

调脂片成型工艺的研究

陈希,夏新华*,雷杨,龙玉堂

(湖南中医药大学药学院,长沙 410208)

[摘要] 目的:优选调脂片成型工艺。方法:以制粒和压片过程的工艺参数为评价指标,选择适宜的辅料及其用量。结果:最优成型工艺条件为:干膏粉、淀粉、乳糖的配比为 7:1.5:1.5,用 1.5% PVP 乙醇液作为黏合剂制湿粒(用量约为粉料总量 25%),加入 1% 的 CMS-Na 为崩解剂,0.7% 的硬脂酸镁和 0.5% 的微粉硅胶分别作为润滑剂与助流剂。结论:该成型工艺可用于调脂片的工业生产。

[关键词] 调脂片;成型工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0016-03

调脂片处方来源于临床经验方,由大黄、丹参、玄参、甘草等组方而成,具有化痰清热,活血通脉,调节血脂的功能,主要用于痰热血瘀之高脂血症。为制订合理的生产工艺,保证产品的质量,本文在提取工艺研究的基础上,进一步对该制剂的成型工艺进行了较为系统的研究。

片剂成型的关键在于适宜辅料及其用量的选择。不同的药物由于理化性质的差异,所需辅料的种类与用量亦随之变化。片剂辅料一般包括稀释剂、润湿剂和黏合剂、崩解剂及润滑剂等^[1-2]。结合辅料在片剂生产中的应用情况,本文选择淀粉、乳糖、微晶纤维素作为稀释剂,乙醇与 PVP 乙醇溶液作为润湿剂和黏合剂,淀粉, PVPP, CMS-Na 作为崩解剂,硬脂酸镁作为润滑剂,并分别进行考察。

1 材料

分析天平 (AR1140/C);压片机 THP 花蓝式压片机(上海天和制药机械有限公司);ZB-ID 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂);78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄药药检仪器厂);脆碎度测定仪 (FT-2000)。

干膏粉(自制);95%乙醇溶液、乳糖、微晶纤维素、淀粉,聚维酮 K30(PVP)、交联聚维酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、微粉硅胶等均为药用级。

[收稿日期] 20100227(001)

[第一作者] 陈希,硕士研究生,主要从事中药新制剂工艺与质量标准的研究, E-mail: 41367610chenxixi@sina.com

[通讯作者] *夏新华, Tel:0731-88458305, E-mail: xiaxinhua001@163.com

2 方法与结果

2.1 稀释剂的考察 根据表 1 设计的处方规定,取干膏粉 7 g 分别与淀粉、乳糖、微晶纤维素等混匀,用 3% 聚维酮 K30(PVP)乙醇溶液制软材,挤压过 16 目筛网,40~50℃干燥,20 目筛整粒,加入 CMS-Na 0.3 g、硬脂酸镁 0.1 g,混匀压片(0.5 g/片)。记录制粒、压片过程中所观察到的情况,并测定颗粒收率、粒度分布等。结果见表 2。

颗粒收率 =

$$\frac{\text{能通过 20 目筛但不能通过 80 目筛的颗粒质量}}{\text{干膏粉质量} + \text{辅料质量}} \times 100\%$$

$$\text{粒度分布} = \frac{20 \sim 40 \text{ 目颗粒质量}}{20 \sim 80 \text{ 目颗粒总质量}} \times 100\%$$

表 1 稀释剂考察的试验设计

稀释剂	处方					
	1	2	3	4	5	6
淀粉/g	/	/	/	3.0	1.5	1.5
乳糖/g	3	/	1.5	/	1.5	/
微晶纤维素/g	/	3	1.5	/	/	1.5

注:“/”表示未加入。

表 2 稀释剂的考察

处方	评价指标				
	颗粒收率 /%	粒度分布 /%	硬度 /kg·mm ⁻¹	崩解时间 /min	粘挡板 情况
1	90.6	58.2	7~7.5	15	不粘
2	85.8	43.5	7.5~8	21	不粘
3	88.5	44.9	11~11.5	20	不粘
4	83.7	43.9	5~5.5	16	不粘
5	90.2	58.3	6.5~7.0	17	不粘
6	86.2	51.7	6.5~7.0	19	粘

注:7 个处方制软材均不起团,易过筛,压片时不粘冲,片面光滑均匀。

由表 2 可知,处方 1、5 与其他处方相比,其多项指标均较为满意,但是乳糖的价格相对较高,从经济角度考虑,选用处方 5(用部分淀粉替代乳糖)有利于降低生产成本,故确定淀粉和乳糖作为本制剂的稀释剂(药粉与淀粉、乳糖的配比为 7:1.5:1.5)。但片粒度分布偏高,有待适当降低。

2.2 润湿剂与黏合剂的考察 在上述处方 5 的基础上,为适当降低粒度分布,避免粗粒偏多造成片重差异偏大,选择 95% 乙醇作为润湿剂与上述作为黏合剂的 3% PVP 乙醇溶液进行对比。

2.2.1 润湿剂与黏合剂的比较 取干膏粉 7 g,淀粉 1.5 g,乳糖 1.5 g,共 2 份,混合均匀,分别以 95% 乙醇溶液和 3% PVP 乙醇溶液制软材,同上进行制粒、压片。结果表明,95% 乙醇和 3% PVP 乙醇溶液制软材均不起团,易过筛,压片时不粘冲,片面光滑均匀。以 95% 乙醇作润湿剂制粒,与 3% PVP 乙醇溶液比较,粒度分布明显下降,但其颗粒收率与片剂硬度均不理想(表 3)。因此,95% 乙醇用于本制剂的制粒尚不适宜。

表 3 润湿剂与黏合剂考察

润湿剂与黏合剂的种类	颗粒收率 /%	粒度分布 /%	硬度 /kg·mm ⁻¹	崩解时间 /min
95% 乙醇	67.9	36.7	3.5~4.5	9
3% PVP	90.7	57.1	6.5~7.5	16

2.2.2 黏合剂浓度的考察 取干膏粉 7 g,淀粉 1.5 g,乳糖 1.5 g,共 3 份,混匀,分别以不同浓度 PVP 乙醇溶液制软材,以下操作同上。结果表明,3 个浓度的 PVP 乙醇溶液制软材均不起团,易过筛,压片时不粘冲。以 1.5% PVP 乙醇溶液制粒并压片,各项指标均较为理想最,其颗粒收率高,粒度分布、崩解时间、硬度适中,故确定 1.5% PVP 乙醇溶液作为本制剂的黏合剂(表 4)。

表 4 黏合剂浓度考察

PVP 乙醇溶液/%	颗粒收率/%	粒度分布/%
1.5	91.2	46.7
3	92.9	57.5
5	85.4	42.6

2.2.3 黏合剂用量的考察 取干膏粉 7 g,淀粉 1.5 g,乳糖 1.5 g,共 4 份,混匀,分别以 1.5% PVP 乙醇溶液制软材,其用量分别为 25%,28%,30%,33%,以下操作同上。结果颗粒收率分别为 92.9%,92.4%,94.5%,92.6%;粒度分布分别为 46.9%,

56.6%,54.7%,54.5%。采用 1.5% PVP 乙醇为黏合剂,其用量以混合粉料总量的 25% 为即可。

2.3 崩解剂的考察

2.3.1 崩解剂种类的考察 取干膏粉 7 g,淀粉 1.5 g,乳糖 1.5 g,共 3 份,混匀,以 1.5% PVP 乙醇为黏合剂制粒,分别加入 3% CMS-Na,3% 淀粉,3% PVPP 作为崩解剂,并加入 1% 硬脂酸镁,压片。结果崩解时限分别为 16,18,26 min,3% CMS-Na 较好。

2.3.2 崩解剂用量的考察 取干膏粉 7 g,淀粉 1.5 g,乳糖 1.5 g,共 3 份,混匀,以 1.5% PVP 乙醇为黏合剂制粒,分别加入 CMS-Na 作为崩解剂,用量分别为 1%,3%,5%,同时加入 1% 硬脂酸镁压片。结果崩解时间分别为 16,17,20 min,外加 1% 的 CMS-Na 即可。

2.4 润滑剂的考察

2.4.1 润滑剂用量的考察 取干膏粉、淀粉、乳糖适量,按比例混合均匀,按前述确定的工艺条件制粒,干燥,整粒,然后分别加入 0.3%,0.7%,1% 的硬脂酸镁作为润滑剂,混匀,测定其休止角,压片。结果休止角分别为 35.27,37.15,39.90 度,用量以干颗粒总量的 1% 为佳,但休止角偏大。

2.4.2 助流剂的考察 取干膏粉、淀粉、乳糖适量,按前述比例混合均匀,制粒,干燥,整粒,然后分别加入 0.3%,0.7%,1% 的硬脂酸镁,并各加入 0.5% 的微粉硅胶作为助流剂,混匀,压片。结果休止角分别为 29.7,30.5,31.2 度,表明,加入微粉硅胶后,休止角均有明显减小,表明流动性有较大程度改善。结合其他指标的分析,可确定加入干颗粒总量 0.7% 的硬脂酸镁和 0.5% 的微粉硅胶作为本制剂的润滑剂与助流剂。

3 小结与讨论

综合上述实验结果,可确定调脂片的成型工艺条件为:干膏粉与淀粉、乳糖按比例(7:1.5:1.5)混匀,用 1.5% PVP 乙醇液作为黏合剂制湿粒(用量约为粉料总量 25%),40~50℃干燥,20 目筛整粒,然后加入 1% 的 CMS-Na,0.7% 的硬脂酸镁和 0.5% 的微粉硅胶混匀,压片。按此工艺条件,中试生产 3 批片剂,其各项检查指标均符合《中国药典》有关规定^[3]。本制剂以适量乳糖、淀粉共同作为稀释剂,即有助于提高片剂的成型性、抗湿性,又可避免生产成本过高。以 CMS-Na 作为崩解剂,不但崩解效果好,而且对片剂外观无明显影响。而外加淀粉与

(下转第 20 页)

表 3 提取工艺方差分析结果

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	593.60	2	296.80	91.32	<0.05
B	144.03	2	72.02	22.16	<0.05
C	37.20	2	18.60	5.72	>0.05
D(误差)	6.50	2	3.25	1	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$; $F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

由表 3 可见,回流次数(A)和乙醇体积分数(B)对提取效果有显著性影响,而加醇量(C)无显著性影响,考虑到节约成本,确定加醇量为 6 倍。回流次数为 3 次,乙醇浓度 95%,回流时间 2 h。

按确定的最佳工艺,进行 3 次平行验证试验,分别测定大黄素、盐酸小檗碱和醇浸膏得率,结果见表 4。

表 4 提取工艺验证试验结果

No.	大黄素提取率 /%	盐酸小檗碱 /%	醇浸膏得率 /%
1	0.407	2.562	8.53
2	0.496	2.725	8.15
3	0.508	2.770	8.37
平均	0.470	2.686	8.35

由表 4 可见,优选出的最佳工艺参数合理可靠,大黄素、盐酸小檗碱和醇浸膏的提取率均较高,根据试验用药材含量计算,大黄素的提取转移率为: $0.470\% \div 0.66\% \times 100\% = 71.21\%$; 盐酸小檗碱的提取转移率为: $2.686\% \div 3.83\% \times 100\% = 70.13\%$ 。说明提取效率较高。

3 讨论

本文以大黄素、盐酸小檗碱和浸膏得率 3 项指

标作为优选最佳工艺参数的考察指标,并采用综合评分法^[4],根据各因素的重要性分别占不同的权重系数,方法科学合理,优选出的工艺条件合理可靠,为下一步中试或大生产打下了良好的实验基础。

药典中收录的黄连中的盐酸小檗碱含量测定方法为薄层扫描法,但是由于其操作属于开放系统,对其测定准确性的影响因素很多,为了保证测定结果的可靠准确,我们在参考文献基础上^[5],采用高效液相色谱法测定提取液中盐酸小檗碱的含量,方法学验证显示所建立的方法准确可靠。

药材中的有效成分的提取转移率高低是衡量工艺是否合理和可靠的重要指标之一,本试验优选出的最佳工艺参数,经 3 次平行试验验证,显示大黄素和盐酸小檗碱的提取转移率均在 70% 以上,说明此工艺的提取效率高,合理可靠。

[参考文献]

- [1] 杜小曦. 中药新药制备工艺研究的技术要求及问题分析[J]. 中国中药杂志,2001,26(12):802.
- [2] 林亚平. 中药制剂试验设计中需要注意的若干问题[J]. 中国中药杂志,2001,26(9):579.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:化学工业出版社,2005:145.
- [4] 谢秀琼. 中药新制剂开发与应用[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2000:778.
- [5] 孙文基,谢世昌. 天然药物成分定量分析[M]. 北京:中国医药科技出版社,2003:71.

[责任编辑 仝燕]

(上接第 17 页)

PVPP 作为崩解剂后,压制的片剂外观不均匀,出现白色斑点,表明其在颗粒表面吸附性欠佳,与颗粒不易混匀,故不适于本制剂。本制剂单用硬脂酸镁作为润滑剂时,其颗粒的休止角偏大,流动性差,可能对片重差异产生影响。为改善颗粒的流动性,故考虑加入适量的助流剂。微粉硅胶是一种常用的片剂助流剂,其用量一般为 0.15% ~ 3%。实验表明,本制剂加入颗粒量 0.5% 的微粉硅胶后,颗粒的休止角明显缩小,显示其流动性得到改善。

[参考文献]

- [1] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:1.
- [2] 侯世祥. 中药新制剂成型性研究思路与方法[J]. 中国中药杂志,2000,25(1):4.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:化学工业出版社,2005:附录 7.

[责任编辑 仝燕]