

均匀设计法在鱼腥草素钠片处方筛选中的应用

吕娟¹ 王卓 林东海 (沈阳药科大学制药厂, 沈阳 110015)

班瑞山 (沈阳第一制药厂, 沈阳 110023)

摘要 采用均匀设计法, 选用 $U_7(7^6)$ 均匀表对鱼腥草素钠片处方进行筛选试验, 以片剂的硬度和崩解时间为综合考察指标, 确定最佳处方。以并羧甲基淀粉钠作为崩解剂能明显缩短崩解时间, 提高溶出度。

关键词 均匀设计 鱼腥草素钠片 溶出度

鱼腥草素钠(Sodium Houttuynfonate)为癸酰乙醛的亚硫酸氢钠加成物, 具有清热解毒, 镇咳祛痰之功效。由于疗效确切, 现已收载中国药典一九九五年版, 并在检查项目中增加了溶出度检查一项。采用转篮法我们对本厂过去生产的鱼腥草素钠片的溶出度进行测试, 结果其溶出度60min仅为标示量的50%左右。为了提高产品的质量, 我们对其处方进行了研究, 以不同的崩解剂及用量制备了系列片剂, 测定了硬度、崩解时间, 比较各样品的测定结果, 从而为确定最佳处方提供了依据。

实验部分

1 仪器与药品

RC-3B药物溶出仪(天津大学无线电厂); UV-240紫外分光光度计(日本岛津); 78X-2型气剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂); TDP单冲压机(上海第一制药机械厂)。

鱼腥草素钠对照品(中国药品生物制品检定所), 鱼腥草素钠片(沈阳药科大学制药厂)。

2 崩解剂的选择

增加片剂的溶出度, 其崩解时间是关键, 而影响崩解时间的关键是崩解剂的选择。取处方量的鱼腥草素钠、糊精、淀粉, 用糖浆制粒, 干燥。整粒时加入不同的崩解剂, 在同样条件下进行压片, 测定其片剂的硬度、崩解时间, 结果见表1。

由实验结果可知羧甲基淀粉钠(CMS-Na)对鱼腥草素钠片的崩解作用较好, 故选此做崩解剂。

表1 不同崩解剂的片剂硬度、崩解时间

崩解剂	用量 (%)	硬度 (kg)	崩解时间 (min)
淀粉	2.5	3.9	45.73
羧甲基淀粉钠	2.5	4.7	34.70
低取代羟丙基纤维素	2.5	3.2	47.70
微晶纤维素	2.5	5.4	60.00

3 处方筛选

筛选方法采用均匀设计^[1], 使所选取的试验点均匀地分散在所考察的范围内, 而且有代表性。在实验次数较少的情况下, 即能找出主要因素和次要因素以及最佳的水平组合。

3.1 处方的关键因素和水平的拟定

实验考察了处方中影响片剂崩解的关键因素糊精、淀粉、CMS-Na, 按照均匀设计的基本方法, 根据各因素变化范围, 划分因素水平表。选用 $U_7(7^6)$ 均匀表安排试验。以考察片剂的硬度和崩解时间两个条件作为综合考察指标, 将每次实验中各因素的不同水平数据结果进行计算机处理, 以考察其相关性。结果见表2。

3.2 结果分析

将表2中的试验数据按列输入计算机, 进行多元回归处理, 得回归方程为:

$$Y = 135.2087 - 3.4829x_1 - 2.4267x_2 - 9.3596x_3$$

残差平方和: $Q = 28.0936$

¹ 吕娟, 女, 32岁。1984年毕业于沈阳药学院药理学系, 工程师, 执业药师。

表2 各因素的水平 and 考察结果数据

试验号	因素1 糊精 (g)	因素2 淀粉 (g)	因素3 CMS-Na (g)	硬度 (kg)	崩解时间 (min)
1	24.53	1.0	1.41	5.8	34.67
2	24.06	1.6	2.82	4.4	23.16
3	23.59	2.2	0.94	4.3	36.36
4	23.12	0.7	2.35	4.8	28.44
5	22.65	1.3	0.47	5.2	49.59
6	22.18	1.9	1.88	6.2	38.68
7	21.71	2.5	3.29	4.8	21.53

剩余标准差: $S = 3.0602$

复相关系数: $RR = 0.9751$, $F = 19.3056$

($\alpha = 0.0182$)

F 检验说明方程有意义。因素3 > 因素1 > 因素2, 说明糊精、淀粉、CMS-Na 三个因素均能影响片剂的硬度和崩解时间, 其中 CMS-Na 影响最大。

3.3 最佳条件的判定

由上述试验可得出如下的最佳配方: 糊精用量为 24.530 g; 淀粉用量 2.499 g; CMS-Na 用量 3.290 g。

4 质量检查

按最佳条件进行打片, 得到的片剂进行质量检查。

4.1 片重差异及含量测定:

均符合中国药典要求

4.2 溶出度的测定^[2]

按药典方法以水 900 ml 为溶剂, 保持温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 转速 100 r/min。将片剂放入转篮中, 60 min 后, 取溶液在 283 nm 的波长处测定吸收度, 以鱼腥草素钠对照品做对照液, 计算出每片的溶出量, 结果为标示量的 81.85%, 符合药典规定(标示量的 60%)。

5 讨论

5.1 本文选择均匀设计法进行实验, 筛选出优化处方, 与正交实验比较节省了大量实验, 简便快速, 且行之有效。

5.2 按最佳条件选择制成的鱼腥草素钠片, 溶出度明显高于普通片。

5.3 羧甲基淀粉钠作为外加崩解剂, 能显著缩短片剂的崩解时间, 对某些难崩解的片剂的崩解度有很大的改善, 是片剂中较理想的崩解剂。

参考文献

- 1 方开泰. 均匀设计——数论方法在试验设计的应用. 应用数学学报, 1980; 3(4): 363~372
- 2 中华人民共和国药典(二部), 1995: 411

收稿日期: 1996-11-13