

Research on the Production Process Optimization of Fubishu Vaginal Effervescent Tablets

Liangbi Shao¹ Rongquan Feng¹ Zengren Hu^{1*} Jingqian Feng² Jiangyan Li³

1. Zhejiang Kant Pharmaceutical Group Co., Ltd., Quzhou, Zhejiang, 324000, China

2. Quzhou College of Technology, Quzhou, Zhejiang, 324000, China

3. Quzhou Municipal Hospital of TCM, Quzhou, Zhejiang, 324000, China

Abstract

Objective: To optimize the production process of Fubishu vaginal effervescent tablets and get a suitable preparation prescription.

Methods: $L^9(3_4)$ orthogonal test was used to investigate the best dosage of foam stabilizer composed of acid source and alkali source and the surfactant, sodium alginate. **Results:** According to the analysis of variance, the prescription of the vaginal effervescent tablet was determined to be 25g of extract, 6.0g of sodium carboxymethyl starch, 18.0g of citric acid and 16.0g of sodium bicarbonate, 0.75g of sodium alginate and a proper amount of magnesium stearate. **Conclusion:** This method optimizes the production process of Fubishu vaginal effervescent tablets, and the formulations obtained have good compressibility and repeatability.

Keywords

Fubishu vaginal effervescent tablets; formulation; orthogonal test

Fund Project

Funded by the Quzhou City Science and Technology Project in Zhejiang Province (Project No.: 2017J14).

妇必舒阴道泡腾片的生产工艺优化研究

邵良碧¹ 冯荣权¹ 胡增仁^{1*} 冯敬骞² 李姜言³

1. 浙江康德药业集团有限公司, 中国·浙江 衢州 324000

2. 衢州职业技术学院医学院, 中国·浙江 衢州 324000

3. 衢州市中医医院, 中国·浙江 衢州 324000

摘要

目的: 优化妇必舒阴道泡腾片的生产工艺, 得到适宜的制剂处方。**方法:** 以酸度、泡沫高度、维持时间作为指标来设计 $L^9(3_4)$ 正交试验考察酸源、碱源所构成的泡腾剂以及其表面活性剂海藻酸钠所组成的稳泡剂的最佳用量。**结果:** 经方差分析, 确定该阴道泡腾片的处方为浸膏提取物 25g, 羧甲淀粉钠 6.0g、枸橼酸 18.0g、碳酸氢钠 16.0g 混匀, 加入海藻酸钠 0.75g, 加硬脂酸镁适量。**结论:** 该方法优化了妇必舒阴道泡腾片的生产工艺, 得到的制剂处方具有较好的可压性和可重复性。

关键词

妇必舒阴道泡腾片; 制剂处方; 正交试验

基金项目

浙江省衢州市科技计划项目资助(项目编号: 2017J14)。

1 引言

阴道炎、宫颈炎均是生育期女性最多发的疾病, 已婚妇女发病率相当高, 而阴道粘膜皱襞较多, 病原体侵入腺体深处后很难根除, 易导致病情反复, 不易治愈, 课题组收集 42 家医院的临床病例 1208 份, 均采用了妇必舒阴道泡腾片治疗宫颈炎, 对单纯型轻度宫颈糜烂的治疗效果较好, 对重度

宫颈糜烂, 尤其是颗粒型、乳突型的有效率有所降低, 但使用后宫颈充血减轻, 分泌物减少, 颗粒型可转化为单纯型, 有利于下一步的治疗^[1]。

妇必舒阴道泡腾片(国药准字 Z20080153)为我公司开发生产的全国独家专利品种, 因其具有抗菌消炎、杀虫止痒、清热燥湿等作用, 是一种能全面解决妇科炎症的创新药物。临床上可有效治疗各种妇科炎症, 对细菌性、滴虫性、霉菌性、

非特异性阴道炎、宫颈炎、宫颈柱状上皮异位及由此引起的外阴瘙痒、白带增多等症的疗效显著,治疗后在病原体转阴率、清洁度等方面可明显好转;又是一种有特色的纯中药制剂、能恢复并维持阴道正常的酸性环境,临床安全性评价高,无明显刺激反应,对局部及全身无过敏反应,所以临床使用广泛、效果显著。

妇必舒阴道泡腾片的主要成分有苦参,清热燥湿杀虫;大黄,清热解毒,活血凉血,祛瘀消肿;蛇床子,温肾助阳,祛风燥湿,杀虫止痒;百部,燥湿止痒,杀虫;乌梅,收敛杀虫;硼砂,清热解毒,敛疮;冰片,清热解毒,止痛止痒,芳香避秽;白矾,燥湿止痒,解毒杀虫;甘草,清热解毒。全方从带下阴痒的病因病机入手,君臣佐使的配伍得当,共奏清热燥湿,抑菌消炎,杀虫止痒的功效。宫颈炎归属于中医学中“带下病”、“阴痒”的范畴,其临床症状多属湿热下注,急性发作时以消利湿热为主,同时去除湿热等外邪,蛇床子具有雌性激素的作用,可改善因雌激素分泌减少而引起阴道干涩,恢复阴道内环境,提高抗病能力。中医专家诸葛红专、周忠明等关于妇必舒阴道泡腾片治疗宫颈炎、阴痒的临床研究资料^[1-2],均显示妇必舒阴道泡腾片用于治疗宫颈炎、阴痒有明显疗效。

妇必舒阴道泡腾片由苦参、大黄、蛇床子、百部、乌梅、硼砂、冰片、白矾、甘草等九味药制成。成品为灰褐色至褐色的片;气芬香,每片重0.8g。临睡前洗净外阴和手,戴上一次性指套,需将本品塞入阴道深部,且一日一次,一次2片,8日为一个疗程。在使用调查中发现,患者反应单片重为0.8g较大,又为阴道泡腾片,需有较多体液才能更好地发挥疗效,那么如能通过优化提取工艺来减小给药剂量,从而减小片重,会使得临床应用更为方便。医院药剂科人员匡菊香等对妇必舒进行了涂膜剂的制备研究^[3],采用了水提醇沉法提取纯化药物,采用聚乙烯醇(PVA-1788)作成膜材料,加入有机挥发性溶剂等制备成涂膜剂,所制成的涂膜剂呈棕褐色、胶浆状,涂抹展开后,可快速干燥形成薄膜,该方法可制备出性质稳定、便于临床使用的涂膜剂。该提取工艺对本研究有一定的借鉴意义。在现行的药品标准中收录了妇必舒阴道泡腾片的制剂处方为:苦参120g、蛇床子180g、大黄120g、百部120g、乌梅120g、硼砂90g、冰片15g、白矾15g、甘草120g,也收录了制法:以上九味,硼砂、白矾分别研磨成细粉,备用;冰片粉碎,加等量乙醇溶解,备用;蛇床子粉碎成粗粉,备用;

其余大黄等五味加水煎煮二次,每次1小时,合并煎液,滤过,滤液浓缩成相对密度为1.05-1.10(70-80℃)的清膏;加入蛇床子粗粉,搅匀,干燥,粉碎成细粉,加入上述硼砂、白矾细粉及羧甲基淀粉钠60g、枸橼酸180g、碳酸氢钠160g,混匀,以10%的聚维酮K30乙醇溶液制粒,干燥,加入上述冰片乙醇溶液,搅匀,密闭,加入硬脂酸镁4g,混匀,压制成1000片,即得。其中不难发现如下问题:①该制剂处方和制法中对每一味药及所用到的辅料均做了具体用量的规定,但由于该制剂处方中的九味药成分较为复杂,既有植物药,又有矿物药,还有冰片等挥发性成分。再加上中药产地来源的多样性、成分含量的多变性,在每次的生产中为使产品符合药品标准的要求,需要在该处方的基础上微调具体用量(±3%以内,但每次均不同),为标准化生产带来一定的难度。②其余大黄等五味均以加水煎煮二次,每次1小时来提取,这五味药中既含适合水提的成分、又含适合醇提的成分,均采用水提可能提取不充分。③其中规定了每种辅料的具体用量,且采用制粒时一次性加入,可能给泡腾崩解效果带来一定的影响,几种辅料的配比及加入方式有待进一步研究。

综上所述,依据主要成分的性质,优化提取工艺得到有效部位,进行有效部位投料,既能使生产工艺标准化规范化,有效成分更加可控,又能减小给药剂量,提高给药顺应性,并增加药物经济性。泡腾片的制剂工艺中对制剂辅料的处方要求非常高,泡腾崩解剂的配方及其比例对泡腾崩解的效果影响尤为明显,甚至直接关系到药效的发挥,在制剂处方中泡腾崩解剂的配方及其比例的优化、加入方法的选择显得尤为重要。

2 材料与仪器

PA2251型电子分析天平(赛多利斯(上海)贸易有限公司);KQ5200E型超声波清洗机(昆山市超声仪器有限公司);HYJD-T实验室超纯水机(杭州永洁达净化科技有限公司)等。浸膏提取物为本实验室自制,批号为20181220,羧甲基淀粉钠、枸橼酸、碳酸氢钠均为药用辅料购自中国医药集团上海化学试剂公司;水为超纯水(自制)。

3 方法与结果

3.1 制剂处方研究

泡腾制剂的主要赋形剂为酸源、碱源所构成的泡腾剂及其表面活性剂海藻酸钠所组成的稳泡剂^[4-6]。所以我们首先

以酸度、泡沫高度、维持时间作为指标来设计 $L_9(3^4)$ 正交试验, 因素水平表见表 1。

表 1 $L_9(3^4)$ 正交试验设计因素水平表

水平	因素			
	A (羧甲淀粉钠) g	B (枸橼酸) g	C (碳酸氢钠) g	D (海藻酸钠) g
1	5.5	16.0	12.0	0.25
2	6.0	18.0	16.0	0.50
3	6.5	20.0	20.0	0.75

表 2 $L^9(3_4)$ 正交试验设计各组条件及评价指标的结果

试验号	因素				评价指标		
	A	B	C	D	酸度	泡沫高度	维持时间
1	A1	B1	C1	D1	5.96	18.4	8.6
2	A1	B2	C2	D2	6.12	20.5	10.3
3	A1	B3	C3	D3	6.04	19.3	12.4
4	A2	B1	C2	D3	5.87	17.9	11.9
5	A2	B2	C3	D1	7.11	20.4	9.1
6	A2	B3	C1	D2	5.18	18.3	10.1
7	A3	B1	C3	D2	7.06	18.9	10.5
8	A3	B2	C1	D3	5.77	17.8	12.2
9	A3	B3	C2	D1	5.42	20.1	8.9

经过方差分析, 可知最佳的泡腾剂的处方为 A1B-2C2D3。因此, 确定了该阴道泡腾片的处方: 浸膏提取物 25 g, 羧甲淀粉钠 6.0g、枸橼酸 18.0g、碳酸氢钠 16.0g, 混匀, 加入海藻酸钠 0.75g, 加硬脂酸镁适量。

4 讨论

本工艺采用酸、碱、提取浸膏分开制粒的方法, 有利于减少压片前酸碱反应的机会, 增加制剂的稳定性。可以考虑再加入十二烷酸钠和鲸蜡醇能在水中形成复合膜, 使泡腾后产生的泡沫均匀持久, 海藻酸钠不仅起到表面活性剂的作用, 在酸性情况下, 还能生成海藻酸, 起到崩解剂的作用, 加快泡腾反应。泡腾片对空气湿度极为敏感, 操作时应严格控制制粒与压片场所的湿度与温度。

参考文献

- [1] 诸葛红专. 妇必舒阴道泡腾片治疗宫颈炎疗效观察 [J]. 医学信息, 2012(10):214.
- [2] 周忠明, 邓阿黎, 向楠, 等. 妇必舒外用胶囊治疗阴痒的临床研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2005(2):144-146.
- [3] 匡菊香, 黄雨, 刘远文, 等. 妇必舒涂膜剂的制备及苦参碱的含量测定 [J]. 中国医药科学, 2012(6):28-30,38.
- [4] 盛燕, 陈勇, 张文婷. 妇必舒阴道泡腾片中苦参碱、欧前胡素和蛇床子素的含量测定 [J]. 中国现代应用药学, 2015(1):82-85.
- [5] 中药妇必舒泡腾片的研究开发 [Z]. 浙江天昊药业有限公司. 2010.
- [6] 郑明, 胡卫南, 程闯, 等. ICP-MS 法测定妇必舒阴道泡腾片中重金属含量的不确定度评价 [J]. 华西药学杂志, 2018 (2):202-206.