

川参方直接压片工艺量化控制研究

阮克萍^{1,2}, 冯怡^{1,2}, 刘国平³, 赵立杰^{1,2*}, 杜若飞^{1,2}, 朱蕾^{1,4}

1. 上海中医药大学 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

2. 上海张江中药现代制剂技术工程研究中心, 上海 201203

3. 上海丽珠制药有限公司, 上海 201206

4. 克瑞配料贸易上海有限公司, 上海 200233

摘要: 目的 研究中药粉体物理特性和工艺因素对片剂质量的影响, 优化中药直接压片工艺处方。方法 以中药川参方提取物为模型药物, 应用 $U_9(9^5)$ 均匀设计优化直接压片工艺处方。结果 在研究范围内片剂的质量主要受压片压力、粉体粒径、粉体含水量影响, 川参方的最佳压片工艺为压片压力 1 300 kg, 粉体粒径 125 μm , 粉体含水量 4.5%。结论 根据制剂原料的物理性质变化, 既可以预先对方剂进行有针对性的定量调节和预测, 确保产品质量的稳定性和均一性。

关键词: 川参方; 直接压片; 均匀设计; 量化控制; 物理性质

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)09-1262-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.09.012

Quantification control of direct compression tableting of Chuanshenfang

RUAN Ke-ping^{1,2}, FENG Yi^{1,2}, LIU Guo-ping³, ZHAO Li-jie^{1,2}, DU Ruo-fei^{1,2}, ZHU Lei^{1,4}

1. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Modern Preparation Technology Research Center of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiang High-Technology Park, Shanghai 201203, China

3. Shanghai Livzon Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201206, China

4. Kerry Ingredients Trading Shanghai Co., Ltd., Shanghai 200233, China

Abstract: Objective To study the effects of physical properties and technological factors of Chinese matiria medica powder on the quality of the tablet, and to optimize the direct compression tableting technology. **Methods** Using Chuanshenfang extract as a model drug, uniform design was applied to optimizing the direct compression tableting process. **Results** Tablet quality was affected by pressure, particle size, and water content. The optimal process parameters were pressure of 1 300 kg, particle size of 125 μm , and water content of 4.5%. **Conclusion** The direct compression tableting process could be predicted and adjusted according to the physical properties of powders so that the quality stability and homogeneity of tablet are ensured.

Key words: Chuanshenfang; direct compression tableting; uniform design; quantification control; physical properties

片剂的成型是由于药物及辅料颗粒(或粉末)在压力的作用下产生足够的内聚力和黏结作用而紧密结合的结果。原、辅料的物理特性和工艺及处方因素是影响片剂的成型性和质量的主要因素。用粉体学的某些理论指导片剂的处方筛选和制备工艺控制的研究, 国外已有报道^[1-3], 国内报道较少且主要用于化学药物的片剂制备工艺优化研究^[4-5]。

本研究以中药川参方(具有活血化痰、行气止

痛的功效)的提取物为模型药物, 通过均匀设计考察片剂制备过程中粉体学性质和工艺因素对最终产品质量的影响, 找出这些基本因素与最终产品质量最密切相关的参数, 通过均匀设计^[6]和回归分析, 用统计软件建立片剂质量与这些关键参数的方程, 为制剂处方设计和工艺制定提供理论上的指导。

1 仪器与材料

Analysette 3 数字式振动筛筛仪(德国 Fritsch 公

收稿日期: 2013-08-22

基金项目: 国家科技重大专项(2009ZX09502-009); 上海市教委重点学科(J50302)

作者简介: 阮克萍, 女, 博士研究生, 研究方向为中药制剂关键技术。Tel: (021)58950297 Fax: (021)50796207 E-mail: ruankeping@sina.com

*通信作者 赵立杰, 女, 助理研究员。E-mail: zhaolijie761029@126.com

司); Mini Press II 型智能感应压片机(印度 Karnavati 公司); ZT502 型崩解仪、TAR200 型脆碎度仪、HTB310M 型硬度仪(德国 Erweka 公司)。

川参方提取物(自制,批号 090502,丹参酮 II_A 不低于 1.9%); 滑石粉(桂林桂广滑石开发有限公司); 微粉硅胶、MCC—102CG 微晶纤维素(美国国际特品公司,惠赠); 硬脂酸镁(中国医药集团上海化学试剂公司); 乳糖 Cellactose[®]80(德国美利乐公司); Prosolv 90(JRS 公司)。

2 方法

2.1 试验设计

采用均匀设计的方法考察压片压力(A)、压片速度(B)、粉体粒径(C)、粉体含水量(D)、润滑剂用量(E, 润滑剂影响压力的传递及对片剂外观的改善)5个因素对片剂质量的影响,每个因素3个水平,使用 U₉(9⁵) 均匀设计表安排试验,因素与水平见表1。

2.2 片剂质量评价

2.2.1 抗张强度 片剂放置 24 h 后,用硬度测定仪测定片剂硬度,以数显游标卡尺测定片剂的厚度、直径,计算片剂的抗张强度(σ_T)。

$$\sigma_T = 2f_c / \pi h d$$

f_c 为片剂硬度(N),d 为片剂直径(mm),h 为片剂厚度(mm)

2.2.2 崩解时限 按《中国药典》2010 年版相关规定测定。

2.2.3 片质量差异 片剂放置 24 h 后,取 20 片精密称定其质量,以变异系数(变异系数=标准差/平均值)表征。

2.2.4 片剂质量综合评分 采用总评“归一值”(overall desirability, OD)^[7]法对数据进行处理,采用数学方法将片剂质量评价的各个指标综合起来,

以 OD 值表达整体效应。在计算综合指标之前,需先将各指标进行规格化^[8],对于欲达到最大化的指标,如硬度,其规格化方程为 $d_i = (Y_i - Y_{min}) / (Y_{max} - Y_{min})$,其中 Y_{max} 和 Y_{min} 分别为各指标可被接受的最大值和最小值。最大值的选依据:当指标值超过最大值时,产品的质量并不能得到显著的改善,因此,当某个试验的指标值超过或等于 Y_{max} 时,将 d_i 设为 1。相反,当某个指标值等于或小于 Y_{min} 时, d_i 设为 0。对于要进行最小化的指标,如崩解时限、片质量差异等,其规格化方程为 $d_i = (Y_{max} - Y_i) / (Y_{max} - Y_{min})$ 。此时,当实测指标值等于或超过设定的最大值时, d_i 为 0。当实测值等于或低于 Y_{min} 时, d_i 为 1。在根据规格化方程计算出各指标的规格化值后,对各指标“归一值”求几何平均数,得 OD。OD = (d₁d₂d₃...d_k)^{1/k}, k 为指标数。

结合实际生产,确定了各考察指标的可行范围。抗张强度为 2~0.5 MPa,崩解时限为 20~10 min,片质量差异为 1.5%~0.5%。

3 结果与分析

3.1 片剂质量与制剂原料物理特性及工艺参数之间的关系

由均匀设计软件对实验数据进行处理,得到拟合方程 $Y = 0.8996A - 0.1854C + 0.1301D$ (R = 0.928, F = 10.28, P = 0.014)。结果表明,在研究范围内片剂的质量主要受压片压力、粉体粒径和粉体含水量影响。而压片机转速和润滑剂用量则影响不大,在研究范围内可忽略。优化得到最佳条件:压片压力 1 300 kg,粉体粒径 125 μm,粉体含水量 4.5%;由于压片机转速和润滑剂用量影响较小,从生产效率和生产成本上考虑,选择压片机转速为 11 r/min,润滑剂用量为 0.5%。

表 1 U₉(9⁵) 均匀设计试验及结果

Table 1 Design and results of U₉(9⁵) uniform test

试验号	A/kg	B/(r·min ⁻¹)	C/μm	D/%	E/%	σ _T /MPa	崩解时限/min	片质量差异/%	OD
1	1 355	11	115	2.5	1.5	1.27	14.3	1.030	0.52
2	1 355	9	85	3.5	1.5	1.63	17.5	0.566	0.56
3	1 355	9	185	4.5	1.0	1.70	18.0	0.788	0.48
4	1 064	7	85	4.5	1.0	0.86	15.5	0.677	0.45
5	1 064	11	185	2.5	1.0	0.70	13.0	0.691	0.43
6	1 064	11	115	3.5	0.5	0.62	12.5	0.626	0.37
7	774	9	185	3.5	0.5	0.51	15.5	0.806	0.14
8	774	7	115	4.5	0.5	0.68	16.0	0.677	0.34
9	774	7	85	2.5	1.5	0.58	16.0	1.110	0.21

3.2 工艺优化及验证

为进一步验证上述工艺条件及粉体性质参数的可行性与稳定性,以上述最优条件制备了3批样品,进行试验验证,结果抗张强度分别为1.62、1.50、1.73 MPa,崩解时限分别为16、15、18 min,片质量差异分别为0.90%、0.82%、0.56%。优化处方所得片剂的质量稳定均一。

3.3 处方及工艺因素对片剂质量的影响

片剂是由粉粒通过结合键而构成的压缩体^[9],在压缩过程中伴随着压片压力作用于粉体柱发生冲模中的粒子重新排列成致密的充填结构以及粒子的弹性形变、塑性形变、破碎、结合等形变过程。其质量与粉末的物理特性及工艺因素有着密切的关系。粉末的物理性质如粒径大小、含水量、比表面积等^[10-11]与压缩性和成型性有一定的相关性^[12],如减小初始粒径会增加片子的机械强度^[13]。初始粒径增大,会减少压缩过程中粉体微粒交互作用点的数量,从而降低塑性能量和增加弹性复原,与本身固有的黏度系数无关^[14]。

通过对均匀设计的实验因素和结果进行多元逐步回归分析结果表明,片剂的质量与其中间体粉末的物理特性及压片工艺参数之间存在如下关系: $Y = -0.12 + 1.01 A - 0.19 C - 0.12 AD + 0.57 AE + 0.832 BC + 0.42 BD + 0.68 CE$ 。从回归方程分析,在研究范围内,片剂的质量与压片压力呈正相关关系,与粉体粒径呈负相关关系。压片压力与粉末含水量及处方中的润滑剂用量之间存在相关关系。压片速度与粉末粒径及含水量之间存在相关关系。结果表明,在片剂的压缩过程中,片剂的成型工艺参数与粉末的物理特性之间的交互作用,压片工艺参数的选择要充分考虑到粉末的物理特性,才能得到合格的片剂。

3 讨论

本实验建立一种中药直接压片工艺量化控制方法。该方法充分考虑了制剂原料的物理特性和直接压片工艺参数,可以在对处方工艺优化的同时建立关系式。根据制剂原料的物理性质变化,既可以预先对组方进行有针对性的定量调节和预测,又可避免在处方设计、工艺条件选择方面的盲目性,减少产品的返工率,确保产品质量的稳定性和均一性。

σ_T 、片质量差异、崩解时限是片剂质量的主要评价指标。本实验采用总评“归一值”的方法对这3个指标进行了处理得到1个综合指标,消除了不同指标间的相互影响,由于赋予各指标以平等的地位,

避免了各指标的取值范围等不同造成的权重差异。而且由于此方法中 Y_{\max} 和 Y_{\min} 从具体实验得到的数据中选取,较好地反映了制剂系统中的真实情况,避免了硬性规定各指标优化值造成的主观性影响,使综合评价更加客观、科学、可靠。

参考文献

- [1] David S T, Augsburger L L. Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength [J]. *J Pharm Sci*, 1977, 66(2): 155-159.
- [2] Chowhan Z T. Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution [J]. *J Pharm Sci*, 1980, 69(1): 1-4.
- [3] Ramírez N, Melgoza L M, Kuentz M, et al. Comparison of different mathematical models for the tensile strength-relative density profiles of binary tablets [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22(1): 19-23.
- [4] 王洪光, 张汝华. 以扑热息痛为模型药物对片剂生产量化控制的研究 [J]. *中国医药工业杂志*, 1996, 27(2): 61-65.
- [5] 王晋, 张汝华, 马晓光, 等. 高速搅拌制粒工艺与片剂抗张强度的关系 [J]. *中国医药工业杂志*, 1999, 30(9): 391-395.
- [6] 唐启义, 冯明光. DPS 统计分析系统 [M]. 北京: 科学出版社, 2006.
- [7] 吴伟, 崔光华, 陆彬. 实验设计中多指标的优化: 星点设计和总评“归一值”的应用 [J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(8): 530-533.
- [8] Abu-Izza K A, Garcia-Contreras L, Lu D R. Preparation and evaluation of sustained release AZT-loaded microspheres: optimization of the release characteristics using response surface methodology [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(2): 144-149.
- [9] Alderborn G, Nystrom C. 药物粉体压缩技术 [M]. 崔福德, 徐国杰, 译. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [10] Haware R V, Tho I, Bauer-Brandl A, et al. Application of multivariate methods to compression behavior evaluation of directly compressible materials [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72(1): 148-155.
- [11] Antikainen O, Yliruusi J. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile [J]. *Int J Pharm*, 2003, 252(1/2): 253-261.
- [12] Narayan P, Hancock B C. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts [J]. *Mater Sci Eng*, 2003, 355(1/2): 24-36.
- [13] Mckenna A, Mccafferty D F. Effect on particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1982, 34(6): 347-351.
- [14] Nokhodchi A, Rubinstein M H, Ford J L. The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose2208 [J]. *Int J Pharm*, 1995, 126(1/2): 189-197.