

## 冰片内加法对复方丹参薄膜包衣片素片的影响

尹红卫<sup>1,2</sup>, 邢琦<sup>2</sup>, 周亚杰<sup>3</sup>

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 上海卡乐康包衣技术有限公司, 上海 201108

3. 南京中科药业股份有限公司, 江苏 南京 211106

**摘要:** 目的 比较冰片的加入方式以寻找制备复方丹参薄膜包衣片的最佳工艺。方法 考察冰片外加法和内加法两种复方丹参薄膜包衣片片芯制备工艺对粉体的物理性质、片芯物理性质、片剂外观以及片剂中冰片的加速试验的影响。结果 两种方法制备的样品颗粒流动性、片芯物理性状无明显差异。冰片外加法制备的片芯加速试验后表面含有较多的孔洞, 不光滑, 冰片下降较快, 而采用冰片内加法制备的片芯无明显孔洞, 外观细腻, 冰片挥发较慢。结论 冰片内加法为制备复方丹参薄膜包衣片片芯的优化方法。

**关键词:** 复方丹参薄膜包衣片; 冰片; 内加法; 外加法

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)04-0367-03

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.009

## Effect of borneol internal additive on non-coated tablet of Compound Danshen Film Coated Tablets

YIN Hong-wei<sup>1,2</sup>, XING Qi<sup>2</sup>, ZHOU Ya-jie<sup>3</sup>

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Shanghai Colorcon Coating Technical Company, Shanghai 201108, China

3. Nanjing Zhongke Pharmaceutical Company, Nanjing 211106, China

**Abstract: Objective** To compare adding method of borneol, and to optimize the preparative method for Compound Danshen Film Coated Tablets. **Methods** The physical properties of powder, physical properties of core, appearance of tablets, and borneol changes in accelerated stability test were studied by internal additive and external additive of borneol into non-coated tablet of Compound Danshen Film Coated Tablets. **Results** The difference of flow of particles and physical properties of core by two methods was not statistically significant. Non-coated tablets prepared by external additive of borneol after accelerated stability test had lots of holes in it, the surface was not smooth, and there was severe loss of borneol. On the contrary, non-coated tablets prepared by internal additive were better than above results. **Conclusion** The adding method of internal additive of borneol was the optimized method for preparation of non-coated tablet of Compound Danshen Film Coated Tablets.

**Key words:** Compound Danshen Film Coated Tablets; borneol; internal additive; external additive

复方丹参片由丹参、三七和冰片组成, 是活血化瘀、理气止痛的中成药, 主要用于心绞痛(冠心病)、高血压、颈椎病以及胸中憋闷等, 对患有高血压、冠心病、高脂血症患者和肺动脉高压患者改善临床症状有显著效果。传统制备工艺采用丹参提取物、三七粉加辅料制粒后加入冰片压片制得<sup>[1-2]</sup>。由于冰片具有挥发性, 易升华, 片芯在生产和贮存过

程中会在产品表面产生大量细小孔洞, 从而影响产品质量<sup>[3-4]</sup>。本实验研究了外加法和内加法两种不同的冰片加入工艺, 同时比较该工艺对冰片挥发的抑制效果, 确定一种适合包衣的最优片芯制备工艺。

### 1 仪器与试药

HLSH2—6 快速湿法制粒机(中国航空工业总公司), Strea—1 流化床(GEA), Mini II 压片机

收稿日期: 2013-11-26

作者简介: 尹红卫(1976—), 男, 江苏金坛人, 技术经理, 中国药科大学本科毕业, 2005年加入上海卡乐康包衣技术有限公司至今, 服务中国区各大制药企业制剂生产和研发过程。Tel:18662241911 E-mail:dyin@colorcon.com

(Rimek 公司), 300 型包衣锅 (江苏泰州制药机械厂), MA50 型水分测定仪、CP124S 电子天平 (Sartorius 公司), 粉体流动性测定仪、PTB—411 片剂硬度测定仪、PTZ—E 崩解仪 (Pharma Test 公司), TAR10 片剂脆碎度测定仪 (Copley 公司), XYH—3A 显微镜 (上海永亨光学仪器公司)。Agilent 6890N 气相色谱仪, FID 检测器。

龙脑 (批号 120408, 质量分数 99.2%)、异龙脑 (批号 120703, 质量分数 99.5%)、水杨酸甲酯 (批号 130109, 质量分数 99.5%) 对照品均由中国食品药品检定研究院提供; 药用冰片 (吉安市青原区利康天然香料油有限公司, 批号 CP2010, 含龙脑 55%); 丹参提取物 (西安鸿生生物技术有限公司, 含丹酚酸 B 5.0%~20.0%, 丹参酮 II<sub>A</sub> 0.2%~1.0%); 三七粉 (华佗国药股份有限公司提供); 聚乙烯吡咯烷酮 K30 (BASF 公司); 二氧化硅、硬脂酸镁 (湖州展望药业有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 片芯的制备

**2.1.1 冰片内加法制备** 取处方量聚乙烯吡咯烷酮 K30 共 3.15 g, 冰片 9.8 g 溶于 95%乙醇溶液中, 配制成 5%的溶液。取处方量冰片加入配制好的溶液中, 搅拌至溶解, 所得溶液备用。将处方量丹参浸膏粉 149.1 g、三七粉 175.35 g、二氧化硅 10.85 g 放入高剪切湿法制粒机中, 开机搅拌至混合均匀,

将以上制备的辅料溶液倾入制粒机中, 搅拌 30 s, 出料, 所得物料置流化床中流化干燥。颗粒按比例加入硬脂酸镁 1.75 g, 混合均匀, 压片。收率为 97.9%。

**2.1.2 冰片外加法制备** 取处方量聚乙烯吡咯烷酮 K30, 溶于 95%乙醇溶液中, 配制成 5%的溶液, 备用。将处方量丹参浸膏粉 149.1 g、三七粉 175.35 g、二氧化硅 10.85 g 放入高剪切湿法制粒机中, 开机搅拌至混合均匀, 将以上制备的辅料溶液倾入制粒机中, 搅拌 30 s, 出料, 所得物料置流化床中流化干燥。上述颗粒按比例加入过 80 目筛的冰片 9.8 g、硬脂酸镁 1.75 g, 混合均匀, 压片。收率为 98.7%。

### 2.2 粉体的物理性质检测

使用快速水分测定仪, 设定加热温度为 105 °C, 记录测定结果。内加冰片法制备的颗粒含水量按照含水量=颗粒检测极限-冰片质量分数计算。取粉体装满测定仪 100 mL 容器, 开启搅拌测定流动性, 搅拌自动停止后读取流动时间 (计算流速) 和休止角。结果显示, 采用冰片内加法和外加法制备的颗粒流动性无明显差异, 均符合压片要求。冰片外加法颗粒的含水量 5.5%, 颗粒休止角 31.4°, 冰片内加法颗粒的含水量 4.1%, 颗粒休止角 31.4°。

### 2.3 片芯物理性质测定

根据《中国药典》2010 年版要求, 分别检测片芯的片质量、硬度、脆碎和崩解时间, 结果两种工艺制得的片芯物理性状无显著差异, 见表 1。

表 1 片芯物理性质测定结果

Fig. 1 Core tablet physical parameter testing result

方式	平均片质量/ mg (n=50)	脆碎度/%	硬度/N (n=10)	崩解时间/ min (n=6)	出片力/N	压片力/kN	压片机转速/ (r·min <sup>-1</sup> )
外加	350.8	0.23	103.5	12	50	15	30
内加	350.2	0.13	114	12	55	15	30

### 2.4 片剂外观考察

将采用不同冰片加入方式工艺制备的素片进行常温和加速试验, 考察外观和冰片的变化。使用显微镜分别观察片芯 0 d、裸片放置 10 d (温度 40 °C、湿度 75%下) 后的外观。结果显示, 冰片外加法制备的片芯加速 10 d 后表面含有较多的孔洞, 不光滑。而采用冰片内加法制备的片芯加速 10 d 后外观细腻, 无明显孔洞, 更加适合薄膜包衣。

### 2.5 片剂中冰片的加速试验考察

**2.5.1 色谱条件** 弹性石英毛细管柱 DB-WAX (30

m×0.32 mm, 0.25 μm); FID 检测器; 进样口温度 200 °C, 检测器温度 200 °C; 载气氮气流量为 3.0 mL/min, 空气流量 400 mL/min, 氢气流量 30 mL/min; 分流比为 40:1, 进样量为 1 μL。

**2.5.2 内标溶液的制备** 精密称取水杨酸甲酯适量, 加入到醋酸乙酯中制备成 5.001 2 mg/mL 的溶液, 即得。

**2.5.3 对照品溶液的制备** 精密称取龙脑和异龙脑对照品各 10 mg, 加入 20 mL 量瓶中, 加乙酸乙酯稀释至刻度。精密量取 5 mL 置 10 mL 量瓶中, 加

入内标溶液 1 mL, 加醋酸乙酯稀释至刻度, 即得。

**2.5.4 供试品溶液的制备** 取复方丹参片 20 片, 研细, 精密称取 0.3 g 粉末, 置 10 mL 量瓶中, 加入乙酸乙酯 8 mL, 超声溶解, 放冷。精密加入 1 mL 内标溶液, 加醋酸乙酯至刻度, 摇匀, 滤过, 即得。

**2.5.5 标准曲线的制备** 精密量取对照品溶液 0.5、1、2、3、4、8、12.5 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加醋酸乙酯至刻度, 按以上色谱条件进行测定。以质量浓度为纵坐标, 异龙脑和龙脑的总峰面积之和与内

标水杨酸甲酯的峰面积之比为横坐标, 绘制标准曲线, 得回归方程  $Y=17.2 X-0.087 3$ ,  $r=0.999 8$ 。结果表明冰片 (以异龙脑和龙脑合计) 在 6.7~121.0 ng/mL 有良好的线性关系。

**2.5.6 专属性试验** 按处方比例称取除冰片外其他原辅料, 按照复方丹参片制法制成阴性对照, 按照供试品溶液的制备项下方法制备。取对照品、供试品和阴性对照溶液进样测定, 结果阴性对照无干扰, 见图 1。

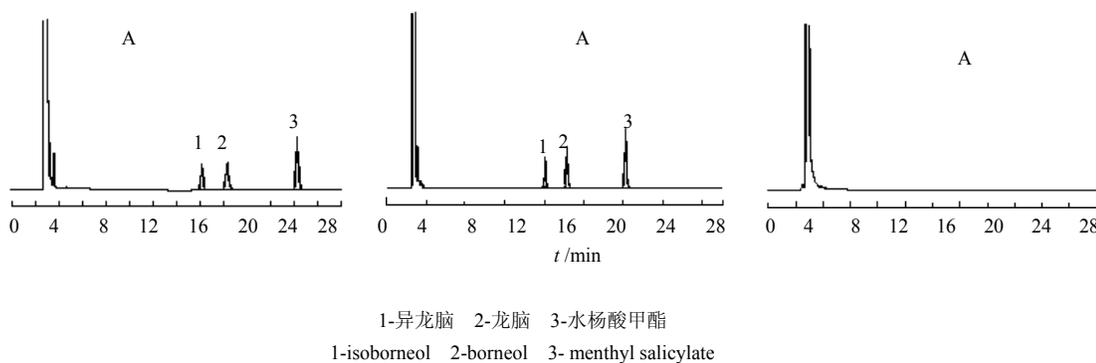


图 1 对照品 (A)、供试品 (B) 和阴性对照 (C) 的 GC 图谱  
Fig. 1 GC chromatogram of reference substance (A), sample (B), and negative sample (C)

**2.5.7 加速试验结果** 精密量取对照品溶液和供试品溶液各 1  $\mu$ L, 按以上色谱条件进行测定, 每份样品测定 5 次, 取平均值, 趋势见图 2。

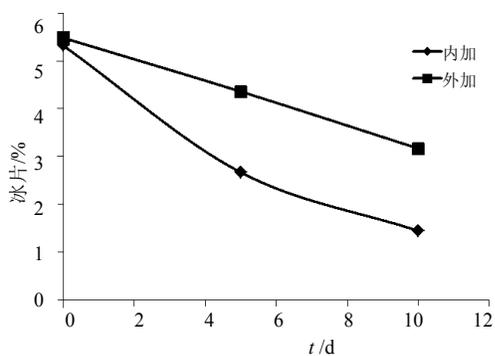


图 2 冰片的加速试验结果  
Fig. 2 Accelerated stability test results of borneol

### 3 讨论

在相同的压片和包衣条件下, 两种冰片加入工艺制备的片芯特性 0 d 均符合质量标准要求, 其中

冰片溶于黏合剂内加法制备的片芯质量差异更小, 硬度更高, 脆碎度更小, 片芯表面更平整。加速 10 d 结果显示, 冰片外加法制备的片芯表面明显出现较大的空洞。冰片测定显示, 外加工艺制备的片芯冰片的量下降更快, 而内加工工艺制备的片芯冰片挥发较慢。这可能与内加工工艺使得冰片包含在颗粒内部有关。因此, 冰片内加工工艺应为制备复方丹参薄膜包衣片片芯的优选工艺。

### 参考文献

- [1] 郭琪, 慕磊, 杨莹, 等. 217 批次的复方丹参片质量分析 [J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(11): 30-32.
- [2] 韩丽妹, 付艳, 张丽红, 等. 新型药用辅料对复方丹参片药剂学性质及溶出性能的影响 [J]. 复旦学报: 医学版, 2011, 38(3): 233-236.
- [3] 邓乔华. 白云山复方丹参片的产品特点 [J]. 世界中医药, 2010, 5(3): 227-228.
- [4] 刘利清, 胡佳文. 复方丹参片薄膜包衣工艺研究 [J]. 中国药业, 2010, 19(5): 37.