

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.01.007

# 中药浸膏片脂溶性成分与包衣温度相关性研究\*

顾和亚,周洪亮,刘志辉<sup>△</sup>

(南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029)

**摘要:**目的 探讨中药浸膏片脂溶性成分对薄膜包衣工艺温度的影响。方法 采用比较法考察2种脂溶性不同的中药片芯,并比较薄膜包衣工艺的温度参数差异。结果 脂溶性成分含量高的片芯,包衣时的片床温度控制在 $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ 时,包衣成型率高。结论 薄膜包衣工艺温度参数的设定与片芯的脂溶性成分相关,可根据实际情况进行调整,以获得最佳包衣成型率。

**关键词:**脂溶性片芯;薄膜包衣;片床温度;相关性

中图分类号:R932;R283

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)01-0027-03

## Correlation Between Fat-Soluble Components and Coating Temperature of TCM Extract Tablets

GU Heya, ZHOU Hongliang, LIU Zhihui

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China 210029)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of fat-soluble components of TCM extract tablets on the process temperature of thin film coating. **Methods** The comparison method was used to investigate the core of two kinds of TCM with different fat-soluble components, and the difference of temperature parameters of film coating process was compared. **Results** For tablet cores with high content of fat-soluble components, when the temperature of the tablet bed during coating was controlled at  $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ , better coating effects can be obtained. **Conclusion** The setting of the temperature parameters of the film coating process is related to the fat-soluble components of the film core, which can be adjusted according to the situation, and the best coating yield can be obtained.

**Key words:** fat-soluble tablet core; film coating; temperature of tablet bed; correlation

保肾片、健肾片为南京中医药大学附属医院内部制剂,临床分别用于治疗慢性肾衰和慢性肾炎。保肾片的主要成分为首乌(制)、枸杞子、菟丝子、泽泻、车前子(盐)、怀牛膝等中药,健肾片的主要成分为僵蚕、泽泻、黄芪、青风藤、茯苓、石韦等中药。为掩盖不良气味,增加产品稳定性及美观度<sup>[1-4]</sup>,将其制备成薄膜包衣片。保

肾片、健肾片因处方不同所得素片片芯性质存在较大差异,尤其是脂溶性成分含量差异较大。脂溶性成分会影响片芯的吸湿性,吸湿性是片芯包衣工艺必须考虑的因素<sup>[5]</sup>。片芯脂溶性成分含量不同,对片剂包衣工艺要求也就不同。大量生产时,相同包衣控制参数条件下,包衣效果也可能不同。保肾片片芯表面干燥,无油腻感,易吸

\*基金项目:江苏高校优势学科建设工程资助项目[苏政办发[2018]87号]。

第一作者:顾和亚,男,大学本科,主任中药师,研究方向为中药制剂工艺及质量控制,(电子信箱)guhousi@hotmail.com。

<sup>△</sup>通信作者:刘志辉,男,大学本科,主任中药师,研究方向为中药制剂开发及中药质量标准,(电话)025-86529291。

### 参考文献

[1] 马颖,彭朋,元唯安. 关于临床试验药物中心药房的管理和思考[J]. 中国卫生产业,2016,13(33):177-179.  
[2] 于文惠,梁雁,赵侠,等. 基于GCP药房的药物临床试验质量管理[J]. 中国新药杂志,2019,28(3):314-318.  
[3] 王璠珏,王梅,刘新安,等. 基于中心药房的建立提升临床试验管理水平[J]. 中华医学科研管理杂志,2018,31(6):479-480.  
[4] 高玉玲,杨丽,张晓婷,等. 应用PDCA提升儿科临床试验用药品管理质量[J]. 中国新药杂志,2019,28(10):1232-1236.  
[5] 陈达. 临床试验用药品管理问题实例分析[J]. 中国药业,2014,23(4):66-67.  
[6] 王佳庆,徐春敏,王维聪. 探讨GCP药房建设与发展之路[J]. 中国新药杂志,2019,28(24):3001-3003.  
[7] 蒋慧群,恽威,仲向东,等. 我院GCP药房对试验药物的管理[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(90):188.  
[8] 王槐蒂. 我院药物临床试验机构药房药品管理实践体会[J]. 中国药房,2015,26(28):3909-3911.  
[9] KAY SC, LUKE DG, TAMER HR. ASHP Guidelines for the Man-

agement of Investigational Drug Products[J]. Am J Health Syst Pharm,2018,75(8):561-573.  
[10] JEON JE, MIGHTY J, LANE K, et al. Participation of a coordinating center pharmacy in a multicenter international study[J]. American Journal of Health System Pharmacy, 2016,73(22):1859-1868.  
[11] 李树婷,杨丽,张黎,等. 临床研究药物中心化管理现场评估标准[J]. 药物评价研究,2016,39(3):335-344.  
[12] 刘利妍,何海霞,杨辉,等. 中心药房在优化试验用药品管理中的应用[J]. 检验医学与临床,2018,15(13):427-429.  
[13] 梅莉倩,姬瑞瑞,杨扬,等. 临床试验药品管理模式实践探讨[J]. 药学服务与研究,2019,19(2):153-156.  
[14] 刘好,陆明莹,张田香,等. 临床试验用药品管理模式的探讨[J]. 中国新药与临床杂志,2017,36(9):522-525.  
[15] 周娟绒,姚苗苗,潘龙,等. 临床试验中心药房管理模式的探索[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(23):92-93.

(收稿日期:2020-03-22;修回日期:2020-09-12)

湿,亲水性较强。健肾片片芯表面油腻润亮,吸湿性差,疏水性较强。因脂溶性成分多,疏水性强,亲水性差,只有改变包衣工艺控制参数,2种片芯才能达到满意的包衣效果。本研究中探讨了中药浸膏片脂溶性成分与包衣温度的相关性。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

ZPW-21B型旋转式压片机(上海天和制药机械有限公司);YK-160型摇摆式颗粒机、CT-C型热风循环干燥箱(常州市益民干燥设备有限公司);CTY-2A型片剂脆碎硬度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);BG-40D型高效包衣机(瑞安市东方制药机械有限公司);胃溶型薄膜包衣预混剂(欧巴代)85G型(上海卡乐康包衣技术有限公司)。

### 1.2 试药

保肾片(自制,批号分别为1905014,1906015,1906016),健肾片(自制,批号分别为1904004,1904005,1906006),浸膏(自制);淀粉(药用,安徽山河药用辅料有限公司);乙醚(分析醇,成都市科龙化工试剂厂)。

## 2 方法与结果

### 2.1 片芯油脂成分经验判断

用白色滤纸分别包裹保肾片及健肾片2种片芯,轻轻捏揉数分钟后观察滤纸,可见黄色油斑。健肾片油斑痕迹颜色明显深于保肾片。

### 2.2 片芯脂溶性成分含量考察<sup>[6]202</sup>

分别称取保肾片与健肾片2种片芯5g,碾碎,取粉末(过四号筛),置五氧化二磷干燥器中12h,脱湿平衡至质量不再变化,精密称定,置索氏提取器中,加乙醚50mL,冷浸过夜,再加乙醚100mL,加热回流8h,取乙醚液,置干燥至恒重的蒸发皿中,放置,挥去乙醚,残渣置五氧化二磷干燥器中干燥12h,脱湿平衡至其质量不再变化,精密称定,其质量即为疏水性成分的质量,分别平行测定3批次。结果见表1。可见,2种片芯中脂溶性成分的含量,健肾片是保肾片的3.24倍( $1.88 \div 0.58 = 3.24$ )。

表1 片芯脂溶性成分的试验结果(%)

制剂品种	批号	脂溶性成分含量 $\bar{X}$	制剂品种	批号	脂溶性成分含量 $\bar{X}$
健肾片	1905014	1.80	保肾片	1904004	0.60
	1906015	1.93		1904005	0.60
	1906016	1.90		1906006	0.55

### 2.3 片芯吸湿性考察<sup>[7]</sup>

根据《药品生产质量管理规范》要求,车间温度控制在18~26℃,相对湿度控制在45%~65%。于试验前1d调节稳定性试验箱,设定温度为25℃、相对湿度为55%。对样品进行前处理,取供试品健肾片片芯、保肾片片芯平铺于恒重的称量瓶( $m_1$ )中,厚度2~5mm,精密

称定质量( $m$ )。放入恒温干燥器(内置五氧化二磷)中脱湿平衡3d至质量不再变化,精密称定质量( $m_2$ )。将称量瓶敞口,并与瓶盖置上述恒温恒湿条件下96h,定时精密称定质量( $m_3$ )。根据2015年版《中国药典(四部)》中药物引湿性实验指导原则<sup>[6]378-379</sup>,吸湿增重百分率(%) = [(吸湿后质量 - 吸湿前质量) / 吸湿前质量] × 100%,得增量百分率 =  $(m_3 - m_2) / (m_2 - m_1) \times 100\%$ 。结果见表2及图1,表明温度为25℃、相对湿度为55%条件下,健肾片片芯疏水性较强。

表2 温度为25℃及相对湿度为55%条件下样品各时间吸湿增重百分率测定结果(%, n=3)

Tab. 2 Weight gain percentage of the samples caused by moisture absorption at each time under the condition of 25℃ and 55% relative humidity(%, n=3)

试验样品	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	60 h	72 h	84 h	96 h
保肾片片芯	2.00	2.88	3.95	4.92	5.80	5.86	5.97	6.03	6.10
健肾片片芯	1.01	1.48	2.02	2.76	3.36	3.59	3.82	3.97	4.13

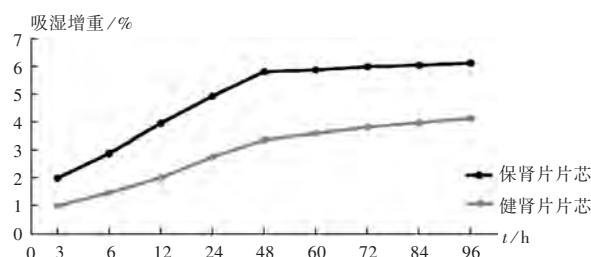


图1 样品吸湿速率曲线

Fig. 1 Curve of moisture absorption rate

### 2.4 包衣液浓度选择

BG-40D型高效包衣机由内置程序控制,依据设定的工艺参数及流程,通过蠕动泵、喷枪自动将包衣介质呈雾状均匀地喷洒到片芯表面。片芯在全封闭筛孔滚筒内作连续复杂的轨迹运动,在运动过程中,同时由热风柜提供D级洁净、可控制恒定温度的热风空气穿透片床,使片芯快速干燥,在片芯表面快速形成坚固、细密、光整、圆滑的表面薄膜衣。

本试验中选择胃溶型薄膜包衣预混剂(欧巴代)85G型。包衣液配比体积分数为16%,即5250mL蒸馏水中,缓慢加入1kg欧巴代干粉,搅拌成混悬液。

包衣液的配制体积分数太大易堵塞喷枪,太小则水分多,干燥慢,包衣时间长。本试验中分别以14%,16%,18%浓度( $m/V$ )的欧巴代水溶液对素片进行薄膜包衣,考察包衣成型率及包衣操作情况。包衣成型率 = 合格包衣片数 / 片芯总片数。结果见表3。

### 2.5 包衣工艺温度参数考察

包衣温度对中药浸膏片的成型效果影响非常大<sup>[8]</sup>,故采用比较法考察不同含量脂溶性的2种片芯,探讨薄膜包衣工艺的温度参数。薄膜包衣试验时,固定2种片芯数量、薄膜包衣液体积分数、喷射压力与流量等参数,

表3 不同包衣液体积分数对薄膜包衣的影响 ( $n=3$ )

Tab.3 Effect of different volume fraction of coating solution on film coating ( $n=3$ )

包衣液体积分数(%)	包衣操作情况	包衣成型率(%)
14	易粘连,包衣时间长	83.50
16	干湿适当,包衣时间短	99.38
18	喷枪易堵塞,片面粗糙	87.67

即在相同条件下,单因素考察温度对不同脂溶性含量的2种片芯薄膜包衣工艺的影响。薄膜包衣后,片表面出现原药色、或因粘附颗粒形成凸面、裂片或边缘磨损、粘连、色泽不均等现象,均判为不合格。结果包衣成型率超过99%,可见拟订的工艺参数适用于大生产。

考虑到实际操作,为了便于比较包衣成型率,采用BG-40D型高效包衣机进行薄膜包衣时,设定载药量为6571428粒/锅,即保肾片片芯与健肾片片芯分别为25kg/锅,23kg/锅(保肾片片芯规格为每片0.38g,健肾片片芯规格为每片0.35g)。将部分工艺参数确定为:片芯硬度2~5kg/mm<sup>2</sup>,片芯含水量4.5%~5.0%,包衣液体积分数16%,喷射压力0.6MPa,喷枪流量1.46mL/s,喷射时间2.5h。在此条件下,考察包衣工艺的温度参数,根据以往经验,片床温度设为50℃。控制片床温度在(50±2)℃,结果保肾片成型率可超过99%,而健肾片成型率仅有84.5%。提高片床温度在(60±2)℃,健肾片包衣成型率超过99%。详见表4。

表4 温度对包衣结果的影响考察 ( $n=3$ )

Tab.4 Effect of temperature on coating ( $n=3$ )

样品	(50±2)℃		(60±2)℃	
	包衣性状	成型率(%)	包衣性状	成型率(%)
健肾片	粘连、花斑、鼓泡	84.5	干湿适当,完整光洁,色泽均匀	99.9
保肾片	完整光洁,色泽均匀,干湿适当	99.9	脱皮、缺边、干脆,色泽苍白	87.5

### 3 讨论

保肾片与健肾片的浸膏提取工艺相似,均采用了渗漉、煎煮、醇沉等方法。保肾片在得到浸膏后再与何首乌(制)细粉混匀、干燥后压片,得中药半浸膏片;健肾片全部饮片按工艺经提取成浸膏、干燥后压片,得中药全浸膏片<sup>[9]</sup>。虽提取工艺相似,但浸膏成分中脂溶性含量不同,故所得片芯吸湿性也不同。

中药浸膏片的疏水性与处方组成、药物成分、生产工艺等密切相关。健肾片处方中含动物类中药,保肾片处方中含种子类中药;在提取工艺中,油脂性和亲水性成分一并包含在浸膏中;在制粒、压片过程中,健肾片颗粒油性明显比保肾片颗粒强;健肾片醚提取物含量是保肾片的3倍多;温度为25℃及相对湿度为55%条件下,吸湿增重保肾片片芯的吸湿性大于健肾片片芯。因此,生产工艺包衣参数不一致。本研究在固定其他参数条件下,考察了温度对2种片芯在包衣过程中的影响。结果表明,提高疏水性

中药的片床温度有利于包衣成膜,提高工作效率,即健肾片在包衣时的片床温度,应比保肾片高10℃。

欧巴代85G型胃溶型薄膜包衣预混剂以聚乙烯醇(PVA)为主要成膜材料,具有水分散性好等特点,其固含量超过18%(m/V)时黏度曲线变化较大,说明书中的推荐包衣固含量为8%~18%,最高固含量可提高至20%~25%<sup>[10]</sup>。根据说明书,将包衣液的考察体积分数确定为14%,16%,18%,结果体积分数为16%时得到坚固、细密、光整、圆滑的表面薄膜衣。

中药制剂大生产与科研工艺有较大差异。在处方药味、质量、配比等关键要素固定的情况下,受药材质量的影响,片芯成分不同,油脂含量不同,健肾片药材中的僵蚕<sup>[11]</sup>、全蝎含有动物脂肪,经大生产中提取得到的浸膏干粉中油脂含量常有误差。因此,只有采用较高的成型工艺解决生产中的实际问题,才能保证产品的成型率。

包衣材料以水为溶剂,雾滴在片芯表面的撞击、湿润、铺展及聚结,通过加热干燥、胶凝及粘附成膜,当片芯油脂性成分含量较高时,其本身的吸湿性降低,如不适当增加温度,同样的条件下就不易干燥,包衣材料所含水分相对不易蒸发,片芯极易产生粘连,影响包衣效果及工艺过程。因此,需要研究及观察温度对包衣材料雾滴干燥速度的影响,调整至能及时干燥的适宜温度,即可较好地解决油膜含量因素影响包衣成品率及性状的问题。但是否能进一步推广到更高油脂含量的中药浸膏片,尚待进一步研究。

### 参考文献

- [1] 胡崇茂,陈佩英,胡晓晓. 薄膜包衣提高含浸膏中药片剂稳定性研究[J]. 首都医药,2012,19(12):55-56.
- [2] 陈鸿彬,张洁玫. 欧巴代在中药浸膏片薄膜包衣中的应用[J]. 广东药学,2000,10(6):28-30.
- [3] 袁菊丽. 薄膜包衣技术在中药制剂中的应用[J]. 山东中医药大学学报,2011,35(5):456-458.
- [4] 杨红,李小芳,尹帮龙,等. 薄膜包衣技术在中药固体制剂防潮中的应用[J]. 中药与临床,2012,3(1):56-59.
- [5] 徐莲英,侯世祥. 中药制药工艺技术解析[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:154.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:202,378-379.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录208.
- [8] 戴国友,顾和亚,朱莹莹,等. 温度对3种中药浸膏片包衣工艺参数的影响[J]. 中国药业,2014,23(4):51-53.
- [9] 张源,周琴妹,高洁. 中药半浸膏薄膜衣片的成型工艺考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):24.
- [10] 孙树玲,李高彦,张鹏飞. 中药提取物薄膜包衣工艺研究[J]. 北方药学,2011,8(8):37-38.
- [11] 徐冲,商思阳,刘梅,等. 僵蚕化学成分和药理活性的研究进展[J]. 中国药房,2014,25(39):3732-3734.

(收稿日期:2020-03-09;修回日期:2020-09-12)