

中药半浸膏薄膜衣片的成型工艺考察

张源^{1*}, 周琴妹¹, 高洁²

(1. 江苏省中医院制剂部, 南京 210029; 2. 南京中医药大学, 南京 210046)

[摘要] 目的:以冠心平片为模型,研究中药半浸膏薄膜衣片的成型工艺。方法:单因素考察冠心平片的处方设计及制粒、压片的工艺条件;以包衣操作时间和包衣外观合格率为综合评价指标,采用正交试验优选冠心平片的薄膜包衣工艺参数,并对半成品、成品进行吸湿性研究。结果:冠心平片的流化床制粒处方为干膏粉加 1.5%~2% 微粉硅胶混匀,以 1.9~2.0 倍量 60% 乙醇为湿润剂;工艺条件为雾化压力 0.10~0.12 MPa,物料温度 51~53 ℃,进风温度 85~90 ℃,风机流量 120~140 M³·h⁻¹,供液泵转速 10~15~20~26 r·min⁻¹。薄膜包衣最佳工艺参数为包衣液质量浓度 16%,主机转速 6~8 r·min⁻¹,片床温度 45~50 ℃。冠心平颗粒最佳含水量 7.0%~9.0%,压片机压力 0.4~0.6 MPa。吸湿率随相对湿度变化的数学方程为逻辑斯蒂模型,操作环境的相对湿度应控制 <62%。结论:优选的成型工艺稳定可行,可推广于冠心平片的大生产应用,为中药半浸膏薄膜衣片的大生产提供试验依据。

[关键词] 中药半浸膏薄膜衣片; 处方设计; 成型工艺; 正交试验; 吸湿性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0024-05

Investigation of Molding Technology for Semi-Extract Film-Coated Tablet of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Yuan^{1*}, ZHOU Qin-mei¹, GAO Jie²

(1. Department of Preparations, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** To study on molding process of traditional Chinese medicine (TCM) semi-extract film-coated tablet by taking Guanxinping tablet as model. **Method:** Prescription design and granulating of Guanxinping tablet was investigated by single factor test; With coating operation time and qualification rate of coating appearance as comprehensive evaluation index, orthogonal test was used to optimize film coating process parameters of Guanxinping tablet, and hygroscopicity study of semi-finished and finished products was used. **Result:** Fluidized bed granulation prescription of Guanxinping tablet was: dry extract powder mixed with 1.5%~2% tiny powder silica gel, with 1.9 times the amount of 60% ethanol as wetting agent; technology conditions were as follows: atomizing pressure 0.10-0.12 MPa, materials temperature 51-53 ℃, inlet air temperature 85-90 ℃, fan flow 120-140 M³·h⁻¹, speed of feed liquid pump 10-15-20-26 r·min⁻¹. Optimum film coating technology parameters were: the concentration of coating solution 16%, main engine speed 6-8 r·min⁻¹, chip bed temperature 45-50 ℃. Optimal moisture content was 7.0%-9.0%, pressure of tableting machine 0.4-0.6 MPa. Mathematical equation of moisture rate with change of relative humidity was fitted Logistic model, relative humidity of operating environment should be controlled to <62%. **Conclusion:** Optimized molding technology was stable and feasible, it could be extended to large-scale production of Guanxinping tablet, this study could provide experimental basis for industrial production of TCM semi-extract film-coated tablet.

[Key words] traditional Chinese medicine semi-extract film-coated tablet; formulation design; molding process; orthogonal test; hygroscopicity

[收稿日期] 20120826(019)

[基金项目] 江苏省中医药管理局课题(LZ09055)

[通讯作者] *张源,本科,主任中药师,从事医院制剂研究,Tel:025-86614204,E-mail:2217764733@qq.com

中药固态制剂按加入原料的种类可分为全浸膏剂、半浸膏剂(浸膏加中药粉末)及全中药粉末剂3类。冠心病片由甘松、当归、黄精、瓜蒌皮的提取物和三七粉组成,是我院的复方医院制剂,临床主要用于治疗气虚阴伤血亏、痰气淤血阻滞、高血脂等症。本试验以冠心病片为模型对中药半浸膏薄膜衣片的处方设计及成型工艺进行研究。中药浸膏粉黏性大、吸湿性强,难以成型,不易制成颗粒,且制成的颗粒易吸湿及黏连,不稳定,为提高片剂质量,更好地发挥其疗效,拟将其改制成薄膜衣片。笔者曾对冠心病片的湿法制粒工艺进行研究^[1],取得了一定成效,但放大生产中片剂质量不稳定现象仍时有发生。本试验将冠心病片的制粒工艺改用流化床制粒法,并对其制粒、压片及薄膜包衣工艺进行系统研究,为中药半浸膏薄膜衣片的大生产提供试验依据。

1 材料

WBF-II型多功能流化床制粒包衣机(重庆英格造粒包衣技术有限公司),ZP-5B型旋转式压片机(上海天凡药机制造厂),LB-881B型崩解仪(江苏无锡科达仪器厂),CJY-2A型片剂脆碎硬度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司),四用不锈钢带表卡尺(航空航天工业部长风机械总厂)

冠心病片半浸膏粉(本院自制,批号110302),羟丙甲基纤维素(HPMC,安徽山河药用辅料有限公司),微粉硅胶(安徽山河药用辅料有限公司),滑石粉[(总混外拌)安徽食品化工联合公司],胃溶型薄膜包衣预混剂(欧巴代)85G型(上海卡乐康包衣技术有限公司),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 冠心病片的原制粒工艺^[1] 采用湿法制粒,冠心病片用半浸膏粉(醇提物与三七粉混合后干燥)加适量乙醇制粒(14目筛),湿颗粒于热风循环干燥箱内,干燥(60℃),整粒(14目筛)。

2.2 流化床制粒工艺 流化床制粒受到很多因素影响,可归纳为设备因素、工艺因素、处方因素等。设备因素与制粒机的构造有关,处方因素与制粒材料和黏合剂的种类与浓度有关,工艺因素则与实际操作条件密切相关。本试验主要考察流化床制粒的处方因素与工艺因素。

2.2.1 处方因素考察

2.2.1.1 增流、抗吸湿处方的确定 在预试验基础上,针对冠心病片浸膏粉吸湿性较强,易出现流动性差、黏连及难以成型等问题,本试验尝试加入微粉硅胶以改善其流动性及降低引湿性^[2-3],分别加入0,

1.5%,3.0%微粉硅胶,混匀,考察其流化床制粒情况分别为极易黏壁,难操作;不易黏壁,流化状态好;不黏壁,流化状态好。测得休止角依次为43.89°,41.10°,40.30°。表明加入1.5%微粉硅胶即可显著改善其在流化床制粒机内的流化状态,使操作更容易。

2.2.1.2 湿润剂考察 在预试验基础上,称取冠心病片干膏粉4份,每份600g,分别喷入体积分数为20%,40%,60%,80%的乙醇溶液各1200mL,进行流化床制粒。结果颗粒外观分别为大小不均,细粉、粗头多,操作时易塌床;颗粒均匀,细粉很少,操作时易黏壁;颗粒均匀,细粉少,操作易于控制;颗粒少,细粉多,操作时间长。颗粒成型率分别为80.29%,93.39%,96.00%,84.50%。表明40%~60%乙醇作湿润剂所得颗粒成型率均较高,但40%乙醇制粒操作时易黏壁,不如60%乙醇容易控制,故选用60%乙醇作湿润剂。

成型率 = 所得过14~60目筛颗粒质量/制粒前干膏粉质量 × 100%。

2.2.1.3 湿润剂用量的考察 在预试验基础上,称取冠心病片干膏粉4份,每份600g,喷入60%乙醇1000,1200,1300mL,即分别为浸膏粉量的1.6~1.8,1.9~2.0,2.0~2.2倍,进行流化床制粒。结果成型率分别为90.23%,96.89%,94.15%,表明当湿润剂用量为1.9~2.0倍量时,流化床制粒效果最好。

综上所述,确定冠心病片的流化床制粒处方为冠心病片干膏粉加1.5%~2%微粉硅胶混匀,以1.9~2.0倍量60%乙醇为湿润剂。

2.2.2 工艺参数的筛选 选择人工进料,将规定量的物料放入料筒内,启动程序,使物料在料筒内呈沸腾状态。设定调节进风温度、风机流量、雾化压力、供液速度,待物料温度至约50℃,开始喷黏合浆液,控制颗粒长大程度,直到获得大小均匀圆整、适合压片要求的颗粒为止。干燥颗粒,冷却至室温,出料。整粒,加入处方量滑石粉混合均匀,压片,结果见表1。

由表1可知,确定冠心病片的流化床制粒工艺条件为雾化压力0.10~0.12MPa,物料温度51~53℃,进风温度85~90℃,风机流量120~140M³·h⁻¹,供液泵转速10~15~20~26r·min⁻¹。

2.3 压片工艺考察

2.3.1 冠心病片原压片工艺 整粒,加入甘松挥发油(β -环糊精包裹物)混匀,加3%滑石粉总混压片。

表 1 冠心平片流化床制粒技术参数筛选

No.	物料温度 /℃	进风温度 /℃	风机流量 /M ³ ·h ⁻¹	雾化压力 /MPa	转速 /r·min ⁻¹	操作时间 /min	制粒情况	成型率 /%
1	56 ~ 58	95 ~ 100	170 ~ 185	0.18 ~ 0.20	15 ~ 20 ~ 26 ~ 32	50	操作虽然快,但颗粒不均匀,粒度范围大	69.35
2	53 ~ 55	90 ~ 95	150 ~ 160	0.14 ~ 0.16	12 ~ 18 ~ 23 ~ 30	55	操作较快,但有粗头,细粉多	79.57
3	51 ~ 53	85 ~ 90	120 ~ 140	0.10 ~ 0.12	10 ~ 15 ~ 20 ~ 26	60	操作易于控制,颗粒均匀,细粉很少	94.80
4	48 ~ 50	78 ~ 83	90 ~ 110	0.08 ~ 0.10	8 ~ 12 ~ 15 ~ 20	80	操作时间长,易黏壁、塌床,粗头、细粉较多	74.8

2.3.2 润滑剂用量的考察 压片总混时将滑石粉按 4 种不同质量分数(0, 1.5%, 3%, 5%)与颗粒拌匀,分别测得休止角为 41.3°, 39.76°, 39.52°, 39.37°。说明滑石粉质量分数为 1.5% 时,可显著改善颗粒的流动性,满足压片的工艺要求。

2.3.3 中间体颗粒性质的影响

2.3.3.1 颗粒粒度分布考察 根据生产经验及文献资料,颗粒粒度对片子硬度及片重差异具有重要影响。本试验选用 14 ~ 60, 16 ~ 60, 20 ~ 60 目 3 种粒径筛间颗粒进行压片,测得硬度分别为 4.60, 6.32, 6.35 kg·mm⁻²;片重差异分别为 2.33% ~ -0.51%, 1.24% ~ -1.26%, 0.53% ~ -0.97%。表明颗粒粒径范围越小,片重差异越小,片剂硬度增大。

2.3.3.2 颗粒含水量考察 颗粒中水分在冲模对颗粒进行压缩时被挤压到颗粒的表面形成薄膜,形成的薄膜可起润滑作用改善压力的传递从而增加片剂的硬度。完全干燥的颗粒弹性大、塑性小,难以压成片,适量水分的存在能够增加脆碎粒子的塑性变形,减少弹性增强片剂硬度。但颗粒的含水量太高,在压片过程中既容易黏冲,同时会影响颗粒的流动性。选用含水量分别为 6.0% ~ 7.0%, 7.5% ~ 9.0%, 9.0% ~ 9.4% 的颗粒进行压片,测得硬度分别为 3.5 ~ 5.5, 6.0 ~ 7.5, 7.5 ~ 9.0 kg·mm⁻²;脆碎度分别为 1.05%, 0.83%, 0.91%;片重差异分别为 1.24% ~ 1.58%, -0.6% ~ 1.26%, 0.64% ~ 2.00%, 0% ~ 2.32%, 0% ~ 2.96%, -0% ~ 1.55%;崩解时限分别为 24 ~ 33, 24 ~ 33, 24 ~ 33 min。表明随含水量的增高,片剂硬度增大。在实际生产中,压片总混前,常在颗粒中喷入适量 85% 乙醇,以使颗粒含水量适中(7.0% ~ 9.0%),再加入滑石粉总混。

2.3.4 压片工艺参数的筛选

2.3.4.1 压片机压力考察 应用控制片剂厚度参数来间接表示不同压片压力。在生产经验及预试验基础上,调节压力分别为 0.70, 0.50 ~ 0.60, 0.40

MPa,进行压片,用游标卡尺测得平均片厚分别为 3.95, 3.85, 3.80 mm;对压力进行适当增减致设定片厚值,结果外观依次为表面粗糙,无光泽;表面细密,光洁;表面紧致,光亮。硬度分别为 3.56, 6.98, 8.45 kg·mm⁻²;崩解时限分别为 29, 28, 33 min;脆碎度分别为 0.91%, 0.82%, 0.84%。表明压力越高,片剂硬度越大。

2.3.4.2 压片机转速考察 选择压片机转速分别为 10 ~ 12, 16 ~ 17, 19 ~ 20 r·min⁻¹,考察 3 种不同压片转速对片剂质量的影响,结果分别为片重差异 0.53% ~ -0.97%, 0.55% ~ -0.97%, 1.83% ~ -0%;硬度分别为 6.37, 6.35, 5.69 kg·mm⁻²;脆碎度分别为 0.85%, 0.79%, 0.93%;崩解时限分别为 32, 32, 30 min。表明转速增加,片重差异略有增加,片剂硬度有所降低。

2.4 薄膜包衣工艺优选 试验采用符合下述标准的同批片芯,配方为冠心平片干膏粉 12 kg,甘松挥发油(β -环糊精包裹物)、微粉硅胶、滑石粉各 200 g,直径 10 mm,双面浅凸型,每片片重 0.3 g ($\leq 5\%$),硬度 6.35 kg·mm⁻²,包衣材料 Opadry 红棕色。在预试验基础上,选取包衣液质量浓度、片床温度、主机转速为考察因素,各因素设置 3 个水平,因素水平见表 2,以包衣外观合格率和包衣操作时间的综合评分为指标,按 L₉(3⁴)正交表进行试验,考察各因素对包衣效果的影响,试验安排及结果见表 3,方差分析见表 4。包衣操作时间评分标准为 $t \leq 120$ min 计 5 分, $120 \text{ min} < t < 150$ min 计 4 分, $150 \leq t < 180$ min 计 3 分, $180 \leq t < 200$ min 计 2 分, $t \leq 200$ min 计 1 分, $t > 200$ min 计 0 分。包衣外观合格率评分标准为 $\geq 95\%$ 计 5 分, $90\% \sim 94.9\%$ 计 4 分, $80\% \sim 89.9\%$ 计 3 分, $75\% \sim 79.9\%$ 计 2 分, $70\% \sim 74.9\%$ 计 1 分, $< 70\%$ 计 0 分。综合评分 = 包衣操作时间分值 $\times 0.4$ + 包衣外观合格率分值 $\times 0.6$ 。

由直观分析可知,各因素对包衣工艺的影响顺序为 $C > A > B$,方差分析表明 A, B, C 因素对薄膜包

表2 冠心平片薄膜包衣工艺正交试验因素水平

水平	A 片床温度 /℃	B 主机转速 /r·min ⁻¹	C 包衣液质量 浓度/%
1	40~45	4~6	14
2	45~50	6~8	16
3	50~55	8~10	18

表3 冠心平片薄膜包衣工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D(空白)	包衣操作时间 /min	包衣外观合格率 /%	综合评分
1	1	1	1	1	200	75.3	1.6
2	1	2	2	2	190	88.0	2.6
3	1	3	3	3	180	77.5	2.0
4	2	1	2	3	140	96.2	4.6
5	2	2	3	1	100	94.5	4.0
6	2	3	1	2	150	73.4	1.8
7	3	1	3	2	190	90.8	3.2
8	3	2	1	3	180	85.2	2.6
9	3	3	2	1	120	77.6	3.2
K ₁	2.067	3.133	2.000	2.933			
K ₂	3.467	3.067	3.467	2.533			
K ₃	3.000	2.333	3.067	3.067			
R	1.400	0.800	1.467	0.534			

表4 综合评分方差分析

方差因素	SS	f	F	P
A	3.049	2	6.600	>0.05
B	1.182	2	2.558	>0.05
C	3.449	2	7.465	>0.05
D(空白)	0.462	2	1.000	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

衣均无显著性影响,确定最佳组合为 $A_2B_1C_2$,结合生产效率等综合考虑,确定冠心平片薄膜包衣最佳工艺参数为包衣液质量浓度16%,主机转速 $6 \sim 8 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,片床温度 $45 \sim 50 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

2.5 吸湿性试验

2.5.1 吸湿率的测定

称取一定量的各试验样品(冠心平片用颗粒、冠心平素片及冠心平薄膜衣

片),置于五氧化二磷干燥器内干燥72 h至恒重。在已恒重的称量瓶底部放入厚约2 mm样品,准确称定质量后置于相对湿度分别为35%,45%,55%,65%,75%,85%的恒温恒湿箱($25 \text{ }^\circ\text{C}$)中,保持5 d后称定质量,计算吸湿率,结果见图1。

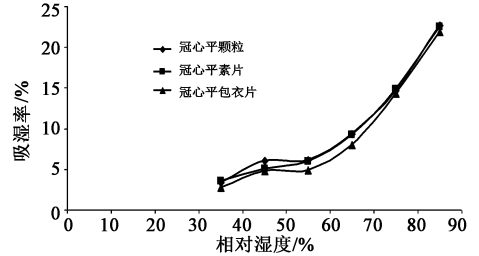


图1 不同相对湿度条件下各试验样品的吸湿率

2.5.2 动力学模型的建立

采用几种接近的数学模型对冠心平颗粒、素片、薄膜衣片的吸湿率随相对湿度变化规律的函数关系进行拟合,找出可行的、最接近的数学模型,确定样品吸湿率随相对湿度变化的数学方程为逻辑斯蒂模型(Logistic Model),即 $Y = C_1 / [1 + \exp(C_2 + C_3 X)]$, Y 表示吸湿率, X 表示相对湿度。将 $Y = 9\%$ 代入公式计算对应的相对湿度,结果见表5。

说明操作环境的相对湿度应控制 $< 62\%$,以有效防止颗粒吸湿而导致压片黏冲、薄膜衣片吸湿导致衣膜变软等问题的出现。

3 讨论

片剂成型是非常复杂的过程,受制粒、压片及薄膜包衣等环节综合因素的影响。本试验系统地考察了冠心平片流化床制粒、压片及薄膜包衣环节的处方、工艺因素对片剂成型质量的影响。按中药固体制剂成型工艺路线对辅料的要求,根据原、辅料的性质和特点,以“种类少、用量小、成本低、易得”为原则选择辅料。明确中间品、半成品、成品等的质量评价系统,以外观、硬度、粒度分布等为辅助评价指标,主要对润湿剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂等辅料的使用,颗粒的干燥温度、干燥时间、含水量、粒度分布等工艺参数进行考察^[4]。

1.5%微粉硅胶能显著改善冠心平干膏粉在流化床制粒机内的流化状态,改善干膏粉的吸湿性,同

表5 冠心平颗粒、素片、薄膜衣片的吸湿率随相对湿度变化的数学模型拟合

样品	数学方程	R^2	$Y = 9\%$ 的相对湿度/%
颗粒	$Y = 9.43 \times 10^7 / [1 + \exp(18.64 - 0.04X)]$	0.986 84	62.2
素片	$Y = 1.06 \times 10^8 / [1 + \exp(18.85 - 0.04X)]$	0.993 93	62.8
薄膜衣片	$Y = 7.62 \times 10^7 / [1 + \exp(18.53 - 0.04X)]$	0.9939 3	62.8

熊果酸脂质体的制备及体外释放特性考察

齐娜^{1*}, 刘广², 廖迎¹, 黄凤香¹, 张薇³, 徐勤¹

(1. 桂林医学院药剂药动教研室, 广西 桂林 541004;

2. 桂林天和药业股份有限公司, 广西 桂林 541100; 3. 沈阳药科大学, 沈阳 110016)

[摘要] 目的: 制备熊果酸脂质体, 优化熊果酸脂质体的处方工艺, 并研究其理化性质及体外释放特性。方法: 采用摇瓶法考察熊果酸在不同 pH 介质中的油水分配系数; 采用薄膜-超声法制备熊果酸脂质体, 以包封率为指标, 通过正交试验优选熊果酸脂质体的处方工艺。采用透射电镜观察其形态, 激光粒度测定仪测定其粒径和 zeta 电位, 动态透析法考察其体外释放的特性。结果: 熊果酸油水分配系数 $\lg P_{o/w}$ 随 pH 增大而降低, 且均 > 0.5 , 说明熊果酸具有较好的亲脂性。优选的处方工艺为载药量 6 mg, 磷脂-胆固醇 2:1, PBS 摩尔浓度 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 超声时间 3 min。制备的熊果酸脂质体透射电镜下呈球形或椭圆形, 平均粒径 $(223.7 \pm 68.4) \text{ nm}$, zeta 电位 -20.63 mv , 包封率 $(89.85 \pm 1.66)\%$, 48 h 体外累计释放率 $> 80\%$, 体外释放符合一级动力学模型。结论: 制备的熊果酸脂质体包封率高, 体外释放性能良好, 具有缓释特性。

[关键词] 熊果酸; 脂质体; 正交设计; 包封率; 体外释放

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0028-04

Preparation and *in vitro* Release Behavior Investigation of Ursolic Acid Liposome

QI Na^{1*}, LIU Guang², LIAO Ying¹, HUANG Feng-xiang¹, ZHANG Wei³, XU Qin¹

(1. Department of Pharmaceutics and Pharmacokinetics, Guilin Medical University, Guilin 541004, China;

2. Guilin Tianhe Pharmaceutical Co. Ltd., Guilin 541100, China;

3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare ursolic acid liposome, optimize formulation of ursolic acid liposome and investigate its physicochemical properties and *in vitro* release behavior. **Method:** Oil-water partition coefficient of ursolic acid in a series of phosphate buffer solutions of different pH by shake flask method; Ursolic

[收稿日期] 20120716(013)

[通讯作者] *齐娜, 博士, 讲师, 从事药物新剂型及药物动力学研究, Tel: 13768435402, E-mail: qina1012@163.com

时还能增加片剂硬度^[5]。中药片剂干颗粒含水量一般在 3% ~ 5%, 而本制剂由于流化床制粒时加入了微粉硅胶, 使其抗湿性能得到改善。根据冠心平片压片工艺考察结果, 颗粒含水量在 7% ~ 9% 时片剂质量最好, 含水量 $> 9\%$ 则压片黏冲, 故在吸湿性研究中取含水量 9% 时对应的相对湿度^[6]作为生产中控制指标(类似于临界相对湿度), 以防止颗粒吸湿而导致压片时黏冲或薄膜衣片吸湿导致衣膜变软破裂等问题的出现, 保证成品质量的稳定。

[参考文献]

[1] 张源, 周琴妹, 王璐. 多指标综合评分法研究中药半浸

膏片的制粒工艺[J]. 中国药师, 2011, 14(2): 182.

[2] 古一雯. 微粉硅胶在制剂工艺中的应用[J]. 安徽医药, 2008, 12(10): 981.

[3] 苏碧华, 王介庆, 许激扬. 新型药用辅料微粉硅胶在药物制剂生产中的应用[J]. 中国药业, 2005, 14(5): 76.

[4] 吴逢波, 唐尧, 徐珽. 中药固体制剂成型性设计思路与方法[J]. 中国药房, 2009, 20(3): 236.

[5] 高华宏, 付建武, 曾文雪. 骨通薄膜衣片的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 43.

[6] 赵碧清, 何群, 滕久祥, 等. 秦香止泻片半成品及成品吸湿性研究[J]. 中成药, 2010, 32(5): 770.

[责任编辑 全燕]