

三七伤药片混合工艺优化试验研究

康亚娟¹, 程瑾², 魏琦岩¹, 王咏梅³, 张佳琪², 张美琪¹, 于波², 闫立成¹, 马吉胜^{1*}

¹长春三德天晟科技有限公司, 吉林 长春

²吉林省红石药业有限公司, 吉林 长春

³吉林省肝胆病医院, 吉林 长春

Email: jishengma@163.com

收稿日期: 2020年11月4日; 录用日期: 2020年11月17日; 发布日期: 2020年11月24日

摘要

目的: 三七伤药片中有4种药材原粉入药, 占比43%, 富粉性片剂, 其中的雪上一枝蒿为毒性药材, 服用限量70 mg, 易发生中毒反应。冰片含量小, 易升华, 对肠胃有刺激作用。试验为提高混合均匀性和稳定性, 应用提高原粉粒度等方法对混合工艺进行优化。方法: 以三七总皂苷为考查指标, 以粒度、转数、混合时间为影响因素, 考察均匀性和批混时间终点, 通过正交试验优化确定相关生产工艺参数。结果: 原粉粒度100目、转数30 r/min、粉膏混合45分钟、批混30分钟条件下, 经验证三七总皂苷含量可以控制在0.95~1.05 mg/片范围内, 证明混合均匀性最佳。结论: 提高原粉粒度, 设定准确的转数与粉膏混合、批混时间, 能有效提高三七伤药片均匀性, 进而确保产品质量。对类似富粉性中药片剂解决包衣质量问题, 有借鉴意义。

关键词

三七, 混合, 工艺

Optimization of Mixing Technology of Sanqi Shangyao Tablet

Yajuan Kang¹, Jin Cheng², Qiyang Wei¹, Yongmei Wang³, Jiaqi Zhang², Meiqi Zhang¹, Bo Yu², Licheng Yan¹, Jisheng Ma^{1*}

¹Changchun Sunnytech Co., Ltd., Changchun Jilin

²Jilin Hongshi Pharmaceutical Co., Ltd., Changchun Jilin

³Jilin Hepatobiliary Hospital, Changchun Jilin

Email: jishengma@163.com

Received: Nov. 4th, 2020; accepted: Nov. 17th, 2020; published: Nov. 24th, 2020

*通讯作者。

文章引用: 康亚娟, 程瑾, 魏琦岩, 王咏梅, 张佳琪, 张美琪, 于波, 闫立成, 马吉胜. 三七伤药片混合工艺优化试验研究[J]. 药物资讯, 2020, 9(6): 238-242. DOI: 10.12677/pi.2020.96035

Abstract

Objective: There are 4 medicinal herbs that are powdered in Sanqi Shangyao tablet, and it is about 43% powder tablet. *Aconitum brachypodum* Deils is from the roots of several different *Aconitum* origins, and it is a toxic drug with a limited dose of 70 mg. A small amount of borneol is easy to sublimate, and then stimulates stomach. In order to improve the uniformity and stability of mixing, the mixing process was optimized by improving the particle size of raw powder. **Methods:** The content of *Panax Notoginseng* Saponins (PNS) was used as the index, and the influence factors such as particle size, rotation, mixing time were considered, to investigate the endpoint of homogeneity and batch mixing through orthogonal test to determine the relevant production process parameters. **Results:** Under the conditions of 100 particle size of powder, 30 r/min, 45 min powder-ointment extracted mixing and 30 min batch mixing, the content of PNS is at the highest level at 0.95~1.05 mg/T and mixing well. **Conclusion:** Improving the particle size of raw powder, and setting exact rate and time in mixing powder with ointment extracted and in batch mixing, could effectively improve the uniformity of Sanqi Shangyao tablet, then to ensure its quality. This provides a solution to solve the problem of coating quality for similar powder-rich Chinese medicine tablets.

Keywords

Panax Notoginseng, Mixing, Process

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

三七伤药片由三七、制草乌、雪上一枝蒿、冰片、骨碎补、红花、接骨木、赤芍八味中药组方而成。产品具有舒筋活血，散瘀止痛之功效。临床用于跌打损伤，风湿痹阻，关节痹痛；急慢性扭挫伤，神经痛见上述证候者[1]。三七伤药片是国家基本药物，医保甲类品种，属于骨伤科一线用药。方中制草乌为炮制品，使用安全，三七没有副作用。但雪上一枝蒿为毒性较大药材，极限服用量为 70 mg，超量使用易发生中毒反应。而冰片含量小，易升华挥发，对肠胃有刺激作用。因此，在药材原粉与稠膏混合、冰片与颗粒批混时，容易产生混合不均问题。进而影响基片质量，造成片间均匀度存在差异，影响产品质量和患者用药安全。

2. 试验材料

主要试验的设备，粉碎机、球磨机、蒸汽灭菌柜、槽式混合机、制粒机、硫化干燥床、多维混料机的型号、生产厂家如下表 1。

Table 1. Main equipment

表 1. 主要试验设备

| | 设备名称 | 型号 | 生产厂家 |
|---|------|--------|----------|
| 1 | 粉碎机 | TF-700 | 天津中药机械 |
| 2 | 球磨机 | 120L | 江阴中凯制药机械 |

Continued

| | | | |
|---|-------|-----------|----------|
| 3 | 蒸汽灭菌柜 | MZX-2.4QZ | 长春华日医疗器械 |
| 4 | 槽式混合机 | CH-200 | 常州倍成干燥设备 |
| 5 | 制粒机 | YK160B | 陕西绍喜制药设备 |
| 6 | 硫化干燥床 | DFG-II | 江阴东晓干燥设备 |
| 7 | 多维混料机 | EYH-3000A | 江阴瑰宝集团 |

主要试验的材料, 制草乌、三七、雪上一枝蒿、冰片、淀粉、硬脂酸镁、乙醇, 其规格、参考质量标准以及产地, 如表 2。

Table 2. Main materials

表 2. 主要试验材料

| | 品名 | 规格 | 质量标准 | 产地 |
|---|-------|-----|------|------|
| 1 | 制草乌 | 饮片 | 中国药典 | 辽宁铁岭 |
| 2 | 三七 | 统货 | 中国药典 | 云南文山 |
| 3 | 雪上一枝蒿 | 统货 | 部颁标准 | 云南宣威 |
| 4 | 冰片 | 饮片 | 中国药典 | 广西梧州 |
| 5 | 淀粉 | 药用 | 中国药典 | 辽宁沈阳 |
| 6 | 硬脂酸镁 | 药用 | 中国药典 | 江苏扬州 |
| 7 | 乙醇 | 95% | 中国药典 | 吉林梅河 |

3. 试验方法

3.1. 原粉制备

3.1.1. 粉碎

三七、雪上一枝蒿都为根块药材, 而且三七质地坚实。为保证粉碎混合效果, 先将三七、雪上一枝蒿分别破碎成 5~15 mm 碎块, 再与制草乌饮片合并粉碎, 过六号筛, 制成最细粉。控制配制洁净室在 10℃~25℃、40%~60% RH 条件下, 取冰片加入按比例等分的淀粉中混匀, 再进行球磨 45 min 制成细粉备用。

3.1.2. 灭菌

将最细粉用 25%~95%乙醇润湿, 在控制灭菌柜内蒸汽工作压力为 0.11 MPa、温度为 120℃条件下, 灭菌 25 min, 取出降温晾干, 备用[2]。

3.1.3. 制粒

将细粉加入骨碎补、红花、接骨木与赤芍提取浸膏置于混合机中。在设定转速下混合搅拌, 制成湿材。转移至制粒机中, 在一定转速下混合挤压过筛制粒, 干燥, 备用[3] [4]。

3.2. 批混

控制批混洁净室在 10℃~25℃、40%~60% RH 条件下, 干燥颗粒与冰片预混料、硬脂酸镁等辅料进行最终批混, 控制混料机转速, 设定混合终点时间, 启动设备即可[5]。

3.3. 检测

放料后进行取样,按照企业制定的三七伤药片内控标准规定,对人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1 含量进行抽检,对冰片进行薄层鉴别。

3.4. 正交试验设计

利用 $L_9(3^4)$ 正交表,以三七伤药片批混后中间体颗粒料总皂苷含量 RSD 的倒数为指标,对粉碎粒度(A)、粉膏混合转数(B)、粉膏混合时间(C)、批混时间(D)这四个因素进行考察,以此确定优化工艺参数,见下表 3。

Table 3. Optimization parameters of mixing process of Sanqi Shangyao tablet

表 3. 三七伤药片混合工艺优化参数表

| 水平 | 粉碎粒度(目数) | 粉膏混合速度(r/min) | 粉膏混合时间(min) | 批混时间(min) |
|----|----------|---------------|-------------|-----------|
| 1 | 80 | 20 | 35 | 25 |
| 2 | 100 | 30 | 40 | 30 |
| 3 | 120 | 40 | 45 | 35 |

4. 实验结果

4.1. 正交试验结果

4.1.1. 正交试验直观分析结果

以 1 代表粉碎粒度 80 目、粉膏混合速度 20 r/min、粉膏混合时间 35 min、批混时间 25 min。以 2 代表粉碎粒度 100 目、粉膏混合速度 30 r/min、粉膏混合时间 40 min、批混时间 30 min。以 3 代表粉碎粒度 100 目、粉膏混合速度 40 r/min、粉膏混合时间 45 min、批混时间 35 min。按照 $L_9(3^4)$ 正交表的实验条件进行试验,以总皂苷含量 RSD 的倒数为指标,对混合工艺进行优化选择,混合工艺的正交试验结果如表 4 所示。

Table 4. Mixing orthogonal experiment results

表 4. 混合正交实验结果

| 实验编号 | 粉碎粒度(目)(A) | 粉膏混合速度(r/min)(B) | 粉膏混合时间(min)(C) | 批混时间(min)(D) | 总皂苷含量 RSD 的倒数 |
|------|------------|------------------|----------------|--------------|---------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.18 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0.38 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 0.46 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 0.39 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.75 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0.49 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 0.46 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 0.36 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0.38 |
| K1 | 1.02 | 1.03 | 1.03 | 1.31 | |
| K2 | 1.63 | 1.49 | 1.15 | 1.33 | |

Continued

| | | | | |
|-------|---|-------|-------|-------|
| K3 | 1.20 | 1.33 | 1.67 | 1.21 |
| | 0.340 | 0.343 | 0.343 | 0.437 |
| | 0.543 | 0.497 | 0.383 | 0.443 |
| | 0.400 | 0.443 | 0.567 | 0.403 |
| 极差(R) | 0.203 | 0.153 | 0.213 | 0.040 |
| 主次顺序 | C ₃ > A ₂ > B ₂ > D ₂ | | | |

4.1.2. 正交试验方差分析结果

根据混合工艺优化的正交试验结果(表 2), 以因素 B 作为方差分析基准, 对试验结果进行方差分析, 结果如下表 5 所示。

Table 5. Analysis of variance

表 5. 方差分析

| 变异来源 | 平方和 | 自由度 | F | P |
|------|--------|-----|--------|-------|
| A | 0.0649 | 2 | 23.766 | <0.05 |
| B | 0.0364 | 2 | 13.193 | <0.10 |
| C | 0.0772 | 2 | 27.999 | <0.05 |
| D | 0.0028 | 2 | 1 | |

5. 结论

本实验通过控制原粉粒度、混合时间等方法, 对三七伤药片混合制粒工艺进行试验研究, 并明确了通过选择提高粒度、固定混合转数与时间等工艺条件, 可以提高中间体粉料、颗粒料均匀度, 从而使三七伤药片达到较高的工艺控制和内在质量水平。

制草乌、三七、雪上一枝蒿经前处理后, 在经破碎、粉碎制成粒度为 100 目的原粉, 混合速度 30 r/m, 与稠膏混合时间 45 min、批混时间 30 min 的条件下, 中间体颗粒料的总皂苷含量可以控制在 0.95~1.05 mg/片范围内, 证明混合均匀性最佳。结论: 提高原粉粒度并延长与稠膏混合时间, 设定准确的批混终点能有效提高三七伤药片的均一稳定性, 对类似于三七伤药片这类富粉性中药复方片剂提高片芯脆碎度, 保证包衣质量, 具有很重要的借鉴意义。

基金项目

长春市科技发展计划项目资助(编号: 18YJ019)。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 版)一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [2] 孟宪娟, 于德杰. 三七伤药片颗粒加压灭菌法[J]. 黑龙江医药科学, 1999, 22(5): 82.
- [3] 魏莉本. 三七伤药片的质量分析与质量标准探讨[J]. 中国药师, 2011, 14(7): 1060-1061.
- [4] 沈嘉华. 三七伤药片的质量分析与质量标准分析[J]. 中医中药, 2013, 7(2): 32-33.
- [5] 胡晓茹, 杨美丽, 王明娟, 等. 三七伤药片质量评价与研究[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(4): 299-304.