接近。

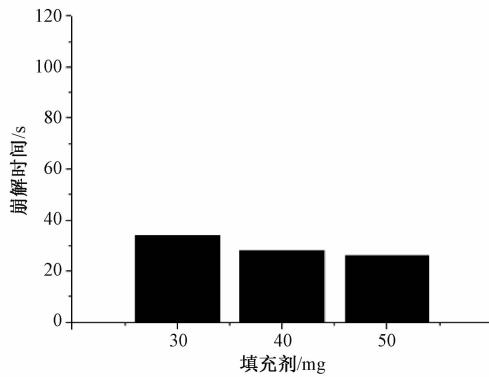


图3 填充剂用量对崩解时间的影响

Fig. 3 Effect of filler amount on the disintegration time

2.5.5 润滑剂种类 选择硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶作为润滑剂, 考察其对片剂外观和崩解时间的影响。称取固体分散体 60 mg、PVPP 240 mg、甘露醇: MCC (1: 1) 50 mg, 加入适当比例润滑剂, 其他组分相同, 压片硬度 30 ~ 40 mPa, 按“2.3”项下方法测定崩解时间。结果, 以硬脂酸镁为润滑剂时, 粉末休止角较小, 流动性好, 口腔崩解片表面光滑, 崩解时间短。

2.5.6 矫味剂种类 阿斯巴甜为常用甜味剂, 其甜味高而热量低, 常用于制剂矫味, 2% 时就能掩盖药物的苦味, 甜味适中; 柠檬酸为普遍用于饮料、食品和药物中的酸味剂, 能有效刺激唾液分泌, 使片剂具有良好的口感, 更利于服用, 2% 时酸味适中, 有利于口腔崩解片的崩解^[12], 故选择

矫味剂为 2% 阿斯巴甜、2% 柠檬酸。

2.6 星点设计-效应面法优化 根据单因素试验结果, 以 PVPP 用量 (X_1)、MCC 用量 (X_2)、甘露醇用量 (X_3) 为影响因素, 崩解时间 (Y) 为评价指标, 进行 3 因素 5 水平试验, 设计与结果见表 2。

表2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

编号	X_1 PVPP/mg	X_2 MCC/mg	X_3 甘露醇/mg	Y 崩解时间/s
1	192.16	22.09	22.09	68
2	227.38	22.09	22.09	52
3	192.16	42.91	22.09	70
4	227.38	42.91	22.09	55
5	192.16	22.09	42.91	50
6	227.38	22.09	42.91	41
7	192.16	42.91	42.91	56
8	227.38	42.91	42.91	39
9	180.00	32.50	32.50	77
10	240.00	32.50	32.50	30
11	210.00	15.00	32.50	68
12	210.00	50.00	32.50	57
13	210.00	32.50	15.00	72
14	210.00	32.50	50.00	47
15	210.00	32.50	32.50	62
16	210.00	32.50	32.50	59
17	210.00	32.50	32.50	56
18	210.00	32.50	32.50	55
19	210.00	32.50	32.50	57
20	210.00	32.50	32.50	56

2.7 模型拟合 采用 Design-expert8.0.5 软件进行二项式方程和多元线性回归拟合, 得方程分别为 $Y = -138.39298 + 2.65713X_1 + 0.4929X_2 - 1.21153X_3 - 0.00471405X_1X_2 + 0.00336718X_1X_3 - 0.00115446X_2X_3 - 0.0075519X_1^2 + 0.00719441X_2^2 - 0.00260151X_3^2$ ($r = 0.9237$, $P < 0.005$)、 $Y = 198.90515 - 0.55X_1 - 0.068X_2 - 0.711X_3$ ($r = 0.827$, $P < 0.05$), 可知前者代表性较好, 模型拟合情况理想, 故选用其进行预测和分析。

2.8 响应面分析 结果见图4。

2.9 验证试验 采用 Design-expert 8.0.5 软件^[13], 发现崩解时间设定为越小越佳; PVPP 用量对崩解时间有显著影响; MCC 适当加入可以改善崩解时间, 增加片芯硬度, 但用量不宜太大, 否则片剂硬度也会增大, 导致崩解时间延长; 甘露醇对崩解有促进作用, 口感良好。最终确定, 最佳处方为固体分散体 60 mg, PVPP 238 mg/片, MCC 28 mg/片, 甘露醇 45 mg/片、阿斯巴甜 7.5 mg/片, 柠檬酸 7.5 mg/片, 少量硬脂酸镁补足片重至 390 mg/片。

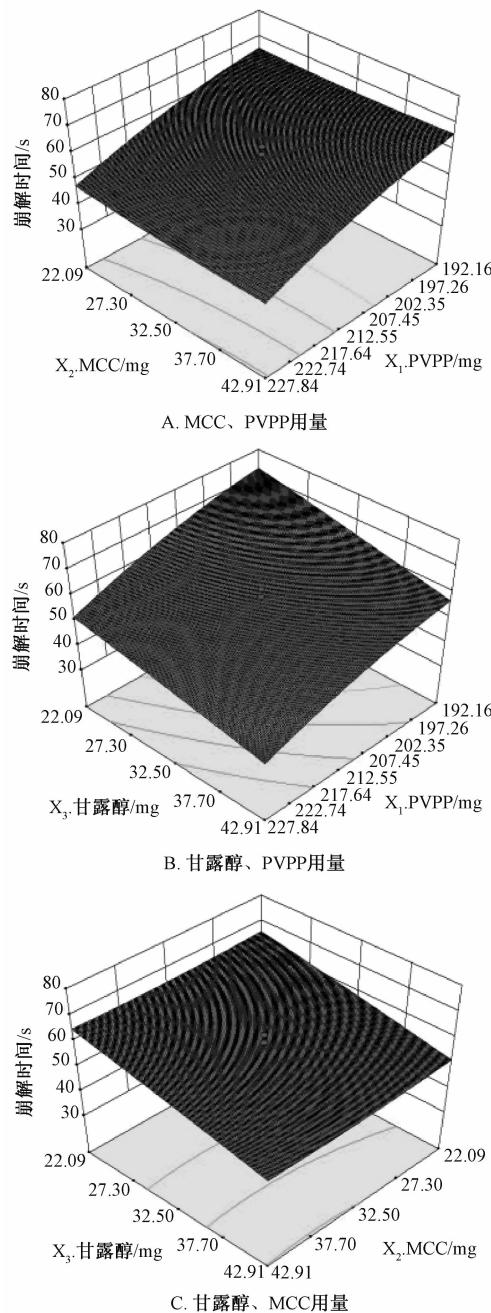


图4 各因素响应面图

Fig. 4 Response surface plots for various factors

按此处方制备3批口腔崩解片,按“2.3”项下方方法测定崩解时间,结果见表3,可知该模型准确可靠。

表3 验证试验结果 (n=3)

Tab. 3 Results of verification tests (n=3)

编号	崩解时间/s
1	31.0
2	30.5
3	29.8
平均值	30.4
RSD/%	1.98

3 讨论

固体分散体可显著提高药物体外溶出度,而且在一定程度上能矫味^[14]。本实验前期对柿叶总黄酮固体分散体载体种类(PEG4000、PEG6000、F68、PVPK30)及其用量进行考察,并采用扫描电镜法、差示扫描量热法、红外光谱法观察其表面结构,分析药物存在状态,最终确定以PVPK30为载体。

预实验以崩解时间为指标,考察不同比例固体分散体(柿叶总黄酮:PVPK30),发现1:1时,药物增溶效果不佳;1:3时,PVPK30用量过大,片芯粘稠,崩解时间超过规定;1:2为最佳比例。再测定柿叶总黄酮体外溶出度,发现2 min时累积溶出达到45%,60 min时完全溶出。同时,对介质(pH 1.0、6.8、7.4、纯化水)、转速(50、75、100 r/min)进行考察,发现两者对体外溶出度无明显影响。

验证试验发现,柿叶总黄酮固体分散体口腔崩解片外观光洁、色泽均一、崩解迅速、口感良好。体外溶出曲线表明,其释药迅速,崩解时间在30 s左右,溶出度T₅₀在2.5 min以内,批间重复性良好。

参考文献:

- [1] 曹珊,张小莉,白明,等.柿叶总黄酮药理作用研究及其临床应用探讨[J].中医学报,2012,27(8):987-990.
- [2] 马丽,王从品,朱星光,等.苯磺酸左旋氨氯地平片的制备及质量控制[J].中国医药工业杂志,2009,40(7):502-516.
- [3] Kuno Y, Kojima M, Ando S, et al. Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by phase transition[J]. Int J Pharm, 2008, 355(1-2): 87-92.
- [4] 张立,崔名全,尹蓉莉,等.中药口腔崩解片的研究进展[J].中药与临床,2012,3(5):53-56.
- [5] 林伟豪,朱新华.阿司匹林口崩片的制备[J].华西药学杂志,2012,27(5):547-549.
- [6] 吴伟,崔光华.星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J].国外医学:药学分册,2000,27(5):292-298.
- [7] 赵晶丽,李超英.口腔崩解片研究概况[J].吉林中医药,2006,26(8):73-75.
- [8] 王博,任晓文,李洪起,等.星点设计-效应面法优化银杏酮酯包合物的制备工艺[J].中草药,2011,42(2):262-265.
- [9] 喻樊,徐小刚,汤新慧,等.白藜芦醇口崩片制备工艺及质量评价研究[J].中草药,2016,47(2):227-232.
- [10] 姚方耀,刘欢,刘衡,等.口腔崩解片体外崩解评价方

- 法探讨[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(4): 276-279.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1380-1381.
- [12] 罗丽佳, 李小芳, 罗丹, 等. 银黄口腔崩解片的制备工艺研究及体外评价[J]. 中药与临床, 2015, 6(2): 34-39.
- [13] 赵俊霞, 孙彩霞, 苏建春. 星点设计-效应面法优化广金钱草总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片处方[J]. 中草药, 2014, 45(21): 3081-3086.
- [14] 孔圆圆. 盐酸氟西汀崩解片的研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2015.

基于调节解离状态的丹参酚酸纳滤分离机制

李存玉^{1,2}, 马贊¹, 陈铭佳¹, 李红阳¹, 彭国平^{1,2*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏南京 210023; 2. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏南京 210023)

摘要: 目的 通过调节成分解离状态, 研究丹参酚酸的纳滤分离机制。方法 以原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸B截留率为指标, 酸碱滴定法计算三者pKa。改变溶液酸碱度, 调节游离-解离比例和溶质浓度, 考察成分解离状态、浓度与纳滤分离行为的相关性。结果 原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸B的pKa分别为7.56、4.01、2.77, 当溶液pH为1.8时, 三者均以游离态分子存在, 纳滤分离以分子筛分为主; 随着pH升高, 溶质逐步解离, 呈现出以Donnan效应为主的纳滤分离机制。同时, 受溶解-扩散效应影响, 降低溶质浓度可提高其截留率。结论 丹参酚酸的纳滤分离机制是由分子筛分、Donnan效应等多种作用综合的结果, 在明确溶质解离状态的前提下, 将有助于提升纳滤技术在中药产业中的应用。

关键词: 丹参; 原儿茶醛; 迷迭香酸; 丹酚酸B; 纳滤分离; 解离状态

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)12-2517-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.12.014

Nanofiltration separation mechanism of phenolic acids from *Salvia miltiorrhiza* based on regulating dissociated state

LI Cun-yu^{1,2}, MA Yun¹, CHEN Ming-jia¹, LI Hong-yang¹, PENG Guo-ping^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Provincial Collaborative Innovation Center for Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

KEY WORDS: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; protocatechuic aldehyde; rosmarinic acid; salvianolic acid B; nanofiltration separation; dissociated state

纳滤是一种介于超滤和反渗透之间的压力驱动膜分离过程, 具有分离过程无热效应、能耗低、不产生二次污染的优点^[1], 在食品、医药、电子等行业的应用日趋广泛, 如水处理、蛋白纯化、热敏性成分浓缩等^[2-3]。纳滤技术的分离特点近似机械筛分, 但由于纳滤膜材质的核电荷性, 从而产生多样性的分离行为, 因此纳滤分离机制包括道南效

应、溶解-扩散模型、细孔模型、电荷模型、立体位阻模型等^[4-6]。中药提取液中成分复杂多样, 同时其存在状态也呈现出游离、解离、团聚等多种形式^[7], 故纳滤在中药分离精制过程中的具体机制尚待进一步明确, 从而促进该技术在中药产业中的应用推广。

丹参中富含水溶性酚酸类成分, 在制药过程中

收稿日期: 2017-02-06

基金项目: 国家自然科学基金(81503258, 81603307); 江苏省自然科学基金青年基金(BK20151005); 江苏省高校自然科学基金(17KJB360010)

作者简介: 李存玉(1985—), 男, 博士, 讲师, 从事中药制药工艺研究。Tel: (025) 86798186, E-mail: licunyuok@163.com

*通信作者: 彭国平(1963—), 男, 博士, 教授, 从事中药成分分离精制及新药研究。Tel: (025) 86798186, E-mail: guopingpeng@126.com