

大败毒片剂工艺研究

谢静萍, 张卫兵

(山西太行制药股份有限公司, 山西 长治 046000)

摘要: 以君药大黄中有效成分大黄酚及主要药效(抗炎、抑菌)为指标,进行了最佳工艺路线的优选。在成型方面采用了新辅料及新的制粒技术,压制成片剂,进行薄膜包衣,制备成防潮性能好,便于患者服用的片剂。

关键词: 大败毒薄膜包衣片剂; 制备工艺

中图分类号: R283.6 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2003)01-0006-03

本方由大黄、蒲公英、陈皮、木鳖子、白芷等十七味中药组成,主治肝肺毒热,血液不清引起的梅毒、血淋、白浊、尿道刺痛、大便秘结、疥疮痈疽疮疡、红肿疼痛。目前临床使用的为胶囊剂^[1~2],此制剂保留了部分原生药材粉,为了提高制剂的内在质量,避免生药粉的加入,保证产品达到卫生学标准,通过药剂学、药效学、毒理学和质量控制等方面的进一步研究,改进了提取工艺,使中间产品均为提取物,并建立严格的质量控制标准,同时在成型方面采用了新辅料及新的制粒技术,压制成片剂,进行薄膜包衣,制备成防潮性能好,便于患者服用的片剂。在临床治疗中多一种剂型,能更好地满足患者的选择。

1 提取工艺设计的依据

处方十七味药中,含有多类成分,有蒽醌甙类、黄酮类、香豆精甙、生物碱、蛋白质及氨基酸等,这些成分多为水溶性,但亦有部分脂溶性成分,因此提取分离的溶媒选用水和乙醇为宜,其提取工艺路线由水煎煮法与乙醇热回流法两部分组成。

根据处方各药味所含主要成分的性质,拟订了两种不同提取工艺路线,并与原胶囊剂工艺进行比较,以君药大黄中有效成分大黄酚及主要药效(抗炎、抑菌)为指标,进行了最佳工艺路线的优选。

1.1 二种提取工艺路线

工艺 I: 将处方中陈皮、白芷、金银花、当归、乳香五味含挥发性药物采用双提法提取挥发油,药渣与大黄等十一味药混合煎煮。

工艺 II: 为了提高有效成分的溶出率,在即保证药效又便于质量控制的前提下,将大黄、白芷、乳香采用乙醇热回流提取,蒲公英等十三味药进行水煎

煮法提取。

1.2 二种提取工艺实验数据的比较 以大黄酚含量为指标,对原工艺、工艺 I 及工艺 II 进行考察,结果表明工艺 II 大黄酚含量高于原工艺及工艺 I。见表 1。

表 1 不同工艺大黄酚含量比较

	生药量(g)	干膏量(g/剂*)	大黄酚含量(mg/剂)
原工艺	115	45.0	48.74
工艺 I	115	36.8	69.21
工艺 II	115	33.4	89.46

1.3 不同提取工艺药效学(表 2、3) 以小鼠巴豆油性耳肿胀的抑制率及对金黄色葡萄球菌、绿脓假单胞菌的最低抑菌浓度为指标,比较不同工艺的药效作用,结果见表 2、3。

表 2 不同工艺对小鼠巴豆油性耳肿胀的抑制作用

样品	肿胀值($\bar{x} \pm s$, mg)	抑制率(%)
对照组	23.5 $\pm$ 2.12	
原工艺	大 19.6 $\pm$ 5.23*	16.60
	中 19.4 $\pm$ 3.50**	17.44
	小 20.5 $\pm$ 3.89	12.79
工艺 I	大 19.7 $\pm$ 3.59*	16.17
	中 18.8 $\pm$ 3.82*	20.00
	小 20.1 $\pm$ 3.98	14.47
工艺 II	大 18.7 $\pm$ 3.65**	20.42
	中 19.6 $\pm$ 3.50*	16.60
	小 20.1 $\pm$ 3.38*	14.47

注: 与对照组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

以上结果表明: 不同工艺药效无显著性差异, 工艺 II 抑菌作用稍强于工艺 I。由于工艺 II 大黄酚含量高, 工艺简单, 为优选工艺。

表 3 不同工艺最低抑菌浓度

样品	金黄色葡萄球菌	绿脓假单胞菌
原工艺	25.0	12.5
工艺 I	25.0	12.5
工艺 II	12.5	12.5

2 提取工艺条件的优选

在上述药效及含量测定对比实验的基础上,优选了工艺 II。现采用正交设计法分别对醇提部分和水提部分的条件进行优选。

2.1 大黄、白芷、乳香乙醇回流提取工艺的优选
采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验,以大黄酚得率为指标,考察不同乙醇浓度、加醇量、回流时间对提取效果的影响,优选工艺条件。正交实验因素设计见表 4 5。

表 4 乙醇回流提取正交设计因素表

	A(乙醇浓度, %)	B(乙醇用量, 倍)	C(回流时间, h)
1	50	3, 2, 2	1, 1, 1
2	70	4, 3, 3	2, 1, 1
3	95	5, 4, 4	2, 1.5, 1.5

表 5 正交实验安排与结果

列号 实验号	A	B	C	D(空列)	大黄酚含量 (mg/21.6g 生药)
1	1	1	1	1	74.01
2	1	2	2	2	106.07
3	1	3	3	3	102.04
4	2	1	2	3	96.91
5	2	2	3	1	112.40
6	2	3	1	2	108.46
7	3	1	3	2	84.12
8	3	2	1	3	85.49
9	3	3	2	1	115.54
K_1	282.12	255.04	267.96	301.95	
K_2	317.77	303.96	318.52	298.65	
K_3	285.15	326.04	298.56	284.44	
R	35.65	71.00	50.56	17.51	
$\bar{S}$	260.46	880.188	171.878	57.71	
F	4.5	15.25	2.9	1	

$F_{1-0.10}(2,2)=9, F_{1-0.05}(2,2)=19, F_{1-0.01}(2,2)=99$ (以下同)

正交试验结果表明,各因素 3 个水平间无显著性差异,极差结果表明,乙醇用量 B 为主要影响因素, B_3 最好,其他因素 R 值与误差项接近,根据极差最佳工艺为 $A_2B_3C_2$ 。即乙醇浓度为 70%,用量为 13 倍(生药),分 3 次回流,时间共 4h。

2.2 水煎煮提取条件的优选 以芍药苷得率为指标,对蒲公英等十三味药水煎煮工艺条件进行考察。采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验,考察不同加水量、煎煮时间、煎煮次数对提取效果的影响,每个因素设了三个水平。因素水平设计见表 6。

表 6 水煎提取正交设计因素表

	A(加水量, 倍)	B(煎煮时间, h)	C(煎煮次数)
1	6	1	1
2	8	1.5	2
3	10	2	3

2.2.1 实验方法及数据 按 1/50 处方量称取蒲公英等 13 味药共 9 份,每份按正交设计表列出条件进行实验操作,煎液浓缩,干燥,称量和含量测定。结果见表 7。

2.2.2 结果分析 对 9 个实验号所得芍药苷含量进行极差和方差分析,结果见表 7。提取交数 C 为主要影响因素,各水平间有显著性差异,应选 C_3 。其余因素各水平间无显著性差异。根据极差及生产实际,确定水提取最佳工艺为:加水量分别为 10、8、8 倍,煎煮 3 次,每次 1h。

表 7 正交实验安排与结果

列号 实验号	A	B	C	D(空列)	芍药甙含量 (mg/g 芍药生药)
1	1	1	1	1	17.64
2	1	2	2	2	24.68
3	1	3	3	3	31.21
4	2	1	2	3	27.15
5	2	2	3	1	32.27
6	2	3	1	2	21.99
7	3	1	3	2	41.76
8	3	2	1	3	24.05
9	3	3	2	1	34.00
K_1	73.53	86.55	63.68	83.91	
K_2	81.41	81.00	85.83	88.42	$CT=7210.8403$
K_3	99.81	105.24	105.24	82.41	
R	8.76	13.853	13.853	2.0067	
$\bar{S}$	121.255	7.740	288.289	6.547	
F	18.52	1.182	44.034*	1	

* $P < 0.05$

2.3 水提取液浓缩离心条件的确定 由于水提取液干膏率较高,采用浓缩离心方法除去沉淀物。以干膏率及芍药甙含量为指标,对浓缩倍数进行考察,结果见表 8。

结果表明,水提液浓缩至2倍生药量,离心上清液干膏率明显降低,芍药苷含量基本无变化,故选择此工艺。

表8 水提取液浓缩倍数考察

生药量 (g)	浓缩液体积 (ml)	浓缩比例 (倍生药量)	干膏重 (g)	干膏率 (%)	芍药苷含量 (mg)
81.4	800	不浓缩	20.90	25.67	622.82
81.4	163	2	19.05	23.40	610.36
81.4	122	1.5	18.28	22.46	574.72
81.4	83	1	18.36	22.56	566.41
81.4	58	0.7	17.86	21.94	540.62

3 片剂成型工艺研究

根据大败毒浸膏易吸潮的性质,我们采用不同辅料,设计了几种处方,经过干压制粒后压片,可增

表9 片芯处方中辅料及其用量的选择

	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6	处方7	处方8	处方9
药粉	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
环糊精	2.8	—	—	—	2.5				
乳糖	—	2.6	—	—					
微晶纤维素	—	—	2.8	—		2.5	2.5	2.3	2.0
淀粉	—	—	—	2.8					
羧甲基淀粉	—	0.2	—	—	0.3	0.3	0.3	0.5	0.8
硬脂酸镁	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
制粒方法	干压	干压	干压	干压	干压	干压	湿法*	干压	干压
可压性	较好	较好	好	差	较好	好	较好	好	好
平均崩解时间	45min	28min	27min	15min	33min	25min	32min	24.5min	23min
吸湿性	++	+++	+	+++	++	—	+	—	—

注:可压性考察:好:一次干压制粒颗粒得率70%以上,片剂硬度好;较好:一次干压制粒颗粒得率50~70%,片剂硬度稍差;差:一次干压制粒颗粒得率50%以下,颗粒松散,片剂硬度差。平均崩解时间:按药典方法,取6片平均值。吸湿性考察:相对湿度为92.5%,考察24h,+++颜色深、表面粘,++颜色较深、表面不粘,+颜色稍加深、表面不粘,—颜色外观无变化。

结果表明:制粒方法结果表明湿法制粒工艺,85%乙醇作湿润剂,药粉结团变硬,颜色极深,不能制成软材,95%乙醇作湿润剂制粒,颗粒松散,不均匀,颜色为深棕褐色。干压制粒,颗粒整剂,颜色浅。因干压制粒不需加入任何湿润剂,颗粒不需烘干就能直接用于压片,与湿法工艺相比较,缩短了工艺路线,节省了人力、物力和能耗,故优选干压制粒。片芯处方辅料及用量的选择结果表明,处方9可压性、吸湿性、崩解时限优于1~8号处方。

3.4 干压制粒工艺条件优选 对干压条件—压力进行了优选,实验优选出的9号处方为原料,考察30~70kg压力对颗粒成型的影响。经一次干压成片后,机械整粒,通过20目筛,将60目以上细粉筛出,以一次干压颗粒得量为指标,结果见表10。

结果表明:在40~50kg压力的干压条件下,一次干压颗粒成型率在75%以上,而一般常规的工业

加物料的流动性,减小片剂的重量差异,防止压片过程中的粘冲、松裂等现象。

3.1 干压制粒 采用日本TOKYO公司生产的FRE-UND小型干压机制粒,按表10“处方7”比例配制、混合均匀的细粉,经干压成片后,机械整粒,通过20目筛,将60目以上细粉筛出,反复压制,得到颗粒。

3.2 湿法制粒与“3.1”相同处方的混合细粉,分别用85%~95%浓度的乙醇作湿润剂制粒,干燥,整粒。

3.3 片芯处方中辅料及其用量的选择 称取一定量干浸膏粉,加入不同辅料,充分混匀、过筛,采用干压制粒(50kg压力)制成20~60目颗粒,再制成片重为0.5g的素片(每片含生药均为1.63g)。以可压性、吸湿性、崩解时限为指标,筛选最佳配方及制粒方法。结果见表9。

生产一次干压颗粒成型率仅为50~60%,表明药粉非常适合干压制粒,最佳干压条件为40~50kg压力。

表10 一次干压颗粒成型比较

干压压力(kg)	细粉投量(g)	颗粒得量(g)	颗粒颜色	颗粒硬度
30	100	67.2	棕黄	好
40	100	75.8	棕黄	好
50	100	76.3	棕黄	好
60	100	75.1	棕褐	过硬
70	100	74.9	棕褐、花粒	过硬

注:干压时空气湿度为50%,药粉含水量为3.3%(药典法)

参考文献:

- [1] 北京市卫生局编.北京中成药规范[M].1968.573.
- [2] 中华人民共和国卫生部药品标准,中成药方制剂(第十二册)[S],1999.11