

中图分类号: R932; R283 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)15-0048-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.012



中药素片质量对薄膜包衣裂片率的影响及相关性分析*

吴建程¹, 周朝忠², 汪佳星², 肖勋立¹, 李小锋^{2△}

(1. 井冈山大学附属医院, 江西 吉安 343000; 2. 江西普正制药股份有限公司, 江西 吉安 343000)

摘要:目的 考察中药素片质量对薄膜包衣裂片率的影响。方法 以素片硬度、重量和脆碎度为指标评价素片质量。随机测定不同批次中药素片的重量、硬度、脆碎度,在相同生产工艺下测定薄膜包衣裂片率,对素片质量和薄膜包衣裂片率进行 Pearson 和 Spearman 相关性分析,采用聚类分析对素片硬度进行分类。结果 中药素片薄膜包衣裂片率与素片硬度、重量和脆碎度的 Pearson 相关系数分别为 $-0.568 (P < 0.01)$ 、 $-0.021 (P > 0.05)$ 、 $0.263 (P > 0.05)$; Spearman 相关系数分别为 $-0.455 (P < 0.05)$ 、 $0.075 (P > 0.05)$ 、 $0.090 (P > 0.05)$ 。以素片硬度为一般变量进行聚类分析,可将 30 批素片聚为 4 类,即素片质量优(素片硬度 ≥ 99 N)、良(89 N \leq 素片硬度 < 99 N)、合格(72 N \leq 素片硬度 < 89 N)、不合格(素片硬度 < 72 N)。素片硬度 < 72 N 时,薄膜包衣裂片率为 0.927% 。结论 在其他条件一定时,素片硬度是薄膜包衣裂片率的主要影响因素。素片硬度越高,薄膜包衣裂片率越低。素片硬度 < 72 N 时,在同等级操作水平下中药素片薄膜包衣裂片率易超过企业标准操作规程的上限要求。

关键词: 中药素片; 薄膜包衣; 裂片率; 质量控制

Effect and Correlation Analysis of the Quality of Traditional Chinese Medicine Plain Tablets on the Cracking Rate of Film - Coating

WU Jiancheng¹, ZHOU Chaozhong², WANG Jiaxing², XIAO Xunli¹, LI Xiaofeng²

(1. Affiliated Hospital of Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi, China 343000; 2. Jiangxi Puzheng Pharmaceutical Co., Ltd., Ji'an, Jiangxi, China 343000)

Abstract: Objective To investigate the effect of the quality of traditional Chinese medicine (TCM) plain tablets on the cracking rate of film - coating. **Methods** The quality of plain tablets was evaluated with the hardness, weight and fragility as the indexes. The weight, hardness and fragility of different batches of TCM plain tablets were measured randomly, and the cracking rates of film - coating were measured under the same production process. Pearson correlation and Spearman correlation analysis were performed on the quality of plain tablets and the cracking rates of film - coating. Cluster analysis was used to classify and optimize the hardness of plain tablets. **Results** The Pearson correlation coefficients among the cracking rate of film - coating and the hardness, weight, and fragility of plain tablets were $-0.568 (P < 0.01)$, $-0.021 (P > 0.05)$, and $0.263 (P > 0.01)$, respectively. The Spearman correlation coefficients among the cracking rate of film - coating and the hardness, weight, and fragility of plain tablets were $-0.455 (P < 0.05)$, $0.075 (P > 0.05)$, and $0.090 (P > 0.05)$, respectively. Cluster analysis was conducted with the hardness of plain tablets as a general variable, and 30 batches of plain tablets were clustered into four categories. According to the quality of plain tablets, they were classified as excellent (hardness of the plain tablet ≥ 99 N), good (89 N \leq hardness of the plain tablet < 99 N), qualified (72 N \leq hardness of the plain tablet < 89 N), and unqualified (hardness of the plain tablet < 72 N). When the hardness of the plain tablet was less than 72 N, the cracking rate of the film - coating was 0.927% . **Conclusion** When other conditions are constant, the hardness of the plain tablet is the main influencing factor on the cracking rate of the film - coating. The higher the hardness of the plain tablet, the lower the cracking rate of the film - coating. Plain tablets with a hardness of < 72 N are prone to cracking rates of the film - coating exceeding the upper limit requirements of the enterprise's standard operating procedures at the same operating level.

Key words: traditional Chinese medicine plain tablets; film - coating; cracking rate; quality control

* 基金项目: 江西省中医药管理局科技计划项目[2021B609]。

第一作者: 吴建程, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为中药制剂, (电子信箱)469862421@qq.com。

△通信作者: 李小锋, 男, 硕士, 高级工程师, 研究方向为中药技术与产品开发, (电子信箱)lix86@126.com。

与抑菌剂浓度筛选[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(3): 545-550. [14] 欧洲药品质量监督管理局. 欧洲药典质量标准的起草技术指南(第4版)[M]. 宁保明, 张启明, 译. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 46-48.

[11] 王洋洋, 刘庆旺, 范振忠, 等. 磷酸根离子检测的研究方法[J]. 化学工程师, 2021, 35(12): 57-60. [15] 于玉振, 张晓慧, 李鹏坤, 等. 普瑞巴林晶型 I 在纯溶剂及丙酮-水混合溶剂中的溶解度测定与关联[J]. 高校化学工程学报, 2017, 31(1): 7-12.

[12] 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, 2020: 596-597. (收稿日期: 2023-07-17; 修回日期: 2024-03-20)

[13] 唐翠兰. 钼酸铵分光光度法测定循环冷却水中总磷影响因素的分析[J]. 能源化工, 2016, 37(6): 87-90.

与传统糖包衣比较,薄膜包衣有用料少、节约包装材料、衣层机械强度高、成膜性和防潮性良好的特点^[1-2],可进一步提高传统中药制剂的稳定性和防潮性能^[3-4],广泛应用于中药片剂生产领域。素片质量是包衣工艺的关键因素^[5]。若素片质量不佳,则在与锅壁或挡板的碰撞、重力压迫或锅底逆向摩擦运动过程中素片易发生磨损和碎裂^[6]。发生裂片的根本原因与产品的处方设计、制粒方法、素片质量、包衣操作等因素有关^[5,7-9]。工业化包衣生产过程中,常因包衣裂片率过高而导致筛片、挑片工序增加,严重影响包衣的生产效率和经济成本^[10]。相关研究主要集中于薄膜包衣过程中的质量分析^[11-16],但关于生产中的中药素片薄膜包衣批次取样、质量分析研究较少。为此,本研究中考察了中药素片质量(硬度、重量、脆碎度)对薄膜包衣裂片率的影响,并按中药素片质量进行分类,为薄膜包衣缺陷原因及生产工艺研究提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

ZP-35D型旋转式压片机(上海远东制药机械总厂);BG-150E型高效包衣机(北京航空制造工程研究所);AUW120D型电子分析天平(日本Shimadzu公司,精度为0.01 mg);DH-880B型除湿机(常州市川岛电器有限公司);FT-2000AE型脆碎度检查仪,YD-20KZ型硬度测量仪,均购于天津天大天发科技有限公司。

1.2 试药

红花逍遥片素片(规格为每片0.37 g,江西普正制药股份有限公司,批号为210607-210636,编号为1-30);薄膜包衣预混剂(北京英茂药业有限公司,批号为21031801);90%乙醇溶液(上海振兴化工一厂,批号分别为21040015,21040016);水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 素片质量测定

2.1.1 取样条件

车间生产区按D级标准,温度控制在18~26℃,相对湿度控制在45%~65%。

2.1.2 质量测定

测量方法:1)硬度测定。包衣前,每批素片随机抽取20片,采用硬度测量仪测定,记录分布情况,并计算平均值。2)脆碎度测定。包衣前,每批素片随机抽取2份,每份18片,采用脆碎度检查仪,按2020年版《中国药典(四部)》通则0923片剂脆碎度检查法测定^[17],2次测定结果分别记为 n_1 和 n_2 ,记录分布情况,并计算平均值。3)重量测定。包衣前,每批素片随机抽取20片,精密称定,记录分布情况,并计算平均值。

测定结果:采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行

Shapiro-Wilk(SW)正态分布检验,组间差异性检验结果见表1。可见,素片硬度、重量、脆碎度均在一定范围内波动,且素片硬度和重量整体呈正态分布($P>0.05$);多批次素片的脆碎度低于0.30%,表明素片脆碎度在合理范围内^[16],符合包衣环境下的机械强度。从均值分布看,素片硬度分布范围较大(66~104 N),素片重量呈正态分布(0.367 4~0.376 2 g);从极值看,素片硬度58~112 N,素片重量0.363 7~0.383 7 g。可见,本品的素片重量差异不明显,素片重量批间、批内均一性均良好;素片硬度分布虽呈正态分布,但不同批次间的硬度极差大,硬度最大值(112 N)是最小值(58 N)的1.93倍,且同一批素片(编号为8)内最大硬度标准差为14.5%,

表1 30批中药素片质量测定结果

Tab. 1 Results of quality evaluation of 30 batches of TCM plain tablets

编号	硬度(N)		重量(g)		脆碎度(%)	
	P值	$\bar{X} \pm s$	P值	$\bar{X} \pm s$	n_1	n_2
1	0.433	91 ± 6.5	0.612	0.368 7 ± 0.005 4	0.26	0.26
2	0.514	79 ± 5.3	0.645	0.370 5 ± 0.005 1	0.27	0.28
3	0.374	66 ± 6.9	0.446	0.369 9 ± 0.006 3	0.28	0.27
4	0.536	71 ± 4.3	0.643	0.371 2 ± 0.006 2	0.25	0.26
5	0.538	75 ± 9.2	0.324	0.371 7 ± 0.006 1	0.25	0.25
6	0.381	80 ± 7.9	0.546	0.368 8 ± 0.003 9	0.18	0.20
7	0.247	79 ± 10.9	0.422	0.371 3 ± 0.003 2	0.22	0.25
8	0.526	73 ± 14.5	0.325	0.367 9 ± 0.005 9	0.23	0.26
9	0.417	82 ± 8.1	0.637	0.369 3 ± 0.003 5	0.28	0.28
10	0.218	99 ± 8.3	0.231	0.370 8 ± 0.007 5	0.20	0.18
11	0.736	103 ± 9.8	0.338	0.367 4 ± 0.003 7	0.27	0.26
12	0.635	104 ± 7.8	0.335	0.373 1 ± 0.003 5	0.23	0.21
13	0.413	90 ± 7.8	0.564	0.370 4 ± 0.006 6	0.22	0.25
14	0.325	102 ± 9.9	0.718	0.371 0 ± 0.006 2	0.25	0.32
15	0.622	88 ± 5.6	0.327	0.367 8 ± 0.004 2	0.27	0.28
16	0.892	82 ± 10.4	0.864	0.376 2 ± 0.007 5	0.26	0.25
17	0.313	92 ± 7.8	0.204	0.375 0 ± 0.006 2	0.21	0.17
18	0.554	84 ± 9.8	0.342	0.371 1 ± 0.006 1	0.31	0.27
19	0.218	86 ± 9.6	0.241	0.372 4 ± 0.006 8	0.28	0.28
20	0.285	88 ± 7.4	0.522	0.370 4 ± 0.007 5	0.28	0.25
21	0.612	83 ± 9.3	0.471	0.368 7 ± 0.006 7	0.28	0.27
22	0.235	77 ± 8.7	0.633	0.369 4 ± 0.003 5	0.26	0.29
23	0.437	96 ± 5.9	0.658	0.368 8 ± 0.007 2	0.16	0.18
24	0.348	82 ± 9.4	0.463	0.369 2 ± 0.003 9	0.20	0.23
25	0.641	76 ± 5.6	0.398	0.371 2 ± 0.003 9	0.27	0.26
26	0.731	78 ± 8.5	0.220	0.369 7 ± 0.005 9	0.20	0.27
27	0.329	76 ± 7.2	0.385	0.370 1 ± 0.006 2	0.22	0.26
28	0.413	69 ± 10.8	0.381	0.370 0 ± 0.006 6	0.26	0.27
29	0.468	83 ± 6.9	0.513	0.370 4 ± 0.004 9	0.22	0.26
30	0.812	78 ± 8.3	0.467	0.370 6 ± 0.007 2	0.27	0.26

表明素片硬度批间、批内均一性差,可能会对后续薄膜包衣片的稳定产生不良影响。

2.2 薄膜包衣裂片率测定

包衣液制备:以90%乙醇溶液为薄膜包衣溶剂,按企业标准操作规程(SOP)要求制成包衣混悬液,搅拌,备用。

薄膜包衣工艺及其工业化生产:采用高效包衣机进行薄膜包衣,生产工艺SOP如下。1)清洗、消毒包衣锅,准备进样前的素片,确保设备洁净及素片符合企业内控质量标准。2)将包衣锅低速转动,并通过提升机向锅内加料。3)进样后,移入安装好的喷枪组,关闭观察窗。4)启动进风和喷雾系统。包衣初始阶段使用低转速和低喷速,使素片表面均匀润湿。完成润湿铺展后,逐渐提升包衣速度,以防发生粘连或剥落现象。5)包衣过程中,同时控制包衣锅转速、包衣液喷雾速度、进气温度等操作参数,避免出现包衣碎片、裂片、橘皮等现象。薄膜包衣工艺关键参数及工作范围见表2。薄膜包衣结束后,随机抽样进行质量检测,检验合格后,将薄膜包衣片成品出锅,转入中转车间冷却,备用。

表2 薄膜包衣工艺关键参数及工作范围

Tab. 2 Key parameters and work scope of the film - coating process

操作系统	关键参数	工作范围
包衣锅系统	转速(r/min)	1~10
	喷枪间隙(cm)	20
	喷嘴到片床距离(cm)	20~30
喷雾系统	喷雾速率(mL/min)	125~2 500
	进气速度(m ³ /h)	500~2 000
	进气温度(°C)	30~100
	排气温度(°C)	30~60
	雾化压力(bar)	3.0~4.0
	包衣锅负压(mmH ₂ O)	0~1.0

薄膜包衣裂片率测定:包衣结束后,在包衣锅内各方向随机取样2 kg。筛选出所有包衣裂片、碎片及磕边片,冷却至室温,精密称定,记为*m*,按公式计算裂片率(RCF), $RCF(\%) = m / 2\ 000 \times 1\ 000\%$ 。多次取样,计算平均值,即为该批次薄膜包衣片的裂片率。SOP中指出,RCF ≥ 0.8%时质量不合理。由表3可知,薄膜包衣裂片率在0~1.61%范围内波动;除2批(编号为2-3)样品外,93.33%(28/30)的薄膜包衣裂片率控制在0.8%范围内;4批(编号为6,10,12,14)样品未出现薄膜包衣碎片、裂片现象;编号为3的样品的薄膜包衣裂片率最高(1.61%),可能与素片质量存在一定关系。

2.3 素片质量与薄膜包衣裂片率的相关性分析

对30批样品进行素片质量与薄膜包衣裂片率的Pearson和Spearman相关性分析。由表4可知,在Pearson

表3 30批中药素片薄膜包衣裂片率测定结果($\bar{X} \pm s, \%$)

Tab. 3 Results of the determination of the cracking rate of the film - coating of TCM plain tablets ($\bar{X} \pm s, \%$)

编号	RCF	编号	RCF	编号	RCF
1	0.36 ± 0.04	11	0.25 ± 0.03	21	0.25 ± 0.05
2	0.80 ± 0.05	12	0.00 ± 0.01	22	0.26 ± 0.08
3	1.61 ± 0.08	13	0.40 ± 0.07	23	0.29 ± 0.06
4	0.71 ± 0.06	14	0.00 ± 0.00	24	0.39 ± 0.05
5	0.56 ± 0.06	15	0.40 ± 0.08	25	0.13 ± 0.07
6	0.00 ± 0.01	16	0.34 ± 0.07	26	0.27 ± 0.06
7	0.75 ± 0.05	17	0.32 ± 0.06	27	0.29 ± 0.04
8	0.39 ± 0.08	18	0.30 ± 0.04	28	0.46 ± 0.08
9	0.23 ± 0.07	19	0.32 ± 0.05	29	0.25 ± 0.04
10	0.00 ± 0.00	20	0.45 ± 0.06	30	0.32 ± 0.06

表4 素片质量与薄膜包衣裂片率相关性分析结果

Tab. 4 Correlation analysis between the quality of plain tablets and the cracking rate of film - coating

相关性分析	项目	指标	素片质量		
			硬度	重量	脆碎度
Pearson 相关	包衣裂片率	<i>r</i> 值	-0.568	-0.021	0.263
		<i>P</i> 值	0.001	0.911	0.160
Spearman 相关	包衣裂片率	<i>r</i> 值	-0.455	0.075	0.090
		<i>P</i> 值	0.011	0.695	0.636

相关性分析中,薄膜包衣裂片率与素片硬度呈负相关关系($r = -0.568, P < 0.01$),与脆碎度、重量的相关性不大或不相关($P > 0.05$);在Spearman相关性分析中,薄膜包衣裂片率与素片硬度呈中度负相关关系($r = -0.455, P < 0.05$),与脆碎度、重量的相关性不大或不相关($P > 0.05$)。表明素片重量、脆碎度等其他条件一定时,素片硬度是影响薄膜包衣裂片率的主要因素。素片硬度越高,薄膜包衣裂片率越低。因此,在中药素片包衣生产质量控制环节,应重点关注素片硬度指标的过程控制。

2.4 素片质量与薄膜包衣裂片率聚类分析

以30批素片硬度为一般变量,根据平均联接组间距离的大小进行聚类分类。当组间距离为5时,由聚类亲疏关系可将30批素片根据素片硬度聚为4类。第一类为优,素片硬度 ≥ 99 N,薄膜包衣裂片率为0.060%;第二类为良,89 N ≤ 素片硬度 < 99 N,薄膜包衣裂片率为0.340%;第三类为合格,72 N ≤ 素片硬度 < 89 N,薄膜包衣裂片率为0.355%;第四类为不合格,素片硬度 < 72 N,薄膜包衣裂片率为0.927%,超过SOP上限。30批样品聚类分析结果见图1和表5。可见,在同等操作水平下,素片硬度 ≥ 99 N的素片产生较低薄膜包衣裂片率;在薄膜包衣过程中,素片硬度 < 72 N的素片产生较高薄膜包衣裂片率,导致挑片返工,增加生产成本。

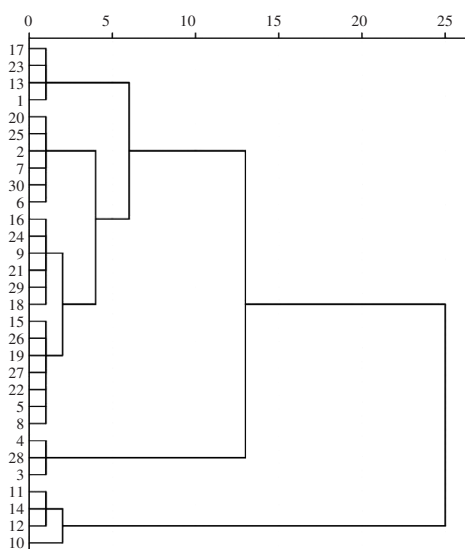


图1 素片聚类分析树状图

Fig. 1 Dendrogram of cluster analysis of plain tablets

表5 素片聚类分析结果

Tab. 5 Results of the cluster analysis of plain tablets

分类	编号	硬度(N)	RCF(%)
1	10 - 12, 14	99 ~ 104	0.060
2	1, 13, 17, 23	90 ~ 96	0.340
3	2, 5 - 9, 15 - 16, 18 - 22, 24 - 27, 29 - 30	73 ~ 88	0.355
4	3 - 4, 28	66 ~ 71	0.927

3 讨论

中药片剂薄膜包衣生产过程中,常因薄膜包衣裂片率过高影响生产效率和经济成本。本研究中从红花逍遥片薄膜包衣的生产实际出发,分析素片质量对薄膜包衣裂片率的影响,以素片硬度、重量和脆碎度为指标评价素片质量。由表1可知,素片脆碎度虽符合薄膜包衣要求,但素片硬度分布范围较大(66~104 N)。不同批次间的硬度极差大,素片硬度的最大值是最小值的1.93倍,且同一批(编号为8)素片内最大硬度标准差为14.5%。表明素片硬度的批间、批内均一性差,可能影响后续薄膜包衣片的稳定性。相关性分析结果显示,薄膜包衣裂片率与素片硬度呈显著负相关关系($r = -0.568, -0.455, P < 0.05$),与脆碎度、重量关系不显著($P > 0.05$)。可见,在其他条件一定时,素片硬度是薄膜包衣裂片率的主要影响因素,素片硬度越高,薄膜包衣裂片率越低。

由表5可知,素片质检工作中,应重视素片硬度指标的分类管理,将素片质量分成优(素片硬度 ≥ 99 N)、良(89 N \leq 素片硬度 < 99 N)、合格(72 N \leq 素片硬度 < 89 N)、不合格(素片硬度 < 72 N)。不同等级素片应按不同包衣参数进行生产,尽可能避免薄膜包衣裂片、碎片、磕边片的产生。为降低薄膜包衣裂片率,可采取以下两方面改进措施:1)在制粒和压片工序中,改善粒

径、含水量、润滑剂、压片压力等工艺,提高素片硬度^[18];2)通过延长素片冷却时间,保证压片的弹性恢复,硬度逐渐恢复到最高值。

综上所述,影响薄膜包衣裂片率的因素较多,包括素片质量和薄膜包衣工艺。在控制其他变量情况下,素片质量对薄膜包衣裂片率的影响显著。后续研究中将继续对包衣材料、包衣操作参数等薄膜包衣工艺进行考察。

参考文献

- [1] 蒋利剑,王如意,刘怡. 不同黏合剂对中药片剂薄膜包衣外观的影响[J]. 上海医药,2019,40(21):71-74.
- [2] 曹文. 药物制剂新技术在现代中药研究中的应用[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(26):165-166.
- [3] 高文昊. 薄膜固体包衣技术在中药制剂中的应用[J]. 黑龙江科技信息,2017(14):47.
- [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] 刘金梅. D药片皱裂质量问题的改进研究[D]. 广州:华南理工大学,2014.
- [6] 宋宇飞,SLHAD B. 薄膜包衣技术难点及解决方案[J]. 中国药物经济学,2015,10(1):27-30.
- [7] BOLLEDDULA DA, BERCHIELLI A, ALISEDA A. Impact of a heterogeneous liquid droplet on a dry surface: Application to the pharmaceutical industry[J]. Advances in Colloid and Interface Science,2010,159(2):144-159.
- [8] 金晶. 质量风险管理在片剂制剂生产管理中的运用[D]. 上海:上海交通大学,2020.
- [9] COLE G, HOGAN J, AULTON M. 片剂包衣的工艺和原理[M]. 郑俊民,译. 北京:中国医药科技出版社,2001:19-21.
- [10] 刘红宁,杨世林,杨明,等. 中药制造现代化——固体制剂产业化关键技术研究及应用[J]. 中国现代中药,2020,22(2):155-161.
- [11] 肖晏婴,黄德红,王洪军,等. 丹七片薄膜包衣工艺及稳定性研究[J]. 亚太传统医药,2020,16(2):31-35.
- [12] 张姚飞,杨正兵,龙永,等. 薄膜包衣技术在中药缓控释剂中的应用概况[J]. 实用中医药杂志,2014,30(8):788-790.
- [13] SUZZI D, RADL S, KHINAST JG. Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality[J]. Chemical Engineering Science,2010,65(21):5699-5715.
- [14] 高会芹,路晓锋,屈云萍,等. 优化连参通淋片的薄膜包衣工艺[J]. 西部中医药,2019,32(3):33-35.
- [15] 毛政益. 咽炎片包衣工艺改进及质量标准提升研究[D]. 贵阳:贵阳医学院,2015.
- [16] 朱晓峰,陈国喆. 胃溶型银杏叶薄膜包衣片处方和质量研究[J]. 药学研究,2014,33(10):597-599.
- [17] 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,2020:131.
- [18] 林向前,何鸿钦. 试论影响中药片剂硬度的若干因素[J]. 中国药业,2002,11(10):59.

(收稿日期:2023-07-10;修回日期:2024-03-08)