

消糜阴道泡腾片配方工艺研究

潘育方 李苑新 王海明

(广东药学院 广东 广州 510240)

摘要 目的:研发消糜阴道泡腾片新药,遴选最佳配方工艺技术参数。方法:采用正交试验设计及酸碱源分别制粒的方法,研究酸碱源比例、片剂含药量、润湿剂浓度、片剂硬度对泡腾片质量的影响。结果:酸碱源比例为1.25:1、片剂含药量为50%、润湿剂浓度为85%、片剂硬度为3~4kg/mm²时消糜阴道泡腾片的pH值、发泡量、崩解时限检测合格,产品质量稳定。结论:配方工艺适合制备消糜阴道泡腾片。

关键词:消糜阴道泡腾片;正交试验;配方工艺

中图分类号:R943 **文献标识码**:A

Study on the formulation of Xiaomi Vagina Effervescent Tablets

PAN Yu - fang, LI Yuan - xin, WANG Hai - ming

(GuangDong College of Pharmacy, GuangZhou 510240, China)

ABSTRACT Objective: To screen the optimum formulation for Xiaomi vagina effervescent tablets. **Methods**: The impacts of acid and base resources ratio, drug content, moistening agent content, and tablet hardness on quality of Xiaomi vagina effervescent tablets were studied with orthogonal design and tablet preparation method with acid resource and base resource respectively. **Results**: Test results showed that pH value, effervescent release, and disintegration of Xiaomi vagina effervescent tablets were qualified with acid and base resources ratio of 1.25:1, 50% drug content, 85% moistening agent content, and tablet hardness of 3~4kg/mm². **Conclusion**: The formulation was suitable for the preparation of Xiaomi vagina effervescent tablets.

Key words: Xiaomi vagina effervescent tablets; Orthogonal design; Formulation

消糜阴道泡腾片是将《中国药典》2005年版一部品种消糜栓的改进剂型,以黄柏、苦参、紫草提取物、人参皂甙、儿茶、枯矾、冰片及辅料制成。阴道泡腾片中药物可随泡沫均匀分布于阴道粘膜上皮细胞,并渗入粘膜皱褶深部,增加了药物与阴道壁和子宫颈的接触面,充分发挥了药物的治疗作用,克服了一般药片溶解缓慢,分布面窄、不均匀;栓剂基质熔融后药物连同基质一块流失,污染衣物,给患者带来不适的缺点^[1-4]。本文采用酸碱源分别制粒的方法,以酸碱源比例、片剂含药量、润湿剂浓度、片剂硬度为因素采用正交试验设计,以pH值、发泡量、崩解时间为考察指标,综合评价产品质量,遴选最佳配方工艺技术参数,为开发消糜阴道泡腾片新药提供依据。

1 仪器与试药

1.1 实验仪器

pHs-3C型pH计(瑞士梅特勒公司);ZP01-I单冲压片机(上海天祥制药机械厂);BP211D电子分析天平。

1.2 药品

消糜阴道泡腾片所用的药材:紫草、黄柏、苦参、儿茶、枯矾、冰片由广州市药材公司购得;人参茎叶总皂苷由辽宁鑫泰药业有限公司购得。

1.3 试剂

碳酸氢钠(广州化学试剂厂);枸橼酸(广州化学试剂厂);乙醇(上海振兴化工一厂);硬脂酸镁(湖州展望化学有限责任公司)。

2 方法与结果

2.1 药物制备

取儿茶、枯矾粉碎成细粉,冰片研细;取紫草、黄柏、苦参加水煎煮三次,第一次加9倍量水煎煮2小时,第二次加8倍量水煎煮1小时,第三次加6倍量水煎煮1小时,合并煎液,滤过,滤液浓缩至相对密度为1.10(80℃)的清膏,放冷后加乙醇使含醇量达75%,静置24小时沉淀,滤过,回收乙醇,浓缩至相对密度为1.36(80℃)的稠膏,干燥,粉碎成细粉,与上述细粉及人参茎叶总皂苷粉混匀,即得。

2.2 配方工艺技术参数

通过预试验,采用酸、碱源分别与药物制粒,在压片前混合均匀,将环境温度控制在25℃,湿度控制在30%以下^[2],以影响消糜阴道泡腾片质量的因素:如酸碱源比例、片剂含药量、润湿剂浓度、片剂硬度进行正交试验设计L₉(3⁴)(见表1),对消糜阴道泡腾片剂的pH值,发泡量,崩解时间为考核标准进行综合评分。pH值测定为取本品5片,研细,投入50ml纯化水中,搅拌使溶解,pH值应为4.0~5.5。因为阴道泡腾片是供阴道使用的外用制剂,应考虑此片剂中酸和碱的用量应使片剂在阴道中溶解后的酸度与生理正常酸度相符^[2],以pH5为最佳值。发泡量为取25ml具塞试管10支,各精密加纯化水2ml,置(37±1)℃水浴中5min后,各管中分别投入本品1片,密塞,20min内观察发泡量的体积,平均发泡量的体积应不

作者简介:潘育方(1966-),男,副教授

主要从事药物新剂型与药效学的研究。

(收稿日期:2006-06-08 接受日期:2006-07-16)

少于 6ml,且少于 4ml 的不得超过 2 片^[2]。崩解时限为取本品 6 片,分别置 250ml 烧杯中,烧杯内盛有 200ml 水,水温为 15~25℃,有许多气泡放出,当片剂或碎片周围的气体停止逸出时,片剂应溶解或分散在水中,无密集的颗粒残留,除另有规定外,各片均应在 5 分钟内崩解。如有 1 片不能完全崩解,应另取 6 片复试,均应符合规定。

综合评分 = $|\text{pH}_{\text{崩}} - 5| + 1/\text{发泡量} + t_{\text{崩解}}/t_{\text{最大崩解}}$ 。综合评分分数越低则消糜泡腾片的质量越好,分数越高质量越差。实验结果分析见表 2、表 3

表 2 正交试验结果

Tab.2 Results of orthogonal design

试验序号	因素				pH 值	发泡量 (ml)	崩解时间 (min)	综合评分
	A	B	C	D				
1	1	1	1	1	5.4	12.5	4.2	1.20
2	1	2	2	2	5.6	9.6	3.8	1.36
3	1	3	3	3	5.5	7.7	4.1	1.34
4	2	1	2	3	4.8	13.8	4.9	1.12
5	2	2	3	1	5.0	9.8	3.1	0.63
6	2	3	1	2	5.1	7.6	5.2	1.13
7	3	1	3	2	4.4	14.6	3.5	1.53
8	3	2	1	3	4.5	10.2	5.8	1.60
9	3	3	2	1	4.4	8.2	3.4	1.31
K ₁	1.300	1.283	1.310	1.047				
K ₂	0.960	1.197	1.263	1.340				
K ₃	1.480	1.260	1.167	1.353				
R _j	0.520	0.086	0.143	0.306				

表 3 方差分析

Tab.3 Analysis of variance (ANOVA)

因素	偏差平方和	自由度	F 比值	F 临界值	显著性
A	0.418	2	34.833	19.00	*
B	0.012	2	1.000	19.00	
C	0.032	2	2.667	19.00	
D	0.180	2	15.00	19.00	
误差	0.01	2			

由正交试验结果可以看出(表 2)最佳制备工艺条件是 A2B2C3D1,即枸橼酸:碳酸氢钠 = 1.25: 1、含药量 50%、润湿剂浓度 85%、硬度 3~4kg/mm²。由表 3 的结果分析可以看出,消糜阴道泡腾片酸碱比例因素对其制备具有显著性影响,其质量影响因素由大到小排列次序为 A>D>C>B。

2.3 重复性试验

按最佳配方工艺条件 A2B2C3D1,称取干膏药粉 225g,分为两份,一份 125g 与枸橼酸 125g 混合均匀,加润湿剂 85%乙醇适量,制成软材,使“手握成团,轻压即散”,14 目筛制粒,65℃干燥,水分控制在 1~2%,14 目筛整粒;另一份干膏药粉 100g 与碳酸氢钠 100g 以同样的方法制得干颗粒,将两种颗粒混合均匀,外加润湿剂混合均匀,将片剂硬度调到 3~4 kg/mm²,压制成椭圆形片,片重 1.2g。

3 质量检查

按照《中国药典》2005 年版一部,泡腾片剂的相关规定检测消糜阴道泡腾片质量。质量检测结果见表 4。

表 1 正交试验因素水平表

Tab.1 Level factors of orthogonal design

水平	因素			
	A 酸碱比例 (枸橼酸:碳酸氢钠)	B 含药量(%)	C 润湿剂浓度 (乙醇%)	D 硬度 (kg/mm ²)
1	1.0:1	40	50	3~4
2	1.25:1	50	65	5~6
3	1.5:1	60	85	7~8

表 4 泡腾片质量检测结果

Tab.4 The examination results of quality

检查项目	检测结果
产品外观	黑褐色、颜色均匀
平均片重(g)	1.203
发泡量(ml)	9~15
崩解时限(min)	3.4~3.7
重量差异	符合规定
微生物限度	符合规定
合格率(%)	100

4 讨论

实验结果显示将消糜栓改为消糜阴道泡腾片在配方工艺上是可行的,酸碱源与主药分别制粒有利于减少制粒时的酸碱反应机会,是控制泡腾片质量的有效方法,有利于增加制剂的稳定性。泡腾片是湿敏性制剂,遇水会迅速崩解,产生大量泡沫。为保证质量,在研制过程中要严格控制环境空气中的湿度,应控制在 30% 以下。片剂的硬度是影响消糜阴道泡腾片的一个重要因素,硬度过大崩解变慢,硬度过小则影响产品的质量,制成的片子易碎裂,而且会使泡腾速度过快。

参考文献

- [1]刘强英,邱霞,曹洪.复方替硝唑阴道泡腾片的制备及临床观察[J].河南大学学报,2001,20(3):44~45
- [2]国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].一部.北京:化学工业出版社,2005:583,附录 7 附录 I D,附录:63
- [3]张景梅,杨心刚,徐红珍,等.复方替硝唑阴道泡腾片的研制及质量控制[J].中国药业,2003,12(10):49~51
- [4]逢秀娟,姚琳,王艳萍,等.紫草阴道泡腾片制备工艺的研究[J].中成药,2004,26(3):181~184