

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.13.011

正交试验法优化丹七活血丸成型性工艺研究*

黄志峰,李得堂

(广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

摘要:目的 优化丹七活血丸成型性工艺。方法 以丹七活血丸溶散时间为考察指标,采用正交试验法对丸剂制备过程中的干膏粉碎度(A)、乙醇体积分数(B)、干燥温度(C)、干燥时间(D)4个因素进行工艺优选。结果 丹七活血丸的最佳成型性工艺为干膏粉碎成100目细粉,用80%乙醇塑丸,制成的丸剂在80℃干燥8h;最佳工艺与传统工艺制备的丸剂的溶散时间差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 该制备工艺科学合理,丸剂外观完整,溶散时间短,为院内制剂丹七活血丸最佳成型性工艺。

关键词:丹七活血丸;正交试验;成型性工艺;溶散时间

中图分类号:R932;TQ460.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)13-0042-02

Optimizing the Molding Process of Danqi Huoxue Pills by Orthogonal Test

HUANG Zhifeng, LI Detang

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510405)

Abstract: **Objective** To optimize the molding process of Danqi Huoxue Pills. **Methods** The dissolution time of Danqi Huoxue Pills was taken as an index, the orthogonal test method was used to optimize the process by the dry paste crushing degree(A), ethanol concentration(B), drying temperature(C), and drying time(D) during the preparation of the pills. **Results** The best molding process of Danqi Huoxue Pills was pulverizing the dry paste into 100-mesh fine powder, using 80% ethanol, and making the pills dried at 80℃ for 8 h. There was a significant difference in the dissolution time between the optimal molding process and the traditional process ($P < 0.01$). **Conclusion** The preparation process is scientific and reasonable, the appearance of the pill is complete and the dissolution time is short, which could be the optimal molding process for the preparation of Danqi Huoxue Pills in the hospital.

Key words: Danqi Huoxue Pills; orthogonal test; molding process; dissolution time

丹七活血丸是我院院内制剂,由三七、党参、丹参、赤芍等8味中药组方,具有益气活血功效,临床用于防治冠状动脉硬化性心脏病(简称冠心病)、心绞痛、高脂血症、气短等^[1]。该丸传统制备方法采用纯化水作为黏合剂,由于干膏粉粉碎后的细粉吸湿性较强,黏性较大,采用塑制法易造成黏连,影响外观完整性及其有效成分的溶出和释放,进而影响疗效。为保证该丸剂外观完整、溶散时间缩短,制备工艺更科学合理,本研究选用不同体积分数的含水乙醇作为黏合剂,使用正交设计试验法优选丹七活血丸最佳成型性工艺条件。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

CT-C-II型热风循环烘箱(常州永邦干燥机械有限公司);LF3-400型粉碎机(烟台制药机械有限公司);CHJ-200C型槽型混合机,YUJ-17B型高效全自动制丸机,均购自天水华圆制药设备科技有限责任公司;ZB-1E型智能崩解仪(天津市天大天发科技有限公司)。

1.2 试剂

三七(批号为1907001),党参(批号为1910001),丹参(批号为1908001),赤芍(批号为1904001),川芎(批

号为1903001),黄芪(批号为1909001),桑寄生(批号为1906001),郁金(批号为1909001),均由广州市岭南中药饮片有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 因素水平设计

取处方量黄芪、郁金、桑寄生和赤芍,加水煎煮2次,合并2次煎液,滤过,滤液浓缩成稠膏;其余4味,干燥并粉碎过筛;将稠膏与药粉混合均匀,干燥粉碎,加入黏合剂塑丸,干燥选丸即得。该丸剂溶散时限,按2015年版《中国药典(一部)》丸剂溶散时限方法进行测定。通过正交试验法对可能影响丸剂溶散的因素:干膏的粉碎度(因素A)、乙醇体积分数(因素B)、干燥温度(因素C)、干燥时间(因素D)为考察因素,按 $L_9(3^4)$ 表进行试验,并根据实际生产情况,每个因素设3个水平^[2-3]。详见表1。

表1 正交试验因素水平表

水平	因素A(目)	因素B(%)	因素C(℃)	因素D(h)
1	80	70	60	8
2	100	80	70	10
3	120	90	80	12

*基金项目:广东省医院药学研究基金[2019YX14];广州中医药大学第一附属医院岭南治未病专项项目[2017ZWB10]。

第一作者:黄志峰,男,大学本科,主管中药师,研究方向为药学信息化和医院制剂,(电子信箱)zhifeng@qq.com。

2.2 试验方案与结果

以该丸的溶散时间为考察指标,干燥方法按文献[4]采用间歇热风循环干燥法,干燥后该丸剂含水量均需要符合现行药典标准和院内制剂丸剂内控标准。详见表2。

表2 正交试验方案与结果

序号	因素A(目)	因素B(%)	因素C(℃)	因素D(h)	溶散时间(min)
1	1	1	1	1	44.8
2	1	2	2	2	35.2
3	1	3	3	3	37.5
4	2	1	2	3	39.1
5	2	2	3	1	29.4
6	2	3	1	2	36.7
7	3	1	3	2	46.8
8	3	2	1	3	39.3
9	3	3	2	1	42.4
K_1	117.5	130.7	120.8	116.6	CT=13 704.60
K_2	105.2	103.9	116.7	118.7	
K_3	128.5	116.6	113.7	115.9	
K'_1	39.167	43.567	40.267	38.867	
K'_2	35.067	34.633	38.900	39.567	
K'_3	42.833	38.867	37.900	38.633	
R	7.766	8.934	2.367	0.934	

以该丸的溶散时间为评定指标,由表2中 R 值可见,各因素对试验结果影响为 $B > A > C > D$ 。由表3可见,乙醇体积分数、干膏粉碎度对丸剂溶散时间的影响差异有统计学意义,而干燥时间、干燥温度对丸剂溶散时间影响较小。从提高生产效率和节约能效的角度考虑,将最佳塑制工艺定为 $A_2B_2C_3D_1$,即干膏粉碎成100目细粉,用80%乙醇塑丸,制成的丸剂在80℃干燥8h。

表3 方差分析结果

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P
SA	90.58	2	45.29	63.79	<0.05
SB	119.82	2	59.91	84.38	<0.05
SC	8.47	2	4.24	5.97	>0.05
SD	1.42	2	0.71	1.00	>0.05
误差 SSe	1.42	2			

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$, $F_{0.01}(2,2) = 99$ 。

2.3 最佳工艺与传统工艺制备丸剂溶散时间比较

与传统工艺比较,各制备5批丸剂,分别测定各批

差异有统计学意义($P < 0.01$)。详见表4。

表4 丹七活血丸传统、最佳工艺制备丸剂的溶散时间比较(min)

批次	传统工艺	最佳工艺
1	47.5	28.7
2	46.2	33.5
3	44.7	32.9
4	50.9	29.6
5	43.1	34.6
平均值	46.48	31.86

3 讨论

丹七活血丸的溶散时限与制备过程中的诸多因素相关,干膏粉末过细会影响其粉体中毛细管和孔径数量,从而影响水分渗透到丸剂内部。中药丸剂干燥过程中通常伴随着传热和传质,因此,可能存在中药丸剂指标性成分流失或化学转变的现象,最终导致丸剂干燥后药效降低或失效^[5]。选择合理的干燥方法和设备,以及对干燥工艺参数进行优化可稳定其指标性成分含量^[6]。丹七活血丸指标性成分为三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_g 和人参皂苷 R_b ,制备时在80℃干燥8h,其指标性成分含量均在该制剂内控标准范围。通过正交试验考察,干膏粉碎度因素为 $A_2 > A_1 > A_3$,用100目干膏粉塑制的丸粒其溶散时间最短;干膏粉采用塑制法制丸,直接加水混合搅拌易造成黏连,不利于丸剂成型,影响丸剂外观形象,改用加入含水乙醇能有效改善。根据以往经验,塑制法制丸的切丸粒阶段,缓慢滴入95%乙醇,有利于丸粒分离,干燥时不易产生黏连,能降低不合格丸粒的产生。

丹七活血丸为我院治疗冠心病、心绞痛的自制中药制剂,临床疗效显著,降低该丸剂溶散时限,有利于药物的吸收,提高疗效。本试验中采用正交试验法优化丹七活血丸,最佳成型工艺为干膏粉粉碎成100目细粉、用80%乙醇塑丸、制成的丸剂在80℃干燥8h。本研究结果可为其工艺优化和质量标准的提高提供科学、合理的依据。

参考文献:

- [1] 黄樱华. 丹七活血丸质量标准的研究[J]. 今日药学, 2015, 25(6): 428-431.
- [2] 林霞, 刘峰. 干燥温度对中药丸剂溶散时限的影响探讨[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(10): 113.
- [3] 杨洪元, 朱春林. 正交试验法优选胆黄润肠丸制备工艺[J]. 中医药导报, 2013, 19(12): 95-96.
- [4] 李守俊, 王爱玲. 崩解仪挡板对中药片剂丸剂崩解和溶散时限的影响[J]. 山东中医杂志, 2003(5): 302.
- [5] 唐文文, 李国琴, 宋平顺, 等. 大黄干燥方法研究[J]. 中草药, 2013, 44(4): 424-429.
- [6] 王学成, 伍振峰, 王雅琪, 等. 中药丸剂干燥工艺、装备应用现状及问题分析[J]. 中草药, 2016, 47(13): 2365-2372.

(收稿日期: 2020-01-17)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办

次的溶散时间。经统计学双总体 t 检验方法处理, 丸剂的溶散时间