

# 星点设计-响应面法优化血塞通滴丸成型工艺及冷凝液指纹图谱研究<sup>Δ</sup>

屈云萍<sup>1\*</sup>, 蔡向杰<sup>1</sup>, 王 娇<sup>1</sup>, 李 菲<sup>1</sup>, 姜国志<sup>2#</sup>, 陈 钟<sup>1</sup>, 李振江<sup>2</sup>(1.神威药业集团有限公司, 石家庄 051430; 2.中药注射剂新药技术开发国家地方联合工程实验室, 石家庄 051430)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4829-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.24

**摘要** 目的:优化血塞通滴丸的成型工艺并考察冷凝液液状石蜡的可使用批次数。方法:以三七总皂苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、三七皂苷R<sub>1</sub>的含量、丸重差异、外观成型质量评分等指标的综合评分为考察指标,分别采用单因素和星点设计-响应面法优化滴头口径、滴距、滴制药液温度、冷凝上/下层温度等各因素的水平;以三七总皂苷为对照,收集并比对连续滴制15批(每批50万丸)血塞通滴丸后的冷凝液的指纹图谱,考察冷凝液的可使用批次数。结果:滴丸最优成型工艺为滴头口径3.9/5.1(内/外,mm/mm)、滴距6 cm、滴制药液温度80℃、冷凝上层温度40℃、冷凝下层温度10℃。所制3批样品的综合评分与预测值的相对误差分别为-1.37%、-1.71%、-1.51%;与三七总皂苷图谱对应的各成分的保留时间位置上,15批次的冷凝液图谱上均未见相应成分峰。结论:优化得到的血塞通滴丸成型工艺稳定可行;使用液状石蜡冷凝液至少可滴制15批血塞通滴丸。

**关键词** 血塞通滴丸;三七总皂苷;成型工艺;制备;星点设计;响应面法;冷凝液;指纹图谱

## Optimization of Molding Technology of Xuesaitong Dripping Pills by Central Composite Design-response Surface Method and Condensate Fingerprint Study

QU Yunping<sup>1</sup>, CAI Xiangjie<sup>1</sup>, WANG Jiao<sup>1</sup>, LI Fei<sup>1</sup>, JIANG Guozhi<sup>2</sup>, CHEN Zhong<sup>1</sup>, LI Zhenjiang<sup>2</sup>(1.Shineway Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China; 2.National and Local Engineering Laboratory for New TCM Injection Technology Development, Shijiazhuang 051430, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the forming technology of Xuesaitong drop pills, and to investigate the usable batch number of condensate oleum vaselini. METHODS: Taking the contents of *Panax notoginseng* saponins, ginsenoside Rg<sub>1</sub> and notoginsenoside R<sub>1</sub>, weight variation, appearance and quality score as index, single factor test and central composite design-response surface method were used to optimize drifter diameter, dripping distance, dripping temperature, the temperature of condensate upper/lower layer. Using *P. notoginseng* saponins as control, the fingerprints of condensate were collected and compared after preparing 15 batches of Xuesaitong drop pills (500 thousand pills per batch) continuously, and the usable batch number of condensate were investigated. RESULTS: The optimized molding technology of dripping pills was that the drifter diameter 3.9/5.1 (inside/outside, mm/mm), dripping distance 6 cm, dripping system temperature 80℃, the upper temperature of condensate 40℃, the lower temperature of condensate 10℃. Relative deviation of comprehensive score to predicted value were -1.37%, -1.71%, -1.51% for 3 batches, respectively. On retention time position of each component in *P. notoginseng* saponins fingerprint, corresponding peak was not found in the fingerprint of 15 batches of condensate. CONCLUSIONS: The optimized molding technology of Xuesaitong dripping pills is stable and available. Condensate liquid paraffin can be used to prepare 15 batches of Xuesaitong dripping pills at least.

**KEYWORDS** Xuesaitong dripping pills; *Panax notoginseng* saponins; Molding technology; Preparation; Central composite design; Response surface method; Condensate; Fingerprint

[5] 盛长城,高玲,熊世娟,等.自动化药房运行模式在门诊的应用与实践[J].贵州医药,2015,39(10):916.  
 [6] 张岩,李鹏,李建涛,等.门诊药房自动化对患者取药等候时间的影响[J].中国医院药学杂志,2014,34(1):63.  
 [7] 郭秋实,单鸿丹,刘超群,等.品管圈在降低自动化药房库

存差错率中的应用[J].中国药房,2015,26(19):2683.  
 [8] 陈智,苏银法.门诊药房快速发药系统在使用中发现的问题分析[J].中国药房,2015,26(4):568.  
 [9] 郭好水,张京安.药品编码定位及相似药品管理在住院药房中的应用[J].医院管理论坛,2015,32(7):52.  
 [10] 杨春松,张伶俐,林芸竹,等.门诊药房调剂模式满意度研究及国内调剂模式的系统评价[J].中国药学杂志,2014,47(12):1085.  
 [11] 廖文俊,刘文景.中国药房自动化系统细分市场研究及趋势分析[J].医学信息,2013,26(11):784.

Δ 基金项目:国家中医药管理局科技项目中药领域2013年度课题(No.国中医药科技发[2013]30号);河北省科技计划项目(No.14272504D)

\* 工程师。研究方向:口服制剂品种工艺与质量标准。E-mail: qyp218@163.com

# 通信作者:高级工程师。研究方向:药品制备工艺、质量研究及产业化。E-mail:15931199089@163.com

(收稿日期:2016-02-17 修回日期:2016-03-28)  
(编辑:刘 萍)

滴丸剂系指原料药物与适宜的基质加热熔融混匀,滴入不相混溶、互不作用的冷凝介质中制成的球形或类球形制剂<sup>[1]</sup>。目前由于合成基质和固体分散技术的发展,使滴丸剂在速释制剂中得到广泛应用<sup>[2-4]</sup>。血塞通滴丸是将三七总皂苷熔融于基质滴入冷凝液中所得制剂,具有吸收快、生物利用度高、工艺条件易于控制的特点。

星点设计(CCD)采用非线性数学模型拟合<sup>[5-8]</sup>效应与因素之间的关系,具有试验次数少、试验精度高、模型预测性好等特点。本次试验引入星点设计,结合响应面法优化血塞通滴丸成型工艺;同时,采用高效液相色谱法(HPLC)对制备过程中使用后的冷凝液的指纹图谱进行分析,考察冷凝液的可使用批次。

## 1 材料

### 1.1 仪器

自动化滴丸机、集丸离心机(烟台康达尔药业有限公司);METTLER-ALC-210.4电子分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);Ultimate3000 HPLC仪(美国戴安公司)。

### 1.2 药品与试剂

三七总皂苷(云南白药集团文山七花有限公司,批号:15111911,含量:三七皂苷R<sub>1</sub> 8.7%、人参皂苷R<sub>g</sub> 32.4%、人参皂苷Re 4.2%、人参皂苷Rb<sub>1</sub> 32.8%、人参皂苷Rd 7.6%,各成分总量为86%);聚乙二醇6000(南京威尔化工有限公司,批号:15101411);液状石蜡(吉林市吉华江城油脂化工有限责任公司,批号:15111311);三七总皂苷对照品(批号:110870-201002,含量:三七皂苷R<sub>1</sub> 6.9%、人参皂苷R<sub>g</sub> 28.0%、人参皂苷Re 3.8%、人参皂苷Rb<sub>1</sub> 29.7%、人参皂苷Rd 7.3%)、人参皂苷R<sub>g</sub>对照品(批号:110703-201529,纯度:95.0%)、三七皂苷R<sub>1</sub>对照品(批号:110745-201318,纯度:94.0%)均来源于中国食品药品检定研究院;甲醇为色谱纯,其余试剂均为市售分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 血塞通滴丸的制备<sup>[9]</sup>

取三七总皂苷,研细,过180目筛,备用;取35 g聚乙二醇6000,于80℃加热熔化,加入上述三七总皂苷细粉,搅匀;选择适宜口径的滴头,滴入冷却的冷凝液液状石蜡中,冷凝液上层温度较下层温度高(自动化滴丸机冷凝管共长150 cm,一次加入液状石蜡的量为86 kg,其中自上部往下40 cm,外部裹有加热装置,控制上层温度;自下部往上50 cm,外部裹有制冷装置,控制下层温度)。成型后,将丸取出,除去表面液状石蜡,即得。每批次滴制批量为50万丸。

### 2.2 三七总皂苷含量测定

2.2.1 三七总皂苷含量测定 采用紫外-可见分光光度法<sup>[9]</sup>。取三七总皂苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 ml中含80 μg的溶液,即得对照品溶液。

测定法:取血塞通滴丸5丸,精密称定,置于50 ml量瓶中,加甲醇适量,超声处理(功率:250 W,频率:33 kHz)10 min,放冷,加甲醇稀释至刻度,摇匀;精密量取2 ml,置于25 ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀。精密量2 ml,置于试管中,同时设一空白管,蒸干,放冷。加5%香草醛冰醋酸溶液0.2 ml、高氯酸0.8 ml,在70℃热水浴中显色15 min,流水冷却,精密加冰醋酸5 ml,摇匀。在560 nm波长处测定吸光度(A),计算供试品中三七总皂苷含量(%)。

2.2.2 方法学考察结果 按相关方法进行试验。以质量浓度(c)与A进行线性回归,得方程 $c=0.110\ 274\ 5A-0.006\ 148\ 1$ ( $r=0.999\ 5$ ),三七总皂苷质量检测浓度线性范围为0.037 84~

0.113 52 mg/ml。精密密度试验中吸光度的RSD为0.11%( $n=5$ );重复性试验中含量的RSD为0.23%( $n=5$ );准确度试验中加样平均回收率为99.47%(RSD=0.64%, $n=6$ )。

### 2.3 人参皂苷R<sub>g</sub>和三七皂苷R<sub>1</sub>含量测定

采用HPLC法<sup>[9]</sup>测定人参皂苷R<sub>g</sub>和三七皂苷R<sub>1</sub>含量。

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以甲醇-乙腈-水(40:10:50)为流动相,检测波长为203 nm。理论板数按人参皂苷R<sub>g</sub>峰计应不低于1 200。专属性考察结果表明,空白对照无干扰,主成分与各有关物质能完全分离。

2.3.2 溶液制备 (1)对照品溶液。取人参皂苷R<sub>g</sub>对照品和三七皂苷R<sub>1</sub>对照品适量,加甲醇制成每1 ml含人参皂苷R<sub>g</sub> 1.5 mg、三七皂苷R<sub>1</sub> 0.4 mg的混合溶液,即得。(2)供试品溶液的制备。取本品10丸,精密称定,置于25 ml量瓶中,加甲醇适量,超声处理(功率:250 W,频率:33 kHz)10 min,放冷,加甲醇稀释至刻度,摇匀,置于冰箱中(0℃以下)冷冻1 h,取出,滤过,取续滤液,放至室温,即得。

2.3.3 测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10 μl,注入液相色谱仪,测定含量(mg/丸)。

2.3.4 方法学考察 按相关方法进行试验。人参皂苷R<sub>g</sub>线性方程为 $c=3.14\times 10^{-7}A+0.021\ 34$ ( $r=0.999\ 7$ ),检测质量浓度线性范围为0.116~1.044 mg/ml;三七皂苷R<sub>1</sub>线性方程为 $c=3.84\times 10^{-7}A+0.010\ 87$ ( $r=0.999\ 7$ ),检测质量浓度线性范围为0.116~1.044 mg/ml。重复性试验中人参皂苷R<sub>g</sub>、三七皂苷R<sub>1</sub>含量的RSD分别为2.5%、2.57%(均小于3%, $n=5$ )。精密密度试验中峰面积的RSD分别为1.77%、0.50%(均小于2%, $n=5$ )。稳定性试验中含量的RSD均小于1.5%,供试品溶液在3 h内稳定。准确度试验中平均回收率分别为100.20%、98.87%(RSD分别为1.43%、1.93%,均小于2%, $n=6$ )。定量限试验中信噪比为10:1时定量限分别为10.71、11.31 μg/ml。

### 2.4 单因素试验筛选滴头口径和滴距

按“2.1”项下方法制备滴丸。设定药液温度80℃、冷凝液上层温度10℃,考察在不同的滴头口径(内/外分别为3.6/5.0、3.9/5.1、4.3/5.9,mm/mm)及滴距[分别为4、5、6、7、8 cm,固定滴头口径为3.9/5.1(mm/mm)]时所制滴丸的成型情况及丸重差异,结果见表1。

表1 滴头口径和滴距的筛选试验

Tab 1 The selection of dripper diameter and dripping distance

项目	取值水平	成型情况	丸重差异( $n=20$ ),%
滴头口径(内/外,mm/mm)	3.6/5.0	丸型较圆整,稍有拖尾	-5~+6
	3.9/5.1	丸型圆整,无拖尾	-3~+2
	4.3/5.9	丸型不圆,无拖尾	-6~+4
滴距,cm	4	丸型圆整,稍有拖尾	-6~+6
	5	丸型圆整,稍有拖尾	-4~+7
	6	丸型圆整,无拖尾	-2~+3
	7	丸型扁圆,无拖尾	-6~+5
	8	丸型扁圆,有拖尾	-7~+4

由表1可见,滴头口径为3.9/5.1(内外,mm/mm)以及滴距为6 cm时滴制的滴丸,丸型圆整、无拖尾,丸重差异最低。

### 2.5 成品质量评价指标

2.5.1 三七总皂苷含量( $Y_1$ ) 按“2.2”项下方法测定血塞通滴丸中三七总皂苷含量,单位为mg/丸。

2.5.2 人参皂苷R<sub>g</sub>含量( $Y_2$ )、三七皂苷R<sub>1</sub>含量( $Y_3$ ) 按“2.3”项下方法测定血塞通滴丸中人参皂苷R<sub>g</sub>、三七皂苷R<sub>1</sub>含量。

2.5.3 丸重差异变异系数( $Y_4$ ) 按2015年版《中国药典》(四

部)项下方法<sup>[10]</sup>,测定滴丸的质量差异,计算丸重差异变异系数。  
2.5.4 外观质量得分( $Y_5$ )<sup>[11]</sup> 随机取滴丸各50丸,分别对其外观进行评分,设定圆整度、硬度、色泽、黏连、拖尾等5个外观评价指标,每个指标各占20分,满分为100分,将各指标评分相加作为滴丸的外观得分。

以 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 的总评“归一值”(OD)为评价指标,根据5个指标对滴丸成品质量影响的重要性,设定各自权重分别为15%、10%、10%、30%、35%;另外,为避免指标单位不同的影响,每个指标均按占比计算OD值: $OD=(Y_1/Y_{1max})\times 15\%+(Y_2/Y_{2max})\times 10\%+(Y_3/Y_{3max})\times 10\%+(1-Y_4/Y_{4min})\times 30\%+(Y_5/Y_{5max})\times 35\%$ ,式中 $Y_i$ 越小越好。

## 2.6 星点设计-响应面法优化制备工艺

2.6.1 星点设计 在前期预试验的基础上,以对滴丸成型影响较显著的因素,即滴制药液温度(A)、冷凝上层温度(B)、冷凝下层温度(C)为考察对象,以OD值为评价指标,进行星点设计。因素与水平见表2;试验设计与结果见表3。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素		
	A(滴制药液温度),℃	B(冷凝上层温度),℃	C(冷凝下层温度),℃
-1.682	76.59	34.59	6.59
-1	80	40	10
0	85	47.5	15
1	90	55	20
1.682	93.41	60.11	23.41

表3 试验设计与结果

Tab 3 Experimental design and results

序号	A	B	C	$Y_1$ ,%	$Y_1$ ,mg/丸	$Y_2$ ,mg/丸	$Y_3$ ,mg/丸	$Y_4$	$Y_5$	OD
1	1.682	0	0	93.1	41.90	2.2	0.68	0.85	47	0.102 7
2	0	0	0	100.1	45.05	2.6	0.78	0.53	86	0.550 9
3	1	1	1	93.7	42.17	2.3	0.68	0.87	44	0.079 7
4	0	1.682	0	99.6	44.82	2.6	0.75	0.85	62	0.194 5
5	0	0	-1.682	100.2	45.09	2.6	0.78	0.37	91	0.700 0
6	0	0	0	99.7	44.55	2.5	0.69	0.46	79	0.467 5
7	0	-1.682	0	95.4	42.03	2.4	0.69	0.57	67	0.621 9
8	0	0	0	97.2	43.74	2.4	0.74	0.48	82	0.516 6
9	0	0	0	98.1	44.15	2.6	0.69	0.41	80	0.572 1
10	-1	-1	1	100.2	44.42	2.5	0.75	0.42	85	0.611 1
11	1	-1	1	94.2	42.39	2.2	0.68	0.82	56	0.124 9
12	1	1	-1	95.0	42.75	2.2	0.69	0.74	57	0.234 5
13	-1	1	-1	100.1	45.05	2.3	0.74	0.57	89	0.513 3
14	1	-1	-1	98.7	44.42	2.5	0.71	0.53	56	0.652 5
15	0	0	0	96.4	42.21	2.3	0.72	0.37	87	0.569 9
16	-1.682	0	0	93.8	42.21	2.2	0.76	0.37	83	0.678 9
17	-1	1	1	96.8	43.56	2.5	0.68	0.48	76	0.531 4
18	0	0	1.682	100.1	45.05	2.6	0.75	0.70	89	0.497 6
19	-1	-1	-1	100.1	45.09	2.6	0.78	0.37	91	0.696 2
20	0	0	0	98.1	44.15	2.5	0.70	0.51	82	0.430 8

2.6.2 模型的建立及其显著性检验、响应面图的绘制 利用Design-Expert 8.0.6软件对试验数据进行多元回归拟合分析,得到OD值与各因素变量的二次方程模型为: $Y=-0.16A-0.11B-0.080C-0.025AB-0.077AC+0.060BC-0.052A^2-0.046B^2+0.022C^2+0.52$ ( $R^2=0.952 4$ )。对该模型进行方差分析,得出回归模型系数显著性检验结果,见表4。

由表4结果可知,模型 $P<0.000 1$ ,表明回归模型极其显著;失拟项 $P=0.404 9>0.05$ ,表明差异无统计学意义,说明数据中没有异常点,不需要引入更高次数的项;校正拟合系数为0.909 6,表明响应值(OD值)变化的90.96%来自于所选变量。

表4 回归方程方差分析结果

Tab 4 Analysis results of variance for regression equation

来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	0.76	9	0.084 5	22.24	<0.000 1
A	0.36	1	0.36	95.77	<0.000 1
B	0.15	1	0.15	40.21	<0.000 1
C	0.087	1	0.087	22.88	0.000 7
AB	$5.030\times 10^{-3}$	1	$5.030\times 10^{-3}$	1.32	0.276 7
AC	0.047	1	0.047	12.46	0.005 5
BC	0.028	1	0.028	7.45	0.021 2
A <sup>2</sup>	0.039	1	0.039	10.17	0.009 7
B <sup>2</sup>	0.030	1	0.030	7.90	0.018 5
C <sup>2</sup>	$6.822\times 10^{-3}$	1	$6.822\times 10^{-3}$	1.80	0.210 0
残差	0.038	10	$3.800\times 10^{-3}$		
失拟项	0.021	5	$4.229\times 10^{-3}$	1.25	0.404 9
纯误差	0.017	5	$3.372\times 10^{-3}$		
总误差	0.80	19			

$R^2=0.952 4, R_{adj}^2=0.909 6$

注: $F_{0.05}(9, 9)=3.18$

Note: $F_{0.05}(9, 9)=3.18$

上述结果说明该模型拟合程度良好,试验误差小,信噪比为 $16.004>4$ ,表明可用此模型来分析和预测血塞通滴丸成型工艺的结果。

经模型系数显著性检验结果可知,模型的一次项A、B、C达到极显著水平,表明3个因素对血塞通滴丸成型工艺线性效应极显著;二次项A<sup>2</sup>、AC达到极显著水平,B<sup>2</sup>、BC均达到显著水平。绘制交互项AC响应面图见图1(其余图略)。

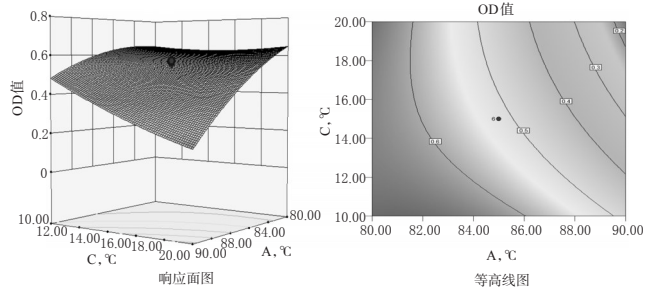


图1 A、C因素与OD值的响应面图和等高线图

Fig 1 Response surface and contour of A, C factor to OD value

因此,在本试验设计范围内,3个因素对成型的线性效应和曲面效应都极显著,且AC有较强的交互作用。

2.6.3 优化的血塞通滴丸成型工艺 利用Design-Expert 8.0.6软件,预测血塞通滴丸成型最优工艺为滴制药液温度82.05℃、冷凝上层温度40.00℃、冷凝下层温度10.00℃。在此条件下,血塞通滴丸质量评价的OD值最高预测值为0.758 3。为了操作方便,将各工艺参数调整为滴制药液温度80℃、冷凝上层温度40℃、冷凝下层温度10℃。

## 2.7 优化工艺验证

根据优化工艺制备3批样品,并测定各指标,结果见表5。

表5 验证试验结果

Tab 5 Results of validation test

样品号	$Y_1$ ,%	$Y_1$ ,mg/丸	$Y_2$ ,mg/丸	$Y_3$ ,mg/丸	$Y_4$	$Y_5$	OD值
1	101.8	45.81	2.5	0.74	0.28	91	0.768 890
2	100.1	45.05	2.6	0.75	0.28	91	0.771 507
3	101.6	45.72	2.4	0.75	0.28	92	0.769 907

根据表5结果,计算3批样品的OD值与预测OD值的相对误差分别为-1.37%、-1.71%、-1.51%,表明基于响应面法



所得的优化条件准确、可靠。

## 2.8 冷凝液指纹图谱考察

2.8.1 色谱条件的建立、溶液制备及测定方法 (1) 色谱条件与系统适用性试验<sup>[1]</sup>。以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈、水分别为流动相A、B进行梯度洗脱;流速为1.5 ml/min;检测波长为203 nm;柱温为25 ℃。人参皂苷R<sub>g<sub>1</sub></sub>与三七皂苷Re的分离度大于1.5。理论板数按人参皂苷R<sub>g<sub>1</sub></sub>峰计应不低于6 000。(2) 对照品溶液的制备。取三七总皂苷对照品适量,精密称定,加70%甲醇溶解并稀释制成每1 ml含2.5 mg的溶液,即得。(3) 供试品溶液的制备。精密量取10 ml各批次血塞通滴丸滴制结束后的液状石蜡,置于100 ml量瓶中,加70%甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,分离甲醇层,即得。(4) 测定法。分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10 μl,注入液相色谱仪,测定。

2.8.2 指纹图谱建立及结果比对 按照“2.8.1”项下的测定法,分别测定连续滴制15批次血塞通滴丸后的冷凝液,收集检测色谱图,采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统<sup>[12]</sup>进行保留时间的比对和谱峰的匹配,结果见图2。

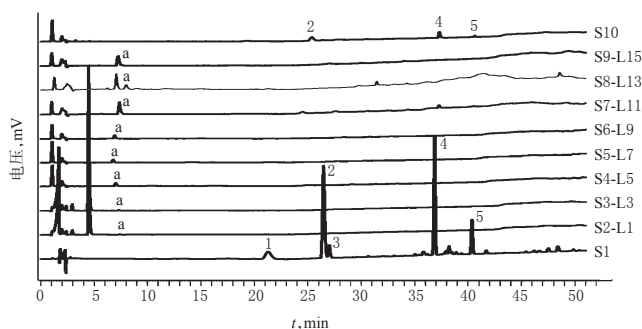


图2 冷凝液指纹图谱

S1.三七总皂苷对照品;S2-L1~S9-L15.分别滴制1、3、5、7、9、11、13、15批血塞通滴丸后的冷凝液;S10.加三七总皂苷的冷凝液;1.三七皂苷R<sub>g<sub>1</sub></sub>;2.人参皂苷R<sub>g<sub>1</sub></sub>;3.人参皂苷Re;4.人参皂苷R<sub>b<sub>1</sub></sub>;5.人参皂苷R<sub>d</sub>

Fig 2 Condensate fingerprint

S1. *P. notoginseng* saponins control; S2-L1—S9-L15. condensate after preparing 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 batches of Xuesaitong dripping pill; S10. condensate with *P. notoginseng* saponins; 1. notoginsenoside R<sub>g<sub>1</sub></sub>; 2. ginsenoside R<sub>g<sub>1</sub></sub>; 3. ginsenoside Re; 4. ginsenoside R<sub>b<sub>1</sub></sub>; 5. ginsenoside R<sub>d</sub>

图2结果表明,不同批次使用后的冷凝液(S2-L1~S9-L15)在与三七总皂苷对照品(S1)对应的出峰时间位置上未见谱峰,但随着冷凝液的连续使用,出现a峰;加样冷凝液(S10)与三七总皂苷对照品(S1)均出现对应的2、4、5号峰,但峰高相差甚远。由此可见,血塞通滴丸(每批次预计50万丸)用液状石蜡作冷凝液,其可以连续使用至少15个批次。

## 3 讨论

影响滴丸成型工艺的因素很多,包括滴速滴距、滴管口径、基质与药物的比例、滴制中各环节的温度等,在优化成型工艺时若兼顾考察各个因素、面面俱到,将会造成试验次数过多且难以实施。本试验通过查找文献<sup>[13-15]</sup>和单因素预试验确定了部分工艺参数,如滴头口径3.9/5.1(内/外,mm/mm)、滴距6 cm,余下的关键因素通过星点设计-响应面法进行优化,从而有效减少了试验次数。

在对滴丸的制备工艺进行评价时,为避免主观评分方法中的干扰因素,多采用客观评价<sup>[13-15]</sup>。一般常采用滴丸圆整度、质量差异、溶散时限、硬度、滴丸粒径比值等指标进行评价,而较为理想的评价方法是对滴丸各项指标进行综合评

分。本试验采用归一值综合评价,此方式较合理,不同指标的直观分析结果与综合评分结果一致性较好,结果合理可靠。

在指纹图谱方法学考察试验中,此次仅考察了冷凝液液状石蜡在使用过程中是否溶解了三七总皂苷,并仅仅针对三七总皂苷进行了特征图谱保留时间的比对,加样试验也只做了1批,暂时未做详细的加样回收试验,也未对基质进行研究,且暂时未对方法学进行考察,故后续试验计划对方法学进行系统的考察。从指纹图谱比对结果看,随着冷凝液的使用,出现了a峰,该峰成分不明,只能初步判断与三七总皂苷无关,可能与基质有一定关系,也需要后期对其做进一步的考察。

对滴丸所用的冷凝液,考虑到成本的关系,生产时一般不可能在其制备1批后即废弃,但同时考虑到其可能对产品质量有影响,故也不能无限次使用,因此需要考察冷凝液液状石蜡的使用周期。本研究按血塞通滴丸每批50万粒进行制备,共考察了连续使用15个批次后的冷凝液样品。为使其使用成本最小化,后续还将继续考察其可连续使用的最多批次次数。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:393-394.
- [2] 栾立标, 朱家璧. 布洛芬滴丸剂的研制及体外溶出度[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(9):399.
- [3] 杜文炜. 中药滴丸剂的研究开发进展[J]. 中国药业, 2013, 22(5):1.
- [4] 翁蓓, 张岩. 中药滴丸剂的研究进展[J]. 天津药学, 2013, 25(2):50.
- [5] 吴伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学药学分册, 2000, 27(5):292.
- [6] Madgulkar AR, Bhalekar MR, Kolhe VJ, et al. Formulation and optimization of sustained release tablets of venlafaxine resinsates using response surface methodology[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2009, 71(4):387.
- [7] 吴伟, 崔光华, 陆彬. 实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(8):530.
- [8] 鞠建峰, 朱宗敏, 杜忠科. 星点设计-响应面法优化重楼皂苷类成分的提取工艺[J]. 中国药房, 2015, 26(28):3967.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 血塞通滴丸说明书 YBZ002-42005-2010Z[S]. 2010-07-19.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:11-12.
- [11] 闫荟, 赵汉臣, 靳英华, 等. 血塞通滴丸成型工艺的研究[J]. 中国药房, 2005, 16(17):1299.
- [12] 原红霞, 刘永强, 李慧峰. HPLC-ELSD法建立小柴胡汤正丁醇有效部位的指纹图谱[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(8):623.
- [13] 柳伟, 王宏洁, 司南, 等. 莲子心总生物碱滴丸的制备工艺及含量测定[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(7):581.
- [14] 范晓文, 邢丹, 宋华. 野菊花滴丸制备工艺研究[J]. 中成药, 2008, 30(4):508.
- [15] 熊红仔. 总丹酚酸滴丸的成型工艺研究[J]. 广东药学院学报, 2008, 24(1):44.

(收稿日期:2016-02-22 修回日期:2016-04-08)

(编辑:刘萍)