

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。

关键词:银杏叶片;直接压片;相似因子法;善达;微晶纤维素;欧巴代

中图分类号:R284.2

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2010)05-0729-04

银杏叶片是在国内外市场上热销的植物提取物产品,2008年,在金融危机影响世界各国经济发展以及人们消费模式情况下,银杏叶仍位居美国主流市场销售额领先的20种草药补充剂的第5位^[1]。银杏叶片具有活血化瘀、通络等功效^[2],用于瘀血阻络引起的胸痹心痛、中风、半身不遂、舌强语蹇;冠心病稳定型心绞痛、脑梗死见上述证候者^[3]。市售产品的工艺多为湿法制粒压片,再进行薄膜包衣。直接压片是近年来备受关注的片剂成型工艺,该工艺将药物的粉末与适宜的辅料分别过筛并混合后,不经过制颗粒(湿颗粒或干颗粒)而直接压制成片。与传统的湿法制粒工艺相比更适合于对湿、热敏感的药物。由于粉末直接压片具有较明显的优点,如工艺过程比较简单,不必制粒和干燥,有利于提高生产效率,节约能源,其产品崩解或溶出快,成品质量稳定^[4]。同时由于工序少,时间短,减少了交叉污染的机会,不接触水分,也不容易受到微生物污染,更易符合GMP要求^[5]。因此本实验以善达和微晶纤维素为直接压片辅料,制备银杏叶片芯,并使用欧巴代包衣材料进行包衣,采用溶出曲线相似因子法^[6]研究了薄膜包衣片的溶出,并与市售银杏叶薄膜包衣片进行了比较。

1 仪器与试药

MINI 压片机(Rimek公司),300型包衣锅(江苏泰州制药机械厂),MA 50型水分测定仪(Sartorius公司),TD2粉体密度测定仪(Sotax公司),粉体流动性测定仪(Pharma Test公司),PTB—411片剂硬度测定仪(Pharma Test公司),TAR10片剂脆碎度测定仪(Copley公司),PTZ—E崩解仪(Pharma Test公司),CP124S电子天平(Sartorius公司),CP3202S电子天平(Sartorius公司),VK7000智能溶出仪(Varian公司),1100型液相色谱仪(Agilent公司),2000型蒸发光散射检测器(Alltech公司)。

银杏叶提取物(宁波立华制药有限公司,药用,批号080403),市售银杏叶片(德国威玛舒培博士药厂,批号9210707),善达(上海卡乐康包衣技术有限公司,药用级,批号IN510569),微晶纤维素(Blanver公司,药用级,批号1485/06),微粉硅胶(HDK公司,批号20080808),硬脂酸镁(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号) 欧巴代(上海卡乐康包衣技术

有限公司),盐酸等试剂均为分析纯,甲醇(色谱纯),萘类内酯对照品(USP)。

2 方法与结果

2.1 银杏叶提取物萘类内酯的检测方法^[6]

2.1.1 对照品溶液的制备:称取银杏萘类内酯对照品,精密称定质量,溶于稀释液中,稍作超声处理,稀释得0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 mg/mL溶液,0.45 μm微孔滤膜滤过,即得。

2.1.2 供试品溶液的制备:取120 mg银杏叶提取物,精密称定质量,置于25 mL烧杯中。加入10 mL缓冲液,超声处理5 min使溶解。定量转移此溶液至填有色谱用硅藻土的玻璃柱中(此色谱柱的载液量需达到20 mL)。用缓冲液清洗烧瓶2次,每次5 mL,清洗液转移至色谱柱中。将缓冲液于色谱柱中静置15 min以保证充分吸收,再用100 mL醋酸乙酯洗脱,收集洗脱液,置于真空中50℃水浴蒸干。吸取20.0 mL稀释液,溶解残渣,即得。

2.1.3 色谱条件:XDB C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm)(Agilent公司);流动相:甲醇-水,梯度洗脱,0~23 min,甲醇25%线性变换到48%;23~28 min,甲醇保持48%;28~30 min,甲醇48%线性变换到75%;30~35 min,甲醇75%线性变换到90%;35~40 min,甲醇90%线性变换到25%;40~50 min甲醇保持25%;体积流量为1.0 mL/min;柱温为(25±1)℃;蒸发光散射检测器。

2.1.4 检测方法:以对照品溶液中各分析物的相关峰响应值的对数值对质量浓度的对数值做图,使用最小二乘法得到回归直线。回归直线相关系数不小于0.995。对照品溶液与供试品溶液分别进样约15 μL,记录色谱图。与对照品色谱图比较,确认对照品溶液色谱图中各相关分析物的样品峰,测算各相关分析物的峰面积。从回归直线计算供试品溶液中相关分析物的质量浓度。

2.2 银杏叶薄膜包衣片制备

2.2.1 处方来源:银杏叶薄膜包衣片处方来源参照美国药典(USP 30) Ginkgo Tablets项下所述,包括银杏叶提取物和适量辅料,经混匀、压片、包薄膜衣制得。

2.2.2 处方设计及片芯制备:善达具有可压性好、易成型、流动性以及自身润滑性的特点,与微晶纤维素合用可获得更高的硬度、低脆碎度并得到适于直

接压片的粉体。在直接压片过程中,善达可表现出普通玉米淀粉和游离直链淀粉两种崩解剂的性能,能够促进药物的溶出。因此处方中采用善达和微晶纤维素做为填充剂,善达另做为崩解剂,并辅助微粉硅胶和硬脂酸镁分别做为助流剂和润滑剂,银杏叶片片芯处方设计见表 1。取除硬脂酸镁外的原辅料,充分混合均匀,再加入处方量的硬脂酸镁,混合并压片(片芯质量为 250 mg),记录压片力与出片力。

表 1 银杏叶片片芯处方

处方	组成/g					总量/g
	银杏叶提取物	善达	微晶纤维素	微粉硅胶	硬脂酸镁	
处方 1	80	332.8	83.2	2	2	500
处方 2	80	312.0	104.0	2	2	500
处方 3	80	208.0	208.0	2	2	500

2.2.3 包衣制备:根据上海卡乐康包衣技术有限公司推荐的包衣方法和条件确定包衣参数。按片芯增重 3%称取欧巴代,加入纯水中搅拌 45min,均匀分散成固含量为 20%的包衣液,进风温度为 85℃,片床温度为 35~40℃,供液速度为 2~3 g/min,喷嘴直径为 1 mm,雾化压力为 2.5×10^5 Pa,风量为 33 m³/h,包衣锅转速为 15~20 r/min,包衣制得。

2.3 粉体物理性质检测

表 2 粉体物理性质检测结果

受试物	含水量/%	堆密度/(g·mL ⁻¹)	振实密度/(g·mL ⁻¹)	CI/%	流速/(g·s ⁻¹)	休止角/(°)
银杏叶提取物	—	0.525	0.820	36.0	—	—
处方 1 粉体	5.85	0.631	0.831	24.1	0.88	35.3
处方 2 粉体	5.36	0.628	0.810	22.5	1.42	33.3
处方 3 粉体	5.23	0.547	0.719	23.9	1.05	36.6

2.7 片芯物理性质检测结果:处方 2 压制片芯各物理性质见表 3。在较小的压片力下,片芯的硬度与脆碎度结果表明其能耐受薄膜包衣过程中的各种物理机械作用,从而保证包衣片的完整性。压片过程中,片质量稳定。出片力小,表明处方的润滑效果好,对冲模的磨损小。并且片芯崩解时间短,有利于快速发挥药效。

表 3 片芯物理性质

检测指标	检测结果
平均片质量/mg (n=50)	250.0
最小片质量/mg	245.7
最大片质量/mg	255.8
RSD/%	1.05
硬度/kPa (n=10)	8.2
脆碎度/%	0.00
崩解时间/min (n=6)	9~10
出片力/N	80
压片力/kN	15.5

2.3.1 粉体含水量测定:使用快速水分测定仪,加热温度 105℃,读取含水量。

2.3.2 粉体密度的检测:量取约 100 mL 粉体,按美国药典(USP 30)一法检测粉体的堆密度与振实密度,并计算其卡尔指数(Carr Index, CI) [CI = (1 - 堆密度/振实密度) × 100%]。

2.3.3 粉体流动性检测:取粉体装满粉体流动性测定仪容器中(100 mL),开启搅拌测定其流动性,搅拌自动停止后读取流动时间(计算流速)与休止角。

2.4 片芯物理性质检定:根据美国药典(USP 30),分别检测片芯的片质量、硬度、脆碎度与崩解时间。

2.5 片剂溶出的测定:参照美国药典(USP 30),检测制备的银杏叶薄膜包衣片中银杏内酯 B 的溶出,溶出曲线取样点分别为 5、10、15、20、25、30、35、40、45 min,并通过计算溶出曲线相似因子 f_2 值与市售产品的溶出进行比较。

2.6 粉体物理性质检测结果:银杏叶提取物粉体与各处方混合粉体的物理性质检测结果见表 2。CI 可以预测粉体的流动性^[5],可知银杏叶提取物粉体流动性较差(由于流动性太差,流动性测定仪无法测定其流动时间与休止角),与直接压片辅料混合后其流动性得以较大的改善,尤其处方 2 最为显著。

2.8 包衣片溶出:上述各处方制备的包衣片,溶出检测结果见图 1。各处方在 45 min 内银杏内酯 B 的累积溶出量均达到 75%以上,符合美国药典(USP 30)的标准。

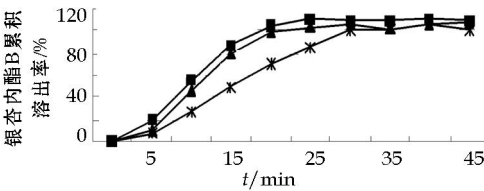


图 1 各处方制备银杏叶薄膜包衣片溶出曲线

Fig 1 Dissolution profiles of various formulations for film-coated extract tablets of ginkgo leaves

根据美国 FDA 的相关规定,采用相似因子法将各处方制备的银杏叶薄膜包衣片溶出曲线与市售产品的溶出曲线做比较,得到其 f_2 值,处方 1、2、3

的 f_2 值分别为 57、69、34。相似因子法中若 f_2 值不低于 50, 则认为两条溶出曲线相似; 且值越大, 两者越相似。因此, 处方 2 制备包衣片具有与市售产品最相似的溶出曲线。处方 2 制备的片芯、包衣片以及市售产品的溶出曲线(图 2) 亦表明, 薄膜包衣对片剂溶出的影响也非常小。

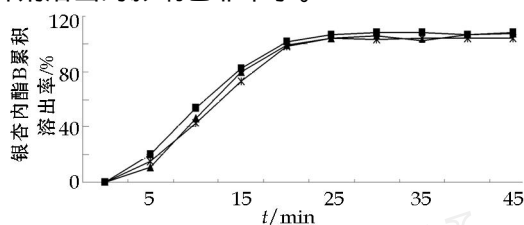


图 2 处方 2 与市售品溶出曲线

Fig 2 Dissolution profiles of Formulation 2 and product on market

3 讨论

表 2、3 的结果可以看出, 善达与微晶纤维素配

合使用可显著改善银杏叶提取物物理性质, 通过两者比例的调整使处方粉体更适合直接压片, 片芯硬度和脆碎度均能符合薄膜包衣的要求, 制备的薄膜包衣片释放结果符合标准并具有与市售产品最相似的溶出曲线。

参考文献:

- [1] 李红珠. 2008 年美国植物提取物市场逆势而上, 中国所占的份额反而下降[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 310-312.
- [2] 洪森荣, 严明华. 银杏叶提取物对缺血再灌注小鼠脑细胞凋亡的保护作用[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1864-1867.
- [3] 中国药典[S]. 一部. 2005.
- [4] 黄朝霞. 粉末直接压片工艺的进展[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(5): 31-36.
- [5] Gohel M C, Jogani P D. A Review of co-processed directly compressible excipients [J]. J Pharm Sci, 2005, 8(1): 76-93.
- [6] 夏锦辉, 刘昌孝. 固体药物制剂的体外溶出度的统计学评价分析[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(2): 130-131.

大孔吸附树脂分离纯化连翘酯苷 A 的工艺研究

胡晨旭^{1,2}, 魏峰¹, 郭治昕¹, 周水平¹

(1. 天津天士力集团研究院, 天津 300410; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

摘要:目的 筛选出一种高效实用的分离纯化连翘酯苷 A 的大孔吸附树脂, 并使分离纯化工艺达到最优化。方法 以连翘酯苷 A 质量浓度为指标, 考察多种型号大孔吸附树脂纯化连翘酯苷 A 的吸附及洗脱条件。结果 AB-8 型大孔吸附树脂为分离纯化连翘酯苷 A 的最佳大孔吸附树脂, 最佳工艺为: 上样质量浓度为生药 0.3 g/mL, 最大上样量为树脂的 2 倍体积, 洗脱剂为 30%乙醇, 洗脱剂的用量为 6 倍量树脂柱体积。结论 AB-8 型大孔吸附树脂能显著提高连翘酯苷 A 的质量分数, 具有吸附量较大, 洗脱率高, 经济环保等优点, 适合于规模化生产。

关键词:连翘酯苷 A; 大孔吸附树脂; 分离纯化

中图分类号: R284.2

文献标识码: B

文章编号: 0253-2670(2010)05-0732-04

连翘及连翘属其他植物中的咖啡酰糖苷类成分连翘酯苷 A、C、D、E 均有很强的抗菌活性, 尤其是所含连翘酯苷 A (forsythiaside A) 的量最多^[1], 有很大的开发价值。本实验通过对不同型号大孔树脂进行筛选, 确定了采用 AB-8 大孔吸附树脂对连翘酯苷 A 进行分离纯化的工艺。

1 仪器、试剂与材料

安捷伦 (Agilent) 1100 系列高效液相色谱仪; Buchi R-200 型旋转蒸发仪 (瑞士 Buchi 公司); 电子精密天平 (奥豪斯公司); 梅特勒 XS105DU 电子天平; 1092 型恒温水浴摇床 (德国 GFL 公司); KQ-100 型

超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)。

青翘, 产地山西, 购于河北永正润生医药有限公司, 经天津天士力研究院中药研究所魏峰教授鉴定为木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实; 连翘酯苷 A 对照品 (天津一方科技有限公司提供, 质量分数为 98.5%); HPD100、HPD400、HPD600 树脂 (河北沧州宝恩吸附材料科技有限公司); NKA-9、X-5、AB-8 树脂 (天津兴南允能高分子技术有限公司); DA201、D-101 树脂 (天津市海光化工有限公司); 高效液相用乙腈为色谱纯 (默克公司); 高纯水; 其他试剂均为分析纯。