

# 菲特压片机应用于琥珀酸亚铁缓释片压片工艺参数优选

廖凤美<sup>▲</sup> 曹惠 顾峰 赵宁 张鹏

(南京金陵制药厂 江苏 南京 210038)

**【摘要】**目的: 优化琥珀酸亚铁缓释片菲特压片机压片工艺参数。方法: 以生产速度、充填深度和充填主压力平均值等单因素对产品综合评价的影响作为研究对象, 选取素片重量差异限度、硬度、脆碎度作为质量评价指标, 并通过单因素试验和正交试验确定其最佳压片工艺参数。结果: 琥珀酸亚铁缓释片菲特压片机压片的最佳压片工艺参数为生产速度 15 万片/小时、充填深度 8 mm、充填主压力平均值 25kN, 为琥珀酸亚铁缓释片的稳定生产提供了科学理论依据。结论: 该探讨中优化的压片工艺参数能满足琥珀酸亚铁缓释片生产要求。

**【关键词】**琥珀酸亚铁缓释片; 参数优化; 正交试验

琥珀酸亚铁缓释片是缺铁性贫血的一种特效药<sup>[1]</sup>。它是将原辅料湿法制粒后, 干燥颗粒经压片包衣而成, 目前采用的是 PG320 压片机进行压片的, 工艺质量稳定, 但生产速度为每小时 8 万片, 不能满足日益增长的生产速度的需要。德国菲特股份公司 P2020 型菲特压片机用于琥珀酸亚铁片的压片, 质量工艺稳定, 每小时产量 28 万片。拟将 P2020 型菲特压片机生产琥珀酸亚铁缓释片<sup>[2]</sup>, 以提高生产速度。菲特压片机<sup>[3-6]</sup>工作形式和原理<sup>[7]</sup>是通过转台的旋转运动, 致使合乎一定要求的颗粒状物料经加料器流入中模内, 并由分布于转台的多组冲模在压轮的作用下<sup>[8-9]</sup>, 下冲杆随着曲线导轨作升降运动将物料压制成片剂。对该设备适用于琥珀酸亚铁缓释片压片的工艺参数进行摸索和优化, 利用单因素试验和正交试验<sup>[10-11]</sup>优化琥珀酸亚铁缓释片压片工艺参数, 研究充填主压力平均值、充填深度、生产速度等压片工艺参数对产品重量差异限度<sup>[12]</sup>、硬度、脆碎度<sup>[13]</sup>等质量指标的影响<sup>[14]</sup>, 以期获得较高的生产速度和稳定合格的产品质量, 为稳定的可重复生产提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

湿法制粒琥珀酸亚铁缓释片干燥颗粒, 水分 >3%, 粒径 50-70 目占 40-60% 左右, 50 目以下占 10-20%, 70 目以上占 30-40%。

### 1.2 仪器与设备

水分测定仪 MA160-1CN(赛多利斯科学仪器北京有限公司); 电子称(上海华德衡器有限公司); 粉体综合特性测试仪 JL-A3 型(成都精新粉体测试设备有限公司); 8411 型电动震筛机(杭州蓝天化检仪器厂); BS223S 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); P2020 型菲特压片机(南京菲特压片机械有限公司); YD-III 型片剂硬度测试仪(山东博科科学仪器有限公司); FAB-2 型脆碎度检查仪(天津大学无线电厂制造); 自动取样溶出系统 FADT-1202(上海富科思分析仪器有限公司)。

### 1.3 琥珀酸亚铁缓释片的制备

原料→混合→湿法制粒→干燥→压片→包衣→质量检验→包装→成品。

选择合适的压片工艺参数, 将干燥的琥珀酸亚铁缓释片颗粒放入压片机中直接压片制备而成, 检查相关的素片重量差异限度、脆碎度、硬度等产品质量指标, 评价压片工艺的稳定性 and 可重复性。

### 1.4 单因素试验设计

1.4.1 充填深度对产品质量指标的影响。制备合格的琥珀酸亚铁缓释片干燥颗粒, 设定充填主压力平均值为 25kN、生产速度为 15 万片/小时, 分别将物料在充填深度 6、7、8、9、

10mm 下压制成素片。检测片子的重量差异限度、硬度、脆碎度, 考察充填深度对产品综合评价的影响。

1.4.2 生产速度对产品质量指标的影响。制备合格的琥珀酸亚铁缓释片干燥颗粒, 设定充填主压力平均值为 25kN、充填深度 8mm, 生产速度设为 9、11、13、15、17、19 万片/小时下压制成素片。检查相关的重量差异限度、脆碎度及硬度等产品质量指标, 考察生产速度对产品综合评价的影响。

1.4.3 充填主压力平均值对产品质量指标的影响。制备合格的琥珀酸亚铁缓释片干燥颗粒, 设定充填深度 8mm、生产速度为 15 万片/小时, 分别将物料在充填主压力平均值 15、20、25、30、35kN 下压制成素片。考察充填主压力平均值对产品综合评价的影响。

### 1.5 正交试验设计

在单因素试验基础上, 充填深度(A)、生产速度(B)、以充填主压力平均值(C)3个因素为自变量, 以重量差异限度、脆碎度、硬度等指标为综合评价, 按正交设计 L9(3<sup>4</sup>)表设计三因素三水平试验。因素水平见表1。利用正交软件助手软件<sup>[11]</sup>对数据进行分析。筛选出琥珀酸亚铁缓释片压片的最佳工艺参数。

表1 正交试验因素与水平

水平	A 充填深度 (mm)	B 生产速度 (万片/小时)	C 充填主压力平均值 (kN)
1	6	11	20
2	8	13	25
3	10	15	30

### 1.6 各项质量指标的测定方法

1.6.1 单片重量差异限度的测定。按中国药典 2015 年版通则 0101 的方法进行测定。取样品 20 片, 精密称定总重量, 求得平均片重后, 再分别精密称定每片的重量, 再将每片质量与平均值相比较, 超出重量差异限度的不得多于 2 片, 并不得有一片超出限度 1 倍<sup>[13]</sup>。重量差异限度 ±7.5%(片剂平均质量 0.3g 以下样品)。

1.6.2 硬度的测定 取 10 片样品, 将每片样品平放在硬度检测仪检测口, 设备自动检测记录片子的硬度, 取其平均值作为片剂硬度的最终指标。

1.6.3 脆碎度的测定 按中国药典 2015 年版通则 0923 的方法进行测定。取两份样品各约 0.65g, 用吹风机吹去片剂脱落的粉末, 精密称重, 至圆筒中, 转动 100 次, 取出, 同法去除粉末, 精密称重, 减失重量不得超过 1%, 且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片<sup>[13]</sup>, 取其平均值作为脆碎度的最终指标。

1.6.4 综合评价。采用多指标综合评分法对压片工艺参数进行优化, 取素片重量差异限度(a1)、硬度(a2)及脆碎度(a3)的综合评价为优化指标, 即综合评价为各指标评分之和(Y=a1+a2+a3)。硬度指标有利于产品的成型,

则取其数值的1倍作为评价价值；重量差异限度、脆碎度2个指标不利于产品的成型，则分别取其数值倒数的10倍、1倍作为评价价值<sup>[10-11]</sup>，综合评价价值的大小直接反映了成型性的好坏。表2为本探讨的综合评分法。

表2 综合评分法

指标名称	评分方法
重量差异限度 ( $\alpha 1$ )	数值倒数的10倍
硬度 ( $\alpha 2$ )	数值的1倍
脆碎度 ( $\alpha 3$ )	数值倒数的1倍

## 2 结果与分析

### 2.1 单因素试验结果与分析

#### 2.1.1 充填深度对琥珀酸亚铁缓释片综合评价价值的影响

由图1可知，随着充填深度的增大，琥珀酸亚铁缓释片综合评价价值呈上升趋势<sup>[10]</sup>，当充填深度超过9mm时，综合评价价值有下降趋势，这主要是充填深度过小时，片重偏轻，充填深度过大时，片重偏重，出现重量差异限度偏大的现象。因此充填深度在8~9mm为琥珀酸亚铁缓释片压片合适的充填深度。

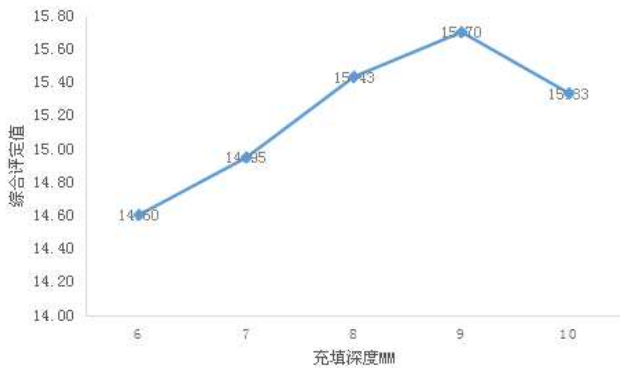


图1 充填深度对琥珀酸亚铁缓释片综合评价价值的影响

#### 2.1.2 生产速度对琥珀酸亚铁缓释片综合评价价值的影响

从图2数据可以看出随着压片机运行速度加快，琥珀酸亚铁缓释片综合评价价值变小，当每小时产量在15万以下时，综合评价价值差异不是很大，说明生产速度越小，产品的质量越稳定，在生产速度为15万片以下，产品的成型各项质量指标较好，能保证较好的产品品质水平，生产速度太快会招致压片时片剂表面细粉被冲头和冲模黏附，造成产品表面凹凸不平，素片质量变差<sup>[10]</sup>，转速快，保压时间短，导致素片重量差异

增大，片厚变大，硬度变低。生产速度过小不能满足生产产量的要求。

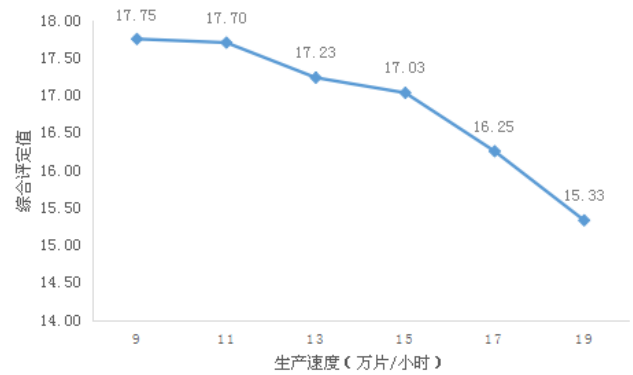


图2 生产速度对琥珀酸亚铁缓释片综合评价价值的影响

#### 2.1.3 充填主压力平均值对产品质量综合评价价值的影响

从图3数据可知充填主压力平均值越大，则物料颗粒间的粘合力愈强，压力超过物料弹性限度后会产生塑性变形，使物料颗粒的接触面积增加，粘合力增加进而使物料成型，素片硬度越大<sup>[10]</sup>。充填主压力平均值在20~30kN时，琥珀酸亚铁缓释片硬度较好，片子外观质量较好，综合评价价值较高。当设备主压力平均值超过30kN时，综合评价价值尚可，但较大的压力对设备的冲头和阻尼都会造成较大的损伤。

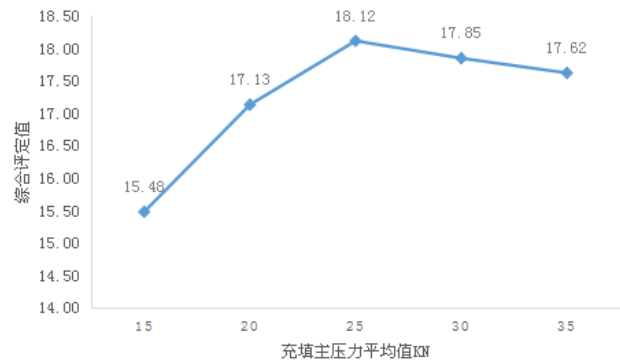


图3 充填主压力平均值对产品质量综合评价价值的影响

表3 L9(34) 正交试验结果

试验号	充填深度/mm	生产速度 (万片/小时)	充填主压力平均值/kN	重量差异限度%	硬度	脆碎度	综合评分	
1	1	1	1	1	1.7	4.9	0.25	14.78
2	1	2	2	2	1.6	5.4	0.15	18.32
3	1	3	3	3	1.6	5.0	0.20	16.25
4	2	1	2	3	1.6	5.4	0.14	18.79
5	2	2	3	1	1.7	5.4	0.14	18.43
6	2	3	1	2	1.7	5.0	0.18	16.44
7	3	1	3	2	1.6	5.1	0.17	17.23
8	3	2	1	3	1.8	4.8	0.20	15.36
9	3	3	2	1	1.6	5.3	0.16	17.80
K1	16.450	16.933	15.527	17.003				
K2	17.887	17.370	18.303	17.330				
K3	16.797	16.830	17.303	16.800				
极差	1.437	0.540	0.540	0.530				

表5 最佳压片工艺试验验证结果表

批次	试验数量 (kg)	工艺参数	重量差异限度	硬度	脆碎度	综合评价价值
S191101	50	A2B2C2	1.6	5.4	0.15	18.33
S191102	50	A2B2C2	1.4	5.3	0.17	18.32
S191103	50	A2B2C2	1.5	5.2	0.16	18.12

## 2.2 正交试验

由表 3 的直观分析和表 4 的方差分析结果可以确定,最佳的压片工艺参数为:琥珀酸亚铁缓释片产品压片的最佳工艺参数为充填深度 8mm, 充填主压力平均值 25kN、生产速度每小时 15 万片。

表 4 方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 比	显著性
A	3.372	2	1.686	7.860	
B	0.493	2	0.247	1.149	
C	11.866	2	5.943	27.660	*
D (误差)	0.43	2			

注: \* $F_{1-0.1}(2, 2)=9.00$ ,  $F_{1-0.05}(2, 2)=19$ ,  $F_{1-0.01}(2, 2)=99.00$

根据表 3, 4 计算结果分析, C 因素比较显著, 由极差 R 的大小顺序排列, 对压片后产品质量指标影响作用大小次序为  $C>A>B$ , 即充填主压力平均值为主要影响因素, 充填深度较小, 生产速度的影响比最小, A2B2C2 为最佳压片工艺参数。这与单因素试验结果相吻合, 填充深度过大过小, 容易造成重量差异限度较大; 较大的充填主压力平均值对压片设备的冲头和阻尼都会产生较大的损伤; 设备转速太快, 保压时间短, 导致硬度偏低, 生产速度过小不能满足生产产量的要求。综合考虑最佳的压片工艺参数为 A2B2C2。按此生产压片工艺参数, 展开三批次的试验验证, 结果见表 5。

根据表 5 的结果, 按着 A2B2C2 工艺进行试验, 压片成型的重现性较好, 重量差异限度、硬度、脆碎度等反映素片质量的指标都能保持在较好的水平, 此压片工艺参数能用于琥珀酸亚铁缓释片的压片生产。

## 3 讨论

本文主要探讨了充填深度、生产速度、充填主压力平均值等压片生产工艺参数对琥珀酸亚铁缓释片素片质量的影响, 结果显示: 充填主压力平均值对产品质量的影响最大, 压片过程中充填主压力平均值愈大, 则物料粒子间的粘合力愈强, 施加的压力超过物料弹性限度后会产生塑性变形, 使物料颗粒的接触面积增大, 粘合力增大进而使物料成型<sup>[15-16]</sup>, 较大的充填主压力平均值对压片设备的冲头和阻尼都会产生较大的损伤; 充填深度对产品质量的影响稍小。充填深度过大或过小都导致重量差异限度较大; 生产速度对产品质量的影响最小, 生产速度小于 15 万片每小时, 片子质量较好, 但生产速度太小则影响生产能力, 会导致生产成本增加; 生产速度太快还会致使压片时片剂表面细粉被冲头和冲模黏附, 招致产品表面凹凸不平, 设备转速太快, 保压时间短, 也会导致片重量差异增大, 片厚超厚, 硬度偏低。综合考虑琥珀酸亚铁缓释片产品直接压片的

最佳压片工艺参数为 A2B2C2, 即充填主压力平均值 25kN、充填深度 8mm、生产速度每小时 15 万片, 采用该工艺可得到质量稳定的琥珀酸亚铁缓释片产品, 为可重复生产提供科学理论依据。

## 参考文献:

- [1] 阙淑玲, 屠锡德, 刘建平. 琥珀酸亚铁胃内滞留漂浮型缓释片的制备及体外释放度研究 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(2): 89-92.
- [2] 徐济恒, 马凤余, 周亚球. 缓释片剂的研究概况 [J]. 安徽化工, 2011, 37(1): 27-30
- [3] 伍善根. 当前国外压片机及压片技术的创新与研究 [J]. 医药工程设计, 2007, 28(1): 46-50.
- [4] 周莉, 姜继运. 菲特压片机的优势及新应用 [J]. 机电信息, 2009, (29): 33-35.
- [5] 姜继运. 菲特压片机及其技术优势 [J]. 机电信息·中国制药装备, 2007 (32) 58-60
- [6] 王笛, 赵文昌, 赵振等. 国内外压片机研究现状 [J]. 中国药业, 2013, 22(16): 111-113.
- [7] 杨红森. 旋转式压片机常见故障分析及解决方法 [J]. 机电信息·中国制药装备, 2006(4): 30-32.
- [8] 何屹. 中药片剂压片工艺探讨 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(22): 194-195.
- [9] 伍善根, 黄文杰. 压片颗粒制备技术的研究 [J]. 医药工程设计, 2011, 32(2): 38-40.
- [10] 赖谱富, 李怡彬, 陈君琛等. 玛咖秋葵咀嚼片直接压片工艺的优化 [J]. 热带作物学报, 2019, 40(7): 1346-1353.
- [11] 汤葆莎, 赖谱富, 吴俐等. 秀珍菇麦麸膳食纤维咀嚼片粉末直接压片工艺参数优化 [J]. 福建农业学报, 2018, 33(9): 969-974.
- [12] 刘金成, 郑重, 杨光石. 片剂生产过程中常见问题和解决方法 [J]. 科技咨询导报, 2007, (22): 40.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (四部) 2015 年版 [S]. 北京: 中国医药科技出版社. 2015: 4, 120.
- [14] 张春美. 薄膜包衣工艺问题与解决方法 [J]. 哈尔滨医药, 2006, 26(2): 41-42.
- [15] 李然, 李思捷. 关于制粒和压片的工艺参数对片剂质量影响的研究分析 [J]. 中国保健营养, 2014, 06(上): 3502-3505.
- [16] 高志江. 制粒和压片的工艺参数对片剂质量影响的研究 [D]. 天津大学, 2006: 23-25.