

西青果口含片的处方研究^Δ

谢永红*,戴青,赵鸿燕,赵映兰,刘芳,刘松青[#](第三军医大学第一附属医院药剂科,重庆 400038)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1386-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.24

摘要 目的:研究西青果口含片的处方,优选主要辅料的比例及用量。方法:以口含片外观、硬度、溶化性、口感为考察指标,采用正交设计优化主要辅料稀释剂(乳糖、甘露醇)、润湿剂(乙醇)、润滑剂(硬脂酸镁)和矫味剂(阿斯巴甜)的比例及用量,并考察所得处方颗粒的临界相对湿度。结果:采取湿法制粒法制粒;优化处方为乳糖与甘露醇比例1:3、乙醇体积分数60%、薄荷脑用量0.4%、硬脂酸镁用量0.9%、阿斯巴甜用量2.0%、橘子香精用量0.4%;经验证试验得3批样品的总分为2.67、2.67、2.70(RSD=0.65%, $n=3$);颗粒临界相对湿度为60%。结论:优化处方制备得到的西青果口含片符合要求。

关键词 西青果;口含片;处方筛选;正交试验;临界相对湿度

Study on Formulation of Xiqingguo Buccal Tablet

XIE Yonghong, DAI Qing, ZHAO Hongyan, ZHAO Yinglan, LIU Fang, LIU Songqing (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the formulation of Xiqingguo buccal tablet, optimize the proportion and quantity of main materials. METHODS: Using appearance, hardness, dissolution and taste as investigation indexes, orthogonal design was adopted to optimize the proportion and quantity of main thinner (lactose, mannitol), wetting agent (ethanol), lubricant (magnesium stearate), flavoring agent (aspartame), and critical relative humidity was detected. RESULTS: By wet granulation, the optimal formulation were as follows as the ratio of lactose and mannitol was 1:3, ethanol volume fraction was 60%, the dosage of menthol, magnesium stearate, aspartame and orange essence was 0.4%, 0.9%, 2.0%, 0.4%; it was proven that the total score of 3 batches of samples were 2.67, 2.67, 2.70 (RSD=0.65%, $n=3$), respectively. The critical relative humidity of granule was 60%. CONCLUSIONS: The Xiqingguo buccal tablet prepared by optimal prescription meets the requirements.

KEYWORDS Xiqingguo; Buccal tablet; Formulation screening; Orthogonal test; Critical relative humidity

西青果又名藏青果,为使君子科植物诃子(*Terminalia chebula* Retz.)的干燥幼果,具有清热生津、解毒、抗菌、强心、镇咳等功效,主要用于阴虚白喉、慢性咽炎、扁桃体炎等疾病^[1-2]。2015年版《中国药典》(一部)收录的含西青果的制剂有西青果茶和颗粒,均用于阴虚内热伤津所致咽干、咽痛、咽部充血以及慢性咽炎、慢性扁桃体炎^[1]。本课题组前期从西青果药材中提取得到西青果浸膏,经分析主要含没食子酸、诃子酸、诃黎勒酸、柯里拉京、柯子宁等酚酸类化合物,含量约为90%。这些化合物具有抗炎、抗病毒、抑菌等药理作用^[3-8]。本课题组基于西青果主要用于治疗咽喉部炎症的药效特点,拟将西青果浸膏制备成口含片,使其经口含化后直接到达咽喉部病灶部位,达到起效快、使用方便、作用时间长的效果。在本研究中,笔者以外观、硬度、溶化性、口感为考察指标,设计正交试验优化处方中主要辅料的比例及用

量,以筛选出最优处方。

1 材料

1.1 仪器

TW-TP1400 实验型压片机(上海沃迪机械有限公司);BP211D 电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司);78X-3A 片剂四用测定仪、78X-3A 片剂四用测定仪、LB-2D 崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);DZF-6090 真空干燥箱(上海齐欣科学仪器有限公司);2690 液相色谱仪、2487 双波长紫外检测器(美国 Waters 公司)。

1.2 药品与试剂

西青果浸膏(自制,批号:140411,每1g西青果药材提取浸膏量约为0.2g,其中酚酸类成分含量约为0.18g);乳糖、甘露醇、硬脂酸镁、橘子香精、薄荷脑(上海运宏化工制剂辅料技术有限公司,批号分别为:141119、150103、150207、150618、150918);阿斯巴甜(德国三颗星食品物料公司,批号:150806S);乙酸钾、氯化镁、碳酸钾、亚硝酸钠、氯化钠、氯化钾、硝酸钾均为分析纯,无水乙醇等其余试剂均为药用级或分析纯。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

用研钵研磨粉碎西青果浸膏后,将其过100目筛,封

^Δ 基金项目:重庆市应用开发计划项目(No.cstc2014yykfA110023);第三军医大学科技成果转化基金资助项目(No.2013-XZH06)

* 药师,硕士研究生。研究方向:中药制剂开发。电话:023-68765991。E-mail:674224631@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:医院药学。电话:023-68765997。E-mail:songqingliu@hotmail.com

装于洁净塑料瓶中,避光保存,备用。按处方称取西青果浸膏和乳糖,混合均匀后,加入甘露醇再混合均匀。采取湿法制粒法制粒,用60%乙醇溶解薄荷脑,加入混合物中制备成软材,达到“握压成团,轻压即散”的要求后,过24目筛制粒,60℃真空减压干燥30 min后,过24目筛整粒,称质量。加入处方量的硬脂酸镁、阿斯巴甜、橘子香精,总混匀后压片。

2.2 考察指标

根据试验目的,以口含片的外观、硬度、溶化性、口感为考察指标,参考2015年版《中国药典》(四部),口含片溶化性照崩解时限检查法^[9],依据口含片评分标准^[10],结合本制剂特点,制定出评价口含片的质量评分标准,每个指标的重要程度用“权重系数”表示,分别为0.2、0.2、0.3、0.3。采取综合加权评分法^[11],评价处方中主要辅料用量或比例对质量的影响。评分标准见表1。

表1 评分标准

Tab 1 Evaluation standards

考察指标	评分及评分标准			
	0	1	2	3
外观	松片,裂片	完整,色泽不均匀,明显黏冲	完整,色泽均匀,少许黏冲	完整光洁,色泽均匀
硬度, N	<30	30~39	40~49	50~70
崩解时限, min	>0~<10(1片或以上)	10~<15	15~<20	20~<30
口感	酸味重或过甜,沙砾感重,涩味明显	酸味明显,甜味弱,沙砾感、涩感明显	酸味明显,甜味适中,沙砾感、涩感明显	微酸,甜味适中,微的沙砾感和涩感

2.3 处方优化

处方前研究发现,西青果浸膏有吸湿性,酸、涩感明显,流动性差,休止角约为50°。参考口含片制备相关文献^[12],结合西青果浸膏理化性质,在预试验中,采用单因素考察筛选出稀释剂为乳糖及甘露醇、润湿剂为乙醇、润滑剂为硬脂酸镁、矫味剂为阿斯巴甜,并筛选出各辅料大致的比例及用量。再采用L₉(3⁴)正交设计试验优化各组分最优比例及用量,考察A(乳糖与甘露醇的质量比)、B(乙醇体积分数,%)、C(硬脂酸镁用量,即占干颗粒质量比,%)、D(阿斯巴甜用量,即占干颗粒质量比,%)4个因素,每个因素设3个水平。在考察质量时,每个处方取26片,随机取6片用于溶化性考察;另外20片随机分为10组,2片为1组,1片用于外观和硬度试验,1片用于口感试验。总分=外观评分×0.2+硬度评分×0.2+溶化性评分×0.3+口感评分×0.3。正交试验因素与水平见表2,正交试验安排与结果见表3,方差分析结果见表4。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素			
	A(乳糖与甘露醇的质量比)	B(乙醇体积分数),%	C(硬脂酸镁用量),%	D(阿斯巴甜用量),%
1	1:3	60	0.3	1.0
2	1:4	70	0.6	1.5
3	1:5	80	0.9	2.0

从表3可知,4个因素对口含片质量的影响顺序为

表3 正交试验安排与结果

Tab 3 Arrangement and results of orthogonal experiment

试验号	因素				评分项目				总分
	A	B	C	D	外观	硬度	崩解时限	口感	
1	1	1	1	1	1.70	3.00	0	2.00	1.54
2	1	2	2	2	2.60	3.00	0	2.90	1.99
3	1	3	3	3	2.70	2.80	2.00	2.60	2.48
4	2	1	2	3	2.20	2.40	0	3.00	1.82
5	2	2	3	1	2.50	1.30	0	1.90	1.33
6	2	3	1	2	2.20	1.60	0	2.40	1.48
7	3	1	3	2	3.00	3.00	1.00	2.60	2.28
8	3	2	1	3	2.00	2.20	0	2.70	1.65
9	3	3	2	1	2.60	2.10	0	2.10	1.57
K ₁	6.01	5.64	4.67	4.44					
K ₂	4.63	4.97	5.38	5.75					
K ₃	5.50	5.53	6.09	5.95					
R	1.38	0.67	1.42	1.51					

表4 方差分析结果

Tab 4 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
截距	289.444	1	289.444	6 578.273	<0.01
A	3.246	2	1.623	36.886	<0.01
B	0.861	2	0.430	9.780	<0.01
C	3.361	2	1.680	38.189	<0.01
D	4.485	2	2.242	50.962	<0.01
误差	3.564	81	0.044	50.962	<0.01
总和	304.960	90			
矫正总和	15.516	89			

注: $F_{0.05}(2,81)=3.11, F_{0.01}(2,81)=4.88$

Note: $F_{0.05}(2,81)=3.11, F_{0.01}(2,81)=4.88$

D>C>A>B;从表4可知,4个因素均有显著影响(P<0.01)。结合极差R值及方差分析结果可知,最优处方组合为A₁B₁C₃D₃,即乳糖与甘露醇比例为1:3,乙醇体积分数为60%,硬脂酸镁用量为0.9%,阿斯巴甜用量为2.0%。另处方中橘子香精用量为0.4%。

2.4 工艺验证及含量测定

按照上述优化的处方取料,平行制备3份,以外观、硬度、溶化性、口感为考察指标,结果3批样品的总分为2.67、2.67、2.70(RSD=0.65%,n=3),3批样品间无显著差异且均高于正交试验中其他处方得分);所得口含片外观完整光洁,硬度适宜,溶化性及口感接受度好。本课题组在后续研究中(另文发表),采用高效液相色谱(HPLC)法测得3批样品中平均每片有效成分(总酚酸类化合物,包括没食子酸、诃子酸、诃黎勒酸、柯里拉京、柯子宁)的含量分别为39.105 7、40.081 3、39.143 0 mg/片(RSD均<0.5%,n=3),提示样品中有效成分含量稳定、质量合格,达到规定要求(总酚酸的含量不得少于38 mg/片),表明优化的处方合理、可行。

2.5 颗粒临界相对湿度的测定

参考文献[13-14]方法测定。取乙酸钾、氯化镁、碳酸钾、亚硝酸钠、氯化钠、氯化钾、硝酸钾适量,配制7种不同的过饱和盐溶液,将其分别置于洁净玻璃干燥器

中,在25℃条件下放置48 h。取7份已干燥待压片颗粒(约为0.300 00 g),置于已恒质量的称量瓶中,厚度约为2 mm,然后将其置入真空干燥器中干燥至恒质量(连续2次干燥质量减少在0.3 mg以下)。于冷却至室温称量后分别置于上述干燥器中,打开称量瓶盖,盖上干燥器后在25℃条件下放置48 h后,盖上称量瓶盖并称质量,计算颗粒吸湿百分率。结果在各过饱和盐溶液的相对湿度(RH)分别为22%、37%、48%、66%、75%、84%、92%的条件,颗粒吸湿率分别为2.31%、2.86%、4.55%、12.73%、15.67%、17.95%、23.06%。以溶液RH为横坐标、颗粒吸湿率为纵坐标绘制吸湿曲线,曲线的两端切线交叉点对应的横坐标值即为待压片颗粒的临界相对湿度(CRH)。吸湿曲线见图1。

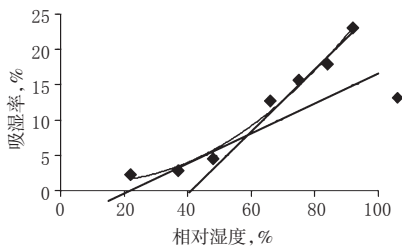


图1 颗粒的吸湿曲线

Fig 1 Curve of moisture absorption

由图1可知,待压片颗粒的CRH约为60%。因此,在制备该口含片过程中,需控制环境湿度在60%以下,以减少环境中的水分对口含片质量的影响。

3 讨论

将西青果浸膏加入吸湿性小、可压性和流动性较好的乳糖及甘露醇等辅料制备成口含片,与现有的西青果颗粒和西青果茶比较,其可经口含化后直接到达咽喉部病灶部位发挥疗效,具有携带、使用方便的优点。

本研究发现,润滑剂的用量直接影响口含片的崩解时限。表3中硬脂酸镁的用量为0.3%或者0.6%时,口含片在10 min内完全崩解完,评分为0,直接导致A、B因素的 K_2 值均为最低及设计的试验中有7个的崩解时限评分为0;当用量为0.9%时,崩解时限在10~20 min之间,评分为1或者2,符合《中国药典》中关于崩解时限的要求。

本试验主要研究西青果口含片的处方组成,以外观、硬度、溶化性、口感为考察指标,暂未考察总酚酸含量。这是本课题组基于先考察口含片质量检查项目,待其合格的前提下,再进一步考察有效成分含量的研究思路。另外,经前期试验发现,筛选出的辅料对有效成分含量的测定无影响。

西青果浸膏酸味重、涩感明显、口感接受度差,制备成口含片时需加入适宜的矫味剂。在试验中,用甜菊苷作为矫味剂时,甜味不能持续,含化后期有苦涩感,而阿斯巴甜的甜度强、甜味持续性好,加入2%的用量能较好地矫正浸膏的酸味和涩感;同时加入适量的薄荷脑、橘

子香精,可明显提高口感接受度。

由于西青果浸膏主要为酚酸类化合物,在空气中容易氧化、稳定性差、吸湿性强、流动性不好、有黏性,为确保口含片质量稳定,在制备过程中,应尽量采取避光操作,环境湿度应控制在60%以下。研究发现,采取直接压片时,混合物的流动性为50°,压制的口含片成型性差、硬度小、片重差异超限。通过湿法制粒法制粒后,测得干燥颗粒的休止角约为30°,有效地改善了颗粒的流动性;压制的口含片成型性好,外观完整光洁,硬度、片重差异、溶化性合格;制粒后的湿颗粒在60℃条件下立即用真空减压法干燥30 min,干燥时间短;且经检测后发现颗粒含水量低,约为1.00%,可有效阻止主药的氧化、提高制剂质量。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:130,831.
- [2] 李斌,李鑫,范源.诃子药理作用研究进展[J].药学研究,2015,34(10):591-595,603.
- [3] 刘芳,秦红飞,刘松青.诃子化学成分与药理活性研究进展[J].中国药房,2012,23(7):670-672.
- [4] Bag A, Kumar Bhattacharyya S, Kumar Pal N, et al. Anti-inflammatory, anti-lipid peroxidative, antioxidant and membrane stabilizing activities of hydroalcoholic extract of Terminalia chebula fruits[J]. Pharm Biol, 2013, 51(12):1515-1520.
- [5] Kannan P, Ramadevi SR, Hopper W. Antibacterial activity of Terminalia chebula fruit extract[J]. Afr J Microbiol Res, 2009, 3(4):180-184.
- [6] 陈一燕,陈崇宏.柯里拉京药理活性研究进展[J].中国现代应用药学,2010,27(5):390-394.
- [7] 栗世婷,张晓霞,吴蓉瑛,等.鞣质药理活性的研究新进展[J].疾病监测与控制杂志,2010,4(7):395-397.
- [8] 李忠琴,李秋云,江兴龙,等.高速逆流色谱分离制备中药诃子中的没食子酸[J].色谱,2014,32(12):1404-1408.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:118-119.
- [10] 吴艳飞,陈晓阳,秦莉花,等.虎射利咽含片的制备工艺[J].中国医院药学杂志,2013,33(15):1285-1287.
- [11] 方玲,金朱明,王如伟,等.正交设计多指标综合评分优化铁皮石斛口含片处方[J].中国药学杂志,2013,48(19):1688-1690.
- [12] 张娜,吴绍康,沈先荣,等.枇杷花叶含片的处方工艺优选及药效学试验考察[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(2):29-32.
- [13] 周妍,严启伟,王薇,等.营心宁胶囊成型工艺的研究[J].北方药学,2014,11(11):84-85.
- [14] 张强,杨玉琴,张丽艳,等.降粘胶囊成型工艺研究[J].时珍国医国药,2014,25(9):2154-2156.

(收稿日期:2016-06-21 修回日期:2016-08-11)

(编辑:刘萍)