

多指标综合评分正交实验优化 小儿香菊泡腾片处方工艺*

王文宝¹, 郭留成¹, 王乐¹, 杨俊涛¹, 段少峰²

(1. 漯河医学高等专科学校, 漯河 462000; 2. 河南大学药学院, 开封 475000)

摘要 目的 采用多指标综合评分正交实验研究小儿香菊泡腾片的最优处方工艺。方法 单因素考察填充剂、泡腾崩解剂、粘合剂和润滑剂, 采用正交设计实验, 以 pH 值、崩解时间、吸湿率作为综合评分指标, 考察乳糖与蔗糖比例、无水柠檬酸与酒石酸比例、酸源与碱源比例、酸碱片重含量。结果 最优处方为乳糖与蔗糖比例 0.3 : 1, 无水柠檬酸与酒石酸比例 0.3 : 1, 酸源与碱源比例 0.7 : 1, 酸碱片重含量 50%。结论 优选的处方工艺合理, 制剂质量稳定。

关键词 小儿香菊泡腾片; 处方工艺; 正交设计; 综合评分

中图分类号 R286; TQ460.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)07-0937-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



小儿香菊泡腾片是在临床广泛应用的小儿感冒颗粒基础上, 经改变剂型制得的中药新制剂, 目的是减少制剂服用量, 改善服用时口感, 满足临床治疗需要。该制剂具有疏风解表、清热解毒作用, 适用于小儿风热感冒(主要表现为发热重、头胀痛、咳嗽痰黏、咽喉肿痛)。泡腾片系指含有碳酸氢钠和有机酸, 遇水可产生气体而呈泡腾状的片剂^[1], 该剂型具有药物起效迅速、生物利用度高、携带方便等特点, 适用于儿童、老年人和不能吞咽固体制剂的患者^[2]。笔者采用多指标综合评分正交实验对小儿香菊泡腾片的处方工艺进行研究, 现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 RE-3000A 旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂), DZF-6020 真空干燥箱(上海赛欧实验设备有限公司), ZP-19 旋转式压片机(上海天祥制药机械有限公司), PHSJ-4F pH 计(上海精密科学仪器有限公司), 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂), FA2104B 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司, 感量: 0.1 mg)。

1.2 药品与试剂 广藿香、菊花、连翘、大青叶、板蓝根、地黄、地骨皮、白薇、薄荷、石膏均来源于河南张仲景大药房有限公司, 经鉴定均符合 2015 年版《中华人民共和国药典》要求(经河南大学药学院李钦教授鉴定, 均为正品药材); 柠檬酸(安徽丰原生物化学股份

有限公司, 批号: 20170615, 含量 $\geq 99.5\%$), 酒石酸(安徽丰原生物化学股份有限公司, 批号: 160316, 药用级), 碳酸氢钠(河北华晨药业有限公司, 批号: 160411, 药用级), 蔗糖(上海华茂药业有限公司, 批号: 20160115, 药用级), 乳糖(上海华茂药业有限公司, 批号: 20151220, 药用级), 聚乙二醇 6000(安徽山河药用辅料有限公司, 批号: 20151125, 含量 $\geq 99.5\%$), 十二烷基硫酸钠(山东浩天药业有限公司, 批号: 20151205, 含量 $\geq 99.5\%$)。

2 方法与结果

2.1 浸膏粉的制备 取大青叶、石膏各 125 g, 广藿香、菊花、连翘、板蓝根、地黄、地骨皮、白薇各 75 g, 薄荷 50 g。板蓝根、地黄、白薇、地骨皮、石膏加水煎煮 2 次, 第一次 3 h, 第二次 1 h, 合并滤液, 滤过; 菊花、大青叶热浸 2 次, 第一次 2 h, 第二次 1 h, 合并浸出液, 滤过; 广藿香、薄荷、连翘提取挥发油, 其水溶液滤过, 滤液与以上两种溶液合并, 浓缩至相对密度 1.30~1.35 (50℃) 清膏, 干燥, 粉碎成细粉, 备用^[3]。

2.2 质量评价

2.2.1 崩解时间 取本品 1 片, 置盛有水 200 mL 的 250 mL 烧杯, 水温 $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ 。加入泡腾片, 待气体停止逸出, 片剂应崩解并溶解, 无聚集颗粒残留。从加入泡腾片到溶液不再有气体逸出的时间即为泡腾片崩解时间。记录崩解时间。重复测 6 片, 得出平均值, 计算 RSD。

2.2.2 发泡量 取具塞刻度 25 mL 试管 10 支(内径约 1.5 cm), 分别精密加水 2 mL, 置 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 水浴中 5 min 后, 各管中分别加入本品 1 片, 密封 20 min, 观察最大发泡体积。

2.2.3 吸湿性 将底部盛有饱和氯化钾溶液干燥器放置 1 d, 使其内部相对湿度(RH)恒定 84%, 在已干

收稿日期 2018-10-14 修回日期 2018-11-20

基金项目 * 河南省高等学校青年骨干教师培养计划项目(2017GGJS287); 校学术技术带头人资助计划项目

作者简介 王文宝(1978-), 男, 吉林榆树人, 副教授, 硕士, 研究方向: 中药新剂型。ORCID: 0000-0003-0790-6959, 电话: 0395-2964862, E-mail: 1362233124@qq.com。

燥恒重瓶底部放入颗粒约 0.5 g,平铺于瓶底,称重并干燥至恒重,精密称重后置于 RH84%干燥器,打开称量瓶盖,定时称重并计算吸湿百分率。

2.2.4 pH 值 将 1 片泡腾片 20 ℃ 下溶解于 100 mL 水中,待溶解完全后,用酸度计测定溶液的 pH 值。

2.3 单因素考察^[4-5]

2.3.1 填充剂筛选 选用水溶性蔗糖、乳糖作为泡腾片预选填充剂,考察颗粒的流动性、成型性和吸湿率。结果乳糖:蔗糖(1:1)时颗粒流动性、成型性均较好,进一步考察不同混合比例,结果在一定范围内,颗粒吸湿性随乳糖、蔗糖混合比例的增大而增强,颗粒的休止角、成型性变化不显著。因此确定蔗糖/乳糖为 0.2~0.4。结果见表 1,2。

表 1 颗粒流动性、成型性筛选

填充剂	休止角/(°)	成型性/%
乳糖颗粒	37	65
蔗糖颗粒	34	76
乳糖:蔗糖(1:1)颗粒	39	74

表 2 乳糖与蔗糖比例筛选

蔗糖/乳糖	休止角/ (°)	成型性/ %	吸湿率/%			
			6 h	12 h	24 h	36 h
0.1	69	32	0.06	0.10	0.14	0.18
0.2	73	34	0.06	0.11	0.14	0.20
0.4	76	32	0.07	0.13	0.20	0.24
0.6	79	36	0.08	0.14	0.30	0.42

2.3.2 泡腾崩解剂的筛选 拟选用碳酸氢钠作为碱源,柠檬酸、无水柠檬酸和酒石酸作为酸源,考察发泡量和崩解时间,结果无水柠檬酸发泡量较大且崩解时间较短。因无水柠檬酸易吸收水分,造成颗粒对湿度不稳定,压片时易出现粘冲现象。酒石酸吸湿性虽弱,但价格较贵,崩解时间最长。综合考虑选择无水柠檬酸、酒石酸的混合物作为本品的酸源。将无水柠檬酸、酒石酸以不同比例混合、制粒,考察颗粒的溶液 pH 值、崩解时间、发泡量和吸湿率。结果无水柠檬酸/酒石酸为 0.5 以上时,崩解时间较短,吸湿率开始明显增加。因此确定无水柠檬酸/酒石酸为 0.3~0.5。结果见表 3,4。

表 3 崩解剂筛选

崩解剂	发泡量/mL	崩解时间/min
柠檬酸	55	1.8
无水柠檬酸	58	1.6
酒石酸	49	2.4

表 4 无水柠檬酸、酒石酸比例考察

无水柠檬酸/ 酒石酸	pH 值	崩解时 间/s	发泡量/ mL	吸湿率/%			
				6 h	12 h	24 h	36 h
0.1	4.72	169.8	43	0.04	0.05	0.09	0.12
0.3	4.74	168.0	46	0.06	0.09	0.14	0.21
0.5	4.81	163.2	46	0.08	0.12	0.18	0.25
0.7	5.06	159.0	50	0.22	0.38	0.69	1.67
0.9	5.18	156.0	56	0.48	1.16	2.32	3.76

2.3.3 润滑剂的筛选 以休止角、粘冲程度、溶液外观为指标,考察润滑剂聚乙二醇 6000(PEG6000)、十二烷基硫酸钠对泡腾片性能影响。结果 PEG6000 作为润滑剂不粘冲,外观光洁。所以选用 PEG6000 作为润滑剂。结果见表 5。

表 5 润滑剂筛选

种类	休止/(°)	粘冲与否	溶液外观
聚乙二醇 6000	37	否	澄清
十二烷基硫酸钠	33	是	澄清

2.3.4 粘合剂的筛选 中药泡腾片容易吸潮,粘合剂也会影响泡腾片稳定性,应尽量减少水分。经实验采用低浓度乙醇溶液、高浓度乙醇溶液作为粘合剂,效果均不理想。而采用聚维酮(PVP)乙醇溶液,各考察指标优于乙醇溶液,最后酸源、碱源粘合剂均采用 5% PVP 的 90%乙醇溶液。

2.4 泡腾片处方的优化 在单因素实验考察的基础上,进一步对辅料的用量进行优化。选取乳糖与蔗糖比例(A)、无水柠檬酸与酒石酸比例(B)、酸源与碱源比例(C)、酸碱片重含量(D)共 4 个因素,选择 3 个水平进行 L₉(3⁴)正交设计实验,以 pH 值、崩解时间、吸湿率为考察指标,进行多指标综合评分。综合得分=(pH 值/最大 pH 值)+(崩解时间/最大崩解时间)+(吸湿率/最大吸湿率),其值越小越好^[6-8]。结果见表 6~8。

表 6 因素和水平

水平	乳糖与 蔗糖 比例(A)	无水柠檬酸 与酒石酸 比例(B)	酸源与 碱源 比例(C)	酸碱片 重含量 (D)/%
1	0.1	0.3	0.6	50
2	0.2	0.5	0.7	55
3	0.3	0.7	0.8	60

由表 8 方差分析可知,因素酸碱片重含量(D)、无水柠檬酸与酒石酸比例(B)对综合评分有显著性影响,

表 7 按 $L_9(3^4)$ 正交实验结果

实验号	A	B	C	D	pH 值	崩解 时间/s	吸湿率/%				综合 评分
							6 h	12 h	24 h	36 h	
1	1	1	1	1	4.92	132	0.23	0.45	1.32	1.51	4.51
2	1	2	2	2	4.84	185	0.31	0.69	1.21	1.45	5.05
3	1	3	3	3	5.07	160	0.19	2.01	2.16	2.21	6.24
4	2	1	2	3	5.13	172	0.30	0.87	1.27	1.46	5.11
5	2	2	3	1	5.33	149	0.24	0.84	1.13	1.33	4.70
6	2	3	1	2	4.96	122	0.35	1.96	2.06	2.27	6.44
7	3	1	3	2	5.83	152	0.18	0.81	1.24	1.38	4.72
8	3	2	1	3	5.70	168	0.23	1.02	1.79	1.94	5.67
9	3	3	2	1	4.93	176	0.21	0.88	1.39	1.49	4.93
K_1	5.267	4.780	5.540	4.713							
K_2	5.417	5.140	5.030	5.403							
K_3	5.107	5.870	5.220	5.673							
R	0.310	1.090	0.510	0.960							

A:乳糖与蔗糖比例;B:无水柠檬酸与酒石酸比较;C:酸源与碱源比较;D:酸碱片重含量

表 8 综合评分方差分析

方差来源	SS	MS	f	F	P
A	0.144	0.072	2	1.000	
B	1.851	0.925	2	19.854	<0.05
C	0.399	0.200	2	2.771	
D	1.471	0.735	2	20.215	<0.05
误差	0.14	0.07	2		

各因素对泡腾片影响的大小顺序为 D>B>C>A,即酸碱片重含量>无水柠檬酸与酒石酸比例>酸源与碱源比例>乳糖与蔗糖比例。因所得值越小越好,结合表 7 直观分析结果,选取 D_1 、 B_1 水平。因素乳糖与蔗糖比例(A)、碱源与酸源比例(C)对综合评分均无显著性影响,A、C 水平可以任选。综合分析,确定最优水平组合为 $A_3B_1C_2D_1$,即乳糖与蔗糖比例 0.3 : 1、无水柠檬酸与酒石酸比例 0.3 : 1、酸源与碱源比例 0.7 : 1、酸碱片重含量 50%。

按上述最佳工艺条件制备 3 批样品,结果所制得泡腾片均符合 2015 年版《中华人民共和国药典》质量要求。说明该工艺条件稳定、可行。

3 讨论

笔者对可能使用的辅料进行筛选,将膏粉和辅料按照一定比例混合,置于西林瓶(40 ℃、RH 90%)放置 10 d 后,与 0 d 进行颜色对比。结果混合物外观颜色无变化,表明所用辅料与药物无配伍变化,药物对酸碱辅料稳定。为提高泡腾片的稳定性,根据文献报道,笔者尝试使用 PEG6000 包裹碱源,但压片时粘冲现象严重。原因可能是 PEG600 熔点低,而本中药泡腾片的片重较大,压片机需要施加较大压力,造成环境温度过

高,故压片时产生粘冲现象,所以使用 PEG6000 包裹碱源的工艺在本研究中不可行。

泡腾片在工业化生产中容易出现粘冲、不稳定和崩解迟缓等问题,特别是中药泡腾片表现更严重。本研究在单因素实验法基础上,充分考虑泡腾片在生产、运输、贮存、使用过程中可能出现的颗粒吸湿导致的压片粘冲、泡腾后溶液不澄清、崩解时间延长及不稳定问题,以 pH 值、崩解时间、吸湿率作为重要考察指标,采取综合评分法,利用正交设计实验对处方中原辅料用量进行优化,得到满意的结果,解决了压片黏冲、稳定性较差、崩解迟缓等问题。另外,在制备工艺参数研究中须对中药泡腾片包装材料进行考察,防止在流通环节发生酸碱反应,从而影响其崩解时间和治疗效果。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:3.

[2] 郭冬艳,李瑾,董凯,等.多指标加权评分法优选海棠泡腾片的制备工艺[J].中成药,2011,33(9):1617-1620.

[3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:560-561.

[4] 余楚钦,邓艳斌,王远苹,等.盐酸伐地那非口崩片的制备与质量评价[J].医药导报,2017,36(1):73-76.

[5] 魏筱华,赖伊姗,黄恺,等.双黄连泡腾片干法制粒工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):1-5.

[6] 王文宝,王飞,王占一,等.小儿七星茶泡腾片成型工艺优选[J].医药导报,2013,32(1):86-88

[7] 许月明,张建花,蒋益萍,等.正交实验优选啤酒花黄酮类成分提取工艺[J].医药导报,2018,37(9):1103-1105.

[8] 张琼光,陈骞,王松,等.正交实验优选杠板归总黄酮的提取工艺[J].医药导报,2017,36(增):73-75.