

中药生药材细粉制颗粒压片影响因素的考察

古丽斯坦·阿吾提¹, 叶虹², 张瑞娟³, 杨照昱³, 张姮³, 张强³ (1. 新疆自治区药物研究所, 新疆 乌鲁木齐 830002; 2. 杭州奥默医药技术有限公司, 浙江 杭州 310005; 3. 北京大学药学院药剂教研室, 北京 100083)

中图分类号: R944.2

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2005)07-0611-02

中药片剂制备多采取提取浸膏制颗粒压片, 但是, 浸膏粘度大, 需添加大量赋形剂, 同时, 一若选择粘合剂不当, 也会增加制颗粒的难度^[1,2]。尝试采用细粉制颗粒压片以解决上述问题。本文选择由熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、牡丹皮与泽泻组成的经典六味地黄方作为多味药材方剂的模型药物进行研究。辅料种类针对填充剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂以及原填比例等, 采用正交设计, 以颗粒的粒度、休止角、片剂外观、重量差异、崩解时限及硬度等主要指标进行多指标综合评分, 对六味地黄方生药材细粉制颗粒压片成型影响因素进行研究。

1 材料与仪器

药材: 熟地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻等为购

于北京市天衡药店; 淀粉、乳糖、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁等均为药用级; 其它试剂为分析纯。仪器设备: 标准检验筛(浙江上虞县正阳纱筛厂); 电子天平(赛多利斯有限公司); 单冲压片机(中南制药机械厂); 粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司); 硬度计(YP-J-200A 型片剂硬度计); 崩解仪(北京医疗设备四厂)。

2 方法与结果

2.1 试验设计

选择填充剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂及原填比例等 5 个因素进行处方设计, 具体为填充剂(因素 A)为微晶纤维素、乳糖、淀粉; 崩解剂(因素 B)为低取代羟丙基纤维素; 润滑剂(因素 C)为硬脂酸镁; 原填比例(因素 D)为不同比例的生药

细粉与填充剂;粘合剂(因素 E)为不同浓度的乙醇水溶液。具体用量见表 1。采用 $L_{18}(3^7)$ 正交表进行 5 因素 3 水平正交实验设计各处方组成^[3],见表 2。

表 1 因素水平表

水平	A 填充剂	B 崩解剂	C 润滑剂	D 原填比例	E 粘合剂
1	微晶纤维素	1%	0	10:1	水
2	乳糖	2%	0.5%	10:2	50% 乙醇水
3	淀粉	3%	1.0%	10:3	75% 乙醇水

表 2 $L_{18}(3^7)$ 正交表进行 5 因素 3 水平正交实验设计

实验号	1(因素 A)	2(因素 B)	3(因素 C)	4(因素 D)	5(空列)	6(因素 E)	7(空列)
1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	2	2	2	2	2	2
3	1	3	3	3	3	3	3
4	2	1	1	2	2	3	3
5	2	2	2	3	3	1	1
6	2	3	3	1	1	2	2
7	3	1	2	1	3	2	3
8	3	2	3	2	1	3	1
9	3	3	1	3	2	1	2
10	1	1	3	3	2	2	1
11	1	2	1	1	3	3	2
12	1	3	2	2	1	1	3
13	2	1	2	3	1	3	2
14	2	2	3	1	2	1	3
15	2	3	1	2	3	2	1
16	3	1	3	2	3	1	2
17	3	2	1	3	1	2	3
18	3	3	2	1	2	3	1

2.2 制备过程

2.2.1 原料药的处理 按六味地黄方取处方量,粉碎,过 120 目筛,作为原料。

2.2.2 片剂的制备 根据正交表设计的各试验量进行。称取原料与填充剂,混合均匀,加粘合剂制软材,过 25 目筛网制粒,40℃干燥,25 目筛网整粒,加入低取代羟丙基纤维素与硬脂酸镁,混合均匀,压片。

2.3 各考察指标的测定

2.3.1 颗粒休止角:将颗粒加入固定于园形培养皿中心点上方的漏斗中,培养皿的半径为 r,颗粒从漏斗中流出直至颗粒堆积至由皿上缘溢出为止,测定颗粒形成圆锥体顶点到皿上缘的高度 h,休止角 α 由下式计算 $\tan\alpha = h/r$ 。以休止角倒数的 100 倍记分。

2.3.2 颗粒粒度:测定 40-60 目颗粒的重量,计算百分比。以其 0.1 倍记分。

2.3.3 片芯硬度:置于硬度计中进行测定。以其硬度大小

直接记分。

2.3.4 崩解时限^[4]:取 6 片进行测定,以其崩解时限倒数的 10 倍记分。

2.3.5 片重差异^[5]:参照《中国药典》2000 版片剂重量差异项下进行测定,以片重差异变异系数的倒数记分。

2.3.6 片剂外观:根据片剂完整性、光洁度、色泽等进行评分,满分为 1 分。

2.4 多指标综合评分

按表 2 进行实验,将其各项评分相加,分值越高,表示成型性越好。对各项评分及综合评分结果进行分析,由各项因素的极差可知,各因素的影响顺序依次为:原填比例、粘合剂用量、崩解剂用量、填充剂用量及润滑剂用量。其中因素 D(原填比例)影响最大。最优处方为: $A_1B_2C_2D_1E_2$ 。即填充剂为微晶纤维素、崩解剂为 2% 羟丙基纤维素、润滑剂为 0.5% 的硬脂酸镁、原填比例为 10:1;粘合剂为 50% 乙醇水。同时对各因素进行方差分析,结果见表 5,表明原填比例与其它因素相比,具有极显著性差异($P < 0.01$)。

2.5 实验验证

按最优处方 $A_1B_2C_2D_1E_2$ 进行实验,同 2.3 法对各项指标进行测定,将所得到的综合评分与表 3 中的综合评分进行比较。结果显示,各项指标得分分别为:休止角为 3.62、粒度为 7.73、外观为 1.0、重差为 5.19、硬度为 4.43、崩解时限为 1.43,综合评分为 23.38。较表 3 中最高综合评分 22.10 高,说明该正交实验可行。

3 讨论

采用药材全粉末直接制颗粒压片,可省略提取步骤,简化制备工艺。若所添加的填充剂较少,则具有一定的优势。

选择常用的赋形剂,如填充剂:微晶纤维素、乳糖和淀粉;润滑剂:硬脂酸镁;粘合剂:水和不同浓度的乙醇水;崩解剂:低取代羟丙基纤维素等。原填比例选择 10:1 - 10:3,尽量减少填充剂的用量,以保证处方的可行性。

通过正交实验,多指标评分对处方的组成进行筛选,可对片剂的成型性因素进行较为全面考察。对由正交实验获得的最优处方进行实验,可对其准确性加以验证。

参考文献

[1] 杨永汗,杨桂海,杨春雷. 关于中药片剂难度分析. 中草药, 1997,28(5):281.
[2] 杨永汗. 中药片剂的制粒特点. 中成药,1999,15(8):41.
[3] 梅长林,周加良编著. 实用统计方法. 科学出版社,2002:218.
[4] 中国药典一部[S]. 北京:化学工业出版社,2000 年版,附录 65-67.
[5] 中国药典一部[S]. 北京:化学工业出版社,2000 年版,附录 7-8.

收稿日期:2005-04-30