

正交试验优选复方甘草双层片片芯的制备工艺

朱肖肖,牟志刚,姚小娟,陶珊珊,钟剑玉,肖方园,胡燕*
(中南民族大学药学院,武汉 430074)

[摘要] 目的:优选复方甘草片的片芯制备工艺。方法:以片芯崩解时限、溶出度和外观为综合评价指标,通过正交试验考察微晶纤维素、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、滑石粉、氧化镁(MgO)用量对复方甘草片双层片片芯制备工艺的影响。结果:最佳制备工艺为 5.6% 微晶纤维素为填充剂,15.2% CMS-Na 为崩解剂,4.9% 滑石粉为润滑剂,5.1% 氧化镁为吸收剂,制备的片芯外表光洁,崩解时限(26.4 ± 10) s,溶出度达 99%。结论:优选的制备工艺稳定可行,制得的片芯达到了双层片制备的要求。

[关键词] 甘草片;羧甲基淀粉钠;正交试验;片芯;制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0045-03

[doi] 10.11653/syjf2013180045

Optimization of Preparation Technology of Compound Licorice Double-Deck Tablets by Orthogonal Test

ZHU Xiao-xiao, MOU Zhi-gang, YAO Xiao-juan, TAO Shan-shan,
ZHONG Jian-yu, XIAO Fang-yuan, HU Yan*

(College of Pharmacy, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology of tablets core of compound licorice double-deck tablets. **Method:** With disintegration time of tablets core, dissolution and appearance as comprehensive evaluation index, orthogonal test was adopted to optimize preparation technology of compound licorice tablets with the amount of microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl starch (CMS-Na), french chalk and magnesium oxide (MgO) as factors. **Result:** Optimum preparation technology was as following: 5.6% microcrystalline cellulose as stuffing bulking agent, 15.2% CMS-Na as disintegrating agent, 4.9% french chalk as lubricant and 5.1% MgO as absorbent. Surface of prepared tablets were smooth with disintegration time of (26.4 ± 10) s and dissolution of 99%. **Conclusion:** Prepared tablets core conformed to requirements of double-deck tablets, optimized technology was stable and feasible.

[Key words] licorice tablet; sodium carboxymethyl starch; orthogonal test; tablets core; preparation technology

复方甘草片收载于 1995,2000 年版《中国药典》II 部,具有镇咳祛痰功效,疗效确切且经济实惠^[1]。其主要成分包括甘草浸膏粉、阿片粉、樟脑、

八角茴香油、苯甲酸钠等^[2-5]。本品为口服普通片剂,临床认为含服比用水送服效果好^[6-7]。但普通片剂具有特殊的臭味且崩解缓慢不适合含服,患者依从性较差。本实验拟将其改制成双层片,以掩盖不良味道并使片芯在口腔内快速崩解,为复方甘草片的临床推广提供依据。

1 材料

UV-1800 型紫外-可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司),78X-3A 型片剂四用仪(上海黄浦药检仪器有限公司),YL-7114 型片径 10mm 单

[收稿日期] 20130228(007)

[基金项目] 国家级大学生创新创业训练项目(GCX12020)

[第一作者] 朱肖肖,在读学士,从事药物制剂材料研究,Tel: 15927372326, E-mail: zxx1143421513@163.com

[通讯作者] *胡燕,博士,讲师,从事药用高分子材料及药物制剂研究,Tel: 027-67841196, E-mail: huyan106@yahoo.com.cn

冲压片机(上海超亿制药机械设备有限公司), DZ-2BC型真空干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司)。

甘草浸膏粉(湖北盛天恒创生物科技有限公司),八角茴香油(江西华南天然药用油提炼厂),樟脑(湖北兴银河化工有限公司),苯甲酸钠、微晶纤维素(郑州百和化工有限公司),羧甲基淀粉钠(CMS-Na,安徽山河药用辅料有限公司),滑石粉(南昌白云药业有限公司),氧化镁(国药集团化学试剂有限公司),甘草酸对照品(天津一方科技有限公司,批号 20120308),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 外观评价 应完整光洁、色泽均匀、光滑、无麻面、无飞边、不黏冲。

2.2 崩解度的测定 按《中国药典》2010 年版一部附录 XII A 崩解度测定法吊篮法测定。将药片置于底部有适宜孔径的筛网的玻璃管中,将玻璃管(连同片剂)置于 37 ℃ 水中并按规定的幅度和频率作上、下运动,测定片剂破碎且全部粒子均能通过筛网所需的时间。

2.3 溶出度的测定 将药片置于经脱气处理的

500 mL 水中,转速 100 r·min⁻¹,温度 37 ℃,按《中国药典》2010 年版二部附录 X C 第二法测定,每 2 min 取溶液 5 mL,于 267 nm 处测定吸光度,计算溶出量^[8]。

2.4 片芯的制备工艺优选^[9-11] 在预试验基础上,选取微晶纤维素、CMS-Na、滑石粉、MgO 质量分数为考察因素,每个因素选取 3 个水平。称取 40 片量的甘草浸膏粉、苯甲酸钠、微晶纤维素、CMS-Na、滑石粉、氧化镁,混合,按 L₉(3⁴) 正交表进行试验,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。综合评分 = 崩解度评分 + 溶出度评分 + 外观评分,崩解度、外观满分为 5 分,崩解度评分 = (15.7/崩解度) × 5;片面外观很好 5 分,较好 4 分,一般 3 分,不好 2 分,极差 1 分;溶出度评分满分 90,溶出度评分 = 溶出度 × 90。

表 1 复方甘草片片芯的制备工艺优选正交试验因素水平 %

水平	A 微晶纤维素	B CMS-Na	C 滑石粉	D MgO
1	7.6	15.2	3.4	5.1
2	5.6	12.2	1.9	3.8
3	9.6	18.2	4.9	6.4

表 2 复方甘草片片芯的制备工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	崩解时限/s	溶出度/%	外观评价	综合评分
1	1	1	1	1	36.7	90.0	1	85.65
2	1	2	2	2	29.8	76.2	2	74.61
3	1	3	3	3	15.7	79.5	2	80.44
4	2	1	2	3	28.7	96.0	4	94.81
5	2	2	3	1	26.3	98.5	5	98.48
6	2	3	1	2	27.7	85.9	4	85.71
7	3	1	3	2	18.3	66.8	4	70.01
8	3	2	1	3	36.5	81.1	4	76.48
9	3	3	2	1	29.3	80.2	3	76.41
K ₁	240.7	250.5	247.8	260.3				
K ₂	279.0	249.6	245.8	230.3				
K ₃	222.9	242.6	248.9	251.7				
R	56.1	7.9	3.1	30.2				

表 3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	547.9	2	273.9	332.0	<0.01
B	12.5	2	6.25	7.6	>0.05
C(误差)	1.65	2	0.82	1.00	>0.05
D	160.9	2	80.5	97.5	<0.05

注: F_{0.05}(2,2) = 19, F_{0.01}(2,2) = 99。

由直观分析可知,各因素对片芯溶出度、崩解度和外观影响顺序依次为 A > D > B > C。以极差最小的 C 因素为误差项进行方差分析,结果表明因素 A 具有极显著性影响、因素 D 具有显著性影响,确定最佳制备工艺为 A₂B₁C₃D₁,即微晶纤维素 5.6%, CMS-Na 15.2%,滑石粉 4.9%,氧化镁 5.1%。

2.5 验证试验 按最佳工艺条件制备甘草片片芯

3批,结果片芯崩解度(26.4 ± 10)s,溶出度达99%,外观好、表面光滑,表明该工艺制得的甘草片片芯可达到速崩双层片的要求。

3 讨论

普通口含片的崩解时限一般30 min,达不到快速崩解剂要求的崩解度和溶出度。CMS-Na是一种优良的崩解剂,用量一般4%~8%^[12],尝试采用外加法加入较大崩解剂来改善片芯的崩解度。微晶纤维素作为填充剂本身具有促进崩解的作用,MgO可帮助水分进入片芯以促进崩解,结果发现加入大量崩解剂可改善复方甘草普通片的外观、片芯崩解度和溶出度,达到了双层片片芯快速崩解的要求。樟脑和茴香油混合会得到低共熔物不利于制剂,故先将二者(1:1)均匀混合溶解再喷洒入物料。本片芯中含有挥发油,故采用半干式颗粒压片法制片。

现适当的水分能增强颗粒的可塑性及黏性,减小弹性,从而增加片剂硬度、改善崩解度^[13]。干燥太过彻底的片芯颗粒,会造成弹性大、可塑性小,不易压片,或者压完很快松散;而颗粒中水分含量太高,则会造成黏冲、松片等,使片剂不易成型。因此,颗粒中水分含量应根据品种不同而控制在不同范围,一般2%~7%。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:575.
- [2] 惠白,李永亮. 复方甘草片薄层鉴别方法的改进初探[J]. 中国药品标准,2009,10(5):382.

- [3] 景明,李季文,吴红彦. 复方甘草片挥发性成分 β -环糊精包合工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(3):27.
- [4] 赵德华,李居安,杨天寿. 原子吸收分光光度法测定复方甘草片中重金属的含量[J]. 中国药房,2010,21(48):4599.
- [5] 孙国祥,王宇,孙毓庆. 毛细管区带电泳法测定复方甘草片中的甘草酸、甘草次酸、吗啡和苯甲酸钠[J]. 色谱,2002,20(1):72.
- [6] 郑军,赵镭,郑颖洁. 复方甘草片临床用法的调查报告[J]. 第四军医大学学报,2001,22(12):1088.
- [7] 郑军,赵镭,郑颖洁. 复方甘草片含服与吞服的镇咳祛痰疗效比较[J]. 中国新药与临床杂志,2002,21(3):186.
- [8] 李娟,贺竞敏,张苏,等. 两种甘草酸含量测定方法对复方甘草片生产质量的影响[J]. 现代医药卫生,2012,28(18):2820.
- [9] 王颖莉,张世平. 复方甘草片工业生产工艺探究[J]. 山西中医学院学报,2011,12(2):38.
- [10] 张华,裴桂珍,李桂华,等. 鞣花酸片剂的制备及其含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(13):39.
- [11] 徐本亮,王冰,浦益琼,等. 星点设计-效应面法优化丹皮酚片剂处方[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):56.
- [12] 白慧东,蒋玉凤,曹丽蒙,等. 几种分散片崩解剂的性能与应用现状[J]. 新疆医学,2007,37(1):162.
- [13] 尹文喆,王铃,江华. 正交试验优选丹参片片芯制备工艺[J]. 中国药房,2010,21(39):3693.

[责任编辑 仝燕]