

开胃山楂片的硬度改进研究

★ 罗来国 (江中药业股份有限公司 南昌 330096)

摘要:改进开胃山楂片的硬度,满足薄膜包衣对片芯硬度的要求。运用正交试验设计,对可能影响到片芯硬度的粘合剂等因素进行分析、考察、筛选,使颗粒的可压性增加,硬度增大。改进后的 10% 糊精 + 3.5% 山药粉复合浆粘合剂能使开胃山楂片的硬度增加,满足薄膜包衣对片芯的要求。

关键词:开胃山楂片;硬度;正交试验设计;粘合剂

中图分类号:TQ 460.7⁺2 **文献标识码:**A

开胃山楂片是根据《中华人民共和国卫生部药品标准》^[1] 中开胃山楂丸 (WS3-B-0502-91) 研制而成的新制剂,具有健脾胃、助消化的功效,用于饮食积滞,脘腹胀满,食后疼痛,消化不良。本品由山楂、六神曲、槟榔、山药、白扁豆、鸡内金、枳壳、麦芽、砂仁等九味药材组成,其制备工艺为山楂等八味药材经提取、浓缩、喷雾干燥得浸膏粉;山药经粉碎得山药粉。以糖粉、糊精等为辅料,将浸膏粉、山药粉、辅料等物料加入沸腾制粒机中,经制粒、压片、薄膜包衣、包装得成品。由于物料中含有较多的植物纤维,在制成的颗粒压片时,植物纤维本身的组织结构特点使颗粒具有一定的弹性,颗粒不易粘结起来,导致片芯达不到包衣时的硬度要求,在包衣工序中产生较多的碎片。为减少包衣的碎片,首先筛选了粘合剂,并运用正交试验设计法,对开胃山楂片制备工艺的粘合剂等因素水平进行了优化,以提高片芯的硬度,满足包衣的要求,制备的片剂达到了药典的质量要求。

1 仪器与设备

NDJ-5S 型数显粘度计(上海天平仪器厂);FL-5 型沸腾制粒机(常州佳发干燥设备有限公司);FBE-500R 沸腾制粒机(德国 Glatt 公司);FL-300 型沸腾制粒机(哈尔滨纳诺医药化工设备有限公司);FETTE P2200 型旋转式压片机(德国 FETTE 公司);BG150E 高效包衣机(北京航空工艺研究所);MA45-000230V1 快速水分测定仪(Sartorius 公司);YPD-200 型片剂硬度测定仪(上海黄海药检仪器厂);标准检验筛(10~100 目,浙江上虞五四纱筛厂)。

2 方法与结果

2.1 粘合剂的筛选

在分析处方组成和大量预实验的基础上,着重筛选出较强的粘合剂,在制粒过程中使颗粒紧密,可

压性好,达到片芯硬度增大的目的。

2.1.1 糊精浆的配制 取适量糊精加入至纯化水中,加热,保持微沸状态 5 分钟,得糊精浆。

2.1.2 复合粘合剂的配制 取适量糊精、山药粉或淀粉,加入至纯化水中(先用少量的冷水调匀山药粉或淀粉),加热,保持微沸状态 5 分钟,得糊精、山药粉复合粘合剂与糊精、淀粉复合粘合剂。

2.1.3 六种粘合剂粘度的测定 取配制好的六种粘合剂,选用 NDJ-5S 型数显粘度计,测定其的粘度。结果见表 1。

表 1 六种粘合剂的粘度

粘合剂	温度/℃	粘度/mPa·s
10% 糊精浆(现工艺)	25	25
	50	20
10% 糊精 + 3% 山药粉浆	25	36
	50	32
10% 糊精 + 3% 淀粉浆	25	33
	50	28
10% 糊精 + 3.5% 山药粉浆	25	63
	50	61
10% 糊精 + 3.5% 淀粉浆	25	107
	50	95
14% 糊精浆	25	35
	50	24

在粘合剂的筛选试验过程中,将复合粘合剂中的山药粉与淀粉的浓度各定为 3.5%,是因为若浓度达到 4% 以上,复合粘合剂便较稠,在制粒过程中蠕动泵难以输送和喷枪雾化不均;而浓度为 3.5% 时,复合粘合剂的稠度则不会影响到输送和雾化。

2.1.4 粘合剂筛选的结果 通过表 1 可以看出,10% 糊精 + 3.5% 山药粉浆(以下简称粘合剂 A)或 10% 糊精 + 3.5% 淀粉浆(以下简称粘合剂 B)的粘度最大,因而选择其作为粘合剂进行试验。

2.2 FL-5 沸腾制粒机验证

按处方量称取物料共 2 kg 置于 FL-5 沸腾制粒机中,分别以粘合剂 A、粘合剂 B 和 10% 糊精浆为粘合剂进行制粒,整粒,加入硬脂酸镁,压片。结果见表 2。

表2 FL-5 沸腾制粒机制粒验证结果

粘合剂	粘合剂的量/g	雾化压力/MPa	粒度	水分(%)	平均硬度/N
粘合剂 A	505	0.1	1.0/23.3	2.59	129.5
粘合剂 B	505	0.1	0.9/24.9	2.90	136.2
10%糊精浆	505	0.1	2.0/50	2.79	2.8

注:表中的粒度为内控标准要求的百分数。

以上结果得出,以粘合剂 A 与粘合剂 B 为粘合剂在制粒和压片后,片芯的硬度得到了较大的提高,说明二种复合粘合剂对改善片芯的硬度均可行。

2.3 用正交试验设计优化沸腾制粒工艺

2.3.1 因素和水平的设计 根据粘合剂筛选试验的结果,在进行正交试验设计时,采用粘合剂 A 作粘合剂,以片剂的硬度作为评价指标,对在沸腾制粒过程中影响颗粒的紧密性及可压性的四个因素,即雾化压力(A)、喷雾流速(B)、风门开启度(C)及粘合剂的用量(D),每个因素选定三个水平进行考核,因素水平设置见表3。

表3 因素水平表

水平	A/bar	B(%)	C(%)	D/kg
1	3.5	50	40	18
2	4.0	55	50	20
3	4.5	60	60	22

按处方量称取物料共 135.6 kg,分别置于 FBE-500R 沸腾制粒机中,按 $L_9(3^4)$ 正交设计表编序进行正交试验。制成颗粒后,整粒,加入硬脂酸镁,压片,待素片放置 1、24 小时后,分别用 YBD-200 型片剂硬度测定仪测定片剂的硬度,结果见表4。

表4 $L_9(3^4)$ 正交表及素片的平均硬度

试验号	A	B	C	D	1h后片子的平均硬度/N	24h后片子的平均硬度/N
1	1	1	1	1		
2	1	2	2	2	63.7	71.6
3	1	3	3	3	91.4	89.
4	2	1	2	3	90.0	87.8
5	2	2	3	1	86.9	85.7
6	2	3	1	2	89.4	98.6
7	3	1	3	2	70.7	72.2
8	3	2	1	3	72.9	76.7
9	3	3	2	1	59.8	60.9
1h后平均硬度	K ₁	78.9	80.8	81.3	76.1	
	K ₂	88.8	74.5	71.2	74.6	
	K ₃	67.8	80.2	83.0	84.8	
	R ₂	1.0	6.3	11.8	10.2	
24h后平均硬度	K ₁	81.5	81.1	86.2	76.7	
	K ₂	90.7	78.0	73.4	80.8	
	K ₃	69.9	83.0	82.4	84.6	
	R ₂	0.8	5.0	12.8	7.9	

正交试验的直观分析:以极差 R 的大小显示影响因素的主次。试验结果表明,在设置因素水平范围内,以放置 1 小时和 24 小时后片剂平均硬度为指标,影响顺序均为 $A > C > D > B$;从相差值分析,1 小时后片剂平均硬度影响为 $A_2 > A_1 > A_3, B_1 > B_3 > B_2, C_3 > C_1 > C_2, D_3 > D_1 > D_2$;24 小时后片剂平均硬

度影响为 $A_2 > A_1 > A_3, B_3 > B_1 > B_2, C_1 > C_3 > C_2, D_3 > D_2 > D_1$ 。结合生产实际,其最优组合应为 $A_2B_1C_3D_3$,即雾化压力 4.0 bar、喷雾流速 50%、风门开启度 60%、粘合剂的量 22 kg。

2.4 验证试验

2.4.1 FBE-500R 沸腾制粒机验证试验 按处方量称取物料共 135.6 kg,置于 FBE-500R 沸腾制粒机中,设定最优组合工艺参数:雾化压力 4.0 bar、喷雾流速 50%、风门开启度 60%、粘合剂的量 22 kg,分别以粘合剂 A、粘合剂 B 和 10%糊精浆为粘合剂制粒,压片。粘合剂 A 与粘合剂 B 素片的平均硬度分别为 105.2 N 和 117.7 N,而 10%糊精的素片的平均硬度为 86.7 N。粘合剂 A 与粘合剂 B 对素片硬度的改善明显。

2.4.2 FL300 沸腾制粒机验证试验 由于 FL300 与 Glatt 设备型号、规格均不同,在运用 FL300 沸腾制粒机进行验证时,在现制粒工艺参数作相应调整的基础上进行制粒。按处方量称取物料共 271.2 kg,置于 FL300 沸腾制粒机中,分别以粘合剂 A、粘合剂 B 和 10%糊精浆为粘合剂制粒,压片,素片的平均硬度结果见表5。

表5 FL300 沸腾制粒机验证结果

粘合剂	雾化压力/MPa	喷雾流速/kg·min ⁻¹	粘合剂的量/kg	水分(%)	粒度	1h后平均硬度/N	24h后平均硬度/N
粘合剂 A	0.6	1.40	44	3.29	2.0/43	94.0	92.1
粘合剂 B	0.6	1.40	44	3.19	1.0/57	94.6	95.0
10%糊精浆	0.6	1.40	44	3.23	1.6/49	86.98	7.5

3 小结

根据正交试验得到的最佳制粒工艺参数在 Glatt 沸腾制粒机和 FL300 沸腾制粒机上的验证试验表明,粘合剂 A 与粘合剂 B 的片芯硬度均较以 10%糊精浆得到了较明显的改善;同时二者薄膜包衣后发现,粘合剂 A 的碎片率为万分之六,粘合剂 B 没有发现碎片,均低于以 10%糊精浆的碎片率。

结合正交试验结果与生产实际,沸腾制粒的最佳工艺条件为:喷雾压力 4.0 bar、风门开启度 60%、粘合剂的用量 22 kg 及喷雾流速 50%。

综上所述,粘合剂 A、粘合剂 B 均能改善开胃山楂片颗粒的可压性,提高片芯的硬度,降低了包衣工序的碎片,适用于批量生产。

致谢:本文承蒙江西中医学院喻伟华教授指教、审阅,在此表示衷心的感谢。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国卫生部药品标准(中药成方制剂)(第二册)[S]. 北京:人民卫生出版社, 1991.34

(收稿日期:2005-11-08)