

骨通薄膜衣片的制备工艺

高华宏^{1,2}, 付建武^{1,2}, 曾文雪^{1,2,3*}

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广东省中医研究所, 广州 510095;
3. 江西中医学院, 南昌 330006)

[摘要] 目的: 研究骨通薄膜衣片的处方组成和制备工艺。方法: 以颗粒性状、制粒难度、休止角、片面光洁度、硬度、崩解时限为指标, 单因素法优选片剂处方。结果: 按照浸膏粉-淀粉-乳糖-微粉硅胶(1:0.5:0.4:0.1)的比例混合, 85%乙醇制粒, 压片、包薄膜衣。结论: 骨通薄膜衣片处方合理, 工艺简便易行, 可达到生产要求。

[关键词] 骨通片; 薄膜包衣; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0041-03

Study on Preparation Technology of Gutong Film Coating Tablets

GAO Hua-hong^{1,2}, FU Jian-wu^{1,2}, ZENG Wen-xue^{1,2,3*}

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;
2. Guangdong Province Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China;
3. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To study formulation and preparation of Gutong film coating tablets. **Method:** The single-factor method was taken to optimize the pharmaceutical formulations, the content was selected by granule properties, granulating difficulty, angle of repose, degree of surface smoothness, hardness and disintegration. **Result:** The optimum process was as follows: the weight proportion of dry extraction to starch, lactose and silica powder was 1:0.5:0.4:0.1; the wetting agent was 85% alcohol; through wet-granulating, tableting and film coating, the Gutong tablets were prepared successfully. **Conclusion:** The formulation of Gutong film coating tablets is reasonable and the process technical is simple and feasible, which conforms to the general requirements of production.

[Key words] Gutong tablets; film coating; process technical

骨通薄膜衣片来源于临床经验方, 原药为汤剂, 由黄芪、川芎、丹参、三七、赤芍等药物组成, 具有益气升阳、活血化瘀之功效, 对正气不足, 气血瘀滞, 风寒湿邪侵袭引起的风湿性关节炎, 坐骨神经痛, 腰椎间盘突出症等疾病有确切疗效。但是, 汤剂口感差,

易变质, 服用量大, 贮存、携带极为不便。为提高制剂稳定性, 提高患者用药的依从性, 便于现代化大生产, 在前期研究的基础上, 拟将本临床汤剂开发成固体制剂, 制成薄膜衣片。

片剂薄膜包衣技术于 20 世纪 50 年代诞生于美国, 经过近 60 年的发展, 高分子材料的应用, 生产设备、工艺不断完善, 使薄膜包衣技术日益成熟, 尤以日本的薄膜包衣技术发展得最快, 已有 80% 片剂改为薄膜包衣。薄膜包衣技术正式应用于我国中成药片剂生产中, 也仅只是在 20 世纪 90 年代末期^[1]。但是近年来, 由于薄膜包衣技术包制的片剂质量小, 崩解快, 生产周期短, 防潮、抗湿性强等显著优势, 使

[收稿日期] 20101216(005)

[第一作者] 高华宏, 工程师, 博士生, 从事中药新制剂、新剂型研究, Tel: 02083501292, E-mail: gaohuahong@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 曾文雪, 在读博士, 从事中药新制剂、新剂型研究, Tel: 020-83501292, E-mail: zwxsnow@163.com

得它在中药片剂中大量应用,并且已被越来越多的制药企业和患者所接受,大有取代传统的糖衣片的势头^[2]。骨通薄膜衣片是在中医药理论指导下,对片剂处方组成、成型工艺和薄膜包衣工艺进行研究,现报道如下。

1 仪器与试药

YK 摇摆制粒机(成都吉仁达机电工程设备有限公司),FJ-200 高速分散均质机(上海华岩仪器设备有限公司),ZP-19 旋转式压片机(长沙市雨花区中诚制药机械厂),BY300 型荸荠式包衣机(泰州市天泰制药机械厂),78X-3C 型片剂多用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司),欧伦-GB 强隔离胃溶衣料(温州小伦包衣技术有限公司),淀粉(浙江菱湖食品化工厂),乳糖(新西兰乳糖有限公司),微粉硅胶(安徽山河药用辅料有限公司),硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司),骨通干浸膏粉(实验室自制)、95% 乙醇为医用级。

2 方法与结果

2.1 片剂剂量的确定 根据原处方临床服用量及初步药效学试验结果,确定每天需服用的干浸膏粉为 3.0 g,经过片剂成型工艺的预实验,考虑到中药浸膏片常用服用剂量,骨通薄膜衣片制备时需加入 1 倍的辅料量,故确定片重为 0.5 g/片,每天服用 3 次,每次 4 片为宜。

2.2 赋形剂的种类选择 淀粉、糊精和乳糖是片剂中的常用辅料,价廉易得,并且这些辅料还可配合使用,常能使片剂外观光洁,崩解度和硬度符合要求。淀粉是常用的稀释剂和崩解剂,因此,选择淀粉为本制剂的主要辅料,见表 1。

表 1 赋形剂种类、用量筛选表

处方	淀粉	糊精	乳糖	微粉硅胶
1	100	-	-	-
2	-	100	-	-
3	-	-	100	-
4	50	50	-	-
5	50	-	50	-
6	50	-	45	5
7	50	-	40	10
8	50	-	35	15

注:各处方中干膏粉加入量均 100 g。“-”表示空白。

取干浸膏粉适量,按 1:1 加入辅料混合均匀,以 95% 乙醇湿法制粒,烘干,整粒,加入 0.5% 硬脂酸

表 2 处方考察结果

处方	硬度 /kg·mm ⁻²	崩解时间 /min	可压性	制粒难度	干颗粒 性状
1	4.6	7	很差	一般	较硬
2	12.2	19	很好	很难	坚硬
3	13.6	16	很好	较难	坚硬
4	7.2	12	一般	较难	较硬
5	9.8	12	一般	一般	较硬
6	12.5	12	较好	一般	较硬
7	16.8	10	较好	容易	较松散
8	17.5	10	较好	容易	较松散

注:崩解时限按《中国药典》(一部)2010 年版,崩解时限检查法(附录 XII A)项下操作^[3]。

镁混匀,压片。按照 2010 年版《中国药典》一部附录方法测定片剂硬度和崩解度,取平均值($n = 3$),并结合可压性、制粒难易程度和干颗粒性状为指标综合评价,用单因素轮换法逐步优选片剂处方组成,结果见表 2。

根据试验结果可知,单以淀粉为辅料,所得干颗粒可压性差,片剂硬度较低,不利于薄膜包衣工艺;而以糊精、乳糖为辅料则吸湿性太强难以制粒,所得干颗粒硬度较大,压出的片剂色泽很深。当将上述辅料配合使用,淀粉比例降低 50% 时,片剂可压性和制粒难度得以大大降低,其中以淀粉-乳糖(1:1)时,所得片剂硬度和崩解度较好,但是湿法制粒仍然有一定难度,片剂可压性一般,因此尚需加入适量微粉硅胶,以降低颗粒引湿性和硬度,并改善可压性,进一步完善处方。结果,处方 7 和处方 8 制粒容易,干颗粒性状好,所得片剂可压性、硬度和崩解度十分优良,适合于薄膜包衣工艺。考虑到微粉硅胶价格较贵,处方 7 和处方 8 所得片剂质量相似,故选择处方 7 为骨通薄膜衣片的优化处方,即干膏粉-淀粉-乳糖-微粉硅胶(1:0.5:0.4:0.1)。

2.3 润湿剂的选择 由于本制剂辅料用量不大,干浸膏粉吸湿性很强,因此药料混合均匀后需用高浓度的乙醇制粒。取适量干浸膏粉,按干膏粉-淀粉-乳糖-微粉硅胶(1:0.5:0.4:0.1)的比例加入辅料,混匀,用不同浓度乙醇制软材,通过 18 目筛制粒,结果见表 3。

由上述结果可知,以 85% ~ 95% 的乙醇制粒较为合适,但是考虑到乙醇体积分数越高,需要的量就越大,也越易挥发,对生产人员健康不利影响增大,

表3 润湿剂筛选考察

乙醇体积分数 /%	制粒情况
75	软材容易粘结,不易分散,难于制粒
80	软材部分粘结成团,不易分散,制粒较难
85	软材粘性适宜,分散较好,容易制粒
90	软材粘性适宜,分散较好,容易制粒
95	软材粘性较低,分散良好,容易制粒

同时生产安全性隐患增高,故选择 85% 乙醇为润湿剂较为合适。

2.4 润滑剂的选择 片剂制备过程中,硬脂酸镁和微粉硅胶为常用的润滑剂,其常用量分别为 0.3% ~ 1.0%, 0.5% ~ 1.0%^[4]。为考察合适的润滑剂种类、用量,取适量按照上述工艺制备的合格干颗粒,分别加入不同种类和用量的润滑剂,混和均匀,以固定漏斗法测量休止角,并在相同压力下压片,比较片剂光洁度,结果见表 4。

表4 润滑剂种类和用量考察(n=3)

润滑剂	用量/%	休止角/°	光洁度
微粉硅胶	0.5	38.6	较光洁
	1.0	36.3	较光洁
硬脂酸镁	0.5	35.9	光洁
	1.0	33.5	很光洁

注:润滑剂用量按干颗粒质量比计算。

结果表明,以用量为 0.5% 或 1.0% 的硬脂酸镁作润滑剂,颗粒流动性较好,但是考虑到薄膜包衣工艺对片面光洁度要求较高,所以选用 1.0% 硬脂酸镁为本制剂的润滑剂较为合适。

2.5 薄膜衣片的制备 按 2.2 中处方 7 的配比,称取干浸膏粉 1000 g、淀粉 500 g、乳糖 400 g、微粉硅胶 100 g,充分混匀,以 85% 乙醇为润湿剂制成软材,压过 18 目筛,60 ℃ 左右干燥约 6 h,使含水量达 3% ~ 5%,18 目筛整粒,加入硬脂酸镁 20 g,混匀,用 ZP-19 旋转式压片机压片,素片备用。

取强隔离胃溶型衣料欧伦-GB 100 g,加入 70% 乙醇 1 000 mL,用搅拌桨充分搅拌后,再以 FJ-200 高速分散均质机处理约 0.5 h,得分散均匀、稳定的衣料混悬液,备用。

将片芯置于小型包衣锅中,开启包衣机调整转速约 15 r·min⁻¹,边转动边通热风将片芯预热

5 min,使片芯温度升至 45 ℃ 左右,开启空压机,用喷枪以较小的速度喷入欧伦-GB 强隔离胃溶包衣液,待片剂表面附上一层较为完整的衣料之后,则加大喷液速度及包衣锅转速,片剂温度控制在 45 ℃ 左右,避免温度波动较大,待到片重增加至 4% ~ 5% 时,停止喷液,包衣锅降低转速,以 45 ℃ 左右热风吹约 20 min 后,换吹冷风至片剂温度降至常温,起锅包装,即得。

2.6 质量检查 取上述薄膜包衣片,按《中国药典》2010 年版(一部)的片剂剂通则对片剂的检查方法,结果外观色泽均匀、光洁,衣膜完整,质量差异 3.1%,含水量 4.8%,硬度 17.3 kg·mm⁻²,崩解时限 21 min,符合药典规定。

3 小结与讨论

本试验表明,淀粉-乳糖-微粉硅胶(0.5:0.4:0.1)的混合辅料改善了颗粒的可压性,加入乳糖可增加颗粒的粘合性,而微粉硅胶既可显著增加片剂硬度,又可改善药物的吸湿性,减小湿法制粒难度。

本包衣液的配制未选用水为溶剂,全水包衣虽具有包衣液配制简单、节约成本、安全性高等优点,但是全水包衣技术对中药片芯质量要求较高,目前大多数中药片剂还不适合这种包衣方法^[4-5]。考虑到本片剂吸湿性较强,在包衣过程中易吸水而发生裂片,故选用 70% 乙醇包衣,衣料溶解性能良好,片芯不易吸湿,未出现裂片现象,所得片剂质量稳定。

骨通薄膜衣片包衣工艺是在 BY300 型荸荠式包衣机中进行的,包衣机还需配备空压机和喷枪;包衣过程中,为避免乙醇挥发后浓度过高引起安全事故,需开启通风装置,并使用防爆设施。

[参考文献]

- [1] 姚荣成,袁建平. 薄膜包衣技术在中药片剂生产中的应用[J]. 华西药学杂志, 2000, 15(6): 484.
- [2] 高娟. 浅谈影响中药片剂薄膜包衣效果的因素[J]. 科技创新导报, 2007(33): 83.
- [3] 中国药典. 一部[S]. 2010: 附录 71.
- [4] 侯世祥,徐莲英. 中药制剂工艺技术解析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 425, 159.
- [5] 李琴. 中药浸膏片全水型薄膜包衣关键因素的控制[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(4): 52.

[责任编辑 全燕]