

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.19.009

瘀毒清丸制丸工艺优选*

钟文嘉

(广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

摘要:目的 优选瘀毒清丸的制丸工艺。方法 以炼蜜、淀粉、糊精的添加量为考察因素,以制丸时间和合格丸收得率为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选制丸工艺。结果 对制丸时间和合格丸收得率的影响大小顺序为炼蜜>糊精>淀粉,炼蜜、糊精对合格丸收得率影响显著($P<0.05$),淀粉对合格丸收得率的影响不显著($P>0.05$)。优选的最佳制丸工艺为炼蜜和糊精添加量均为15%。结论 该工艺可操作性强,可有效提高瘀毒清丸制备的效率和合格丸收得率。

关键词:瘀毒清丸; $L_9(3^4)$ 正交试验;制丸时间;合格丸;收得率;工艺优选

中图分类号:R932;R283.6;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)19-0031-03

Optimization of the Pelletizing Process of Yuduqing Pills

ZHONG Wenjia

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

Abstract: Objective To optimize the pelletizing process of Yuduqing Pills. **Methods** The pelletizing process was optimized by $L_9(3^4)$ orthogonal test with the addition of refining honey, starch and dextrin as the investigation factors, and with the pelletizing time and the yield of qualified pills as the evaluation indexes. **Results** The order of the influence degree of pelletizing time and yield of qualified pills was as follows: refining honey > dextrin > starch. Refining honey and dextrin had a significant effect on the yield of qualified pills ($P < 0.05$), while starch had no significant effect on the yield of qualified pills ($P > 0.05$). The optimum preparation process was to add 15% of refining honey and 15% of dextrin. **Conclusion** The pelletizing process has good operability, which can effectively improve the preparation efficiency of Yuduqing Pills and the yield of qualified pills.

Key words: Yuduqing Pills; $L_9(3^4)$ orthogonal test; pelletizing time; qualified pills; yield; optimization of the preparation process

瘀毒清丸是我院研发的院内中药制剂,原方由白花蛇舌草、半枝莲、黄芩、熟地黄、土鳖虫、苦杏仁、赤芍等14味中药组方,具有活血破瘀、清热解毒、滋阴养血功效,主要用于治疗瘀毒内结之症,疗效好,安全性高^[1]。该丸的生产工艺要求对部分药材进行干燥、粉碎,剩余药材进行二次提取,浓缩成浸膏,浸膏与粉碎后的药粉混合,烘干,粉碎,过100目筛,制得干膏粉,用于制丸。瘀毒清丸大部分药材纤维含量高,出膏率低,制得的干膏粉遇水黏性差,不加黏性辅料的情况下制得的软材黏性差,塑制法制丸时丸条易断裂,制得的丸多不规则,导致合格丸的收得率低,且严重影响生产效率,故不适合纯干膏粉制丸,需添加一定量增强黏性的辅料(如糊精、淀粉、炼蜜等)。但每种黏合剂都有自身的优缺点,实际生产过程中,添加单一品种的黏性辅料难以达到理想的制丸效果,常需使用多种黏性辅料。瘀毒清丸制作时加入黏性辅料的品种(糊精、淀粉、炼蜜)及数量无统一标准,全凭制丸人员的经验判断,故无法确保不同批次瘀毒清丸的外观、性状等一致,生产效率不稳定。因此,本研究中以糊精、淀粉、炼蜜3种黏性辅料的添加量为考察因素,以制丸时间、合格丸收得率作为评价指标,

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选瘀毒清丸的制丸工艺。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

CHJ-200C型槽型混合机,YUJ-17B型高效全自动制丸机,GHL-2-26型双层炼药机,SWL-5型螺旋选丸机,均购于甘肃天水华圆制药设备科技有限责任公司;CT-C-II型热风循环烘箱(常州永邦干燥机械有限公司);国家标准检验筛(浙江上虞道墟五四仪器筛厂)。

1.2 试剂

白花蛇舌草(批号为2003001,产地为湖南),半枝莲(批号为2003001,产地为湖南),黄芩(批号为2002001,产地为河北),苦杏仁(批号为2002001,产地为河北),熟地黄(批号为1903001,产地为四川),土鳖虫(批号为2002001,产地为河南),赤芍(批号为1912001,产地为内蒙古),蜂蜜(批号为2001001,产地为广东),均购于岭南中药饮片有限公司;糊精(批号为200403),淀粉(批号为191206),均购于东莞东岳葡萄糖厂有限公司;乙醇(广东省广宁县顺宁葡萄糖药业有限公司,批号为20200401)。

*基金项目:广州中医药大学第一附属医院科技项目[2017ZWB10]。

第一作者:钟文嘉,男,大学本科,主管中药师,研究方向为中药新药与制剂工艺,(电子信箱)631278027@qq.com。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

将黄芩、白花蛇舌草、熟地黄、赤芍、土鳖虫等10味药材置热风循环烘箱干燥(干燥温度为60~80℃),粉碎,过筛备用,得混合药材粉(①);生地黄、苦杏仁、半枝莲等4味药材二次提取,合并煎液,浓缩成浸膏(②),浸膏相对密度控制在1.08~1.15。将①和②投料至槽型混合机中混匀,装盘置热风循环烘箱中干燥(干燥温度为60~80℃),干燥至含水量低于12%后粉碎,过100目筛,制得干膏粉,上述工艺由我院制剂中心提取、粉碎生产组完成。蜂蜜过筛去杂质,炼至呈浅红色、含水量为14%~16%的中蜜^[2-4]。将干膏粉分成若干份,每份10 kg,每份干膏粉按试验设计方案加入若干黏合剂,通过槽型混合机搅拌均匀,加入适量水炼制软材,炼药机二次炼制软材,炼制好的软材通过制丸机切割制丸,根据其黏度调节好乙醇的流速,保证切割后不粘连。制得的丸剂采用间歇热风循环干燥法^[5-6]干燥(干燥温度为60~80℃),干燥至含水量为2%~6%(内控标准),检验筛选丸(直径为3.5 mm),称定质量,以公式[收得率(%)=合格丸质量/干燥后丸的总质量×100%]计算合格丸收得率。具体生产流程见图1。

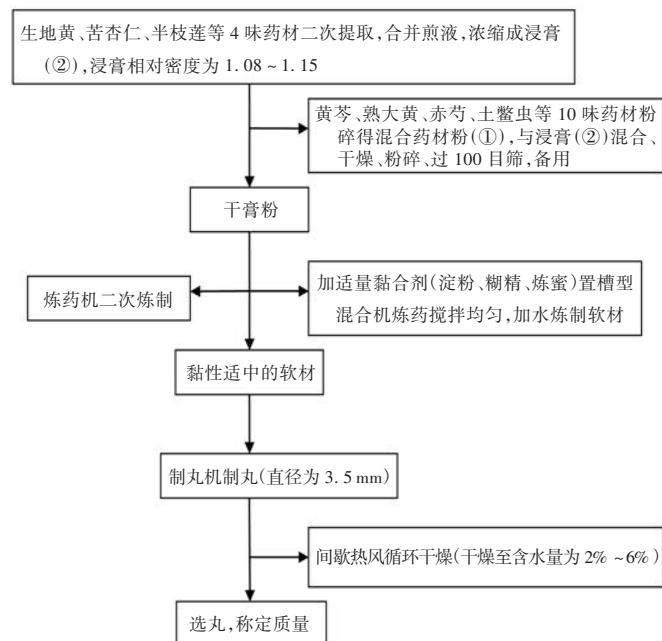


图1 瘀毒清丸生产流程

Fig.1 Production process of Yuduqing Pills

2.2 正交试验因素水平设计

以黏性辅料炼蜜添加量(因素A)、淀粉添加量(因素B)、糊精添加量(因素C)为考察因素,每个因素设计3个水平。因素水平见表1。

2.3 正交试验及方差分析结果

按表1设计方案添加黏性辅料,依照制备工艺制

表1 $L_9(3^4)$ 正交试验因素水平表(%)

水平	因素 A	因素 B	因素 C
1	5	5	5
2	10	10	10
3	15	15	15

丸,并计算合格丸收得率。为了确保制丸时间的准确性,每个试验序号进行3次试验,3次结果取平均值作为制丸时间。采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法^[7-13]进行试验,选取制丸时间、合格丸收得率作为评价指标,根据炼蜜、淀粉、糊精添加量3个因素的不同水平制订出试验方案,采用SPSS 19.0统计学软件分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。结果见表2。可见,3个因素对制丸时间、收得率的影响程度大小为 $A>C>B$,即最佳工艺为 $A_3C_3B_3$ 。由表3可知,炼蜜、糊精对制丸时间、收得率的影响显著($P<0.05$),淀粉则不显著($P>0.05$)。考虑到淀粉的影响较小,将工艺 $A_3C_3B_3$ 和工艺 A_3C_3 进行比较。

表2 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

序号	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	评价指标	
					制丸时间(min)	收得率(%)
1	1	1	1	1	10.10	93.20
2	1	2	2	2	9.30	95.10
3	1	3	3	3	8.40	96.70
4	2	1	2	3	8.80	95.90
5	2	2	3	1	7.90	97.60
6	2	3	1	2	9.10	95.40
7	3	1	3	2	6.90	98.90
8	3	2	1	3	8.20	97.20
9	3	3	2	1	7.70	98.00
K_1	9.27	8.60	9.13	8.57		
K_2	8.60	8.47	8.60	8.43		
K_3	7.60	8.40	7.73	8.47		
R	1.67	0.20	1.40	0.13		
K_1'	95.00	96.00	95.27	96.27		
K_2'	96.30	96.63	96.33	96.47		
K_3'	98.03	96.70	97.73	96.60		
R'	3.03	0.70	2.47	0.33		

2.4 最佳工艺验证试验

为验证工艺 $A_3C_3B_3$ 和 A_3C_3 的可行性,按2.3项下方法重复试验3次。结果见表4。可见, A_3C_3 工艺的制丸时间、合格丸收得率与 $A_3C_3B_3$ 相当。从经济性、药效等角度综合分析,剔除影响较小的淀粉,得到最佳组合 A_3C_3 ,即添加15%炼蜜和15%糊精,减少了单独添加炼蜜导致的丸易受潮粘连的情况,也解决了单独添加糊精导致的丸成型性较差的情况,又减少了不必要的辅料加

表3 制丸时间、合格丸收得率方差分析结果

Tab. 3 Results of ANOVA of pelletizing time and yield of qualified pills

方差来源	离差平方和		自由度		均方		F值		P值	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
因素A	4.222	13.896	2	2	2.111	6.948	146.150	82.280	0.007	0.012
因素B	0.062	0.896	2	2	0.031	0.448	2.150	5.300	0.317	0.159
因素C	2.996	9.182	2	2	1.498	4.591	103.690	54.370	0.010	0.018
误差	0.029	0.169	2	2	0.014	0.084				

注:a为制丸时间,b为合格丸收得率。

Note:a is the pelletizing time, and b is the yield of qualified pills.

入,既节省了辅料的使用量,又保证了药效,符合新时代中药制剂低碳、环保的理念。

随机抽取工艺 A_3C_3 制得的丸若干,结合表5的感官评价表,得出工艺 A_3C_3 制得的丸颜色均一,圆整度好,粘连等异形丸极少,进一步验证了工艺 A_3C_3 的可操作性及可行性。

表4 $A_3C_3B_3$ 和 A_3C_3 工艺验证试验结果比较

Tab. 4 Comparison of validation tests of $A_3C_3B_3$ process and

		A_3C_3 process					
工艺类型	试验号	制丸时间(min)	$\bar{X}$	RSD(%)	合格丸收得率(%)	$\bar{X}$	RSD(%)
$A_3C_3B_3$	1	6.60			98.90		
	2	6.90	6.83	3.05	98.50	98.83	0.31
	3	7.00			99.10		
A_3C_3	1	6.80			98.70		
	2	7.00	6.87	1.68	99.00	98.87	0.15
	3	6.80			98.90		

表5 工艺 A_3C_3 制丸感官评价

Tab. 5 Sensory evaluation of pills prepared by A_3C_3 process

批次	圆整度	粘连、九条比例	色泽均匀度
1	圆整	极少	颜色均一
2	圆整	极少	颜色均一
3	圆整	极少	颜色均一

3 讨论

与传统中药汤剂相比,中药丸剂易于携带、便于服用,可极大减少用量。不同类型的丸剂有不同疗效,蜜丸常用于治疗虚劳型患者(如六味地黄丸、理中丸),蜡丸用于延长药效(如调经蜡丸)。此外,中药丸剂还具有药效作用缓和持久,毒副作用小,可掩盖药物不良气味,部分剂型具有速效、生物利用度高(如滴丸)等优点^[14]。因此,中药丸剂的发展能有效推进中医、中药现代化的进程^[15]。但中药丸剂的制备受限于组方中饮片特性,不同丸剂干膏粉的黏性有所不同,故制丸时需根据干膏粉的情况添加不同辅料。

工艺改进前,制作时辅料的加入全凭制丸人员的经验判断,对辅料品种的选择及加入量的多少无统一标

准,有出现不同批次瘀毒清丸的外观、性状不完全一致的情况,也无法保证生产效率。工艺改善后,确定了黏性辅料的比例,获得了更高的合格丸收得率,同时缩短了生产时间,提高了生产效率。试验结果的准确性受多种因素影响,如生产机器、生产方法及不同生产人员操作的熟练程度等,本研究中为了避免一些非必要因素的影响,选择通用的、已熟练掌握的塑制法制丸,试验过程固定人员操作,可尽可能地减少误差。通过 $L_9(3^4)$ 正交试验进行筛选,考虑到淀粉对合格丸收得率的影响较小,进行了最佳工艺 $A_3C_3B_3$ 和 A_3C_3 的可行性试验方案比较,结果两者的制丸时间、合格丸收得率相当;考虑到药的疗效、生产成本的控制及新时代低碳、环保的理念,剔除了影响较小的淀粉的加入,最后得出了最佳制备工艺 A_3C_3 ,并验证了其可行性,为后续规模化生产垫定了基础。

参考文献

- [1] 廖 娟,周楚娟,梁芷韵,等. 助孕丸的质量标准研究[J]. 西北药学杂志,2018,33(4):452-455.
- [2] 刘潇潇,黄俊忠,孙丽丽,等. 安胎丸(大蜜丸)中辅料炼蜜的质量考察[J]. 药物分析杂志,2017,37(12):2279-2285.
- [3] 王亚琼,张华锋,周 坚. HPLC-CAD 法测定中成药中甜味剂及其蜂蜜类辅料的质量评价[J]. 中成药,2020,42(11):3087-3090.
- [4] 陈雪娇,赵 清,王一博. 蜜丸质量相关因素及质量控制措施[J]. 当代医学,2019,25(6):185-186.
- [5] 唐文文,李国琴,宋顺平,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.
- [7] 黄志峰,李得堂. 正交试验法优化丹七活血丸成型性工艺研究[J]. 中国药业,2020,29(13):42-43.
- [8] 胡家玉,李国川,马 盼,等. 夏蚬金消颗粒水提工艺的优化及制粒研究[J]. 河北中医药学报,2020,35(5):42-45.
- [9] 丁 强,李从岩,严洪兵,等. 阿奇霉素微丸胶囊制备工艺研究[J]. 中国药房,2007,18(28):2200-2201.
- [10] 孙桂芝,曹智华,刘 文,等. 维骨康胶囊中药微丸制备工艺研究[J]. 中成药,2005,27(4):394-397.
- [11] 王晓萍,郭永红,杜宏伟. 正交试验法优选杞菊地黄微丸的制丸工艺[J]. 陕西中医,2013,34(4):477-478.
- [12] 孙艳霞,何腾龙. 正交试验法优选六味地黄微丸的制丸工艺[J]. 中国药业,2011,20(12):45.
- [13] 黄绍天,王步江,李 黎. 正交试验法优选红枣多糖滴丸制备工艺[J]. 食品研究与开发,2019,40(19):165-168.
- [14] 禹海燕,蔡成龙,杜庆伟,等. 中药丸剂研究进展[J]. 药学研究,2019,38(7):424-426.
- [15] 赵守训. 中药现代化[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(5):323-325.

(收稿日期:2020-11-16;修回日期:2021-04-06)