

3.2 样品 pH 值选择:比较样品用 pH 5.8 磷酸缓冲液(用水 1:3 稀释后)、0.1 mol/L 盐酸、0.1 mol/L 氢氧化钠按 1:1 体积稀释后氧化苦参碱的峰形情况,发现用适量 0.1 mol/L 盐酸稀释样品使样品体系保持酸性,可减少峰拖尾。

3.3 内标物质的选择:为了选择合适的内标物质,将一系列生物碱分别与氧化苦参碱同时测定,发现苯异丙胺硫酸盐是最合适的内标物。氢溴酸东莨菪碱、盐酸樟柳碱、盐酸山梗菜碱、苯丙胺、硫酸阿托品这几种物质,在所确定的分离条件下与氧化苦参碱不能分离。

3.4 HPCE 测定样品时,虽然用外标法进行定量时,由于受外界条件影响稳定性比 HPLC 差些,这限制了其在定量测定领域的应用;但是采用内标法,

可以克服其不足,而其水溶性流动相、高分辨率、快速分离等优点就非常突出。本实验通过测定复方制剂中氧化苦参碱,考察了方法的可靠性,证明用 HPCE 通过内标法测定氧化苦参碱的方法可行。

参考文献:

[1] 周玲玲,方泰惠,杨舜民,等. 复方苦参胶囊对二硝基氯苯所致豚鼠溃疡性结肠炎的保护作用[J]. 南京中医药大学学报, 2004, 20(2):107-109.
 [2] 范恒,庄熊,段雪云. 复方苦参结肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎临床观察及其对结肠黏膜 I B- 表达的影响[J]. 中西医结合研究, 2009, 1(3):141.
 [3] 仝战旗,吴整军,赵美玲,等. 复方苦参结肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(9):67-68
 [4] 陈霞,刘芬,吕文伟,等. 氧化苦参碱的镇痛作用及其机制研究[J]. 中草药, 2006, 37(2):255-257.
 [5] 孙宏丽,商蕾,初文峰,等. 氧化苦参碱心肌保护作用及其作用靶点的研究[J]. 中草药, 2007, 38(1):69-72.

复方石韦片的薄膜包衣工艺研究

刘振华¹,李忠思²,董晓强³

(1. 承德医学院附属医院 药剂科,河北 承德 067000; 2. 承德医学院中药研究所 河北省中药研究与开发重点实验室,河北 承德 067000; 3. 承德颈复康药业集团有限公司,河北 承德 067000)

摘要:目的 确定复方石韦片的薄膜包衣工艺。方法 采用正交试验设计、综合评分的方法优化复方石韦片薄膜包衣的工艺参数。结果 薄膜包衣最佳工艺参数是:包衣液质量浓度 0.14 g/mL,包衣液喷量 16~20 g/min,进筒风温 75。结论 验证试验和放大试验表明,此工艺可用于复方石韦片薄膜包衣的生产。

关键词:复方石韦片;薄膜包衣;正交试验

中图分类号:R284.2 文献标识码:B 文章编号:0253-2670(2010)05-0727-03

复方石韦片是承德颈复康药业集团有限公司根据《证治汇补》中的石韦散开发研制的片剂,为国家中药保护品种,具有清热燥湿、利尿通淋之功效,临床应用前景广阔^[1]。笔者已报道了复方石韦片颗粒的喷雾制粒工艺^[2]。复方石韦片原为半浸膏糖衣片,由于糖衣片存在包衣时间长、成品易吸潮褪色等缺陷,而薄膜包衣具有质量相对稳定、生产效率高、片剂增重小等优势^[3,4]。为更有效地保证药品质量,现已将包衣工序的包糖衣改为薄膜包衣。本实验采用包衣粉作为薄膜包衣材料,通过正交设计对复方石韦片进行薄膜包衣,以确定最佳工艺参数。

1 仪器与试药

BGB—10 型高效包衣机、BGB—150C 型高效包衣

机(北京航空工艺研究所);ZB—1B 型智能崩解仪(天津大学无线电厂);脆碎度测定仪(北京同立和分析仪器技术开发有限责任公司);复方石韦素片(承德颈复康药业集团有限公司,自制,崩解时限为 28 min,脆碎度 0.15%,水分 4.3%,平均片质量 0.3926 g/片);包衣粉(温州小伦包衣技术有限公司)。

2 方法与结果

2.1 薄膜包衣工艺的正交设计:薄膜包衣过程中,由于包衣溶液的配方设计不当、包衣工艺参数的选择不当或包衣设备选择不当都会使薄膜包衣产品产生缺陷。实验采用药用薄膜包衣预混辅料即包衣粉作为包衣材料,不涉及包衣材料的配方设计,设备为定型的薄膜包衣设备,仅讨论包衣工艺参数对薄膜

收稿日期:2009-12-30

作者简介:刘振华(1969—),女,河北省河间市人,副主任药师,硕士,1992年毕业于河北医科大学药学专业,2004年获得河北医科大学硕士学位,主要研究方向为医院临床药学及中药现代化,发表论文 10 余篇。
 Tel:(0314)2279505 E-mail:liuzhenhua1969@126.com

包衣的影响。以包衣液质量浓度、包衣液喷量、进筒风温 3 个薄膜包衣操作参数作为考察因素,通过 3 个因素 3 个水平正交设计,对薄膜包衣效果进行考察,因素与水平见表 1。

表 1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素		
	A 包衣液质量浓度 (g · mL ⁻¹)	B 包衣液喷量 (g · min ⁻¹)	C 进筒风温 /
1	0.13	12~16	65
2	0.14	16~20	70
3	0.15	20~24	75

2.2 评分标准的制定:以崩解时限、包衣合格率作为指标,因崩解时限在本实验中均符合成品质量标准,差异不明显,故权重系数定为 1;而包衣合格率关系到成品的外观及质量,故将该指标作为重要指标,权重系数定为 1.5,评分标准见表 2。

2.3 薄膜包衣的操作方法:称取筛除药粉的复方石韦片素片 5 kg,备用;按照 5% 的增重量称取包衣粉 0.25 kg,按正交试验因素水平表中包衣液质量浓度称取计算量的蒸馏水,放入配料桶中,启动电动搅拌机,使液面产生漩涡而又不会有液滴溅出后,开始沿搅拌漩涡处均匀缓慢加入包衣粉,调整搅拌速度,使

液面刚刚产生漩涡为宜,搅拌时间为 45 min。配液结束后,将素片加到 BCB—10 型高效包衣机中。启动热风,设定进筒风温,预热几分钟,用手感觉片床温度略有发热,启动包衣机,调节转速旋钮使包衣机转速达到 3~4 r/min。将喷枪移至包衣机内,调节喷枪角度至垂直片床上部三分之一处。启动雾化气、开枪气、蠕动泵开关,调节包衣液喷量,开始包衣。待所有的包衣液喷完后,继续干燥 5 min,自然晾至室温,将薄膜衣片卸出。测定薄膜衣片的崩解时限,检查包衣合格率,计算出总分数。

2.4 正交试验结果:对正交试验结果进行分析,总分数 = 崩解时限评分分数 + 包衣合格率评分分数 × 1.5,结果见表 3、4。

表 2 评分标准

Table 2 Standard of score

崩解时限		包衣合格率	
时间/min	评分分数	数值/%	评分分数
30	10	98	10
35	8	95	8
40	6	90	6
45	4	85	4
50	2	80	2
>50	0	<80	0

表 3 正交试验结果

Table 3 Results of orthogonal test

列号	A	B	C	D(空白)	结果				
					崩解时限/min	评分分数	合格率/%	评分分数	总分数
1	1	1	1	1	41	4	78.5	0	4
2	1	2	2	2	35	8	92.1	6	17
3	1	3	3	3	35	8	89.5	4	14
4	2	1	2	3	34	8	88.7	4	14
5	2	2	3	1	34	8	99.0	10	23
6	2	3	1	2	35	8	96.5	8	20
7	3	1	3	2	42	4	75.0	0	4
8	3	2	1	3	34	8	93.8	6	17
9	3	3	2	1	34	8	96.4	8	20
		35	22	41	47				
		57	57	51	41				
		41	54	41	45				
R	22	35	10	6					

表 4 方差分析

Table 4 Analysis of variance

方差来源	SS	f	S	F	P
A	86.22	2	43.11	13.86	
B	250.89	2	125.45	40.34	<0.05
C	22.23	2	11.12	3.57	
D(误差)	6.22	2	3.11		

$$F_{0.05}(2,2) = 19.00$$

从正交试验结果表 3 和方差分析表 4 可以看出,包衣液喷量对薄膜包衣的影响显著,包衣液质量

浓度次之,进筒风温对结果影响不大。根据综合评分,包衣效果最佳的是第 5 号试验 A₂B₂C₃,即薄膜包衣最佳工艺参数是:包衣液质量浓度 0.14 g/mL,包衣液喷量 16~20 g/min,进筒风温 75。

2.5 验证试验:称取筛除药粉的复方石韦片素片 5 kg,按增重 5% 称取包衣粉 0.25 kg,配制质量浓度为 0.14 g/mL 的包衣粉溶液,使用 BCB—10 型高效包衣机,设定进筒风温 75 预热,操作时控制包衣液喷量 16~20 g/min,进行薄膜包衣。包衣结果

表明,包衣合格率均可达到99%以上,崩解时限35 min,薄膜衣片面色泽均一,衣膜完整。

2.6 放大试验:称取筛除药粉的复方石韦片(素片)100 kg,加置BGB-150C型高效包衣机中。称取5 kg包衣粉,在配料桶中配制质量浓度为0.14 g/mL的包衣粉溶液。设定进筒风温75℃,预热,启动包衣机,调节包衣机转速至3~4 r/min。将喷枪移至包衣机内,启动雾化气、开枪气、蠕动泵开关,开始包衣。操作时控制包衣液喷量0.16~0.20 kg/min,直至包衣粉溶液喷完,自然晾至室温,将薄膜衣片卸出。检测结果表明,包衣合格率均可达到99%以上,崩解时限34 min,薄膜衣片面色泽均匀,衣膜完整,片重差异、水分等半成品检测指标符合规定,说明此放大试验的工艺参数可用于复方石韦片的薄膜包衣批量生产。

3 讨论

薄膜包衣材料早期仅使用单纯的羟丙甲纤维素、丙烯酸树脂等,多用有机溶剂,且需要按配方临时配比混合,使用不方便,而且质量也不稳定。随着薄膜包衣工艺的推广应用,适应各种特殊要求的彩色包衣粉不断涌现^[5],包衣粉的国产化进程进一步加快,国产包衣粉的各项性质已达到或接近国外同类产品水平^[6]。本实验采用的就是一种国产药用辅料作为薄膜包衣材料,它的全称薄膜包衣预混辅料,简称包衣粉,以水作为溶剂,搅拌溶解45 min即可使用。

片芯也是影响薄膜包衣的关键因素^[7]。复方石韦片是半浸膏片,处方中有部分药材细粉,如果素片没有足够的硬度和良好的脆碎度,在薄膜包衣中药粉因受热膨胀容易产生脱落,而且随着药粉的脱落,

衣膜也相互黏连,最终导致包衣失败。复方石韦片采用喷雾制粒工艺制备颗粒,然后压片,与传统的湿法制粒所得素片相比,硬度明显增加,脆碎度小于0.2%,药材细粉在制粒过程中被浸膏所包裹,包衣过程中虽然也有受热膨胀的趋势,但最终还是浸膏的黏合力使之结合,因此最终的薄膜衣片衣膜完整。

在复方石韦片的薄膜包衣批量生产过程中,笔者摸索了一些经验。针对其素片不耐磨擦、碰撞等特点,包衣初期操作时,在药片不黏连的前提下,可采用较低的包衣机转速,较大的包衣液喷量(工艺参数的上限),以便在较短时间内在药片表面形成一层薄膜,以保护片芯;形成薄膜后,药片耐磨性能提高,这时可提高包衣机转速,包衣液喷量也有所下降,以保证薄膜衣片色泽的均匀性。

通过制粒工艺的改进,得到质量更为稳定的素片,采用最佳的薄膜包衣工艺参数进行操作,结合实践过程中的操作技巧,复方石韦片的薄膜包衣效果理想,质量稳定。本实验对其他含有药材细粉的中药半浸膏片的薄膜包衣生产也具有一定的借鉴意义。

参考文献:

- [1] 李云章. 山庄牌复方石韦片[J]. 中草药, 1997, 28(3): 190.
- [2] 李忠思, 刘振华. 复方石韦片的喷雾制粒工艺研究[J]. 中草药, 2004, 35(10): 1128-1129.
- [3] 王宪英, 李焕博. 薄膜包衣技术概述[J]. 中国药业, 1999, 8(9): 63-64.
- [4] 邱涤非. 推广薄膜包衣技术是与国际接轨的方向[J]. 中国药业, 2000, 9(12): 15.
- [5] 邵爱霞, 衣克林, 孙明杰. 国产彩色包衣粉用于薄膜包衣的研究[J]. 山东医药工业, 1997, 16(4): 5-6.
- [6] 王莉芳, 赵铁, 王蕾, 等. 国产与进口薄膜包衣粉的性质对比[J]. 辽宁药物与临床, 2001, 4(2): 73-75.
- [7] 黄坚彤, 陈玲. 影响薄膜包衣的工艺因素[J]. 广东药学, 2001, 11(1): 25-26.

银杏叶薄膜包衣片直接压片工艺的研究

邢琦^{1,2}, 刘怡², 于海春²

(1. 上海交通大学药学院, 上海 200030; 2. 上海卡乐康包衣技术有限公司, 上海 201108)

摘要:目的 研究善达在银杏叶薄膜包衣片直接压片工艺中的应用, 制备具有与市售产品相似溶出曲线的银杏叶薄膜包衣片。方法 调整处方中善达与微晶纤维素的比例, 直接压片后采用欧巴代包衣材料进行包衣, 制备银杏叶薄膜包衣片。测定其溶出, 绘制溶出曲线, 应用溶出曲线相似因子法与市售产品比较。结果 处方采用善达与微晶纤维素比例为3:1时制备的银杏叶薄膜包衣片, 其溶出曲线与市售产品最相似。结论 使用善达与微晶纤维素为直接压片辅料, 欧巴代为薄膜包衣材料, 可制得质量合格、与市售产品相似的银杏叶薄膜包衣片。

收稿日期: 2009-09-12

作者简介: 邢琦(1977—), 男, 河南郑州人, 2000年毕业于河南中医学院中药制药专业, 2001—2006年在上海中西制药有限公司从事产品生产、工艺改进和产品开发, 现在上海卡乐康包衣技术有限公司从事口服固体制剂片芯配方及包衣技术研究。

Tel: 13817644051 E-mail: qingjingwuxian1@sina.com