

新清宁片的薄膜包衣工艺优选

董德云*, 金日显, 李霞, 关健, 潘海军, 董卫红, 韩曼雪
(中国中医科学院实验药厂, 北京 100700)

[摘要] 目的: 优选新清宁片的薄膜包衣工艺。方法: 采用正交试验, 选取包衣液质量浓度、包衣液喷量、进风温度、包衣锅转速为考察因素, 综合评分法优化新清宁片薄膜包衣的工艺参数。结果: 薄膜包衣最佳工艺参数为包衣液质量浓度 $0.14 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 包衣液喷量 $5.05 \sim 5.15 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$, 进风温度 $80 \text{ }^\circ\text{C}$, 包衣锅转速 $6 \sim 8 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。结论: 优选的薄膜包衣工艺稳定可行, 可推广大生产应用。

[关键词] 新清宁片; 薄膜包衣; 正交设计; 综合评分法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0060-03

Optimization of Film Coating Technology for Xinqingning Tablet

DONG De-yun*, JIN Ri-xian, LI Xia, GUAN Jian, PAN Hai-jun, DONG Wei-hong, HAN Man-xue
(Experiment Drug Factory, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize film coating process of Xinqingning tablet. **Method:** Orthogonal test was used with the concentration of coating solution, the spray amount of coating solution, inlet air temperature and rotation of coating pan as factors, technology parameters of coating process were optimized by composite score method. **Result:** Optimum coating process parameters were: the concentration of coating solution $0.14 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, the spray amount of coating solution $5.05\text{-}5.15 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$, inlet air temperature $80 \text{ }^\circ\text{C}$, rotation of coating pan $6\text{-}8 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$. **Conclusion:** This optimized technology was stable and feasible, it could be promoted to large-scale production.

[Key words] Xinqingning tablet; film coating; orthogonal test; composite score

新清宁片是将单味熟大黄新工艺炮制品“九制大黄丸”改制成的糖衣片, 除去糖衣后显棕黑色, 味微苦、涩, 具有清热解毒、泻火通便之功效, 用于内结实热所致的喉肿、牙痛、目赤、便秘、发热。随着中药制剂技术的不断发展和新材料、新设备的不断涌现, 薄膜包衣技术已日见成熟, 我厂生产的新清宁片一直沿用传统的糖衣片工艺, 但生产过程中粉尘大、操作技术复杂、生产时间冗长。而薄膜包衣生产效率高, 使用无毒、无害的高分子新型包衣材料代替糖粉和化石粉等, 减少了片剂增重, 扩大了适用范围(糖尿病人和胃病患者亦可服用), 且薄膜衣片质量稳定、隔潮抗湿^[1-2]。本实验采用北京英茂药业有限

公司生产的薄膜包衣材料, 考察新清宁片的薄膜包衣工艺条件, 为实现新清宁片的薄膜包衣工业化生产提供实验依据。

1 材料

小型薄膜包衣机(北京荧茂药业有限公司), C&C600型压片机(北京创博佳维科技有限公司), yd-1型硬度测试仪、csd-1型脆碎度仪(天津富兰斯电子科贸有限公司), BJ602型崩解仪(北京医疗设备四厂), AEG-220型电子天平(日本岛津), FD-1A型水分测定仪(日本岛津), 101-1型电热鼓风干燥箱(江苏南通实验电器厂), LC-10AD高效液相色谱仪(日本岛津), 胃溶型药用薄膜包衣预混辅料(批号BZS120214, 北京英茂药业有限公司), 新清宁片本厂生产(批号120302), 水为自制纯化水。

2 方法与结果

2.1 原生产工艺 将压好的新清宁片筛去细粉后, 投入包衣锅内, 按顺序和规定时间、次数从里到外包

[收稿日期] 20120606(003)

[通讯作者] *董德云, 学士, 副主任技师, 从事制药设备管理研究, Tel: 010-84036439, E-mail: baihu468@sohu.com

隔离层、粉衣层、糖衣层、色衣层、腊衣层及打光层,每层要包几层到十几层,完成包衣时间 12~14 h。

2.2 薄膜衣片的工艺优选

2.2.1 包衣液制备 量取适量纯化水置搅拌锅内,按增重 5% 计加入薄膜包衣粉,同方向搅拌 45 min,溶化均匀后备用。对片蕊进行质量检测,结果脆碎度 0.23%,片重 0.32 g,水分 7.6%,外观光滑、无麻面、无卷边、浅弧,硬度 $3.54 \text{ kg}\cdot\text{cm}^{-1}$ 。说明片蕊检查结果符合质量标准。预热包衣锅(30~40 ℃),将片蕊置于包衣锅内,启动包衣锅,使片蕊均匀受热,将喷枪调整到最佳位置,用配制好的包衣液经喷枪向转动的片蕊喷雾,喷雾压力控制在 $4 \times 10^6 \sim 7 \times 10^6 \text{ Pa}$,分别以 70,75,80 ℃ 热风干燥,连续喷雾至片表面完整光洁,色泽均匀,停止喷雾,用热风继续干燥 10 min 后,用冷风吹干,即可。整个薄膜包衣完成时间只需 2~3 h。

2.2.2 正交试验设计 在薄膜包衣过程中,包衣液的配方设计不当和包衣工艺参数的选择不当,会使薄膜包衣失败。新清宁片薄膜包衣试验采用“全水型(胃溶型)防潮避光”包衣剂为包衣材料,本文仅讨论包衣液质量浓度、包衣液喷量、进风温度及包衣锅转速参数对薄膜包衣的影响。包衣液配制太稠,容易堵塞喷枪;太稀则水分多,干燥慢,包衣时间长。包衣液喷液流量过大会使片蕊来不及干燥导致粘片、粘锅,流量太小会延长包衣时间,对蕊片磨损较大,进风温度过高易使片蕊水分丢失,造成裂片或松片。进风温度过低会延长包衣时间,造成片蕊的磨损。包衣锅转速过快,所产生的离心力易造成片蕊破损,过慢转速会导致片蕊表面不易干燥,易粘片且易衣层厚薄不匀,影响崩解时限。为满足喷雾与干燥的动态平衡,在确定喷枪雾化压力 $4 \times 10^6 \sim 7 \times 10^6 \text{ Pa}$,片床温度 35~45 ℃ 条件下,选用正交表 $L_9(3^4)$ 安排 9 个试验方案^[3],以产品合格率和崩解为考察指标,对薄膜包衣效果进行分析和讨论。因素水平见表 1。

表 1 新清宁片薄膜包衣工艺优选正交试验因素水平

水平	A 包衣液 质量浓度 $/\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	B 包衣液喷量 $/\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$	C 进风温度 $/\text{℃}$	D 包衣锅转速 $/\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$
1	0.13	4.95~5.05	70	4~6
2	0.14	5.05~5.15	75	6~8
3	0.15	5.15~5.25	80	8~10

2.2.3 评分标准 凡薄膜包衣片表面出现原药色,或因粘了颗粒形成凸面、色泽不均等现象,则判为不

合格。每次试验挑出外观不合格的包衣片,计算收率。随机抽取出 20 片,分别检测水分、含量、片重差异等,每个检测项目出现一片不合格扣 1 分。因水分、含量、片重差异等在本试验中均符合成品质量标准,差异不明显,故主要以崩解时限和外观合格率为考察指标,在综合评分中,崩解时限权重系数定 1,外观合格率权重系数定 1.5,评分标准见表 2,正交试验安排及结果见表 3。

表 2 新清宁片薄膜包衣工艺评分标准

崩解时限		包衣合格率	
时间/min	评分/分	数值/%	评分/分
30	10	98	10
35	9	95	8
40	8	90	6
45	7	85	4
50	6	80	2
>50	0	<80	0

由表 3 试验结果可知,各因素影响程度顺序为 $B > A > C > D$,即喷液流量和包衣液浓度对薄膜包衣影响较显著,进风温度和包衣机转速的影响仅次之。薄膜包衣效果最佳的是第 5 号试验,优选的水平组合是 $A_2B_2C_3D_1$,而直观分析的水平组合为 $A_2B_2C_3D_2$,直接优选的水平组合与直观分析的水平组合不同,差别在于因素 D 选取水平不同。因此按 $A_2B_2C_3D_2$ 进行 3 次验证试验,同 $A_2B_2C_3D_1$ 对比,结果确定 $A_2B_2C_3D_2$ 为优,包衣合格率 > 99%,崩解时限 35 min,含量 2.3 mg,水份 5.2%,均符合《中国药典》2010 年版一部的规定,且薄膜衣片色泽均一、衣膜完整、光滑细腻。故最终确定的包衣工艺条件为包衣液质量浓度 $0.14 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$,包衣液喷量 5.05~5.15 $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$,进风温度 80 ℃,包衣机转速 6~8 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

2.3 质量分析

2.3.1 基本检测项目分析^[4-5] 按 2010 年版《中国药典》要求对制备的新清宁片进行质量检测,结果硬度 $3.71 \text{ kg}\cdot\text{cm}^{-1}$,崩解时限 35 min,片重 0.333 g,增重 4.3%,水分 5.3%,大黄素、大黄酚含量 2.3 mg,外观片色均匀、衣膜完整、光滑细腻。说明薄膜包衣片各项指标均符合质量标准。

2.3.2 稳定性分析 对新清宁片薄膜包衣片进行稳定性试验考察,包括高、低温试验(烘箱、冰箱)、耐磨试验(旋转振荡器)、耐湿试验(40 ℃,湿度 92%)。每次试验随机抽取 20 片考察,分别裸片放置。结果见表 4。

表 3 新清宁片薄膜包衣工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	合格率/%	评分/分	崩解时限/min	评分/分	综合分数
1	1	1	1	1	80	2	35	9	12
2	1	2	2	2	97	8	40	8	20
3	1	3	3	3	88	4	45	7	13
4	2	1	2	3	95	8	35	9	21
5	2	2	3	1	99	10	40	8	23
6	2	3	1	2	90	6	45	7	16
7	3	1	3	2	89	4	40	8	14
8	3	2	1	3	90	6	45	7	16
9	3	3	2	1	82	2	40	8	11
K_1	88.33	88.00	86.67	87.00					
K_2	94.67	95.33	91.33	92.00					
K_3	87.00	86.67	92.00	91.00					
R	7.67	8.67	5.33	5.00					

表 4 新清宁片薄膜包衣片稳定性试验

高低温试验			耐磨试验			耐湿试验吸湿率/%		
-10℃, 13 h	105℃, 2 h	15/min	45/min	60/min	24/h	48/h	72/h	
亚光、色泽均匀	亚光、色泽稍暗、未膨胀、未起皮	无变化	光泽稍暗	光泽稍暗	0.11	0.45	0.90	

由表 4 结果可知,新清宁片的薄膜衣致密度和韧性强,抗高低温、耐磨、防潮耐湿性能好,不易受贮存温度的影响,药物稳定性均优。因此,采用薄膜包衣制新清宁片的质量稳定。

3 讨论

新清宁片是全药粉片,是酒制熟大黄饮片经粉碎,湿法制粒后压片。由于颗粒可压性差,素片的硬度、脆碎度、耐磨性、表面初始孔隙率、粗糙度等机械性能很难满足薄膜包衣的要求。如果素片无足够的硬度和良好的脆碎度,在薄膜包衣中药粉因受热膨胀容易产生脱落,且随药粉的脱落,衣膜相互黏连,导致包衣失败。片芯是影响薄膜包衣的关键因素^[6],在薄膜包衣试验前,对制粒、压片等工序的技术指标做了调整,提高颗粒的均匀度和细度,在压片前加入适量高浓度乙醇和 0.3% 硬质酸镁,分别作为湿润剂^[7]和润滑剂^[8],模具由深弧改为浅弧,通过看、听、测、秤、调 5 个相关操作,压片后硬度和光洁度增加明显,可保证薄膜包衣对片芯的要求。

在新清宁片的薄膜包衣试验过程中,根据所查阅的有关文献^[9-10],包衣初次操作时,在药片不黏连的前提下,采用较低的包衣机转速,在不超过工艺参数的上限情况下,采用较大的包衣液喷量,以便在较短时间内,在药片表面形成一层薄膜,以保护片芯。形成薄膜后,药片耐磨性提高,可提高包衣机转速,包衣液喷量会有所下降,以保证薄膜衣色泽的均匀性。近年来,随着各种新型高分子聚合物出现和标

准化、数控化的包衣设备相继问世,薄膜包衣技术已迅速的提高和发展,其应用前景非常广阔。本实验通过制粒工艺的改进,提高片芯的硬度和表面光滑度,通过正交试验优选包衣工艺条件,薄膜包衣效果理想、质量稳定,为新清宁片的薄膜包衣工业化生产提供试验数据和文献指导,对其他主要成分为药材全粉片的薄膜包衣生产具有一定的借鉴意义。

[参考文献]

- [1] 王宪英,李焕博. 薄膜包衣技术概述[J]. 中国药业, 1999, 8(9): 63.
- [2] 邱涤非. 推广薄膜包衣技术是与国际接轨的方向[J]. 中国药业, 2000, 9(12): 15.
- [3] 方开泰,马长兴. 正交与均匀设计[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 35.
- [4] 中国药典. 一部[S]. 2010: 1200.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 2010: 附录 7.
- [6] 黄坚彤,陈玲. 影响薄膜包衣的工艺因素[J]. 广东药学, 2001, 11(1): 25.
- [7] 高强,黄雪梅. 中药片剂中常见问题的解决[J]. 今日药学, 2008, 18(4): 93.
- [8] 高宏华,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): 41.
- [9] 郝素梅,石丽荣,杨抒宁. 中药全浸膏片薄膜包衣方法研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 19.
- [10] 刘振华,李忠思,董晓强. 复方石韦片的薄膜包衣工艺研究[J]. 中草药, 2010, 41(5): 727

[责任编辑 仝燕]