

正交试验优选阿魏酸钠片粉末直压处方

刘春平^{1,2*}, 向飞军^{1,2}, 王超¹, 全向阳¹, 刘再强¹(1.广东康美药物研究院有限公司, 广州 510006; 2.康美药业股份有限公司, 广东普宁 515300)

中图分类号 R944.4;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)25-2353-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.25.18

摘要 目的: 优选阿魏酸钠片粉末直接压片法处方, 解决主药含量下降、片面易变色等湿法制粒工艺常见的问题。方法: 采用粉末直接压片法制备阿魏酸钠片, 用正交试验设计方法, 以休止角、脆碎度及溶出度为指标筛选处方中乳糖、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁的所占比例, 并考察所得样品的片重差异、含量均匀度等相关指标及稳定性。结果: 最佳制备处方中乳糖、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁的所占比例分别为10.0%、3.0%、0.2%。3批样品的休止角分别为38.2°、39.7°、38.4°, 脆碎度均为0.2%, 溶出度分别为96.4%、96.7%、96.1%。所筛选处方粉末流动性好, 片重差异、含量均匀度等指标均符合2010年版《中国药典》的相关规定。样品经6个月加速试验和室温长期留样考察, 外观、含量、有关物质及溶出度均未发生明显变化。结论: 优选的处方经济、操作简便, 制备的阿魏酸钠片质量稳定、稳定性良好, 适合工业化生产。

关键词 阿魏酸钠; 粉末直接压片; 正交试验; 稳定性; 溶出度

Formulation Optimization of Sodium Ferulate Powder Directly-compressed Tablets by Orthogonal Experiment

LIU Chun-ping^{1,2}, XIANG Fei-jun^{1,2}, WANG Chao¹, QUAN Xiang-yang¹, LIU Zai-qiang¹(1.Guangdong Kangmei Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangzhou 510006, China; 2.Kangmei Pharmaceutical Co., Ltd., Guangdong Puning 515300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of sodium ferulate powder directly-compressed tablets, and to deal with the common problems of wet granulation process, such as declining in the main drug content and the surface color of the tablet changing easily. METHODS: Sodium ferulate tablets were prepared by direct powder compression method. By orthogonal experimental design method, the proportion of lactose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate were screened with the angle of repose, friability and dissolution as indicators, and the piece weight variation of sample, content uniformity and other indicators were investigated. RESULTS: The optimal formulation included proportion of lactose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate were 10.0%, 3.0%, 0.2%. The angle of repose for 3 batches of samples were 38.2°, 39.7°, 38.4°; friability was 0.2%; dissolution were 96.4%, 96.7% and 96.1%, respectively. Screened formulation powder had good fluidity, and tablet weight differences, content uniformity degree and other indicators were in line with *Chinese Pharmacopoeia* (2010 edition). After 6 months of accelerated test and room temperature retention samples investigation, appearance, content, related substances and dissolution degrees were not changed significantly. CONCLUSIONS: The preferred formulation is economical and simple in operation, and prepared sodium ferulate tablets are stable in quality with good stability, which are suitable for industrial production.

KEY WORDS Sodium ferulate; Powder directly compression; Orthogonal experiment; Stability; Dissolution

较好的pH敏感释药性能。综上所述, 本研究成功合成了FA修饰pH敏感释药的PAMAM-DOX复合物, 为下一步体内外细胞学评价奠定了基础。

参考文献

- [1] 赵正煜, 杨平, 徐峰, 等. 天芝草胶囊对阿霉素的减毒作用研究[J]. 中国药房, 2010, 21(7): 598.
- [2] Lee CC, MacKay JA, Frechet JMJ, et al. Designing dendrimers for biological applications[J]. *Nat Biotech*, 2005, 23(12): 1 517.
- [3] 郑畅, 乔明曦, 鄢璐, 等. 树状大分子作为新型药物载体的

研究进展[J]. 药学学报, 2007, 42(9): 924.

- [4] Wang Y, Cao X, Guo R, et al. Targeted delivery of doxorubicin into cancer cells using a folic acid-dendrimer conjugate[J]. *Polymer Chemistry*, 2011, 2(8): 1 754.
- [5] Singh P, Gupta U, Asthana A, et al. Folate and folate-PEG-PAMAM dendrimers: synthesis, characterization, and targeted anticancer drug delivery potential in tumor bearing mice[J]. *Biocojug Chem*, 2008, 19(11): 2 239.
- [6] 夏可嘉, 盛瑞隆, 朱英丹, 等. 新型结合阿霉素的聚乙二醇嵌段共聚树枝状聚赖氨酸的合成及其药物缓释行为的研究[J]. 化学学报, 2010, 68(11): 1 130.

(收稿日期: 2012-10-10 修回日期: 2012-11-28)

* 工程师。研究方向: 药物制剂开发。电话: 020-39389796。E-mail: webmaster669@126.com

阿魏酸钠(Sodium ferulate, 当归素)是阿魏酸的钠盐,是传统活血化瘀中药当归和川芎共有的有效单体成分^[1],临床上主要用于治疗血管栓塞性脉管炎、急性脑血栓和偏头痛、动脉粥样硬化症等^[2]。采用湿法制粒工艺制备阿魏酸钠片在贮存过程中易发生含量下降、有关物质增加、片面变黄等质量问题。徐术^[3]、任淑萌^[4]等研究显示,阿魏酸钠固体粉末对光、热稳定,但以溶液状态存在时对光、热均不稳定,降解速率常数随温度升高而增大,并与光照强度成正比。粉末直接压片法制备过程避免了原料与湿、热的接触,且生产工序少,仅需混合及压片两个过程,物料曝露时间短,能最大限度地降低产品的质量风险。因此,笔者采用正交试验设计方法,以休止角、脆碎度及溶出度为指标筛选处方,制备样品并进行质量考察,以解决含量下降及片面易变色等问题。

1 材料

VH8 锥形混合机(上海天九机械制造有限公司);ZPS8 旋转压片机(上海天祥健台制药机械有限公司);BGB-5F 高效包衣机(浙江小伦制药机械有限公司);DPH-200 铝塑包装机(北京双鹤制药装备有限公司);78X-2B 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);RC806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);UV-2401PC 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司);BS224S 型电子天平(德国赛多利斯公司);xp6 型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司)。

阿魏酸钠(吉林省西点药业科技发展股份有限公司,批号:41110106,以无水物计算含 C₁₀H₈O₄Na 99.2%);美剂乐直压乳糖(商品名 T80,德国美剂乐公司,批号:L102b);微晶纤维素(MCC,批号:20100452)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,批号:20100937)、硬脂酸镁(MS,批号:20110305)均为湖州展望药业有限公司提供;欧巴代薄膜包衣预混剂(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号:THL017157)。

2 方法与结果

2.1 样品制备

称定处方量的原料及辅料,置于锥形混合机中,混匀,以 Φ 6.5 mm 浅凹型冲模直接压片,薄膜包衣,平均片重约 100 mg。每片含阿魏酸钠 50 mg。

2.2 质量评价指标与方法

2.2.1 粉体流动性^[5-6]。取底盘为直径 7 cm 的培养皿,将两只玻璃漏斗相互交错重叠固定在铁架台上,下漏斗出口与底盘距离约 5 cm。总混后的物料从上部漏斗缓慢加入,使物料经漏斗缓冲堆积在底盘上形成锥体,直至得到最高的锥体为止。测定锥体的高度 H (单位以 cm 计),按公式 $\arctan(H/3.5)$ 计算休止角,每批样品各测定 3 次,取平均值。

2.2.2 脆碎度。依照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 XG 项下片剂脆碎度检查法^[7]测定。减失质量不得过 1%,且不得出现断裂、龟裂及粉碎的片。

2.2.3 溶出度、含量及有关物质。避光操作,参照 2010 年版《中国药典》(二部)阿魏酸钠片^[7]项下要求检测。

2.3 处方优化与正交试验设计

2.3.1 因素与水平。采用粉末直接压片法制备片剂,最主要的指标是考察总混物料的流动性、可压性是否符合压片要求,以及压片后片子的脆碎度、溶出度是否符合标准要求。乳糖及 MCC 均具有较好的流动性,是粉末直接压片的常用辅料。经预试验,本品采用 MCC、乳糖、L-HPC 按一定比例与原料混合后压片可获得较好的片子硬度及溶出度。为优选相关辅料的最佳用量,本试验拟选择作为填充剂和黏合剂的 MCC 为基础辅料,以用来改善流动性及可压性的直压型乳糖在处方所占比例(因素 A)、作为崩解剂的 L-HPC 在处方所占比例(因素 B)及 MS 所占比例(因素 C)为影响因素,分别取 3 个水平,以粉体休止角、片剂脆碎度、溶出度为评价指标进行处方优化筛选。因素与水平见表 1。

表 1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	乳糖在处方所占比例(A),%	L-HPC 在处方所占比例(B),%	MS 所占比例(C),%
1	10	3	0.2
2	15	5	0.5
3	20	7	0.8

2.3.2 综合评分方法。以总混物粉末休止角(X)、所压片的脆碎度(Y)和第 30 min 时的溶出度(C)为综合考核指标。休止角在一定程度上反映生产工艺的可行性,规定休止角 $>45^\circ$ 或 $<30^\circ$ 得分为 0,取 $30\sim45^\circ$ 范围以 $(45-X)\times 2$ 权重因子计算得分;脆碎度可以通过控制片剂硬度来改善,规定脆碎度 $\geq 1\%$ 得分为 0,取值 $0\sim 1\%$ 之间按 $(1-Y)\times 30$ 权重因子计算得分;口服固体剂的体外溶出度是药品质量特性的关键指标之一,规定溶出度 $<80\%$ 得分为 0,取值 $\geq 80\%$ 以 $C\times 0.5$ 权重因子计算得分。故综合评分公式为: $W=(45-X)\times 2+(1-Y)\times 30+C\times 0.5$ 。

2.3.3 结果。正交试验结果见表 2,方差分析见表 3。

表 2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

试验号	因素				综合评分			
	A	B	C	D	休止角,°	脆碎度,%	溶出度,%	加权累计得分
1	1	1	1	1	38.6	0.17	98.5	87.0
2	1	2	2	2	38.4	0.13	99.3	89.0
3	1	3	3	3	37.9	0.22	98.8	87.0
4	2	1	2	3	36.3	0.54	95.3	78.9
5	2	2	3	1	35.7	0.67	95.7	76.4
6	2	3	1	2	35.4	0.42	93.9	83.6
7	3	1	3	2	34.1	1.20	93.8	68.7
8	3	2	1	3	34.2	0.91	94.6	71.6
9	3	3	2	1	33.6	1.08	93.2	69.4
K_1	87.7	78.2	80.7					
K_2	79.6	79.0	79.1					
K_3	69.9	80.0	77.4					
R	17.8	1.8	3.4					

可见,乳糖在处方中所占比例(A)影响显著,L-HPC 在处方中所占比例(B)和 MS 所占比例(C)影响不显著。对综合评分的影响因素顺序为 $A>C>B$ 。各因素的最佳配比为 $A_1B_3C_1$ 。由于因素 B 影响不显著,且流动性不佳,易引湿吸潮,故从生产

表3 方差分析

Tab 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	P
A	474.9	2	237.5	39.3	<0.05
B	4.9	2	2.4	0.4	>0.05
C	17.0	2	8.5	1.4	>0.05
误差	12.1	2			

$$F_{0.05}(2,2)=19.0, F_{0.01}(2,2)=99.0$$

实际考虑,减少L-HPC用量至低水平,选用A₁B₁C₁配比。即最佳制备处方为乳糖所占处方比例为10%,L-HPC为3%,MS为0.2%。

2.4 优选处方验证

依照优选的处方工艺中试制备3批样品,每批10 000片。检测其休止角、片重差异、脆碎度、含量均匀度、有关物质、溶出度,结果见表4(A:量与均值之差的绝对值,S:标准差),表明3批样品各项指标均符合质量要求。

表4 验证试验结果

Tab 4 Results of verification test

批号	片重差异, %	休止角, °	脆碎度, %	含量均匀度 (A+1.8S)	有关物质, %	溶出度, %
111001	-2.8~+1.9	38.2	0.2	6.2	0	96.4
111002	-1.4~+2.9	39.7	0.2	7.0	0	96.7
111003	-2.5~+2.3	38.4	0.2	5.9	0	96.1

2.5 稳定性试验

将3批样品铝塑泡罩包装,分别在加速试验条件[温度:(40±2)℃、相对湿度:(75±5)%]与长期留样试验条件[温度:(25±2)℃、相对湿度:(60±10)%]放置6个月。考察样品含量、有关物质、溶出度的变化。结果,3批样品各项指标均无显著性变化,符合标准规定,详见表5。

3 讨论

阿魏酸钠见光易分解,因此生产过程中要避免操作,并尽量减少产品曝露时间。所制得的药片还应采用具有遮光效果的包衣粉进行薄膜包衣。

粉末直接压片法最显著的优势在于其经济性^[8]。其降低了厂房设备投资、检验成本和劳动强度,节约了生产时间和能源,且不因工人的经验决定产品质量,工艺适应性强,批量化生产有保障。近几十年来,对传统辅料进行工艺改进、预混型辅料的开发应用及多功能高效旋转压片机的研制成功,推动了粉末直接压片技术的快速发展。阿魏酸钠片每片含主药50 mg,主药剂量较大,但阿魏酸钠为结晶或结晶性粉末,经预试验,具有一定的流动性和可压性,从而为本品采用粉末直接压片法奠定了基础。本试验采用粉末直接压片法,减少了制湿颗粒及干燥工序(这2个工序是湿法工艺适应性不好的最主要原因),提高了工艺适应性;并最大限度地避免了阿魏酸钠与

表5 稳定性考察结果

Tab 5 Results of stability test

批号	稳定性试验	时间,月	含量,%	有关物质,%	溶出度,%
111001	加速试验	1	99.6	0.01	95.2
		2	100.4	0.03	94.7
		3	99.3	0.05	93.6
	长期留样	6	98.9	0.07	94.6
		3	99.9	0.02	95.6
		6	99.1	0.03	94.8
111002	加速试验	1	100.7	0.01	96.1
		2	99.9	0.04	94.9
		3	100.3	0.05	95.3
	长期留样	6	98.8	0.08	95.3
		3	99.3	0.02	94.8
		6	99.5	0.03	95.0
111003	加速试验	1	99.1	0.01	96.3
		2	100.4	0.03	95.6
		3	99.3	0.05	94.6
	长期留样	6	99.7	0.07	94.8
		3	100.1	0.01	95.6
		6	100.7	0.03	95.5

光的接触时间,降低了产品质量风险;同时缩短了生产周期,大大降低了生产及检测成本。所制备的3批样品经6个月加速及室温长期留样考察,结果表明产品稳定性良好,达到了预期试验目的。

参考文献

- [1] 赵琪,马咏梅.阿魏酸钠的药理作用与临床应用[J].中国水电医学,2011(4):253.
- [2] 叶肖栗,汤海燕,任国飞.注射用阿魏酸钠制备工艺中的影响因素[J].中国医院药学杂志,2009,29(2):119.
- [3] 徐术.阿魏酸钠光解动力学及其缓释制剂的体内动力学研究[D].上海:第二军医大学,2005:16-32.
- [4] 任淑萌.阿魏酸的降解作用规律和机理研究及其在药物质量控制中的应用[D].石家庄:河北医科大学,2009:49-61.
- [5] 崔福德.药剂学[M].2版.北京:中国医药科技出版社,2011:106-107.
- [6] 谢向阳,廖祥茹,陈晨,等.粉末直接压片法制备阿卡波糖片[J].中国药师,2011,14(9):1 276.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:410-411.
- [8] 刘春平,全向阳,王超.粉末直接压片法概述及其应用思考[J].北方药学,2012,9(9):27.

(收稿日期:2012-08-22 修回日期:2012-10-29)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅