

血红素亚铁片的制备工艺优选

彭辉, 张铭辉*, 殷光玲

(汤臣倍健股份有限公司, 广东 珠海 519040)

[摘要] 目的: 优化血红素亚铁片的制备工艺条件。方法: 以崩解时限和脆碎度为指标, 采用单因素试验考察稀释剂、崩解剂; 选取糊精蔗糖质量比、羧甲基淀粉钠及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)质量分数为考察因素, 通过单因素试验和正交试验优选血红素亚铁片的制备工艺。结果: 最佳制备工艺条件为糊精-蔗糖 0.6:1, PVP 质量分数 15%, 羧甲基淀粉钠质量分数 3%。结论: 优选的工艺合理可行, 制备的血红素亚铁片具有良好的脆碎度和崩解时限。

[关键词] 氯化高铁血红素片; 工艺优化; 双指标设计

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0063-03

Optimization of Preparation Technology for Heme Ferrous Tablets

PENG Hui, ZHANG Ming-hui*, YIN Guang-ling

(By-health Co. Ltd, Zhuhai 519040, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology conditions of heme ferrous tablets. **Method:** With disintegration time and friability as indexes, diluents and disintegrating agents were investigated by single factor test; Orthogonal test and single factor test were used to optimize preparation technology of heme ferrous tablets with ratio of dextrin and sucrose, the mass fraction of sodium carboxymethyl starch and PVP as factors. **Result:** Optimum preparation technology was as following: dextrin-sucrose 0.6:1, the concentration of PVP 15%, sodium carboxymethyl starch 5%. **Conclusion:** This optimized technology was reasonable and feasible, these prepared tablets had good friability and disintegration time.

[Key words] heme tablets; technology optimization; dual-index design

铁是红细胞的主要组成成分, 在人体内起着输送氧气的作用, 是人体必需营养元素之一。机体缺铁会引起营养性小红细胞性贫血^[1]、缺铁性贫血^[2], 同时会影响机体的免疫力及儿童智力发育。传统的补铁剂如硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、富马酸亚铁等均为无机铁或植物铁, 在体内的利用率只有 5%~8%, 且有特殊的金属铁锈味。血红素铁是生物态铁, 直接被肠黏膜细胞吸收, 生物利用率高达 15%~25%。本实验以氯化血红素为原料制备血红素亚铁片, 以崩解时限和脆碎度为指标, 采用单因素试验和正交试验优选制备工艺条件。

1 材料

ZP-7 型压片机(上海雪马制药机械有限公司), 101A-2E 型电热鼓风干燥箱(上海实验仪器厂), 78X-6A 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司), BJ-2 型崩解时限测定仪(天津市国铭医药设备有限公司)。微晶纤维素(上海申美医药开发科技有限公司), 羧甲基淀粉钠(曲阜市天利药用辅料有限公司), 糊精、硬脂酸镁及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)均购自安徽山河药用辅料股份有限公司, 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 稀释剂配方考察 根据原辅料特性设计了 6 个配方。按配方组成称取原辅料, 分别过 80 目筛, 混合均匀, 加 10% PVP 水溶液制软材, 16 目筛网制粒, 于 65℃ 烘干 30 min, 整粒, 加羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁混合均匀后压片, 测定脆碎度, 配方组成及结果见表 1。说明配方 4 脆碎度最小, 配方 5 脆碎度

[收稿日期] 20121010(018)

[第一作者] 彭辉, 硕士, 从事功能性食品研究与开发, Tel: 0756-7683221, E-mail: ph29@163.com

[通讯作者] * 张铭辉, 工程师, 从事制剂学研究, Tel: 0756-7683230, E-mail: zhangminghui_79@163.com

表 1 血红素亚铁片剂稀释剂配方筛选

配方	血红素铁 /kg	糊精 /kg	淀粉 /kg	微晶纤维素 /kg	乳糖 /kg	蔗糖 /kg	10% PVP 水溶液/kg	羧甲基淀粉钠/%	硬脂酸镁 /%	脆碎度
1	1.45	1.57	-	-	1.57	-	0.8	3	0.5	0.98
2	1.45	-	1.57	-	1.57	-	0.8	3	0.5	1.27
3	1.45	-	-	1.57	1.57	-	0.8	3	0.5	1.23
4	1.45	1.57	-	-	-	1.57	0.8	3	0.5	0.85
5	1.45	-	1.57	-	-	1.57	0.8	3	0.5	1.42
6	-	-	-	1.57	-	1.57	0.8	3	0.5	1.36

最大,故选择蔗糖与糊精制粒压片。

2.2 崩解剂的选择^[3] 将糊精-蔗糖(1:1)与原料混合均匀,用 10% PVP 溶液湿法混合制粒,干燥整理后分别加入 1% 干淀粉、低取代羟丙甲基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯基吡咯烷酮作为崩解剂,进行压片。结果崩解时间分别为 28,29,26,29 min,表明羧甲基淀粉钠的崩解效果最好。

2.3 单因素试验

2.3.1 糊精蔗糖质量比的影响 固定其他条件不变,分别考察糊精-蔗糖质量比 1.6:1,1.2:1,0.8:1,0.6:1,0.4:1 对片剂崩解时限和脆碎度的影响,结果见图 1。

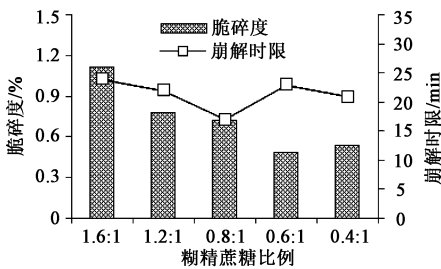


图 1 糊精蔗糖质量比对血红素亚铁片脆碎度和崩解时限的影响

由图 1 可知,不同糊精蔗糖质量比制成的片剂崩解时限均 < 30 min,于糊精-蔗糖 0.8:1 时崩解时限出现最小值(17 min);脆碎度随糊精-蔗糖质量比的减小而下降,于 0.6:1 时达最小值,随后又增大,主要是因为随蔗糖用量的增加,对颗粒之间的嵌合作用增强,使片剂的脆碎度下降,而当蔗糖含量达到一定程度后,素片会变得软化,导致脆碎度的增加。

2.3.2 PVP 用量的考察 固定其他条件不变,考察 PVP 质量分数分别为 5%,8%,10%,15%,20% 时,对片剂崩解时限和脆碎度的影响,结果见图 2。结果随 PVP 质量分数的增加,素片的崩解时限成上升趋势,当 PVP 质量分数为 20% 时,崩解时限超过 30 min。脆碎度则随 PVP 质量分数的增加一直呈下降

趋势。

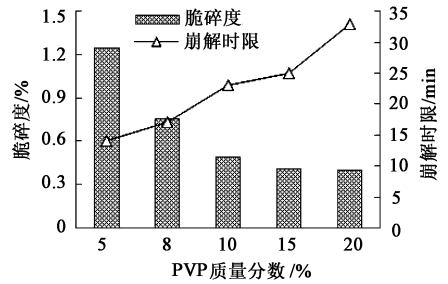


图 2 PVP 用量对血红素亚铁片脆碎度和崩解时限的影响

2.3.3 羧甲基淀粉钠用量的影响 固定其他条件不变,考察羧甲基淀粉钠质量分数分别为 1%,3%,5%,7%,10% 时,对片剂崩解时限和脆碎度的影响,结果见图 3。

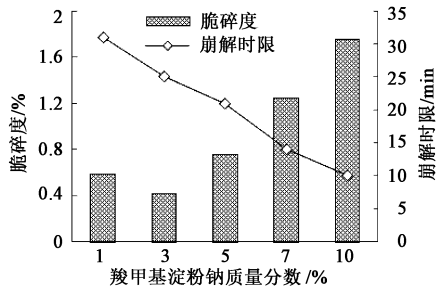


图 3 羧甲基淀粉钠用量对血红素亚铁片脆碎度和崩解时限的影响

由图 3 可知,随羧甲基淀粉钠质量分数的增加,崩解时限从 31 min 一直下降至 10 min;脆碎度在 3% 达最小值,之后逐步增加至 1.75%,原因可能是一定量羧甲基淀粉钠能促进片剂黏合而降低脆碎度,当添加量过大时,会使颗粒间表面过度润滑影响嵌合。

2.4 正交试验优选 在单因素试验基础上,选取糊精蔗糖比例,羧甲基淀粉钠及 PVP 质量分数为考察因素,采用 L₉(3⁴) 正交表安排试验,通过 SPSS 软件进行方差分析和 Tukey 多重比较^[4],以脆碎度和崩

解时限为指标,优选血红素亚铁片的制备工艺参数^[5-7]。因素水平见表2,试验安排及结果见表3,方差分析见表4~5。

表2 血红素亚铁片制备工艺正交试验因素水平

水平	A 糊精-蔗糖	B PVP 质量分数 /%	C 羧甲基淀粉钠 质量分数/%
1	1.2:1	8	1
2	0.8:1	10	3
3	0.6:1	15	5

表3 血红素亚铁片制备工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D (空白)	崩解时限 /min	脆碎度 /%
1	1	1	1		28.00	0.89
2	1	2	2		22.00	0.78
3	1	3	3		20.00	0.77
4	2	1	2		18.00	0.83
5	2	2	3		14.00	0.79
6	2	3	1		40.00	0.57
7	3	1	3		10.00	0.69
8	3	2	1		30.00	0.53
9	3	3	2		25.00	0.41
崩解时限	K_1	23.33	18.67	32.67	22.33	
	K_2	24.44	22.00	21.67	24.00	
	K_3	21.67	28.33	14.67	22.67	
	R	2.33	9.67	18.00	1.67	
脆碎度	K_1	0.81	0.80	0.70	0.70	
	K_2	0.61	0.69	0.76	0.64	
	K_3	0.70	0.63	0.66	0.78	
	R	0.20	0.17	0.097	0.14	

表4 崩解时限方差分析

变异来源	SS	f	MS	F	P
A	8.67	2	4.33	1.86	>0.05
B	144.67	2	72.33	31.00	<0.05
C	494.0	2	247.0	105.86	<0.01
D(误差)	4.667	2	2.333		

注: $F_{0.05}(2,2)=19$ (表5同)。

由极值结果可知,各因素对血红素亚铁片崩解时限的影响主次为 $C > B > A$;而对脆碎度的影响顺序依次为 $A > B > C$ 。方差分析表明,A,B因素对脆碎度有显著影响,而C因素对脆碎度影响差异不

表5 脆碎度方差分析

变异来源	SS	f	MS	F	P
A	0.092	2	0.046	31.05	<0.05
B	0.056	2	0.028	19.00	0.05
C	0.011	2	0.006	3.84	>0.05
D(误差)	0.003	2	0.001		

显著;B因素对片剂的崩解时限有显著影响,C对崩解时限有极显著影响,而A对崩解时限影响不显著。综合分析,确定血红素铁片的优化工艺组合为糊精-蔗糖3:5,PVP及羧甲基淀粉钠质量分数分别为15%,3%。

3 讨论

美国FDA已于1983年7月正式批准雅培公司的氯化血红素作为药品使用^[8]。氯化血红素为目前所人体利用率最好的补铁剂。影响血红素铁片质量的主要因素有稀释剂、黏合剂、崩解剂及干燥方式等,用同一评价指标筛选片剂工艺条件往往不够全面,本实验选择脆碎度和崩解时限双指标,通过正交试验对血红素亚铁片的制备工艺进行优化。同时,在生产实际中,制粒的连续性和颗粒的收率应充分考虑。

[参考文献]

- [1] 吴斌,游开绍. 血红素铁防治缺铁性贫血研究[J]. 海峡药学,1997,9(1):130.
- [2] 刘娅,韩新年. 天然补铁剂——血红素铁的研究进展[J]. 中国食品添加剂,2005,114(4):5.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2005:63.
- [4] 张文彤. SPSS 11 统计分析教程高级篇[M]. 北京:北京希望电子出版社,2002:22.
- [5] 赵晓宏,陈迪华,斯建勇,等. 多指标综合评价法研究中药新药片剂成型处方[J]. 中成药,2002,24(8):579.
- [6] 秦超,容蓉,杨勇,等. 多指标正交试验优选麻黄附子细辛汤提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(9):35.
- [7] 王幸,师延琼,覃鸿恩,等. 多指标综合评价法优选湖北海棠叶中总黄酮提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(13):46.
- [8] 袁曦,洪清,吕方生,等. 氯化血红素胶囊的研制及临床疗效[J]. 中国药房,1996,7(1):17.

[责任编辑 全燕]