

# 中药半浸膏片压片工艺定量化控制研究<sup>Δ</sup>

张源\*,周琴妹(江苏省中医院制剂部,南京 210029)

中图分类号 R283;R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)19-1763-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.19.12

**摘要** 目的:对中药半浸膏片压片工艺进行定量化控制,为素片进行薄膜包衣提供参考。方法:以甲花片为模型,以润滑剂用量、颗粒含水量、粒度分布、颗粒强度、压片力、压片机转速为考察因素,以抗张强度、重量差异、脆碎度、崩解时限的综合评分为指标,采用正交试验优选压片工艺。结果:颗粒含水量、压片力是影响片剂质量的主要因素,粒度分布、颗粒强度和润滑剂用量为次要因素,压片机转速对片剂质量影响很小。最佳压片工艺为润滑剂用量3%,颗粒含水量6%~7.5%,粒度分布18~60目间的颗粒占90%以上,颗粒强度98%,压片机指针在0.4~0.5刻度(片厚3.75 mm左右)之间,压片机转速18~19 r/min。结论:通过对压片工艺的主要影响因素进行定量化控制,可制备出质量较好的中药半浸膏片。

**关键词** 中药半浸膏片;压片工艺;正交试验;多指标评分法

## Studies on Quantitative Control of Compression Technology for Semi-Extract Tablets

ZHANG Yuan, ZHOU Qin-mei (Dept. of Preparations, Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To control the compression technology for semi-extract tablets quantitatively, and to provide reference for the film coating of plain film. METHODS: Using Jiahua pills as model, the compression technology was optimized by orthogonal test with the amount of lubricant, moisture content of particle, distribution of particle size, intensity of particle, strength and rotation rate of pressure machine as index using comprehensive score of tensile strength, tablet weight variation, friability and disintegration as factors. RESULTS: The moisture content and strength were the leading factors which affect tablet quality. The distribution of particle size, granules strength and amount of lubricant were the secondary factors. The rotation rate of pressure machine had little effect on tablet quality. Optimal compression technology was as follows: amount of lubricant 3%, moisture content of 6%-7.5%, 90% particle size of 18-60 mesh, intensity of particle 98%, strength of 0.4-0.5 (tablet thickness of about 3.75 mm), rotation rate of 18-19 r/min. CONCLUSIONS: Qualified semi-extract tablets can be prepared by control the main influential factors of compression technology quantitatively.

**KEY WORDS** Semi-extract tablets; Compression technology; Orthogonal design; More index evaluation method

中药片剂尤其是浸膏片和半浸膏片在生产中的制粒、压片等环节存在许多问题,其症结在于制剂生产没有定量化控制,即对原料性质、工艺参数、中间体性质等没有作出详细的规定。为解决上述问题,并充分发挥薄膜包衣技术优势,改善片剂常有的易粘连、泛色、裂片、松片或崩解迟缓等问题,提高片剂的内在质量,笔者所在课题组对中药半浸膏片的薄膜包衣工艺进行了研究。通过对3~4种中药半浸膏片的制粒、压片及薄膜包衣工艺的研究,制定合理、可定量化控制的中药半浸膏片的薄膜包衣工艺,建立中药半浸膏薄膜衣片的质量标准。笔者曾对甲花片流化床制粒工艺的处方及工艺进行定量化控制<sup>[1]</sup>,效果很好。为进一步验证工艺定量化控制的重要性与可行性,本研究以甲花片为模型,对中药半浸膏片的压片工艺进行定量化控制,以提高中药片剂的质量,为素片向薄膜包衣片改进打下基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

<sup>Δ</sup> 基金项目:江苏省中医药科技项目立项计划资助(No. LZ09055)

\* 主任中药师。研究方向:医院制剂。电话:025-86614204。E-mail: njhuanghai@163.com

WBF-II型多功能流化床制粒包衣机(重庆英格造粒包衣技术有限公司);ZP-5B型旋转式压片机(上海天凡药机制造厂);LB-881B崩解仪(无锡科达仪器厂);CJY-2A型片剂脆碎硬度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

甲花半浸膏粉(江苏省中医院制剂部自制,批号:110302);羟丙基甲基纤维素(HPMC,安徽山河药用辅料有限公司);滑石粉(安徽食品化工联合公司,批号:100417);乙醇(徐州香醅酒业有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 正交试验设计

根据预试验,选取对工艺影响较大的润滑剂(滑石粉)用量(A)、颗粒含水量(B)、粒度分布(C)、颗粒强度(D)、压片力(E)及压片机转速(F)为考察因素,每个因素选取2个水平,采用L<sub>8</sub>(2<sup>7</sup>)正交表安排试验。因素与水平见表1。

### 2.2 评价指标的测定

2.2.1 抗张强度的测定<sup>[2]</sup> 抗张强度是衡量粉体压缩成型性的参数,可消除片径的厚度和直径的不同带来的误差,根据下式计算抗张强度:抗张强度=2F/( $\pi dt$ ) (式中,d为片剂直径,t为片剂厚度,F为径向破碎力)。

表1 因素与水平

Tab 1 Factor and levels

水平	因素					
	A, %	B, %	C, %	D, %	E(片剂厚度, mm)	F, r/min
1	1.5	4~5	I*	93.0	1档*(3.90)	18~19
2	3.0	6~7.5	II*	98.0	2档*(3.75)	13~14

注: I\*: 粒度分布在14~60目间的颗粒在90%以上; II\*: 粒度分布在18~60目间的颗粒在90%以上。1档\*: 压片机压力调节指针在0.6~0.7刻度范围; 2档\*: 压片机压力调节指针在0.4~0.5刻度范围。

2.2.2 脆碎度的测定 参照2010年版《中国药典》(二部)附录XG项下片剂脆碎度检查法进行测定。

2.2.3 重量差异和崩解时限的测定 参照2010年版《中国药典》(一部)片剂通则规定进行测定。

2.2.4 数据处理及评分<sup>[3]</sup> 根据片剂的质量要求, 对片剂崩解

表3 正交试验结果

Tab 3 Results of orthogonal experiment

试验号	因素							结果				
	A	B	C	D	E	F	G(空白)	抗张强度, N/mm <sup>2</sup>	重量差异, %	脆碎度, %	崩解时限, min	综合评分
1	1	1	1	1	1	1	1	0.936	+3.40, -2.48	1.18	71	17.21
2	1	1	1	2	2	2	2	1.098	+2.06, -1.78	1.03	73	19.95
3	1	2	2	1	1	2	2	1.215	+2.03, -1.35	0.90	75	21.26
4	1	2	2	2	2	1	1	1.439	+1.28, -0.97	0.91	75	24.49
5	2	1	2	1	2	1	2	1.158	+1.97, -1.75	0.87	72	21.73
6	2	1	2	2	1	2	1	0.992	+1.08, -0.97	0.87	68	21.07
7	2	2	1	1	2	2	1	1.362	+1.83, -1.02	1.00	87	22.62
8	2	2	1	2	1	1	2	1.184	+1.26, -0.95	0.95	73	21.89
均值1	20.727	19.990	20.418	20.705	20.358	21.330	21.348					
均值2	21.828	22.565	22.138	21.850	22.198	21.225	21.207					
R	1.101	2.575	1.720	1.145	1.840	0.105	0.141					

表4 方差分析结果

Tab 4 Results of analysis of variance

因素	偏差平方和	自由度	均方	F	P
A	2.420	1	2.420	62.051	
B	13.261	1	13.261	340.026	<0.05
C	5.917	1	5.917	151.718	
D	2.622	1	2.622	67.231	
E	6.771	1	6.771	173.615	<0.05
F	0.022	1	0.022	0.564	
G(误差)	0.039	1	0.039	1.000	

注:  $F_{0.05}(1, 1) = 161.00$ ;  $F_{0.1}(1, 1) = 39.90$

note:  $F_{0.05}(1, 1) = 161.00$ ;  $F_{0.1}(1, 1) = 39.90$

片片剂质量的大小顺序为B>E>C>D>A>F。其中, 颗粒含水量与压片力对其有显著性影响( $P < 0.05$ ), 为主要因素, 而粒度分布、颗粒强度、润滑剂(滑石粉)用量为次要因素( $P < 0.10$ ), 压片转速对片剂质量的影响很小。最佳工艺为A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>E<sub>1</sub>F<sub>1</sub>, 即润滑剂用量3%, 颗粒含水量6%~7.5%, 粒度分布18~60目间颗粒占90%以上, 颗粒强度98%, 压片机指针在刻度0.4~0.5(片厚3.75 mm左右)之间, 压片机转速18~19 r/min。

#### 2.4 工艺验证试验

取甲花半浸膏粉适量, 共3份, 根据上述最佳工艺制备片剂, 按“2.2”项下方法测定各指标。结果, 各指标与正交试验结果最高值相当, 表明所选工艺合理、可行。工艺验证试验结果见表5。

时限、脆碎度、抗张强度和重量差异测定结果进行综合评分, 各指标评分方法见表2。

表2 各指标评分方法

Tab 2 Evaluation method of each index

评价指标	单位	评分方法
抗张强度	N/mm <sup>2</sup>	以数值的10倍计分
脆碎度	%	百分数的倒数
重量差异	%	≤±2%计5分, >±2%~3%计4分, >±3%~5%计3分, >5%计0分
崩解时限	min	<70 min计5分, 70~<80 min计4分, 80~<100 min计3分, 100~<120 min计2分, >120 min计0分。

#### 2.3 正交试验结果

根据“2.1”项下试验设计进行试验, 按“2.2”项下方法测定各评价指标, 并对各数据进行方差分析。正交试验结果见表3; 方差分析结果见表4。

由表3、表4可知, 在本试验研究范围内, 各因素影响甲花

表5 工艺验证试验结果

Tab 5 Results of validation test

试验号	抗张强度, N/mm <sup>2</sup>	重量差异, %	脆碎度, %	崩解时限, min	综合评分
1	1.419	+1.95, -1.53	0.90	70	24.30
2	1.463	+2.00, -1.86	0.82	72	24.85
3	1.395	+1.76, -0.97	0.73	67	25.32

### 3 讨论

由于压片压力尚无更为可行且简便的测定方法, 而压片机的压片原理是通过调整片剂在模圈内的柱面高度数值, 即通过调整下主压轮的高度变化来控制片剂厚度从而达到控制压片压力的目的。因此, 可通过压力调节指针刻度同时测量片剂厚度(mm)参数来间接表示不同压片压力。

中药半浸膏片是将药材提取物加药材细粉或药材细粉与适宜辅料(湿润剂、黏合剂、润滑剂、崩解剂等)混匀后再经冲压成为片剂。此类制剂在中药片剂中占的比例最大, 由于这类制剂中浸膏占的比例较大, 在生产过程中易出现吸湿或松片、裂片、崩解时限不合格等诸多质量问题, 需根据处方药材的性质(如黏性大小)而采用合适的工艺条件。本试验参考文献资料、单因素试验考察结果并结合多年的生产经验, 确定了压片工艺正交试验的各因素与水平, 其中润滑剂用量属处方因素; 颗粒含水量、颗粒粒度分布及强度则为中间体颗粒性质; 压片力及压片机转速为工艺因素。结果表明, 影响片剂质量的主要因素按大小依次为颗粒含水量>压片力>粒度分布>颗粒强度>润滑剂用量>压片机转速。

# 丹皮酚聚乳酸羟基乙酸微球的制备及体外释药考察<sup>△</sup>

张海龙\*(齐鲁师范学院生物系, 济南 250200)

中图分类号 R9449;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)19-1765-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.19.13

**摘要** 目的:制备丹皮酚聚乳酸羟基乙酸(PLGA)微球,考察其体外释药过程。方法:以丹皮酚为芯材,以PLGA为载体,采用乳化溶剂挥发法制备丹皮酚PLGA微球;以聚乙烯醇质量分数、PLGA质量浓度、药物与PLGA质量比及水油相体积比为考察因素,以包封率和载药量的综合评分为评价指标,采用正交试验优选制备工艺;扫描电镜和光学显微镜观察微球的外观和粒径,并测定其体外释药过程。结果:优选的工艺为聚乙烯醇质量分数0.9%、PLGA质量浓度60 g/L、药物与PLGA质量比1:3、水油相体积比1:10。制得的微球球型规则,表面平滑,平均粒径为 $(31.75 \pm 0.13) \mu\text{m}$ 。微球的载药量为 $(21.16 \pm 0.51)\%$ ,包封率为 $(66.91 \pm 1.62)\%$ ,8 h体外累积释药量为37%。结论:所选工艺可用于制备丹皮酚PLGA微球,可为缓释药物传递系统的开发提供参考。

**关键词** 丹皮酚;聚乳酸羟基乙酸;微球;制备;体外释药

## Preparation and *in vitro* Release Behavior of Paeonol PLGA Microspheres

ZHANG Hai-long(Dept. of Biology, Qilu Normal University, Jinan 250200, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Paeonol PLGA microspheres, and to investigate the process of drug release. METHODS: PLGA microspheres loaded with paeonol were prepared by emulsion/solvent evaporation method using paeonol as core materials and PLGA as wall materials. The preparation technology was optimized by orthogonal test with mass fraction of PVA, mass concentration of PLGA, ratio of drug to PLGA, volume ratio of water to oil as factors using encapsulation rate and drug-loading amount as index. The surface morphology and structure and drug release behavior were all observed. RESULTS: The optimized technology was as follows: mass fraction of PVA was 0.9%, mass concentration of PLGA was 60 g/L, ratio of drug to PLGA was 1:3, volume ratio of water to oil was 1:10. Prepared microspheres was regular spherical in shape, smooth in appearance. Average particle size was  $(31.75 \pm 0.13) \mu\text{m}$ , drug-loading amount was  $(21.16 \pm 0.51)\%$ , encapsulation rate was  $(66.91 \pm 1.62)\%$ , and accumulative release amount was 37% in 8 h. CONCLUSIONS: The technology be used for the preparation of Paeonol PLGA microspheres and can provide reference for the development of sustained-release drug delivery system.

**KEY WORDS** Paeonol; PLGA; Microspheres; Preparation; Drug release *in vitro*

生物可降解材料聚乳酸羟基乙酸(Copolymers of poly(lactic and polyglycolic acids), PLGA)具有良好的生物相容性和安全性,可以通过改变自身共聚物中乳酸与羟基乙酸的比例改变其理化性质,从而更好的控制其降解速率<sup>[1]</sup>,使其降解时间满足所包埋药物的要求,故其是目前研究和应用最广泛的药

物载体材料之一。丹皮酚(Paeonol, Pae)是常用中药牡丹皮、徐长卿、芍药等的主要有效成分,具有抑菌、抗炎、抗肿瘤、解热、镇痛、抗脂质过氧化、免疫调节等多重药理作用,在肠道各部位均有吸收<sup>[2]</sup>,临床上主要用于治疗风湿痛、胃痛、湿疹、过敏性皮炎等,具有较好的疗效<sup>[3]</sup>。但Pae难溶于水,易挥发,

颗粒适量含水,有利于压制成有足够硬度的片剂。颗粒中的水分在冲模对颗粒进行压缩时被挤压到颗粒的表面形成薄膜,可起润滑、改善压力的传递作用,从而增加片剂的硬度。完全干燥的颗粒弹性大、塑性小,难以压成片。适量水分的存在能够增加脆碎粒子的塑性变形,减少弹性,增强片剂硬度。但如果颗粒的含水量太高,在压片过程既容易黏冲,也影响颗粒的流动性,从而影响片剂质量的控制。每一种片剂其中间体颗粒的含水量必须控制在适宜范围。

其次是压片力的影响,理论上压力愈大,粒子间距离愈近,结合力愈强。中药原粉的弹性较大,压力超过弹性限度后产生塑性变形,使粒子间接触面积增大,结合力增大。所以在一般情况下,结合力愈大,片剂的硬度愈大。

除上述六项影响因素外,片剂质量还受制剂设备、环境温

度、环境湿度等方面的影响,生产中必须重视各项因素的影响,严密控制产品质量。本试验系采用实验用压片机,是在试验条件范围内得到的结果,在放大生产过程中还有待进一步验证。本试验结果表明,对压片工艺的影响因素进行量化控制,可以得到质量合格的中药片剂。

笔者用本试验最佳压片工艺制得的素片进行了初步薄膜包衣试验,所得薄膜衣片片光亮、完整、色泽一致,崩解时限、重量差异等指标均符合规定,包衣合格率在95%以上。

## 参考文献

- [1] 张源,周琴妹.甲花片处方及流化床制粒工艺研究[J].中国药房,2012,23(27):2 519.
- [2] 王志,魏莉,陈挺,等.银黄口腔崩解片的制备工艺研究[J].中草药,2008,39(4):516.
- [3] 赵晓宏,陈迪华,斯建勇,等.多指标综合评分法研究中药新药片剂成型处方[J].中成药,2002,24(8):579.

(收稿日期:2012-05-09 修回日期:2012-09-24)

<sup>△</sup> 基金项目:齐鲁师范学院青年教师科研基金资助(No.20091716)

\* 副教授,硕士。研究方向:生物高分子材料应用。电话:0531-66778038。E-mail:dragon9603@163.com