

· 基层园地 ·

维 C 银翘片制备工艺研究探讨

于得才^{1*}, 李红英²

(1. 包头中药有限责任公司, 内蒙古 包头 104040; 2. 山东威高药业股份有限公司, 山东 威海 264209)

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2011)03-0240-03

维 C 银翘片为《中国药典》2010 年版一部^[1]新收载的品种, 是由山银花(原为金银花)、连翘、荆芥等 9 味中药材经提取得到提取物与对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、维生素 C、薄荷油等药物与适量的辅料经制粒、压片等工艺制备而成的中西药复方制剂, 能够疏风解表, 清热解毒, 临床上常用于用于外感风热所致的流行性感, 症见发热、头痛、咳嗽、口干、咽喉疼痛等。该品种原为卫生部《中药成方制剂》标准第十四册^[2]收载, 新标准较原标准大大提高, 故在制法上要求更为严格。因片剂中含有挥发油, 故在压片过程中易出现裂片现象, 片剂放置时挥发油也易挥散损失, 直接影响疗效^[3]; 同时维生素 C 由于具有连烯二醇结构, 容易发生氧化降解反应, 促使维 C 银翘片的色泽发生变化, 水和中药提取物中存在的重金属离子是维生素 C 的氧化变色的主要因素^[4]。笔者通过查阅大量文献并结合本公司实际情况, 就维 C 银翘片制备工艺进行了深入探讨, 期望对本品种的规模化生产能够提供一些有价值的参考。

1 维 C 银翘片制备工艺的国家标准

根据国家标准^[1], 制备维 C 银翘片的工艺有 3 种方法, 中药提取物干燥成干膏粉, 与适量的辅料制成颗粒, 加入上述挥发油及薄荷素油混匀; 对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏和维生素 C 与适量的辅料混匀, 制成颗粒, 与上述颗粒压制成 1 000 片(双层片), 包薄膜衣; 中药提取物稠膏加入适量的辅料, 干燥, 粉碎, 干浸膏粉与对乙酰氨基酚和马来酸氯苯那敏混匀, 制成颗粒, 加入上述挥发油及薄荷素油, 混匀, 与维生素 C 压制成 1 000 片(夹心片或多层片), 包糖衣或薄膜衣; 中药提取物干燥成干膏粉, 与对乙酰氨基酚和用辅料包膜制成的维生素 C 微粒混匀, 制成颗粒, 干燥, 加入马来酸氯苯那敏, 混匀, 加入上述挥发油及薄荷素油, 压制成 1 000 片, 包糖衣或薄膜衣。3 种工艺不尽相同, 工艺和相近, 都用中药提取物干膏粉, 对维生素 C 进行了预先制粒; 而工艺用中药提取物稠膏和适量的辅料共同干燥, 没有对维生

素 C 预先制粒; 但工艺对维生素 C 用包膜技术, 有效的抑止了其加速氧化降解, 生产出来的品种相对稳定。故此, 不同的工艺在大生产上相去甚远, 生产出来品种的稳定性的不尽相同。

2 不同工艺的维 C 银翘片试验摸索

卢华等^[5]做了如下研究, 通过采用羟丙甲纤维素为骨架载体, 制成维生素 C 微囊, 类似于缓释制剂, 然后制得维生素 C 微囊银翘片(样 1), 又采用双层片技术压成维生素 C 银翘双层片(样 2)。以上 2 种片剂与普通片(样 3, 类似于上述提到的工艺和制得的普通非双层片)作了稳定性加速试验研究, 结果表明, 样 3 加速试验 3 个月后(即相当于常温 2 年), 则其含量平均下降至 77.5%~80.0%, 下降幅度平均值 24.1%, 低于维生素 C 含量标准; 样 1 和样 2 维生素 C 含量平均下降至 94.7%~97.0%, 下降幅度平均分别为 9.7% 和 7.1%, 均在合格范围内。

高缘等^[6-7]研究发现市售维 C 银翘片() 的有效期一般不能达到 2 年, 这可能是由于其中中药成分含有的某些金属离子所致, 文献报道所用中药中检测出 Co, Cu, Cr, Mo, Ni, Pb, Sr, Zn 等金属离子, 这些金属元素对维生素 C 的氧化有显著的催化作用, 其强度为 Cu > Co > Zn > Fe。为了使该品种的有效期能达到 2 年或以上, 他们采取了双层压片工艺, 从颗粒水分的控制、辅料的选择等方面进行研究, 并对所制得的双层片() 进行了稳定性考察。试验者首先选择使用稳定剂——金属离子络合剂, 在双层片的两层中分别加入一定量的酒石酸, 与各种来源的金属离子形成配位化合物, 避免金属离子与维生素 C 作用; 中药部分的络合剂应先与浸膏粉混匀, 再与其他辅料混合, 使络合剂充分与中药成分中的金属离子发生络合, 使用乙醇溶液为黏合剂制软材; 西药部分用 5% 丙烯酸树脂的乙醇溶液为黏合剂制软材, 干燥后可在颗粒表面形成囊状包膜, 延缓维生素 C 的氧化, 同时使用适量焦亚硫酸钠作为抗氧化剂, 其他采用滑石粉为润滑剂, 以减少辅料中金属离子的催化氧化作用, 制粒以及整粒所用筛网应采用尼龙网, 避免使用金属器具。黏合剂所用乙醇最好经蒸馏除去金属离子, 以上制粒均采用湿法制粒, 干燥温度(50 ± 2)。再者, 试验者对水分进行了控制, 将含维生素 C 的颗粒中的水分控制在 1.5%~2.5%, 最后将 2 部分压制成双层

[收稿日期] 2010-08-06

[通讯作者] * 于得才, 男, 工程师, 研究方向: 质量技术、新药开发研究, Tel: 0472-4614391; E-mail: yudecai3000@163.com

片。稳定性加速试验结果表明,3批 的降解率在放置3个月均小于10%,因此 的有效期可暂定为2年。对所得到的试验数据利用SPSS软件^[10]进行配对F检验,结果表明 中维生素C的降解率在每个月都极显著低于I($P < 0.01$),而I的3个月降解百率都在40%以上,说明改进后的工艺明显改善了制剂的稳定性。

黄冰峰等^[8]针对维C银翘片在效期内维C含量不合格、片面吸潮变色等质量隐患,从制粒方法、挥发油包合条件、压片机更新、包衣辅料供应商筛选及包装材料筛选5个方面入手,对工艺进行有针对性的改进,结合车间现有生产设备、生产成本、工时效率制定出一套适合于大生产的工艺路线。

首先,通过对维C银翘片生产工艺过程查找原因,发现以下4个因素是导致维生素C含量在效期内迅速下降的原因,结果如表1所示。

表1 维C银翘片生产工艺过程问题原因分析

项目	工艺	原因分析
制粒方法	1次制粒	维生素C直接以中药粉混合制粒,增大了与金属离子和水分接触的机率,加快维生素C的降解速度。
挥发油处理	吸油剂吸附	挥发油通过吸油剂吸附后加入颗粒中进行总混,密闭8h,增加颗粒水分,加快维生素C降解,有时还会出现松片、裂片现象。
包衣类型	糖衣	糖衣生产过程需耗时10h左右,温度高,片芯易吸潮,维生素C有4%~10%的降解。
包装	铝塑袋 塑料瓶	防潮性能差,片芯易吸潮。加快维生素C降解。 塑料瓶的防潮效果好于铝塑袋。

接下来,试验者针对以上原因,提出了如下试验方案,并分别进行了试验摸索,结果如表2所示。

试验过程中,二次制粒即是以高分子材料10%浓度的PEG₄₀₀₀乙醇溶液作粘合剂,将维生素C进行包合造粒(24目筛),沸腾干燥,整粒(24目筛),再与其他药材所制颗粒混合。挥发油包合技术采用胶体磨,采用正交试验的方法,筛选最佳工艺为1mL挥发油加9g-环糊精,加70mL水用胶体磨研磨包合50min,研磨液平铺于烘盘内,于55℃以下干燥,粉碎过80目筛,即可。试验组同时还考察了铝箔袋和棕色玻璃瓶分装,结果发现二者均可保证产品质量。试验采用有强制加料装置的压片机,保证了颗粒的均匀,减少压片机压片震动造成的颗粒分层现象。

表2 维C银翘片生产工艺改进试验方案

项目	方案	具体内容
制粒方法	2次制粒	确定制粒工艺
挥发油处理	环糊精包合	确定包合条件
包衣类型	薄膜包衣	考察包衣辅料供应商
包装	铝箔包装	考察薄膜包衣后塑料瓶的防潮效果 是否能保持维生素C稳定
其他		现有的生产设备是否满足工艺要求。

陈志新等^[9]认为,该片剂放置一段时间后,片面会出现

泛色现象,采用薄膜包衣技术,关键因素是增强片芯硬度。薄膜包衣工艺要求片芯硬度在4kg以上,通过正交试验,所得最佳工艺为微晶纤维素糊精配比20%:3%,颗粒含水量控制在3.8%~4.5%,羧甲基纤维素钠喷浆质量浓度2%左右,片芯硬度符合要求。为防止长时间湿热条件下对维生素C有影响,采用喷雾制粒,条件为进风温度100℃,出风60℃,负压53.2kPa等。据文献报道,维生素C的结晶表面在贮存中有时出现微黄或黄色的斑点,其主要原因是产品中存在杂质糠醛。糠醛可能由制备中带来或由于干燥过程中水分局部积蓄固产品本身的酸性作用分解而成。糠醛性质不稳定,在空气中经氧化,聚合反应,生成水溶性的有色氧化产物或聚合物而使产品变色。

吴灿光^[4]、郭晓等^[10]利用微粉硅胶作为吸附剂吸附挥发油,可解决压片过程中的裂片问题。由于其比表面积大,吸附效果较颗粒或细粉吸附更为理想,试验表明,微粉硅胶与挥发油1:1的用量为宜。

李子鸿等^[11]为提高维C银翘片的稳定性,对维C银翘片中的原料维生素C粉进行微粒制备后包膜并对薄膜微粒制备的条件进行优选。加速试验结果表明,羟丙甲纤维素加入100g,软材溶媒量1500mL(1000g维生素C药粉量),干燥时间5h,温度45℃为最佳条件。压片前制粒采用65%的乙醇优于用5%的淀粉糖浆作湿润剂制备微粒。经过高温、高湿试验后证明,该方法可提高维C银翘片的稳定性,主药维生素C在保质期内氧化和降解反应大为减少,符合部颁标准要求。

3 提高薄膜衣型维C银翘片稳定性的文献综述

金保林等^[12]对提高薄膜衣型维C银翘片稳定性进行了总结性的探讨,研究认为,单一通过某个因素如辅料的改变、具体某一工艺参数的变化可以部分提高产品稳定性性能,但不能确保2年有效期内产品各项指标合格。他们尝试了对影响产品稳定性的各个因素进行分析,从中确立5个重点因素:工艺用水与生产设备因素;关键工艺参数的确定;制粒辅料的筛选;包衣材料运用;包装材料筛选。

3.1 工艺用水与生产设备因素 目前一般认为在铜、铁离子大量存在的情况下,维生素C可加快氧化反应过程。通过实验验证了在铜、铁离子大量存在情况下维C银翘片稳定性相对较差。企业可以采取以下措施减少铜、铁等金属离子对药物的影响 提取前药材应按工艺进行炮制,洗净泥沙。提取时可采用常水,有条件者尽可能采用去离子水,涉及工艺中所用的设备、容器应不产生污染,不与药品发生反应。

提取、浓缩、干燥设备接触药物部位均应为不锈钢材质。从制剂开始所用的工艺用水必须是纯化水或蒸馏水,接触药物的容器及筛网尽可能使用不锈钢材质。

3.2 关键工艺参数的确定 因为维生素C原料与中药浸膏粉的接触从制剂的混合制粒开始,温度、水分的控制是否得当、混合是否均匀是直接影响维生素C含量与其降解的过程,所以做好工艺参数的确定,保证生产重现性对生产工艺

至关重要。薄膜衣变色除可能由金属离子、空气中的氧导致维生素 C 氧化形成变色外,挥发油的存在引起的油性渗透也是其重要因素。挥发油的加入方式、加入量的控制、间隔时间、搅拌时间、温度等也是值得我们考虑的问题。前已述及的文献有很多参数值得借鉴。

3.3 辅料因素 在维 C 银翘片的生产中,常常对辅料的选择及相关要求重视不足。但辅料的选择可能影响片剂的质量,必须综合考虑。如金属离子螯合剂、抗氧化剂、成膜材料、润湿剂的使用等等。

3.4 包衣材料 由于包衣材料价格较贵,部分企业在仅增重 2% 的情况下结束包衣,包衣效果不理想。为得出既经济又有效的包衣用量,作者曾使用卡乐康包衣材料对同一批的维 C 银翘片样品进行包衣,分别取增重 2%,3%,4%,5% 的薄膜衣片进行试验,结果增重 4%~5% 的外观效果、稳定性均优于增重 2%~3% 的薄膜衣片,但增重 4%~5% 的薄膜衣片稳定性效果无明显差异,考虑成本因素,确定增重 4% 为最佳效果。从选择包衣材料类型来看,包衣材料一般不宜采用全水型,理由为:全水型材料干燥相对较慢,进风温度、片床温度都偏高,而维生素 C 降解速度随温度升高明显加快,并且在水分过高情况下,降解加剧,但出于安全性、经济性、环保要求等因素的考虑,目前许多企业采用全水型材料,我们认为只要通过工艺细节的调整,控制干燥时间、温度,不会对维 C 降解产生明显影响。

3.5 包装材料 在药品市场上最常见的是铝箔 PVC 复合泡罩板包装、铝塑复合膜袋装。维 C 银翘片由于含有维生素 C 及挥发油,对湿热敏感,而普通铝箔 PVC 复合泡罩板包装、铝塑复合膜袋装气密性较差。采用棕色玻璃瓶、PVC 复合泡罩板、铝塑复合膜袋、聚酯瓶、全铝复合膜等包装方式对同一批号进行包装试验,在稳定性考察中,结果差异很大。以普通铝箔 PVC 复合泡罩板包装为例,气密性较差已是其先天不足之处,在包装、运输过程中,板与板之间肯定会发生碰撞,只要铝箔发生一丝裂痕,处于该位置的药片肯定变色。一般情况下铝塑复合膜袋气密性优于铝箔 PVC 复合泡罩板,如果使用后者,可在板外套铝塑复合膜袋,密封,这样可有效解决问题。

4 技改方案

新的标准增加了山银花、牛蒡子苷、马来酸氯苯那敏含量测定,对工艺要求更加严格,根据上述文献综述结果,结合我公司实际情况,作者认为维 C 银翘片在生产过程中还有许多工艺需要改进,以进一步保证产品质量。

4.1 原药材前处理 原药材一定要净选,除去泥沙;同时选用合格药材,如甘草,重金属容易超标;工艺用水一定控制重金属离子含量;管道、设备一定要保持清洁;淡豆豉药材先灭菌,以保证微生物含量限度符合要求等。

4.2 辅料要求 辅料包括制粒所用辅料及包衣剂,维 C 银翘片制粒标准中并没有明确使用那种辅料,目前我公司使用的辅料有淀粉、糊精、蔗糖、乙醇,就稳定性而言,这些辅料是比较差的,通过参照文献,对微晶纤维素、羟丙甲纤维素、丙

烯酸树脂、酒石酸、微粉硅胶等的使用进行考察,但对抗氧剂的使用要谨慎,笔者认为这需要国家药监局的批准。由于增加了生产成本,这可能会限制不同辅料的选择。同时对不同包衣剂的做对比考察。

4.3 工艺要求 工艺中最关键的是制粒压片工艺,有如下几点需要解决 裂片:首选微粉硅胶作为吸附剂吸附,其次考虑 环糊精包合技术; 制粒:采用 2 次湿法制粒,对维生素 C 采取包膜制粒; 控制制粒烘干温度; 控制颗粒水分 2% 左右; 增加总混工序; 增加片芯硬度; 压片:如果条件允许,采用双层压片或夹心片技术,或添加强制加料压片设备; 包衣:增重 4% 左右; 包装:包材考察。

5 结论

维 C 银翘片因其疗效确切,价格低廉,在感冒药市场中属于领军品牌之一,生产者众多,品质各有不同。本品种原为部颁标准,《中国药典》2010 年版一部收载为药典标准,按照标准工艺,从中药中提取有效成分,与西药成分混合,很容易引起药品变质,故维 C 银翘片不稳定性问题主要存在于制备工艺方面,难点是改进后的工艺包括辅料的选用需要经过国家食品药品监督管理局的审批,周期较长,有些高端辅料的选用不但增加成本费用,同时也很难获批,再者,需要做大量的生产工艺验证,试验成本较高。总之,在高度竞争的医药市场,改进生产工艺,提高产品质量,势在必行。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2010:1139.
- [2] 部颁标准[S].1996:324.
- [3] 吴灿光.维 C 银翘片裂片原因及解决方法[J].现代食品与药品杂志,2006,16(2):39.
- [4] 张海燕,石猛,陈劲松.Vc 银翘片的抗变色措施[J].中药材,2000,3(7):420.
- [5] 卢华,尹海英.不同制作工艺的维生素 C 银翘片中维生素 C 含量比较[J].安徽医药,2002,6(2):57.
- [6] 高缘,张建军,屠锡德.复方维生素 c 银翘双层片的制备及其稳定性研究[J].中国医药工业杂志,2001,32(4):163.
- [7] 高缘,张建军,屠锡德.优选改进复方维 C 银翘片中 Vc 稳定性[J].中国药科大学学报,2000,31(6):417.
- [8] 黄冰峰,万延环,谷松琴,等.改进生产工艺提高维 C 银翘片产品质量[J].2005:1.
- [9] 陈志新,王兴权.提高维 C 银翘片芯硬度的方法[J].中成药,1999,21(11):608.
- [10] 郭晓,郭先珍.维 C 银翘片制备工艺的改进[J].中成药,2004,26(6):504.
- [11] 李子鸿,刘东文,蒋春飞,等.维 C 银翘片中原料 VC 薄膜微粒制备条件的优选及检测[J].中药材,2006,29(10):1100.
- [12] 金保林,徐丽.关于提高薄膜衣型维 C 银翘片稳定性的探讨[J].上海医药,2005,26(2):82.

[责任编辑 仝燕]