

· 中药工业 ·

响应面法优化柴黄片包衣工艺及其稳定性研究[△]郭田甜^{1,2}, 房兆营^{3a}, 窦希波¹, 邵明杰¹, 张微^{1,2}, 郝豪奇^{1,2}, 王立友^{1,2}, 刘震远^{1,2*}, 关永霞^{1,2*}

1. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276006;

2. 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006;

3. 鲁南贝特制药有限公司, 山东 临沂 276006

【摘要】 目的: 针对柴黄片糖衣包裹易吸潮、霉变, 药物有效期短等问题, 以柴黄素片为试材, 探究了薄膜包衣对柴黄片成品性状及稳定性的影响。**方法:** 采取响应面分析法, 以进风温度、包衣液体积分数、雾化压力、滚筒转速为考察因素, 以包衣合格率和崩解时限为考察指标, 优选薄膜包衣工艺条件。将该条件生产的薄膜包衣片与糖衣片进行加速及长期稳定性对比实验。**结果:** 薄膜包衣最佳工艺参数为进风温度 65 ℃、包衣液体积分数 12%、雾化压力 0.3 MPa、滚筒转速 12 r·min⁻¹, 此条件下薄膜包衣片在稳定性试验中性状、吸湿性、崩解时限、黄芩苷含量均优于糖衣片。**结论:** 柴黄片薄膜包衣可以有效延长药物有效期, 该方法简便、易行、工艺稳定, 可用于柴黄片的包衣生产。

【关键词】 柴黄片; 薄膜包衣; 响应面法; 黄芩苷; 稳定性**【中图分类号】** R286 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4890(2022)05-0876-06**doi:** 10.13313/j.issn.1673-4890.20210714006

Optimization of Coating Process by Response Surface Methodology Improves Stability of Chaihuang Tablets

GUO Tian-tian^{1,2}, FANG Zhao-ying^{3a}, DOU Xi-bo¹, SHAO Ming-jie¹, ZHANG Wei^{1,2}, HAO Hao-qi^{1,2}, WANG Li-you^{1,2},
LIU Zhen-yuan^{1,2*}, GUAN Yong-xia^{1,2*}

1. Lunan Houpu Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, China;

2. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Traditional Chinese Medicine, Linyi 276006, China;

3. Lunan Beite Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, China

【Abstract】 Objective: Sugar-coated Chaihuang Tablets are easy to absorb moisture and become moldy and have a short validity period. In this study, we explored the effects of film coating on the properties and stability of the finished Chaihuang Tablets. **Methods:** Response surface methodology was employed to optimize the conditions (air inlet temperature, coating solution concentration, atomization pressure, and roller rotation speed) of film coating, with the qualified rate of coating and disintegration time as the indicators. Accelerated and long-term stability comparative tests were conducted for film-coated Tablets produced under the optimized conditions and sugar-coated tablets. **Results:** The optimum conditions for film coating were the inlet air temperature of 65 ℃, the coating liquid concentration of 12%, the atomization pressure of 0.3 MPa, and the drum speed of 12 r·min⁻¹. Under these conditions, the film-coated tablets had better performance than the sugar-coated tablets in terms of properties, hygroscopicity, disintegration time, and baicalin content. **Conclusion:** The film coating of Chaihuang tablets can prolong the validity period of the medicine. This method is simple and stable and can be used for the coating of Chaihuang Tablets in production.

【Keywords】 Chaihuang Tablets; film coating; response surface methodology; baicalin; stability

柴黄片由柴胡、黄芩2味中药组成, 具有清热解表之功效, 常用于风热感冒, 症见发热、周身不

适、头痛、咽喉肿痛等^[1-3]。柴黄素片经水提、粉碎等操作制得柴胡浸膏、黄芩药粉及黄芩提取物, 然

[△] **【基金项目】** 山东省重点研发计划项目(2020CXGC010505)^{*} **【通信作者】** 刘震远, 助理工程师, 研究方向: 中药研发; Tel: 0539-8336639, E-mail: lzy939170551@qq.com

关永霞, 高级工程师, 研究方向: 中药研发与技术推广; Tel: 0539-8336639, E-mail: jmsgyx@163.com

^a 并列第一作者

后添加定量乙醇混合制粒,再加入适量辅料,压片而得^[4-5]。但是该片剂味苦,患者服药依从性差,且片剂主要由中药浸膏、药粉制成,吸湿性强,会导致黄芩苷等功能性成分在保质期内含量下降,从而显著降低药品功效^[6-7]。因此,可以采取对中药素片进行包衣处理的方法来避免此类问题发生。

《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版规定了柴黄片包衣为糖衣片或者薄膜衣片^[8]。中药片剂传统包衣为糖衣,该方法生产过程复杂,不仅耗时、费力,而且糖衣片易吸潮、霉变,导致药物有效期缩短^[9-10]。薄膜包衣材料化学性质稳定,能较好地隔绝空气与水分,具有防潮、避光、掩味、耐磨等优点,而且不易产生裂片、霉点等劣变,能够明显延长药物有效期^[11-12]。邹意华等^[13]研究了利肝片的薄膜包衣工艺,结果表明包衣工艺合格率高、操作过程简单、包衣效果良好,可以有效提升药物稳定性。薄膜包衣在药物改良领域应用性强、作用效果明显。但是目前对柴黄片薄膜包衣技术方面的研究仍然鲜有报道^[14]。

本研究在利用《中国药典》2020年版工艺生产出的柴黄素片的基础上,采用响应面分析法对柴黄片薄膜包衣工艺进行优化。以综合评分作为考察目标,探究进风温度、包衣液体积分数、雾化压力、滚筒转速4个关键工艺参数对柴黄片成品性状及其稳定性的影响,得出了柴黄片薄膜包衣最优工艺条件,并对该条件下生产的薄膜衣片与糖衣片进行了后期稳定性对比验证实验。柴黄薄膜包衣片市场前景广阔,可为日后中药片剂包衣研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器

JB-II型智能崩解仪(锦州科学仪器有限公司);MS1003TS02型电子天平(梅特勒-托利多有限公司);BT100-2J型调速型蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司);CHC-48型高效包衣机(江苏创志科技股份有限公司);Ultimate 3000型高效液相色谱仪(赛默飞科技有限公司);JJ-1增力型电动搅拌器(江苏杰瑞尔电器有限公司);GZX-9240MBE型电热鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司)。

1.2 试药

绿色胃溶型薄膜包衣预混剂(上海新菲尔生物

制药工程技术有限公司,批号:1901027);对照品黄芩苷(中国食品药品检定研究院,批号:110715-201821,纯度:99.0%);甲醇为色谱纯;水为超纯水。

柴胡饮片(批号:190208)、黄芩饮片(批号:190203)、柴黄素片(批号:190220)、柴黄糖衣片(批号:190222)均来源于鲁南厚普制药有限公司,柴胡饮片、黄芩饮片经鲁南厚普制药有限公司质检中心高级工程师范建伟鉴定为正品。

2 方法

2.1 柴黄片薄膜包衣片工艺优化

2.1.1 包衣液的制备 根据料液比10%~20%的标准,量取一定体积的纯化水置于烧杯内,打开JJ-1增力型电动搅拌器,向烧杯内缓缓加入按片芯总质量2%~6%标准称取的薄膜包衣预混剂,搅拌30 min后备用^[15]。

2.1.2 薄膜包衣过程 打开热风对包衣锅预热,加热至45℃左右时,在包衣锅中放入硬度适宜的片芯,将包衣锅转速调为6~18 r·min⁻¹;打开蠕动泵,包衣液在喷枪枪口处以雾化的形式喷洒到旋转的片芯表面,包衣液喷洒结束后利用热风继续干燥,直至片剂表面完整、光洁、色泽均匀,热风干燥10 min^[16]。

本研究筛选柴黄片薄膜包衣合格率与崩解时限2项指标综合评分考察包衣工艺。包衣合格率为特征指标,崩解时限主要影响有效成分溶出度,权重系数各占1/2,综合评分为2项指标评分之和。将柴黄片吸湿性、崩解时限、黄芩苷含量作为后期稳定性试验的考察指标。评分标准见表1。

表1 柴黄片薄膜包衣工艺综合评分标准

考察指标	50分	40分	30分	20分	10分	0分
崩解时限/min	≤35.0	≤37.0	≤40.0	≤43.0	≤46.0	≤49.0
包衣合格率/%	≥99.0	≥98.5	≥98.0	≥97.5	≥97.0	≥96.5

2.2 响应面试验设计

根据Box-Behnken试验设计原理和单因素试验结果,选取进风温度(A)、包衣液体积分数(B)、雾化压力(C)、滚筒转速(D)4个影响因素,以综合评分作为响应值,各取3个水平,进行四因素三水平响应面优化试验,试验因素与水平见表2。

2.3 指标测定

2.3.1 吸湿性的测定 将适量氯化钠饱和溶液放于

表2 柴黄片薄膜包衣工艺响应面试验因素水平

水平	A/℃	B/%	C/MPa	D/r·min ⁻¹
-1	55	11	0.2	9
0	65	12	0.3	12
1	75	13	0.4	15

玻璃干燥器底部,将干燥器于25℃、相对湿度75%的环境中放置1 d,取样品12片平铺于质量恒定的称量瓶内,开盖放在玻璃干燥器中定时称质量,按公式(1)计算吸湿率^[17]。

$$\text{吸湿率} = \frac{\text{吸湿后的质量} - \text{吸湿前的质量}}{\text{吸湿前的质量}} \times 100\% \quad (1)$$

2.3.2 崩解时限的测定 随机取样品12片,均匀放置于吊篮玻璃孔内,加水适量,淹没过药片上部0.5 cm,盖上内盖,防止样品溢出,开启崩解仪测定崩解时限^[18]。

2.3.3 包衣合格率的测定 包衣后的产品出现边缘磨损或者原药色泽不均、性状不规整等现象,均判定为不合格^[8]。按公式(2)计算包衣合格率。

$$\text{包衣合格率} = 1 - \left(\frac{\text{不合格产品数量}}{\text{包衣产品总数量}} \right) \times 100\% \quad (2)$$

2.3.4 黄芩苷含量测定

2.3.4.1 色谱条件 Agilent-014色谱柱;流动相:甲醇-水-磷酸(47.0:53.0:0.2);柱温:50℃;流速:0.8 mL·min⁻¹;检测波长:280 nm;进样量:20 μL。

2.3.4.2 对照品溶液的制备 精密称定黄芩苷对照品适量,加甲醇制成质量浓度为60 μg·mL⁻¹的溶液,即得。

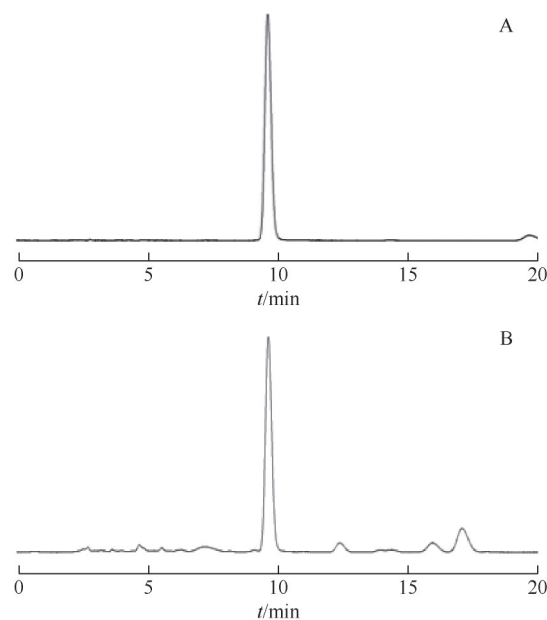
2.3.4.3 供试品溶液的制备 随机选取柴黄片10片,除去包衣,研磨成细粉,分别精密称取0.525 9、0.520 8、0.517 9 g置100 mL量瓶中,加入70%乙醇80 mL,超声处理(250 kW, 33 kHz) 45 min,室温冷却,加70%乙醇至刻度,摇匀,滤过,精密量取滤液5 mL,置50 mL量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得。

2.3.4.4 供试品含量的测定 按2.3.4.1项下色谱条件取对照品溶液和供试品溶液各20 μL注入高效液相色谱仪,对照品溶液和供试品溶液中黄芩苷的保留时间均为11 min左右,具体方法参照《中国药典》2020年版标准^[8]。

2.3.4.5 黄芩苷含量计算方法 按公式(3)计算黄芩苷含量。

$$\text{黄芩苷含量} = \left(\frac{A_1}{A_0} \times C \times 1000 \right) / \text{取样量} \quad (3)$$

式中 A_1 为供试品峰面积, A_0 为对照品峰面积(图1), C 为对照品质量浓度。



注:A.对照品溶液;B.供试品溶液。

图1 黄芩苷对照品溶液和供试品溶液HPLC图

2.4 稳定性考察

2.4.1 加速试验 取样品在加速条件下[温度:(40±1)℃,相对湿度:(75±1)%]放置6个月,分别于0、1、2、3、4、5、6个月取样检测,考察吸湿性、崩解时限和黄芩苷含量变化情况。

2.4.2 长期试验 取样品在常规条件下[温度:(25±1)℃,相对湿度:(60±5)%]放置24个月,分别于0、3、6、9、12、18、24个月取样检测,考察吸湿性、崩解时限和黄芩苷含量变化情况。

2.5 数据分析

利用Design Expert 10.0及Excel软件对试验数据进行分析处理,每个样品3次重复,取平均值。

3 结果与分析

3.1 响应面试验设计与结果

根据单因素试验结果,以A、B、C、D为自变量,综合评分为响应值设计Box-Behnken试验,试验方案及结果见表3。采用Design Expert 10.0软件对试验数据进行二次响应面回归分析,得到的柴黄片综合评分

(Y) 与各因变量的模拟方程： $Y=82.94-0.058A+0.56B-0.48C+0.41D+0.28AB-0.37AC-0.23AD+0.075BC+0.33BD+0.22CD-1.57A^2-2.12B^2-1.77C^2-1.77D^2$ 。

表3 柴黄片薄膜包衣工艺响应面试验方案及结果

试验号	A	B	C	D	Y/分
1	-1	0	0	-1	80.3
2	-1	1	0	0	79.1
3	0	-1	0	-1	80.1
4	1	0	0	1	82.9
5	0	0	1	1	78.1
6	-1	0	1	0	80.0
7	0	0	0	0	80.2
8	0	0	1	-1	83.3
9	0	1	-1	0	79.7
10	0	0	-1	1	79.7
11	0	0	0	0	78.6
12	1	0	-1	0	83.3
13	-1	0	-1	0	79.2
14	1	0	1	0	78.2
15	0	0	0	0	80.3
16	0	1	1	0	82.9
17	0	-1	0	1	80.4
18	-1	0	0	1	78.1
19	0	0	0	0	79.1
20	0	1	0	1	79.9
21	0	-1	1	0	78.5
22	0	1	0	-1	80.1
23	1	1	0	0	79.1
24	1	-1	0	0	82.3
25	0	0	-1	-1	79.2
26	-1	-1	0	0	79.5
27	0	0	0	0	80.3
28	0	-1	-1	0	79.1
29	1	0	0	-1	80.1

3.2 回归模型显著性检验及方差分析

根据表4可知,回归模型 P 值 <0.001 ,表明该模型显著,方程可以正确表明感官评分与各因素的关系。 r 为0.979 5,表明实测值和预测值间拟合度很高^[19]。表中失拟项 P 值(0.445 2) >0.05 ,表示极不显著,证明了该回归模型与试验拟合度极高。表中B、C、D、 A^2 、 B^2 、 C^2 、 D^2 各项的 P 值均小于0.01,对响应值影响极显著。根据 F 值可以看出影响综合评分因素的顺序为 $B>C>D>A$ 。

表4 柴黄片薄膜包衣工艺响应面二次回归模型方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	p 值
模型	65.79	14	4.70	23.62	$<0.000\ 1$
A	0.041	1	0.041	0.21	0.657 5
B	3.74	1	3.74	18.80	0.000 7
C	2.71	1	2.71	13.61	0.002 4
D	2.00	1	2.00	10.06	0.006 8
AB	0.30	1	0.30	1.52	0.237 9
AC	0.56	1	0.56	2.83	0.114 8
AD	0.20	1	0.20	1.02	0.330 2
BC	0.023	1	0.023	0.11	0.741 6
BD	0.42	1	0.42	2.12	0.167 1
CD	0.20	1	0.20	1.02	0.330 2
A^2	16.07	1	16.07	80.79	$<0.000\ 1$
B^2	29.27	1	29.27	147.11	$<0.000\ 1$
C^2	20.42	1	20.42	102.62	$<0.000\ 1$
D^2	20.42	1	20.42	102.62	$<0.000\ 1$
残差	2.79	14	0.20		
失拟项	2.11	10	0.21	1.26	0.445 2
误差项	0.67	4	0.17		
总和	68.57	28			

3.3 响应曲面及等高线分析

响应曲面与等高线图能够直观反应各因素间交互作用对综合评分的影响。响应面图中曲面顶峰代表交互作用综合评分最佳数值,曲面弧度越大则代表两因素交互作用越显著;在等高线图分析中,等高线呈椭圆形时表示两因素之间交互作用比较明显,呈圆形则表示两因素交互作用不太明显^[20]。如图2所示,进风温度与包衣液体积分数、进风温度与雾化压力、包衣液体积分数与滚筒转速间3组交互作用比较显著,综合评价水平值取0左右时呈现最佳状况,与回归模型显著性检验及方差分析结果一致,而其余3组交互作用则不显著。

3.4 柴黄片薄膜包衣条件工艺验证

响应面得到该模型最优条件:进风温度 $65\ ^\circ\text{C}$ 、包衣液体积分数12.138%、雾化压力 $0.297\ \text{MPa}$ 、滚筒转速 $12.36\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,为检验响应面法所得结果的可靠性,根据实际生产条件,将制备工艺条件修正为进风温度 $65\ ^\circ\text{C}$ 、包衣液体积分数12%、雾化压力 $0.3\ \text{MPa}$ 、滚筒转速 $12\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,此条件下制备3批薄膜包衣片,结果见表5。表明上述工艺参数条件准确可靠,具有实际生产价值。

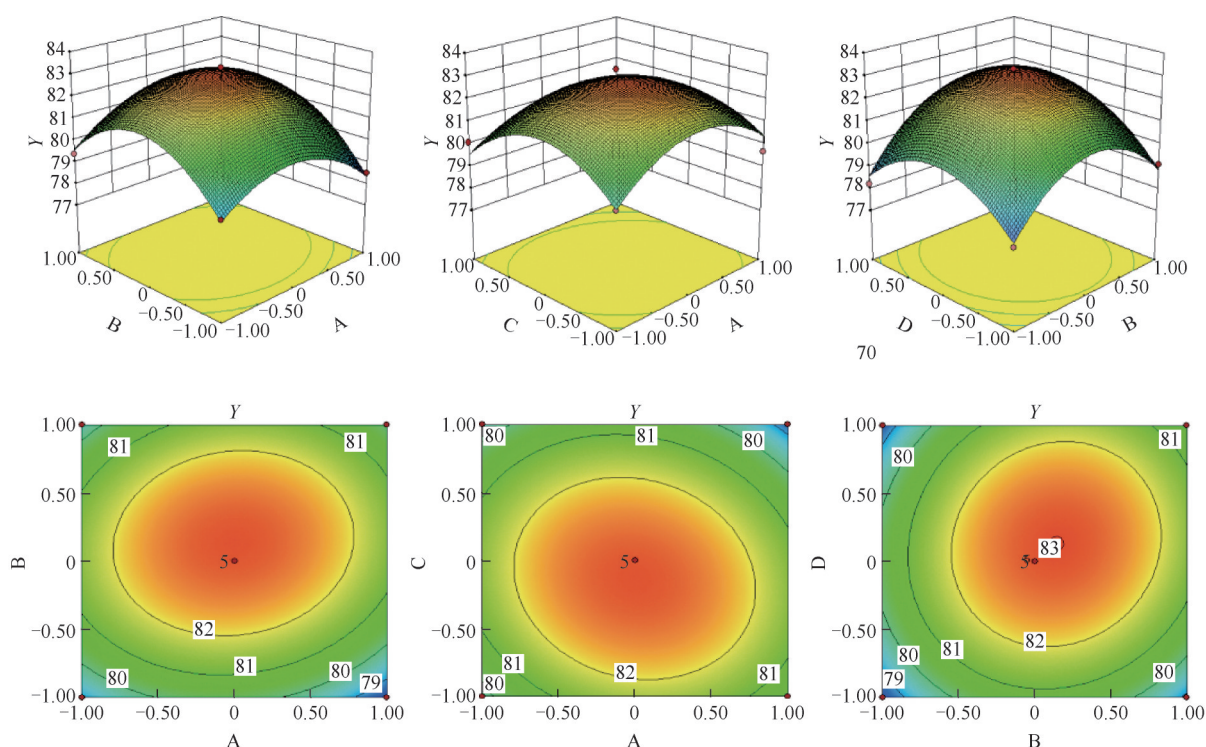


图2 柴黄片薄膜包衣工艺因素交互作用的响应面图和等高线图

表5 柴黄片薄膜包衣条件工艺验证实验

批号	崩解时限/min	包衣合格率/%	黄芩苷质量分数/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$
190316	35	98.74	179.818 8
190327	36	98.95	178.634 5
190409	35	98.62	180.010 9

注：样品性状均为色泽饱满、表面光滑。

3.5 稳定性试验

取柴黄薄膜包衣片（批号：190327）与糖衣片（批号：190222）样品，对其进行加速及长期稳定性对比试验。两者加速稳定性对比试验结果见表6。表6表明，在加速期内定期取样进行指标检测时薄膜包衣片外观表征更好、吸湿性小、崩解时限短、黄芩苷含量保留量高，品质明显优于糖衣片。

表6 柴黄片薄膜包衣片与糖衣片加速稳定性对比试验

取样时间/月	吸湿性/%		崩解时限/min		黄芩苷质量分数/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	
	薄膜衣	糖衣	薄膜衣	糖衣	薄膜衣	糖衣
0	0	0	36	45	178.634 5	178.356 1
1	1.02	1.49	36	45	177.135 7	175.358 7
2	1.06	1.63	36	44	172.931 4	165.661 7
3	1.10	1.81	35	44	165.871 3	151.158 6
4	1.22	2.13	34	43	154.121 3	135.725 9
5	1.39	2.38	32	41	144.879 5	118.772 4
6	1.55	2.67	31	38	137.164 7	100.363 9

长期稳定性对比试验结果见表7，表7表明柴黄片在长期储存过程中，薄膜包衣的方式较糖衣效果更好，药物有效期得到有效延长。因此，综合以上讨论表明了柴黄片薄膜包衣法明显优于糖衣包衣法。

表7 柴黄片薄膜包衣片与糖衣片长期稳定性对比试验

取样时间/月	吸湿性/%		崩解时限/min		黄芩苷质量分数/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	
	薄膜衣	糖衣	薄膜衣	糖衣	薄膜衣	糖衣
0	0	0	36	45	178.634 5	178.356 1
3	1.01	1.57	36	45	176.845 2	173.912 2
6	1.05	1.78	35	44	169.325 4	163.415 3
9	1.12	1.93	36	43	161.778 1	149.578 1
12	1.27	2.31	35	43	152.963 2	131.696 7
18	1.44	2.49	34	41	143.178 4	117.314 7
24	1.61	2.78	34	39	135.212 8	101.679 8

4 结果与讨论

为了有效利用柴黄片的药用价值，充分保留柴黄片中以黄芩苷为代表的功能成分，延长药物有效期，需对柴黄片进行薄膜包衣。本研究利用响应曲面法对柴黄片薄膜包衣工艺条件进行优化，得出最佳包衣工艺参数：进风温度 65°C 、包衣液体积分数 12%、雾化压力 0.3 MPa、滚筒转速 $12 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，

该条件下综合评分为83.03分。通过模型可知,各因素对产品综合评分的影响顺序依次为B>C>D>A。将该条件下包衣的柴黄片与糖衣片进行加速及长期稳定性对比试验,结果表明,薄膜包衣片外观表征更好、吸湿性弱、崩解时限短、黄芩苷含量保留量高,药物有效期长。但在试验中若出现滚筒转速过低、进风温度过低或雾化压力过大时,薄膜包衣片易产生粘结、难以干燥等问题;反之则会导致干燥过快,衣片表面出现“皱皮”现象。因此,实际生产中需要精准控制以上参数条件。本研究证明了经响应面优化后具有明确参数的薄膜包衣法可以用于柴黄片的批量生产,市场前景广阔,可为相关中药片剂的包衣研究提供参考。

参考文献

- [1] 韩俭,吴勇杰,李文广,等.柴黄片的抗炎、抗过敏、抗菌作用研究[J].中药药理与临床,2003,19(2):36-38.
- [2] 刘亚欧,白筱璐,余悦,等.柴黄制剂的解热抗炎作用研究[J].中药药理与临床,2008,24(2):22-24.
- [3] 丁长玲,崔俊凤,石效荣,等.HPLC-DAD法同时测定柴黄片中6种成分的含量[J].中国药房,2019,30(11):1477-1481.
- [4] 聂平,胡娟妮,肖炳燚,等.柴黄片超高效液相特征指纹图谱研究[J].中国医院药学杂志,2014,34(21):1834-1837.
- [5] 李军,姜华,张延萍,等.HPLC测定柴黄片中柴胡皂苷b₁、b₂的含量[J].中国药学杂志,2011,46(1):61-63.
- [6] 罗小敏,陈建真.黄芩及其制剂中黄芩苷定量方法研究进展[J].世界科学技术—中医药现代化,2006,8(5):76-79.
- [7] 杨七妹,周明皓,王鹏娇,等.基于UPLC-MS/MS和分子对接技术考察聚乙二醇400对黄芩苷药代动力学、抗炎作用的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(22):131-138.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:1458.
- [9] 张健.薄膜包衣片替代糖衣片是大势所趋[J].中国药业,2006,15(11):17.
- [10] 庄义修,李亚萍,章静波,等.中药糖衣片抗龟裂包衣工艺改进研究[J].中国药业,2007,16(14):50-51.
- [11] 李小娜,郭红霞,时银萍.薄膜包衣在中药防潮中的应用[J].中草药,2008,39(10):1583-1586.
- [12] 张姚飞,杨正兵,龙永,等.薄膜包衣技术在中药缓释制剂中的应用概况[J].实用中医药杂志,2014,30(8):788-790.
- [13] 邹意华,陆继华,李科,等.利肝片薄膜包衣的工艺研究[J].大众科技,2021,23(5):81-82.
- [14] 甘良春,胡海燕,杨得坡.薄膜包衣的成型工艺及其在中药微丸上的应用[J].时珍国医国药,2004,15(3):177-178.
- [15] 马宏达,孙英华,徐文,等.柴黄微丸的制备及其黄芩苷的测定[J].中国药理学杂志(网络版),2005,3(3):137-143.
- [16] 韩天燕,付亭亭,费文玲,等.基于质量源于设计理念的仙曲片薄膜包衣工艺研究[J].中草药,2018,49(11):2564-2570.
- [17] 周永全,李淞明,詹常森.中药浸膏粉吸湿性的评价方法[J].中成药,2017,39(5):1091-1093.
- [18] 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.
- [19] 李莉,张赛,何强,等.响应面法在试验设计与优化中的应用[J].实验室研究与探索,2015,34(8):41-45.
- [20] 余小翠,刘高峰.响应面分析法在中药提取和制备工艺中的应用[J].中药材,2010,33(10):1651-1655.

(收稿日期:2021-07-14 编辑:王笑辉)