

甘草酸二铵肠溶片处方及工艺的研究

★ 谢云根 (海南普利制药有限公司 海口 571127)

摘要:目的:建立甘草酸二铵肠溶片的处方及工艺。方法:采用常用辅料安排试验,以颗粒休止角、药片硬度、药片外观、崩解时限、溶出度、耐酸力为考察指标,筛选处方及进行工艺研究。结果:最终确定了甘草酸二铵肠溶片的处方和工艺,该处方及工艺在验证试验中得到验证。结论:采用该处方及工艺能够生产出合格产品。

关键词:甘草酸二铵肠溶片;处方;工艺

中图分类号:TQ、RQ 460.6⁺9 **文献标识码:**B

甘草酸二铵(Diammonium Glycyrrhizinate, DG)是从甘草中提取的 α 体甘草次酸衍生物,具有抗炎、抗过敏、保护膜结构及免疫调节、改善肝功能等多种作用。本文研究了甘草酸二铵肠溶片(50 mg)处方和工艺,并进行了验证试验。

1 材料与试药

1.1 材料 微晶纤维素、羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、PVPK30、二氧化硅、硬脂酸镁均为湖州展望化学药业有限公司提供;淀粉、糊精为河北廊坊淀粉厂提

供;欧巴代薄膜包衣预混剂(肠溶型)为上海卡乐康包衣技术有限公司提供。

1.2 试药 烟酰胺对照品(中国药品生物制品检定所)。

2 方法与结果

2.1 素片处方筛选及工艺研究 本实验选择了常用辅料,设计了4个方案,分别采用不同工艺及处方,根据考察项目,以期确定最佳的工艺及处方。

2.1.1 处方筛选见表1。

表1 甘草酸二铵肠溶片(素片)处方筛选表

g

处方序号	甘草酸二铵	糊精	预胶化淀粉	微晶纤维素	羧甲淀粉钠	羟丙纤维素	8%PVPK30 醇溶液	8%淀粉浆	硬脂酸镁	二氧化硅
方案1 081001	100	107	-	112	-	18	-	约82	10	-
方案2 081002	100	-	35	177	-	24	约168	-	10	-
方案3 081003	100	-	40	155	13	18	约143	-	10	10
方案4 081004	100	-	-	190	16	14	约140	-	10	10

2.1.2 制备工艺 (1)原辅料预处理:将甘草酸二铵、糊精、预胶化淀粉、微晶纤维素、羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、二氧化硅及硬脂酸镁分别过80目筛,备用。

(2)粘合剂的制备。8%淀粉浆配制:称取淀粉适量,加入适量热纯化水中,搅拌均匀,即得。8%PVPK30乙醇溶液配制:称取适量PVPK30,加入适量95%的乙醇溶解,搅拌均匀,即得。

(3)混合、制粒、压片。将甘草酸二铵与辅料(除二氧化硅和硬脂酸镁外)分别按处方1、2、3、4混合均匀,加入粘合剂,制软材,并用24目筛制粒,

湿颗粒于60℃干燥约2h,并用20目筛整粒,二氧化硅和硬脂酸镁为外加,混合均匀,检测颗粒含量,计算所压片重,压片。

2.1.3 试验结果 见表2。

表2 处方及工艺试验结果表

方案号	颗粒休止角	药片硬度/kg	药片外观	崩解时限/min	溶出度(%)
方案1	34°	10	表面色斑较为严重	-	-
方案2	37°	8	片面光洁	18	89.3
方案3	35°	6	片面光洁	13	93.1
方案4	33°	4	片面光洁	10	98.8

从上述试验结果来看,方案4颗粒流动性好

(因为颗粒休止角小),药片硬度、外观、崩解时限、溶出度均优于其他方案。故选择方案4为本品素片的工艺及处方。

2.2 肠溶材料包衣用量考察 按照上述拟定的方案4,适量放大生产一批素片样品(批号:081006)

本品制成肠溶剂型,肠溶材料的用量多少直接关系到样品的合格与否,本品选用上海卡乐康的欧巴代(肠溶型)薄膜包衣预混剂,规格:93018509。关键考察不同用量肠溶包衣效果,以确定最佳的包衣用量,表3不同包衣用量考察结果:

表3 肠溶材料用量考察

包衣增重	用量		考察项目			
	甘草酸二铵素片/g	12%肠溶材料包衣分散体用量/g	肠溶片耐酸力考察	肠溶片释放度考察	有关物质考察	
					单个杂质质量	总杂质质量
7%	573.4	336.28	不合格	-	-	-
9%	577.8	433.84	未出现崩解、开裂	98.32%	3.29%	6.16%
12%	574.9	528.07	合格	释放时间延长,92.61%	3.40%	6.16%

上述试验结果表明,(肠溶型)薄膜包衣预混剂

用量在增重9%左右较为合适,故确定在生产时将(肠溶型)薄膜包衣预混剂用量控制在增重9%左右。

2.3 制剂的稳定性评价 取上述增重9%肠溶片(批号:081006),进行高温、高湿和光照试验,分别对性状、平均片重、溶出度、含量和有关物质项目进行检测,进一步完善制剂处方及其工艺过程。

(1)高温试验。取本品,置于温度为60℃恒温干燥箱内,放置10d,分别于第5、10d取样,结果见表4。

(2)高湿试验。取本品,置于温度为25℃、相对湿度为92.5%的恒湿密闭容器中放置10d,于第5、10d分别取样,结果见表4。

(3)光照试验。取本品,置于照度为4500LX的可调光照箱中光照10d,于第5、10d分别取样,结果见表4。

表4 影响因素高温、高湿、光照试验样品检测结果

项目	条件	性状	含量(%)	释放度(%)	有关物质(%)		均片重/mg
					单个杂质	总杂质	
0天	/	肠溶衣片,除去包衣后显白色	99.1	99.3	3.29	6.16	0.1905
	高温60℃	肠溶衣片,除去包衣后显白色	99.1	98.7	3.25	6.11	0.1906
5天	高湿92.5%,25℃	肠溶衣片,除去包衣后显白色	98.9	97.8	3.25	5.98	0.1908
	光照4500 LX25℃	肠溶衣片,除去包衣后显白色	98.7	98.2	3.34	6.04	0.1904
10天	高温60℃	肠溶衣片,除去包衣后显类白色	97.3	97.7	3.53	6.70	0.1903
	高湿92.5%,25℃	肠溶衣片,除去包衣后显类白色	98.7	98.7	3.25	6.11	0.1912
	光照4500 LX25℃	肠溶衣片,除去包衣后显类白色	98.7	98.6	3.36	6.27	0.1906

高温试验结果表明,本品在60℃高温条件下放置10d,含量变化不明显,有关物质略有增加,其他检测指标基本不变。高湿试验结果表明,本品置于温度为25℃、相对湿度为92.5%的恒湿恒温干燥箱中放置10d,检测指标基本不变。光照试验结果

表明,本品在强光照射条件下放置10d,有关物质略有增加,其它检测指标基本不变。

2.4 处方和工艺的验证试验 素片采用方案4,(肠溶型)薄膜包衣预混剂用量为增重9%,分别进行3批处方及工艺验证试验,结果见表5。

表5 验证试验结果

批号	甘草酸二铵/g	理论产量/片	实际产量/片	收率(%)	性状*	鉴别	释放度(%)	有关物质(%)		重量差异(%)
								总杂质	单个杂质	
081101	536	10 000	9324	93.24	符合规定	符合规定	98.7	5.9	3.1	符合规定
081102	536	10 000	9166	91.66	符合规定	符合规定	98.8	6.0	3.2	符合规定
081103	536	10 000	9279	92.79	符合规定	符合规定	97.9	5.9	3.3	符合规定

注:总杂质限度为不得过10%;单个杂质限度为不得过5%。

以上试验结果表明,本产品质量是可控的。

4 讨论与结论

从上述试验过程及结果来看,生产本产品的辅料,安全性好,便于采购。采用上述处方和工艺生产,操作简便,易行,产品质量是可控的。

尽管本品在高温、高湿、强光条件下质量比较稳定,在制剂过程中也应采取适当措施避免高温、高湿、强光等剧烈的条件,在制剂包装时,采用防潮性

能及密封性能相对较好的材料,因此,为保证本品可控有效,本品储藏条件为:密封、在干燥处保存。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家药典委员会. 甘草酸二铵胶囊. 国家药品标准 WS1-(X-416)-2003Z, 46 册 111 页.
- [2] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典(二部)附录. 北京:化学工业出版社, 2005.

(收稿日期:2008-11-28)