

谈中药口服固体制剂的制粒及评价

陈纪鹏*

(漳州片仔癀药业股份有限公司, 福建 漳州 363000)

[摘要] 中药口服固体制剂的制粒是生产中药片剂、胶囊剂和颗粒剂等制剂的一个重要工序, 针对采用湿法混合制粒机配置沸腾干燥机以及一步造粒机这些新设备后, 如何从配方研究和投料计算、三种剂型的质量要求、新设备的使用技术以及颗粒的评价这四个方面的均匀性及收得率都适用的合格颗粒。

[关键词] 中药; 固体制剂; 设备; 制粒; 评价

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2006)08-0059-03

制粒是生产中药片剂、胶囊剂和颗粒剂等制剂的一个重要工序, 由于中药原料的特殊性, 即有全生药粉、全浸膏粉, 也有半浸膏半生药粉, 中西药粉等等, 涉及的制粒方法也多种多样。莫江洪^[1]报道有沸腾喷雾干燥制粒法、高速切割式制粒法、传统的挤压式制粒法、干压式制粒法和滚动喷洒制粒法, 还有破碎制粒法(所用的设备有球磨机、颗粒粉碎机等)。徐莲英等^[2]主编《中药制药工艺技术解析》中有流化床制粒法、熔融法以及液相中晶析制粒法等, 当然还有各种各样的干燥方法。对于上述三种制剂的颗粒质量要求也不相同, 因而造成制粒的难度更大。潘英^[3]报道中药制粒工艺的发展经历手工式制粒方法、机械式制粒方法以及一步制粒方法三个过程。本篇重点探讨采用湿法混合制粒机配置沸腾干燥机以及一步造粒机这些新设备后, 如何针对中药口服固体制剂老产品制备符合三种剂型要求的颗粒以及对颗粒进行评价。

关于采用湿法混合制粒机制备颗粒剂, 黄虹等^[4-6]报道《快速搅拌制粒机制备中药冲剂的探讨》、《均匀设计和模式识别法优化快速搅拌制备冲剂的工艺》、《三种方法制备的结代停冲剂颗粒的形貌特征及其溶解速率》, 对快速搅拌制粒机(也叫湿法混合制粒机)如何生产合格的冲剂(或叫颗粒剂)已作了很好的研究和生产应用。崔福德^[7]则报道由微型万能高速粉碎机改制的微型高速搅拌制粒机优化颗粒剂的最佳配方。屠吉海^[8]报道用 KJL-50LB

高速搅拌制粒机制备无糖型颗粒剂。除了文献[4]中采用 KJZ-200 型制粒机外, 其它都应用小设备, 且都用烘箱干燥, 因而与本篇讨论的内容有一定的差异。

我们认为, 要制备符合三种剂型要求的颗粒, 要从以下 5 个方面着手。

1 配方研究和投料计算

本来对于已经投产的老产品, 配方和规格都是固定的, 但在选用新设备后, 经常需要对配方进行调整, 由于新的《药品管理法》第四十九条规定擅自添加辅料的按劣药处, 因此改变配方就只局限于数量的增减(除非重新申报); 关于投料计算, 冉懋雄^[9]及张燕平^[10]等都给出了不同的计算方法, 这里我们介绍一种比较简单的方法, 由于中药材的特殊性, 使得每批药材的提取率(这里特指浓缩液的重量, 经扣除水分后折算成干固量)不同, 目前通过 GMP 认证的企业都有药材的前处理车间以及产地、采收期固定(当然也有符合 GAP 标准)等的质量控制, 在工艺固定的前提下, 提取率的变动范围可以控制在 10% 以内, 因此对于确定生产批量的片剂、胶囊剂或者颗粒剂, 成品最终的重量是已知的, 扣除干固量及其它固定的原料粉或辅料, 则用于调整收得率(制粒工序的收得率一般可在 105%, 由于原辅料中的水分及损耗, 往往造成实际生产量变小, 故计算时可适应提高)的那种辅料用量就可确定。

2 三种剂型的质量要求

由于颗粒剂粒度要求: 不能通过一号筛和能通过五号筛的颗粒和粉末总和, 不得过 15%, 生产中经常用 12 目筛筛去粗粉, 用 60 目筛除掉细粉, 而片剂

[收稿日期] 2005-10-24

[通讯作者] 陈纪鹏, Tel: (0596) 2305447; E-mail: cjp@zpz.h.com

和胶囊剂虽然没有粒度检查,但重量差异和装量差异的检查使得对粒度的要求更高。黄维安^[11]报道,20~60 目的颗粒比例越大,颗粒的可压性越好;凌解春^[12]等报道,若 60 目细粉超过 30%,则颗粒活动性差,造成片重差异及硬度不足;对于胶囊剂,24~65 目的颗粒应在 60%~70%,80 目的细粉应在 15% 以内。顾王文^[13]等认为颗粒大小符合正态分布,则装量差异小。因此,生产符合不同剂型要求的合格颗粒的关键是控制粒度分布。

3 新设备的使用技术

肖环贤^[14]报道,湿法混合制粒较适用于液体量小的西药制粒,对于液体量大的中药浸膏制粒不太适用,我们选用的是 GHL-250 湿法混合制粒机和 GFG120 沸腾干燥机,通过对不同品种(浸膏与固体的比例最低为 1:1.5)的生产,摸索出一条可行的工艺参数。

3.1 根据物料的性质不同,严格控制搅拌与制粒的转速,使制得的颗粒色泽均匀,细粉少。

3.2 进入沸腾干燥机前应先选择合适目数的筛网整粒。

3.3 干燥时要注意控制好风温和风量,风温开始时缓慢升高,待表面水分蒸发后再迅速升温至物料可允许的温度;风量控制如果太大,粉体沸腾飞扬过猛,可造成大量粉尘积于滤袋上,细粉过多;反之,若风量太小,则无力促使粉体充分沸腾,不能制出均匀颗粒,且易结成团块,甚至出现粘筛及大面积结块现象。另解文书^[15]报道:循环式沸腾干燥装置用正压方式控制物料的沸腾状态,可克服黏性物料的堆积问题。

陈杰河^[16]报道喷雾干燥制粒机可直接用流膏投料。而对于一步造粒机,耿招等^[17]报道流化喷雾制粒是喷雾干燥制粒的主流,蔡武定^[18]报道可用于制备含浸膏的中药胶囊剂,聂晓玉等^[19]报道可用于制备含醇提液及醇沉液的中药颗粒剂,黄坤等^[20]报道可用于制备中药纯浸膏包衣微丸。叶志明等^[21]报道一步制粒机关键因素的控制包括浸膏、黏合剂、浸膏及辅料投料比等,贾呈印^[22]报道混合工程应用、选择好润湿及黏附剂是颗粒质量的关键,曾小兵^[23]报道不同工艺参数是影响颗粒合格率的关键,我们认为要掌握好以下 3 个方面的技术:

3.3.1 由于一步造粒机是把混合、制粒和干燥在一个设备中完成,因此其浸膏与固体的比例可以更高,

甚至可大于 3:1,当然在配方许可的条件下,关键是选用特殊材料做成空白丸模。

3.3.2 解决颗粒分层的关键是选用辅料的密度差异不能过大,一般不应超过 2 倍。

3.3.3 关于颗粒形成及含量均匀度问题。在一步制粒设备中流化物料的密度是随着制粒过程的进行而不断改变的,因此一步制粒设备中的喷嘴与流化物料的距离应适当,太近会结块成团;太远则会使得雾化的物料在未被润湿之前已成干的悬浮物而聚集于捕尘袋,造成制粒失败。另外,有效成分迁移现象贯穿于从混合开始到制粒以及干燥终结的全过程,因此进入流化床内应先用低温、低湿(在常规设备中可加入去湿装置)运行混合一定的时间,再相应提高进风温度和进风量,当然解决问题的关键还可选用合适的辅料,提高对可溶性成分亲和力,防止或减少迁移,以保证颗粒的含量均匀。

4 颗粒的评价

这里包括合格颗粒的收得率和颗粒性质的评价。我们认为,合格颗粒的收得率应在 95% 以上,这就不会出现徐春宁^[24]等报道的尾料问题;关于颗粒的性质,端木志宏^[25]等报道有颗粒脆性,郭圣荣^[26]报道有溶胀性,王秀良^[27]等报道有溶化性、吸湿性,莫新华^[28]报道有流动性、堆密度和释放度,王晋^[29]报道有摇实密度、可压性和成形性,因此可根据不同剂型选择合适的性质评价,对于片剂应关注可压性、颗粒脆性等,而对胶囊剂则侧重流动性、堆密度等,从而为最终的压片或分装创造条件;当然可溶性颗粒剂应评价溶化性、吸湿性等。

综上所述,采用新设备运用于生产中时,应充分掌握设备的性能,并根据剂型特点制备颗粒,就能制得合格的颗粒,并采用适当的方法进行评价,不断提高制粒的均匀性、强度及成球率,从而不断提高产品的收得率,这也是我们设计制造和生产的最终目标。

[参考文献]

- [1] 莫江洪. 中药片剂制粒工艺的选择[J]. 广州医药, 2001, 32(6): 59.
- [2] 徐莲英. 中药制药工艺技术解析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 127.
- [3] 潘英. 中药制粒工艺的发展状况[J]. 中医药学刊, 2004, 22(4): 765.
- [4] 黄虹. 快速搅拌制粒机制备中药冲剂的探讨[J]. 中成药, 1995, 17(4): 44.

- [5] 黄虹, 潘国玮. 均匀设计和模式识别法优化快速搅拌制备冲剂的工艺[J]. 中成药, 1995, 17(11): 1.
- [6] 黄虹, 华捷, 何国珍, 等. 三种方法制备的结代停冲剂颗粒的形貌特征及其溶解速率[J]. 中成药, 2000, 22(2): 120.
- [7] 崔福德, 刘光艳, 刘俐俐, 等. 喷雾干燥与速搅拌方法制备中药颗粒剂的初步研究[J]. 中成药, 2000, 22(8): 531.
- [8] 屠吉海, 朱锦华. 高速搅拌制粒机制备无糖型中药颗粒[J]. 中成药, 2001, 23(3): 230.
- [9] 冉懋雄, 崔伟民, 罗茂芝, 等. 流化喷雾干燥制粒法制备低糖型冲剂[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(5): 289.
- [10] 张燕平, 任振学, 林春水. 无糖型花针冲剂的制备[J]. 中药材, 1997, 20(11): 578.
- [11] 黄维安. 多指标综合研究中药半浸膏片乙醇制粒的生产工艺[J]. 中成药, 1995, 17(11): 3.
- [12] 凌解春, 梅全喜. 影响中草药片剂质量几个因素[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(2): 124.
- [13] 顾王文, 夏佩琼, 蒋贤武. 通脉化栓胶囊装量差异的影响因素考察[J]. 中成药, 2002, 24(2): 86.
- [14] 肖环贤. 喷雾干燥制粒机在中成药制粒中的应用[J]. 中药材, 2000, 23(2): 103.
- [15] 解文书, 戴兰生, 吕丽娟, 等. 循环式沸腾干燥装置的研制[J]. 工业炉, 1997, 19(4): 9.
- [16] 陈杰河. 中药固体制剂制粒工艺设计实验 GMP 的探讨[J]. 广东药学, 2003, 13(3): 19.
- [17] 耿招, 陶建生. 喷雾干燥技术及其在中药制药中的应用[J]. 中成药, 2004, 26(1): 66.
- [18] 蔡武定. 按 GMP 要求用流化制粒技术制备含浸膏的中药胶囊剂的研究[J]. 中药药研究与信息, 2004, 4(6): 21.
- [19] 聂晓玉, 赵燕芬, 尚斌. 中药醇提取液和醇沉液的一步制粒[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(9): 536.
- [20] 黄坤, 张陈炎, 袁彦洁, 等. 流化床制粒法制备中药纯浸膏包衣微丸的工艺研究[J]. 中国药业, 2005, 14(7): 53.
- [21] 叶志明, 孙维广, 何国熙. 中药一步制粒过程中关键因素的控制[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(5): 40.
- [22] 贾呈印. 一步制粒是中药现代制剂的摇篮和捷径[J]. 中国医药情报, 2004, 10(1): 16.
- [23] 曾小兵. 流化床制粒技术在板蓝根颗粒中的应用[J]. 临床医药杂志, 2005, 18(2): 43.
- [24] 徐春宁, 张仁芳. 中药颗粒剂尾料重新制粒问题的探讨[J]. 基层中药杂志, 1998, 12(3): 19.
- [25] 端木志宏, 林光伟, 周志刚, 等. 流化床喷雾制粒技术在中药生产中的应用[J]. 中成药, 1992, 12(9): 9.
- [26] 郭圣荣. 国产 PVPP 用作片剂崩解剂的初步评价[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(6): 385.
- [27] 王秀良, 向大雄, 赵绪元. 不同赋形剂及配方对中药喷雾干燥浸膏粉制粒的影响[J]. 中成药, 2000, 24(2): 90.
- [28] 莫新华, 陈洪涛. 中药硬胶囊剂内容物质量控制实验[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(3): 206.
- [29] 王晋, 张汝华, 杨建云, 等. 乙基纤维素粉体学性质的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(2): 102.