

中国药房

CHINA PHARMACY

ZHONGGUO YAOFANG

ISSN 1001-0408

CN 50-1055/R

CODEN ZYHAA4

2016年6月第27卷第16期

2016 Jun Vol.27 No.16



中文核心期刊

中国科技核心期刊

中国科技论文统计源期刊

RCCSE中国核心学术期刊

第三届国家期刊奖获奖期刊

CA、AJ、IPA、UPD、WPRIM 收录期刊

重庆市出版专项资金资助期刊



复方甘草酸苷注射液\片

Stronger Neo-Minophagen C®

具有充分循证医学证据的
复方甘草酸苷制剂

美能®：复方甘草酸苷片

适应症：治疗慢性肝病，改善肝功能异常。

可用于治疗湿疹、皮炎、斑秃。

禁忌：1. 醛固酮症患者、肌病患者、低钾血症患者（可加重低钾血症和高血压症）。

2. 有血钠升高倾向的末期肝硬化患者（该制剂中含有的蛋氨酸的代谢物可以抑制尿素合成，而使对氮的处理能力低下）。

不良反应：假性醛固酮症（发生频率不明）

批准文号：国药准字J20130077

美能®：复方甘草酸苷注射液

适应症：治疗慢性肝病，改善肝功能异常。

可用于治疗湿疹、皮炎、荨麻疹。

禁忌：1. 对本品既往有过敏史患者。

2. 醛固酮症患者、肌病患者、低钾血症患者（可加重低钾血症和高血压症）。

不良反应：假性醛固酮症（发生频率不明）

批准文号：国药准字J20130071

禁忌和不良反应等详见使用说明书、详细处方资料备索

本广告仅供医学和药学专业人士阅读

苏药广审（文）第2015100472号



分包装企业：
卫材（中国）药业有限公司

总经销商：
深圳健安医药有限公司

中国医院协会 主办
中国药房杂志社



16>

9 771001 040159





中国药房®

(ZHONGGUO YAOFANG)

2016年6月第27卷第16期

上旬刊(药房与药事)

1990年1月创刊

2016年6月第27卷第16期

总第562期

2016年6月10日出版

目次

·医药热点·

浅议山东疫苗事件中存在的监管问题及建议 肖敏,李英英(2161)

·药事管理·

我国公众参与食品和药品安全治理的不足及对策 陈永法,覃红艺(2164)

中药在美国的专利申请与专利适格性探讨 黄蹕基,田思齐,唐先博,胡元佳(2168)

从美国医师、医院、医保机构的制约关系探讨我国医药费用控制 宗毛毛,尤晓敏,赵瑞,袁丽,杨悦(2172)

·实验研究·

苦参碱对人膀胱癌BIU-87细胞增殖的抑制作用及其机制研究 姚莉,武兴斌,秦龙(2177)

沉香叶不同提取部位的体外抗氧化作用研究 邓幸运,周绿颖,李远彬,易智彪,赖小平,王羚邨(2181)

螺旋藻激酶的体外抗氧化作用研究 黄媛恒,庞辉,王慧杰,黎钦蓉,纪舒舒,黄为然,凌家杰,李映新(2184)

壮骨伸筋胶囊对维甲酸致小鼠骨质疏松的改善作用 郭庆,孙晓丽,李丽娟,郝江叶,段重高,周亚伟(2187)

广藿香挥发油对感染后肠易激综合征模型大鼠结肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白ZO-1、Occludin表达的影响 刘瑶,邓文辉,刘伟(2190)

赤霉素总有机酸对寒凝血瘀模型大鼠凝血时间及血液流变学的影响 刘建东,李莹,马帅,佟继铭(2194)

黄连中木脂素类化合物的分离鉴定及其对蛋白酪氨酸磷酸酶1B的抑制活性 陈国超,李小莉,陈广(2197)

通脉糖眼明胶囊对老龄大鼠视网膜损伤的保护作用 朴春梅,屈相玲,周训蓉(2200)

复方左旋多巴微囊漂浮片多剂量给药后在Beagle犬体内的生物等效性研究 陈雪珊,滕亮,贺鑫韬,马桂芝(2203)

蝙蝠葛碱自微乳化释药系统在大鼠体内的生物利用度研究 张亚红,张如超,王丽娟,甘淋玲,兰作平(2207)

LC-MS/MS法测定药用植物基因组DNA甲基化水平 黄琼林,文娟,李兆锦,蔡春(2210)

黄芩苷前体脂质体的制备及其在大鼠体内的药动学研究 金亚香,沈玉杰,赵毅,房学东(2213)

赤芍总苷对肺癌模型大鼠抑癌相关基因表达的影响 张立广,王军,胡潺潺,高东齐,白璐,连相尧,张力(2218)

基于中药药性的中药提取物组合相关有效专利中菊科中药的模糊聚类分析 程江雪,肖诗鹰,刘铜华(2221)

雷帕霉素对宫颈癌HcLa细胞侵袭转移的影响及机制研究 贾利刚,田菲,张媛(2225)

青藤碱PLGA-TPGS纳米粒对HcA-F细胞在小鼠淋巴管内增殖及异位移植瘤的抑制作用研究 王洪刚,高萌,张成鸿,徐静,孙艺平,徐红(2229)

丁酸钠对慢性应激模型大鼠空间学习记忆能力的影响 彭静(2233)

吴茱萸碱脂质体在大鼠体内的药动学及小鼠体内的组织分布研究 邢玉桂(2236)

·药房管理·

我院合理用药监测系统建设成效分析 高燕灵,钟秀娟,薛梅,熊璐琪(2240)

对农村社区卫生服务站药房管理现状的调查与思考 潘明峰(2243)

我院加强避光药品临床使用管理的体会 曹原,司继刚(2246)

智能分拣系统在我院PIVAS中的应用 尤晓明,李轶,郁文刘,冉晓军,沈国荣,包健安(2248)

我院PIVAS应急管理脆弱性分析 向在永(2251)

·制剂与工艺·

正交试验优化路参药材中核苷类成分的提取工艺 王高峰(2254)

多指标评价不同干燥方法对北青龙衣质量的影响 洪晓琴,张海燕,霍金海,王伟明(2257)

大孔吸附树脂纯化雷公藤4种有效成分的工艺研究 王忠震,林兵,吴霞,刘志宏,田振,宋洪涛(2261)

款冬花经粉碎分散处理后对小儿肺咳颗粒水分散稳定性的影响 张红,季金苟,吴越,程原原,徐溢,穆小静(2265)

百部新碱口腔崩解片的制备 吴旖,谢敏(2268)

星点设计-响应面法优化积雪草苷阳离子脂质体的处方 任翔,刘琨,张莉(2272)

百部新碱口腔崩解片的制备^Δ

吴旖^{1,2*}, 谢敏^{1,2} (1. 中山火炬职业技术学院, 广东 中山 528436; 2. 国家中药现代化工程技术研究中心中山健康产品分中心, 广东 中山 528436)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2268-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.32

摘要 目的: 制备百部新碱口腔崩解片, 优化其处方和制备工艺。方法: 采用粉末直接压片法制备百部新碱口腔崩解片, 以物料休止角、崩解时限、口感评价为指标, 单因素试验筛选填充剂、崩解剂、助流剂、矫味剂; 以崩解时限为指标, 以填充剂微晶纤维素(MCC)+甘露醇、崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、助流剂微粉硅胶、矫味剂阿斯帕坦+甜菊素用量占片质量百分比为考察因素, 设计 $L_9(3^4)$ 正交试验, 优化处方并进行验证试验。结果: 优化处方为MCC+甘露醇(1:1)50%、PVPP 20%、微粉硅胶2%、阿斯帕坦+甜菊素(10:1)7%, 所制3批百部新碱口腔崩解片表面光滑, 口感良好, 崩解时限为 (22.6 ± 2.1) s, 片重差异、硬度、含量均在规定的范围内($RSD \leq 0.97\%$, $n=3$)。结论: 筛选的百部新碱口腔崩解片处方及工艺合理, 各质量指标均符合口腔崩解片的要求。

关键词 百部新碱; 口腔崩解片; 处方优化; 制备; 正交试验; 崩解时限

Preparation of Stemoninine Orally Disintegrating Tablets

WU Yi^{1,2}, XIE Min^{1,2} (1. Zhongshan Torch Polytechnic, Guangdong Zhongshan 528436, China; 2. Zhongshan Health Products Center, National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Zhongshan 528436, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Stemoninine orally disintegrating tablets, and to optimize its formulation and preparation technology. METHODS: Direct powder compression method was used to prepare Stemoninine orally disintegrating tablets. Using material angle of repose, disintegration time and taste evaluation as index, single factor test was used to screen several factors as bulking agent, disintegrating agent, glidant and flavoring agent; using disintegration time as index, $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize the formulation with ratio of MCC+manneritol, PVPP, silica powder and aspartame+stevia as factors. Validation test was also conducted. RESULTS: Optimized formulation was that MCC+manneritol (1:1) was 50%, PVPP was 20%, silica powder was 2% and aspartame+stevia (10:1) was 7%. 3 batches of prepared Stemoninine orally disintegrating tablets were smooth in surface and good in taste; their disintegrating time was (22.6 ± 2.1) s, and weight variation, hardness, contents were within the specified range (all $RSD \leq 0.97\%$, $n=3$). CONCLUSIONS: The formulation and technology of Stemoninine orally disintegrating tablets are reasonable, and the quality indexes are all in line with the requirements of orally disintegrating tablets.

KEYWORDS Stemoninine; Orally disintegrating tablets; Formulation optimization; Preparation; Orthogonal test; Disintegration time

- [J]. 中国医药科学, 2013, 3(1): 55.
- [3] 陈周全, 张宁. 固体分散体技术在中药制剂中的应用概况[J]. 中国药房, 2012, 23(15): 1427.
- [4] 任红暖, 王晓丽, 陈肖如, 等. 白藜芦醇-泊洛沙姆188固体分散体的制备及其性能研究[J]. 中国药房, 2015, 26(25): 3554.
- [5] Wang YM, Forssberg E. Enhancement of energy efficiency for mechanical production of fine and ultra-fine particles in comminution[J]. *Chemphyschem A European Journal of Chemical Physics & Physical Chemistry*, 2007, 12(3): 919.
- [6] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 259.
- [7] 金斌. 钛白粉水分散性测定方法的改进[J]. 现代涂料与涂装, 2006, 9(3): 49.
- [8] 毛萱, 吴佩珠, 汤顺清, 等. 用于骨靶向治疗的纳米羟基磷灰石溶胶的稳定性研究[J]. 中国临床康复, 2004, 23(8): 4708.
- [9] Peng HS, Liu XJ, Lv GX, et al. Voriconazole into PLGA nanoparticles: improving agglomeration and antifungal efficacy[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 352(1/2): 29.
- [10] Ren L, Jiang M, Wang L, et al. A method for improving dispersion of starch nanocrystals in water through cross-linking modification with sodium hexametaphosphate[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 87(2): 1874.
- [11] Bo W, Adhikari B, Barrow CJ. Optimisation of the microencapsulation of tuna oil in gelatin-sodium hexametaphosphate using complex coacervation[J]. *Food Chemistry*, 2014, 158(5): 358.
- [12] 张海燕, 刘志勇, 陈良, 等. 螯合剂六偏磷酸钠提取甜菜胶工艺优化[J]. 中国食品添加剂, 2015(1): 107.
- [13] 国家卫生和计划生育委员会. GB2760-2014 食品安全国家标准: 食品添加剂使用标准[S]. 2014-12-31.
- [14] 彭昌盛, 张倩, 徐兴勇, 等. 团聚-分散行为对悬浮液Zeta电位的影响[J]. 中国海洋大学学报, 2010, 40(10): 121.
- [15] 左倩. 微细粒赤铁矿分散行为及机理研究[D]. 武汉: 武汉科技大学, 2012.
- [16] 张智涛, 刘强, 柳清菊. 钛白粉表面处理前的水分散性研究[J]. 材料导报, 2013, 27(21): 23.

Δ 基金项目: 中山市科技计划项目(No.2015B2306)

*副主任药师, 硕士。研究方向: 药物制剂。电话: 0760-88291713。

E-mail: 524169050@qq.com

(收稿日期: 2015-09-14 修回日期: 2015-12-04)

(编辑: 刘)

百部新碱(*Stemoninine*)是本新药创制课题组从传统中药百部中发现的新型止咳药先导物^[1],属单一成分的生物碱,具有自主知识产权(已获得美国授权专利1项^[2])。前期研究发现,百部生物碱是百部主要的止咳活性成分,其中单体百部新碱在百部生物碱中含量较高(1.75%)^[3]。体内活性实验结果表明,百部新碱具有显著的止咳作用;作用机制研究表明,百部新碱通过抑制周围神经而使得动物咳嗽阈值升高,最终显著减轻咳嗽症状^[4]。外周性止咳药一般在气道黏膜对咳嗽和局部病理改变起作用,而多不会引起中枢性止咳药常见的成瘾、呼吸抑制和胃肠道疼痛等副作用。毒理学研究结果显示,百部新碱的毒性很低,在治疗剂量下未观察到对心脏、肝脏、肾脏的毒副作用;急性毒性试验的半数致死浓度(LD₅₀)大于2.4 g/kg(ig)和1.2 g/kg(ip)。因此,百部新碱是一个高效、低毒的单体生物碱^[5]。

口腔崩解片(Orally disintegrating tablets, ODTs)是一种新型口服剂型,仅需少量用水,患者不用咀嚼,服用至舌面遇唾液借助吞咽动力即可迅速崩解起效。这种剂型的药物可通过口腔或食道内的黏膜吸收,因而对胃肠道刺激性比普通片小;其服用方便、起效快、生物利用度高、肝首关效应小,使其成为当前新型固体速释制剂研究的一大热点。此种新颖剂型特别适用于需快速起效、老年人、儿童、卧床不起或吞咽困难、特殊环境下取水不便或服药依从性差的患者。为此,本试验进行了百部新碱ODTs的处方设计和制备工艺研究,并用物料休止角、崩解时限、口感评价等指标对其进行了科学评价,为开发一种新型快速止咳药提供基础。

1 材料

1.1 仪器

1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);DK-S22 电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司);FT-2000AE 脆碎度仪、ZB-1E 崩解仪(天大天发科技有限公司);硬度计(美国安捷伦公司);ZP12A 压片机(北京国药龙立科技有限公司);UV1100 紫外分光光度计(上海天美科技仪器有限公司);SB-5200DT 超声仪(宁波新芝生物科技股份有限公司);BP61 电子天平(德国 Satorius 公司)。

1.2 药品与试剂

百部新碱原料药(批号:20150801,纯度:99.0%)、百部新碱对照品(批号:20150616,纯度:99.6%)均由本课题组提取结晶分离获得;微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙甲纤维素(L-HPC)均来源于日本旭化成公司;交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,美国 ISP 公司);交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)、交联羧甲基淀粉钠(CCMS-Na)、甘露醇均购自安徽山河药用股份有限公司;微粉硅胶(浙江中维药业有限公司);柠檬酸、阿司帕坦、甜菊素及其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

由于百部新碱存在多晶型现象,且其水溶性一般,结合 ODTs 的速崩特点,同时考虑到生产成本和制备工艺,本文首选粉末直接压片法压制百部新碱 ODTs。但粉末直接压片法要求物料的粉体学性质优良,因此,在处方筛选过程中,本文将混合物料的休止角、崩解时限、口感作为基本评价标准。

2.1 休止角测定方法

根据文献[5]采用固定漏斗法测定物料休止角:将漏斗垂

直立于表面皿(直径为 R)中心,底端距离表面皿 2~3 cm,封住漏斗口,然后向漏斗中加满物料;打开漏斗口,待物料溢出表面皿后,测定表面皿檐口边距离堆尖高度 H ,计算休止角(α)= $\text{Arctan}(2H/R)$ 。

2.2 崩解时限测定及口感评价方法

2.2.1 口腔内崩解时限测定及口感评价 选 6 名健康志愿者,用水清洁口腔后随机取药片置于舌面,不用水,也不咀嚼,允许舌适当上下运动,用秒表记录下药片在其口腔中完全崩解时间,即为口腔崩解时限;然后将药粉吐出并漱口,立即记录口感:是否有苦涩感、甜度是否适宜、是否有砂砾感等。

2.2.2 体外崩解时限测定 2005 年版《中国药典》(二部)“制剂通则与新药开发”列出了几种 ODTs 崩解时限的测定方法,包括静置试管法、崩解仪改良法、烧杯法、反转试管法等^[6]。2015 年版《中国药典》口崩片照崩解时限检查法(通则 0921)检查,也未对 ODTs 制定具体标准^[7]。本试验通过几种体外测定方法与志愿者口腔给药测定方法进行比较,结果见表 1。

表 1 不同方法测定样品崩解时限结果比较($n=6, s$)

Tab 1 Comparison of disintegration time measured by different methods($n=6, s$)

方法	样品					
	1	2	3	4	5	6 均值
口腔给药	20.6	21.1	20.5	19.6	20.3	19.9 20.3
静置试管法	30.6	28.8	30.5	29.7	33.4	27.8 30.1
崩解仪改良法	17.9	15.7	16.4	15.8	18.5	15.3 16.6
烧杯法	23.8	20.7	22.4	22.9	21.8	23.9 22.6

表 1 结果表明,与口腔给药测定结果最为相近的是烧杯法。因此,本文选择了烧杯法作为体外崩解时限测定方法。方法为:于直径约为 2 cm 的 10 ml 小烧杯中加入 37 ℃ 水 3 ml,放入样品,同时计时;用肉眼观察 ODTs 完全分散后,迅速倒入盖有 30 目(590 μm)筛的烧杯中,计时结束,应全部通过筛网。

2.3 处方筛选

2.3.1 百部新碱 ODTs 的制备工艺 根据预试验确定基本处方:百部新碱 30 mg、MCC 50 mg、甘露醇 50 mg、PVPP 40 mg、柠檬酸 7 mg、NaHCO₃ 5 mg、阿司帕坦 12.7 mg、甜菊素 1.3 mg,按照等量递加法进行均匀混合,过 25 目筛网。称取微粉硅胶 4 mg 加入其中,混合均匀。用直径为 8 mm 浅弧形冲压片,按规格 30 mg、片质量 200 mg,调节主压轮压力,使压出的片硬度在 5~10 kg 范围。

2.3.2 填充剂选择 目前,用于 ODTs 填充剂最常用的有 MCC、甘露醇、乳糖^[8-9]。保持其他辅料用量不变,分别取预试验处方量 MCC、甘露醇、乳糖、MCC+甘露醇(1:1),按照制备工艺制备 ODTs,测定其休止角和崩解时限,取平均值,结果见表 2。

表 2 填充剂评价结果($n=6$)

Tab 2 Evaluation results of bulking agent($n=6$)

指标	MCC	甘露醇	乳糖	MCC+甘露醇
休止角,°	23.6	29.8	51.7	21.2
崩解时限,s	26.9	28.5	35.6	23.9

表 2 结果表明,MCC+甘露醇(1:1)混合充当填充剂时,物料休止角最小,粉末流动性好,ODTs 崩解最快。因此,选择 MCC+甘露醇(1:1)为填充剂。

2.3.3 崩解剂选择 文献中常用的崩解剂有 L-HPC、CCMS-

Na、CCMC-Na、PVPP、MCC等^[10]。在综合文献及预试验的基础上,本试验以L-HPC、CCMS-Na、CCMC-Na、PVPP作为崩解剂备选对象。保持其他辅料用量不变,分别取预试验处方量L-HPC、CCMS-Na、CCMC-Na、PVPP,按照制备工艺制备ODTs,测定其休止角和崩解时限,取平均值,结果见表3。

表3 崩解剂评价结果(n=6)

Tab 3 Evaluation results of disintegrating agent(n=6)

指标	L-HPC	CCMS-Na	CCMC-Na	PVPP
休止角,°	34.5	33.2	35.1	27.8
崩解时限,s	25.5	27.3	28.6	21.4

表3结果表明,PVPP作为崩解剂时,物料休止角最小,流动性最好,ODTs崩解时限最短。因此,选择PVPP为崩解剂。

2.3.4 助流剂用量选择 保持其他辅料用量不变,本试验以微粉硅胶作为助流剂,选用不同用量(占处方总量分别为0.5%、1.0%、2.0%、3.0%),按照制备工艺制备ODTs,测定其休止角和崩解时限,取平均值,结果见表4。

表4 助流剂用量评价结果(n=6)

Tab 4 Evaluation results of the amount of glidant(n=6)

指标	0.5%	1.0%	2.0%	3.0%
休止角,°	26.5	24.8	23.6	20.4
崩解时限,s	27.4	25.1	23.7	25.9

表4结果表明,微粉硅胶对物料流动性和ODTs崩解时限均有较大影响,随着用量增加,物料休止角减小,ODTs崩解速度加快;但是当用量增加至3.0%以上时,ODTs崩解速度随着助流剂用量增加而减慢,可能由于其疏水性导致。综合考虑,微粉硅胶用量在2.0%~3.0%为宜。

2.3.5 矫味剂的选择 百部新碱味苦,略有涩味,为矫正其苦涩味,需要加入矫味剂来改善口感。保持其他辅料用量不变,选用不同用量(占处方量分别为0.5%、6%、7%、8%)泡腾剂^[11],按制备工艺制备ODTs,进行口感测试,结果见表5;取预试验处方量,按不同配比取阿司帕坦和甜菊素(1:1、3:1、5:1、10:1),按照制备工艺制备ODTs,进行口感测试,结果见表6。

表5 泡腾剂不同用量对片剂口感的影响

Tab 5 Effects of different amounts of effervescent agent on tablets taste

泡腾剂用量, %	口感评价
0	苦涩感明显
5	酸味较淡
6	适中
7	偏酸,有沙砾感
8	过酸

表6 阿司帕坦和甜菊素不同比对片剂口感的影响

Tab 6 Effects of different ratios of aspartame to stevia on tablets taste

阿司帕坦+甜菊素配比	口感评价
1:1	有苦涩味、酸味,无甜味
3:1	酸味明显,苦涩味淡
5:1	微苦涩、微酸,甜味淡
10:1	酸甜味,几乎无苦涩味

表5、表6结果表明,泡腾剂的用量为6%、复合矫味剂阿司帕坦-甜菊素配比为10:1时所制片剂口感效果最好。

2.3.6 处方优化 根据单因素考察结果,以崩解时限为考察

指标,以MCC+甘露醇(1:1)(A,%)、PVPP(B,%)、微粉硅胶(C,%)、阿司帕坦+甜菊素(10:1)用量占片质量百分比(D,%)为考察因素,采用4因素3水平设计 $L_9(3^4)$ 正交试验,评价并优化处方。因素与水平见表7,试验设计及结果见表8,方差分析见表9。其中崩解时限为3次重复取样所测数据,为了精确分析影响因素,采用了重复取样的方差分析。

表7 因素与水平

Tab 7 Factors and levels

水平	A, %	B, %	C, %	D, %
1	40	10	1.5	7
2	50	15	2.0	8
3	60	20	2.5	9

表8 试验设计及结果

Tab 8 The experiment design and result

编号	因素				崩解时限,s			
	A	B	C	D	1	2	3	平均值
1	1	1	1	1	26.6	26.8	27.3	26.90
2	1	2	2	2	27.4	27.1	27.0	27.17
3	1	3	3	3	26.6	26.3	26.3	26.40
4	2	1	2	3	26.2	26.9	27.4	26.83
5	2	2	3	1	26.4	26.2	26.4	26.33
6	2	3	1	2	25.5	25.4	25.6	25.50
7	3	1	3	2	27.3	27.5	27.6	27.47
8	3	2	1	3	28.1	28.5	28.6	28.40
9	3	3	2	1	25.5	26.0	26.4	25.97
$\bar{K}_1$	26.82	27.07	26.93	26.40				
$\bar{K}_2$	26.22	27.30	26.66	26.71				
$\bar{K}_3$	27.28	25.96	26.73	27.21				
R	1.06	1.34	0.27	0.81				

表9 方差分析结果

Tab 9 Results of variance analysis

因素	偏差平方和	自由度	均方	F	P
A	5.0	2	2.5	26	<0.01
B	9.3	2	4.6	47	<0.01
C	0.4	2	0.2	1.9	
D	3.0	2	1.5	15	<0.01
误差	1.8	18	0.10		

注: $F_{0.01}(2,18)=6.01$

Note: $F_{0.01}(2,18)=6.01$

综合以上正交试验结果表明,各因素对试验结果综合评分的影响大小为: $B>A>D>C$ 。经综合考虑后最优处方确定为 $A_2B_3C_2D_1$,即MCC+甘露醇(1:1)50%、PVPP 20%、微粉硅胶2.0%、阿司帕坦+甜菊素(10:1)7%。

2.4 含量测定方法

参考文献[12-13]建立百部新碱口腔速崩片中百部新碱的含量测定方法。色谱条件:色谱柱为Agilent Zorbax Extend-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.12%三乙胺溶液(40:60);流速为1.0 ml/min;柱温为25℃;进样量为30 μl;激光散射检测器,漂移管温度为97℃,空气流速为3 ml/min。

方法学考察:专属性试验表明样品中的辅料成分对测定无干扰;线性关系考察以进样质量浓度的对数(x)与峰面积的对数(y)作线性回归,得回归方程为 $y=1.3802x+5.7999$ ($r=0.9997$),得百部新碱检测质量浓度线性范围为0.02~0.30

mg/ml;精密度试验中峰面积的RSD=1.40%(n=6),表明仪器精密度良好;稳定性试验中峰面积的RSD=1.20%(n=6),表明供试品溶液在24 h内稳定;重复性试验中取样(批号:20150901)6份测定,结果含量的RSD=1.08%(n=6),表明该方法的重复性好;加样回收率试验中测得平均回收率为99.86%(RSD=0.59%,n=6)。

2.5 百部新碱ODTs处方优化的验证试验

按筛选出来的最优ODTs处方制备3批样品,根据ODTs相关质量要求,检测其外观、口感、片重差异、硬度、崩解时限、百部新碱含量,结果见表10。

表10 3批百部新碱口腔速崩片的质量评价($\bar{x} \pm s, n=6$)
Tab 10 Quality evaluation on 3 batches of Stemoninine orally disintegrating tablets($\bar{x} \pm s, n=6$)

指标	批号			RSD, %
	20150901	20150902	20150903	
外观	棕色	棕色	棕色	
口感	清凉酸甜、细腻	清凉酸甜、细腻	清凉酸甜、细腻	
片重差异, %	$< \pm 5$	$< \pm 5$	$< \pm 5$	0.78
硬度, kg	6.92 ± 0.26	7.00 ± 0.28	7.95 ± 0.32	0.33
崩解时限, s	22.3 ± 1.9	22.6 ± 2.1	22.9 ± 2.3	0.97
含量, %	98.5 ± 1.2	98.8 ± 1.4	99.3 ± 1.6	0.68

表10结果表明,3批百部新碱ODTs的各项质量指标结果均较理想,符合ODTs的质量要求,且质量较稳定,表明该优选处方能使片剂达到很好的口腔速崩效果。

3 讨论

3.1 休止角的测定

颗粒的流动性是影响处方生产过程中片剂质量的重要因素,流动性的优劣可能会造成压片过程中的分层现象以及压片后一段时间内的片质量降低。因此,控制颗粒的流动性可以有效控制片剂的质量。休止角是衡量处方颗粒流动性的指标之一,本试验采用固定漏斗法测定处方颗粒休止角。在处方筛选试验中所得休止角均在药剂学对粉体流动性所规定范围内,表明其颗粒的流动性良好,能够满足生产需要。

3.2 崩解时限的测定

ODTs为固体速释制剂,美国FDA规定其崩解时限为30 s内,国家食品药品监督管理总局(CFDA)要求在60 s内。目前,《美国药典》(32版)对崩解时限要求按常规方法检查,但未提供详细的检查方法;2015年版《中国药典》中未对ODTs制定具体标准。而常用于ODTs崩解时限测定方法有崩解仪改良法、静置试管法、烧杯法等。本试验通过几种体外测定方法与志愿者口腔给药测定方法进行比较,发现烧杯法是最适合的体外崩解时限的检测方法。

3.3 辅料的筛选

MCC是由纤维素部分水解而制得的结晶性粉末,具有较强的结合力与良好的可压性,有黏合、助流等作用,尤其适用于直接压片工艺,并且当其含量在20%以上时有助崩解作用。用MCC压制的片剂硬度高且极易崩解、成型性好。

甘露醇在水中溶解度大,有一定的甜味,溶解时吸热有凉爽感,可改善砂砾感,同时对崩解影响较小,可适当掩盖主药的苦味。

崩解剂PVPP具有很强的毛细管作用及水合能力,表现出

强吸湿性和迅速崩解的优点。另外MCC达到20%时也是一种优良的崩解剂和填充剂,两者合用具有协同快速崩解效果。

本试验通过粉末直接压片法制成百部新碱ODTs,并从休止角、崩解时间、口感等方面进行了质量评价,所制得的ODTs符合相关质量要求。以上表明本处方科学合理、工艺简单、质量易控,适合工业生产,具有潜在的市场前景。

参考文献

- [1] Zhang RR, Tian HY, Wu Y, *et al.* Isolation and chemotaxonomic significance of stenine-and stemoninine-type alkaloids from the roots of *Stemona tuberosa*[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2014, 38(9):1 252.
- [2] Xu YT, Shaw PC, Jiang RW. Method using a stemoamide or tuberostemospironine compound for making an antitussive medicine and relieving cough, and screening methods:US, 20070060564[P]. 2007.
- [3] Jiang RW, Shaw PC, Bi PX, *et al.* Alkaloids and chemical diversity of *Stemona tuberosa*[J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(10):749.
- [4] Xu YT, Shaw PC, Jiang RW, *et al.* Antitussive and central respiratory depressant effects of *Stemona tuberosa*[J]. *J Ethnopharma*, 2010, 128(9):679.
- [5] 董玉秀,宋珍鹏,崔素娟.对休止角测定方法的讨论[J]. *中国药科大学学报*, 2008, 39(4):317.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2005年版.北京:化学工业出版社, 2005:附录71-72.
- [7] 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.
- [8] 田朋鑫,罗永煌,刘艳玲,等.甲磺酸普立地诺口腔崩解片的研制及质量评价[J]. *中国药房*, 2012, 23(1):48.
- [9] 陈盛君,朱家璧,祁小乐.粉末直接压片常用辅料的粉体学性质评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2013, 44(10):1 010.
- [10] 张爱丽,邵杰,张庆芬.橘红痰咳口腔崩解片的制备[J]. *中成药*, 2015, 37(7):1 462.
- [11] 易蕾,程德珍.疏辛酸口腔崩解片的制备及质量研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(28):3 983.
- [12] Li SL, Jiang RW, Shaw PC, *et al.* Quality evaluation of *Radix Stemonae* through simultaneous quantification of bioactive alkaloids by high-performance liquid chromatography coupled with diode array and evaporative light scattering detectors[J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(8):1 088.
- [13] Zhang RR, Lu DY, Yang ZY, *et al.* Simultaneous quantification of six alkaloid components from commercial *Stemona tuberosa* Radix by solid phase extraction-high-performance liquid chromatography coupled with evaporative light scattering detector[J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(42):360.

(收稿日期:2015-12-31 修回日期:2016-02-18)

(编辑:刘 萍)