

蛇胆菠萝蛋白酶肠溶薄膜衣片的制备工艺研究及质量考察

李燕华¹, 蒋伟杰², 聂倩庆³

¹ 广东医学院附属三水医院, 广东 佛山 528100;

² 广东省江门市新会人民医院, 广东 江门 529100;

³ 广东省江门市新会卫生学校, 广东 江门 529100)

【摘要】 目的 制备蛇胆菠萝蛋白酶肠溶薄膜衣片。方法 用丙烯酸树脂 号作肠溶衣材料, 制备蛇胆菠萝蛋白酶肠溶薄膜衣片, 并考察其质量稳定性。结果 制备的肠溶薄膜衣片质量稳定, 达到肠溶片相关要求。结论 该工艺简单可靠, 肠溶薄膜衣片达到《中国药典》2010年版的要求。

【关键词】 菠萝蛋白酶; 薄膜衣片; 制备工艺

中图分类号: R780.2; R446.5

文献标识码: A

doi:10.3969/j.issn.1674-4659.2012.01.0024

Study on Preparing Process and Quality of Film Enteric-Coated Tablets of Snack-bile Bromelain

LI Yanhua¹, JIANG Weijie², NIE Qianqing³

¹The Affiliated Sanshui Hospital of Guangdong Medical College, Foshan 528100, China;

²Xinhui People's Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529100, China;

³Xinhui Sanitation College of Jiangmen, Jiangmen 529100, China)

[Abstract] **Objective** To prepare snack-bile bromelain film enteric-coated tablets. **Methods** The tablets were film-coated with enteric acrylic resin , and investigated in quality. **Results** The enteric-coated tablets were better in stability, achieving the relevant requirements. **Conclusion** The preparation process is simple and reliable, and the enteric-coated tablets can meet the requirements of *Chinese Pharmacopoeia* 2010 Edition.

[Key words] Bromelain; Film-coated tablet; Preparation process

蛇胆菠萝蛋白酶肠溶薄膜衣片, 主要成分有蛇胆汁、菠萝蛋白酶, 具有消除组织水肿、抗炎、化痰止咳等作用^[1], 是新开发的医院制剂, 临床疗效满意。由于菠萝蛋白酶在胃液中极易被破坏而失去活性, 因此其口服片需包肠溶衣加以保护。原为普通肠溶片, 工艺繁琐, 为了提高效率和质量, 我们对其制备工艺进行研究。

1 仪器与试剂

78X-2型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂), 751GD型紫外分光光度计(上海精密科学仪器有限公司), SC69-02型水分快速测定仪(上海第二天平仪器厂), PYX-DHS35型隔水式电热培养箱(上海市跃进医疗器械一厂), ZP-19型压片机(上海第一制药机械厂), BY-800型包衣机(中南制药机械厂), 0.9 V型空气压缩机(上海压缩机厂), PI型喷枪(上海五金厂)。菠萝蛋白酶(南宁市罐头厂, 效价800 U/mg), 丙

烯酸树脂 号(连云港市制碘厂)。

2 方法

2.1 素片处方

每1 000片含: 蛇胆200 g, 菠萝蛋白酶10 000 kU(约12.5 g), 淀粉40%, 糊精40%, 蔗糖20%, 硬脂酸镁0.1%。片重0.20 g。

2.2 素片的制备

取蛇胆用机械高速捣碎过100目筛, 与淀粉、糊精、蔗糖(100目粉)、混合均匀, 加5%淀粉浆适量, 用18目筛湿法制备颗粒, 于65℃干燥约4 h, 颗粒水分≤3.0%, 用18目筛整粒, 加硬脂酸镁, 混匀, 压片。经预实验, 取素片置包衣锅内r/min转动3 min, 以素片外观基本完好为标准, 制定素片质量参数。

2.3 素片质量参数

0.20 g/片; 压片冲模φ8, R 5.5; 硬度≥6.5 kg/mm; 崩解度≤20 min; 水份≤3.0%; 脆碎度测定, 取10片测试, 片重损耗≤1%。

2.4 包衣液配制

丙烯酸树脂 号, 60 g; 吐温-80, 10 ml; 聚乙二醇-6000, 8 g; 邻苯二甲酸二乙酯8 ml; 蓖麻油10 ml; 二氧化钛

收稿日期: 2011-08-15 修回日期: 2011-11-25

基金项目: 江门市科技计划项目(江科[2005]88号, 项目编号8)

作者简介: 李燕华(1962-), 女, 广东三水人, 主管药师, 大学本科/理学学士, 现任医院医疗保险管理办公室主任, 研究方向: 医院制剂和临床药学。

15 g; 食用柠檬黄 0.5 g; 95%乙醇加至 1 000 ml 使溶解, 搅拌均匀成稳定混悬液。

2.5 包衣操作

将除去细粉的素片投入包衣锅中, 以热风使片温升至 45℃后开始喷液。开始喷速宜快连续喷液, 锅的转速 5 r/min, 至有膜初形成后, 喷速调至不产生片粘连为宜。整个包衣过程控制热风 60℃, 片温 40~45℃, 锅的转速 30 r/min, 喷液完毕后吹冷风降低片温, 加入适量川蜡, 转 15 min 抛光, 使片光滑, 防止片相互粘连, 提高片的光亮度。

2.6 质量考察

2.6.1 崩解度检查

照《中国药典》2010 年版二部附录 [2] 方法测定: 取 6 片, 先在盐酸溶液 (9→1 000) [胃液] 中检查 2 h, 每片均不得有裂缝、崩解或软化现象; 用少量水洗涤后, 再在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) [肠液] 中检查, 1 h 内应全部崩解。

2.6.2 菠萝蛋白酶效价测定

按照国家药品标准 [3] 第十六册有关项下测定, 效价在标示量的 85.0%~120.0%, 为合格。

2.7 稳定性试验

稳定性试验 [4] 采用恒温恒湿加速法和室温放置法。

2.7.1 恒温恒湿加速法

在干燥器下部放入饱和氯化钠溶液 (相对湿度为 75%恒湿液), 上部放试验样品, 加盖密封, 然后将干燥器放在隔水式电热培养箱内, 调定恒定温度为 (40±1)℃, 3 批样品连续放置 90 d, 每隔 30 d 取样检查 1 次。结果见表 1。

表 1 恒温恒湿加速试验结果 (温度 40±1℃, 湿度 75%)

Tab1 The test results at consisten temperature and humidity (T 40±1℃, H 75%)

时间(d)	吸湿率(%)	胃液 (2h)	肠液中崩解 (min)	相当标示量 (%)
0	0	合格	35	103.5
30	5.5	合格	30	101.2
60	8.2	合格	29	99.6
90	9.6	合格	29	96.5

2.7.2 室温放置法

试制 3 批样品在样品柜内连续放置 360 d, 分别于是 0、90、180、360 d 取样检查, 取平均值。结果见表 2。

表 2 室温试验结果

Tab2 The test results at room temperature

时间 (d)	吸湿率(%)	胃液 (2h)	肠液中崩解 (min)	相当标示量 (%)
0	0	合格	35	103.5
90	1.5	合格	33	101.8
180	3.2	合格	30	98.2
360	6.3	合格	30	92.1

2.8 平行试验

为了验证制备工艺的可行性, 进行 3 批 (10 万片/批) 生产放大平行试验, 结果见表 3。

表 3 薄膜衣片试验结果

Tab3 The test results of coated tablets

批号	外观	素片崩解 (min)	胃液 (2h)	肠液中崩解 (min)	相当标示量 (%)	
					素片	薄膜衣片
B01	光洁完整	21	合格	32	99.6	98.2
B02	光洁完整	20	合格	36	100.5	99.2
B03	光洁完整	20	合格	35	101.1	99.5

3 结论与讨论

3.1 制备工艺优点

根据文献资料 [4], 药物制剂样品存放在 37~40℃恒温下加速试验连续 3 个月, 样品仍在合格范围内, 有效期可定为 2 年。而医院制剂的有效期通常定为 12 个月, 据实验结果可以得出结论: 用该工艺制备的蛇胆菠萝蛋白酶肠溶薄膜衣片, 质量稳定, 相关指标符合肠溶片的要求。以每批 10 万片计算, 原工艺经底层包衣、包肠溶衣层、包保护层、糖衣层等工序, 约需 12 h, 丙烯酸树脂 号是目前常用的肠溶衣材料, 用该工艺约需 6 h 可完工, 效率明显提高, 值得推广应用 [5-8]。

3.2 制备流程

因菠萝蛋白酶受湿、热影响会加速其降解, 生物效价降低, 因此素片制备时先将蛇胆与辅料制颗粒, 主药以外加的方法于颗粒干燥后混合, 避免常规制粒法颗粒烘干时, 湿和热对主药的影响。

参考文献

[1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 694.
 [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (二部) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 X: 71.
 [3] 国家药典委员会. 国家药品标准 (第十六册) [S]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2003, 16: 128-129.
 [4] 崔德福. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 159-163, 311-313.
 [5] 何倩倩, 姚金水, 张希岩. 肠溶型药物包衣用丙烯酸树脂的制备工艺 [J]. 应用化工, 2007, 36 (3): 237-239.
 [6] 姚日生. 药用高分子材料 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 123-174.
 [7] 杨爱华, 宋泽运, 李林. 红霉素肠溶片包衣处方工艺 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (12): 715-716.
 [8] 张正全, 胡海英, 邓基伟. 兰索拉唑肠溶片处方及工艺的改进 [J]. 华西药学杂志, 2007, 22 (6): 643-664.

(责任编辑: 常海庆)