

不同制备技术对新健胃片中黄芩苷稳定性的影响

杨冬丽*, 郑艳春, 黄飞龙, 刘井利, 牛向伟

(承德颈复康药业集团有限公司, 河北省中药新辅料工程技术研究中心, 河北 承德 067000)

[摘要] 目的: 考察不同制备技术对新健胃片中黄芩苷稳定性的影响。方法: 采用恒温加速试验考察粉末包衣、固体分散及包芯片技术对提高黄芩苷稳定性的影响。结果: 固体分散及包芯片技术制备的样品均能使新健胃片中黄芩苷保持稳定。结论: 固体分散、包芯片技术的应用可解决新健胃片中黄芩苷的稳定性问题。其中应用包芯片技术制备样品, 辅料用量较少, 操作简便, 更易产业化。

[关键词] 新健胃片; 黄芩苷; 稳定性; 粉末包衣; 固体分散; 包芯片

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0050-04

Influence of Stability for Baicalin in Xinjianwei Tablet by Different Preparation Techniques

YANG Dong-li*, ZHENG Yan-chun, HUANG Fei-long, LIU Jing-li, NIU Xiang-wei

(Chengde Jingfukang pharmaceutical group Co. Ltd., New Excipients of Traditional Chinese Medicine Engineering Research Center of Hebei Province, Chengde 067000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate influence of different preparation techniques on stability of baicalinin from Xinjianwei tablet. **Method:** Influence of powder coating, solid dispersion and package chip technology to improve stability of baicalin was investigated by thermostatic accelerated test. **Result:** Prepared samples of solid dispersion and package chip technology could remain stable of baicalin^from Xinjianwei tablet. **Conclusion:** Solid dispersion and package chip technology could solve stability problem of baicalin from Xinjianwei tablet. Comparatively, package chip technology had many advantages, such as fewer amounts of excipients, more convenient operation and easier to industrialization.

[Key words] Xinjianwei tablet; baicalin; stability; powder coating; solid dispersion; package chip

黄芩苷为黄酮类化合物, 是唇形科植物黄芩的主要有效成分, 具有抗菌、抗病毒、抗炎和抗过敏等药理作用。黄芩苷分子中含有酚羟基结构, 是弱酸性化合物, 苷元母核在强碱性溶液中迅速开环形成查儿酮^[1], 故其在碱性条件呈不稳定状态。有关提高黄芩苷在固体制剂中碱性条件下的稳定性, 尚未有文献报道。

新健胃片收载于中成药地方标准上升国家标准部分(内科脾胃分册)WS-10080(ZD-0080)-2002, 处

方由黄芩、大黄、苍术、陈皮、碳酸氢钠组成, 是中药和化学药品组成的复方制剂。由于处方中黄芩与碳酸氢钠共存, 当新健胃片吸水后, 局部 pH 升高, 导致黄芩苷含量降低。本研究以此处方为研究对象, 旨在提高新健胃片中黄芩苷的稳定性, 为解决黄芩苷和碱性物质配伍时的稳定性提供新思路。

1 材料

LC-2010HT 型高效液相色谱仪(日本岛津), 10ATVP 型崩解时限测试仪(天津市国铭医药设备有限公司), BJ-2 型压片机(上海天祥制药机械厂), THP 花篮式温湿度试验箱(上海一实仪器设备厂), S-120L 型多功能制粒包衣机(重庆广厦干燥设备工程公司), 易释丽包衣剂(天津爱勒易公司), 尤特奇 E 100(罗姆公司), 聚乙二醇 6 000(PEG 6000, 北京

[收稿日期] 20120213-015

[通讯作者] * 杨冬丽, 硕士, 工程师, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 0314-2292311, E-mail: nmyangdongli@126.com

化学试剂公司),苍术、大黄、黄芩、陈皮、碳酸氢钠(均由承德颈复康药业集团有限公司检验合格后使用)。黄芩苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号110715-200514),甲醇为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄芩苷含量测定方法

2.1.1 色谱条件 Inertsil ODS-3 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相甲醇-水-磷酸(55:45:0.2),流速1.0 mL·min⁻¹,检测波长276 nm,柱温室温,进样量10 μL。

2.1.2 对照品溶液的制备 取黄芩苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成300 mg·L⁻¹的溶液,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取本品,研细,取0.2 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入0.2%磷酸甲醇溶液50 mL,称定质量,加热回流1 h,放冷,称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,静置,取上清液,微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取滤液,即得。

2.1.4 阴性对照溶液 按处方比例称取除黄芩外的药材,加入适宜辅料,制备阴性样品,按供试品溶液的制备方法制备。

2.1.5 线性关系的考察 分别精密吸取上述对照品溶液0.2,0.6,1.0,1.4,1.8,2.0 mL,置10 mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀。分别吸取10 μL进样检测。以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 7\,034X - 1.763\,3$ ($r = 0.999\,9$)。黄芩苷在5.966~59.66 mg·L⁻¹与峰面积呈良好线性关系。

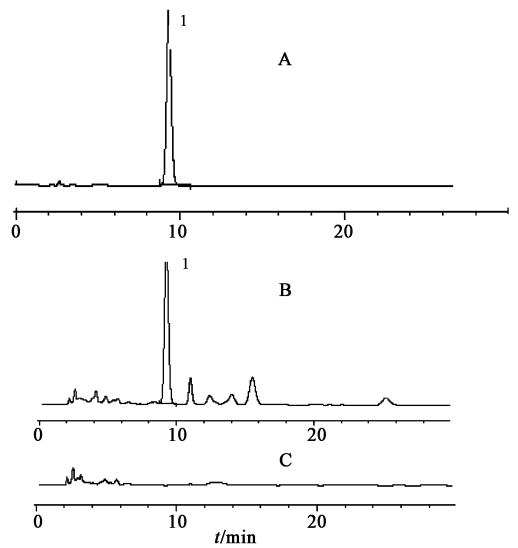
2.1.6 精密度试验 精密吸取黄芩苷对照品溶液,连续进样5次,每次10 μL,测定峰面积,计算RSD 0.89%,表明仪器精密度良好。

2.1.7 稳定性试验 取同一份供试品溶液,分别于0,2,4,6,8 h测定峰面积,计算RSD 1.24%,表明供试品溶液在8 h内稳定。

2.1.8 加样回收率试验 取已知含量的同一批样品6份,分别准确加入一定量的黄芩苷对照品溶液,按供试品溶液的制备方法制备,依法检测。结果平均回收率为100.22%,RSD 1.84%。说明该方法回收率良好。

2.1.9 样品含量测定 分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液10 μL,注入液相色谱仪,测定,色谱图见图1。

2.2 影响因素考察 取黄芩细粉分别与新健胃片处方中其余药物细粉按处方比例混合,分别制粒。



A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性对照;1. 黄芩苷

图1 新健胃片 HPLC

将颗粒分别置于温度40℃,相对湿度75%的温湿度试验箱中进行高温、高湿试验,于5,10 d后取出,采用HPLC测定其中黄芩苷含量,与0 d时含量进行比较。结果,在RH 75%时,碳酸氢钠与黄芩混合制粒对黄芩苷的含量有显著影响,10 d时黄芩苷含量已降低了40%,其余各组药物组合对黄芩苷的含量稳定性基本没有影响。在干燥、密闭、高温条件下($T = 40\text{℃}$),各药物组合中黄芩苷的含量比较稳定^[2]。说明在一定湿度条件下,本处方中碳酸氢钠是引起黄芩苷含量降低的主要原因,此结论与文献报道一致。

2.3 不同制备技术对黄芩苷稳定性的影响

2.3.1 新健胃片原工艺制备方法 按处方比例取黄芩、大黄、苍术、碳酸氢钠,其中黄芩、大黄、苍术粉碎备用;陈皮提取挥发油,提取液浓缩成浸膏,与苍术、大黄、黄芩、碳酸氢钠混合,制粒,干燥,加入挥发油,压片,即得。

2.3.2 黄芩粉末包衣 取黄芩药材,粉碎过100目筛,用E 100(罗姆公司,80%乙醇包衣液,含固量6%) in 多功能制粒包衣机中进行粉末包衣,控制包衣增重分别为10%,20%,30%,40%。按处方比例取粉末包衣后的黄芩及其余4味药材,按新健胃片制备方法制备。

2.3.3 PEG 固体分散 取黄芩药材,粉碎过100目筛,加入与黄芩质量比分别为1:1,2:1,3:1的熔融PEG 6000中,充分搅拌均匀,迅速置4℃条件下冷却,低温粉碎,得分散后的黄芩。按处方比例取经固体分散处理后的黄芩及其余4味药材,按新健胃片制备方法制备,即得。

2.3.4 包芯片 取黄芩细粉,加入 6% 羧甲基淀粉钠,用 5% 淀粉浆制粒,干燥,加入适量硬脂酸镁,混合,压片,包薄膜衣(易释丽包衣剂),制成片芯;按处方比例取大黄、苍术、碳酸氢钠混合;陈皮提取挥发油,提取液浓缩成浸膏,加入上述混合粉,混匀、制粒,干燥,加入挥发油,作为外层包裹层;取片芯、外层包裹层置于压片机上,制成包芯片,即得样品包芯片 7。

取黄芩、大黄细粉,加入 6% 羧甲基淀粉钠,用 5% 淀粉浆制粒,干燥,加入适量硬脂酸镁,混合,压片,包薄膜衣(易释丽包衣剂),制成片芯;按处方比例取苍术细粉、碳酸氢钠混合;陈皮提取挥发油,提取液浓缩成浸膏,加入上述混合粉,混匀、制粒,干燥,加入挥发油,作为外层包裹层;取片芯、外层包裹层置于压片机上,制成包芯片,即得样品包芯片 8。

取黄芩、大黄、苍术细粉,加入 6% 羧甲基淀粉钠,用 5% 淀粉浆制粒,干燥,加入适量硬脂酸镁,混合,压片,包薄膜衣(易释丽包衣剂),制成片芯;按处方比例取陈皮提取挥发油,提取液浓缩成浸膏,加入碳酸氢钠、适量淀粉,混匀、制粒,干燥,加入挥发油,作为外层包裹层;取片芯、外层包裹层置于压片机上,制成包芯片,即得样品包芯片 9。

将样品置于恒温恒湿条件下进行加速试验,结果见表 1。由结果可知,经粉末包衣后的黄芩制成的新健胃片,黄芩苷在碱性条件下的稳定性有所改善,随着包衣增重的增加,效果更加明显。当增重达到 40% 时,操作过程中极易造成物料粘连成块,衣

膜破损,制成制剂后,经加速试验研究,黄芩苷稳定性低于包衣增重 30% 的制剂。固体分散技术可提高碱性条件下黄芩苷的稳定性,随分散配比中 PEG 6 000 用量的增加,制剂中黄芩苷的稳定性显著提高。

包芯片技术的应用可较好的保持碱性条件下黄芩苷的稳定性,3 种不同组成结构的包芯片经 6 个月的加速试验后,黄芩苷含量均 >95%。

采用 2010 年版《中国药典》一部片剂崩解时限(附录 XIIA)检测法,测得不同方法制得的包芯片样品 7、8、9 均可在 15 min 内崩解,与原工艺制备的样品无明显差异,说明包芯片技术的应用没有延长片剂的崩解时间。

3 讨论

由于黄芩中所含的酶在一定的温度和湿度下,可使苷类水解,产生葡萄糖醛酸和 2 种苷元,即黄芩素和汉黄芩素,从而使黄芩苷含量降低^[3]。故本研究中所用黄芩药材参考文献[4]方法均进行灭酶处理(将黄芩药材切制成片,在开水锅中用蒸汽蒸 40 min,烘干,粉碎),经 HPLC 检测,灭酶前后黄芩苷含量没有变化。

经粉末包衣后的黄芩药材在一定程度上阻断了药材中黄芩苷与碳酸氢钠的直接接触,故其稳定性有所改善。但由于未能实现粉末粒子的完全包封,不能彻底避免药材中黄芩苷与碳酸氢钠的直接接触,阻断降解反应的发生,黄芩苷含量不能保持长期稳定。粉末包衣技术在生产操作中,要求人员及设备操控准确、精密。包衣时进、出风温度、物料流化状态、包衣液雾化状态等操作参数的波动及易造成物料之间粘团结块,导致包衣失败,物料损耗,生产成本增加,这是粉末包衣技术未能广泛应用于产业化生产的原因所在。相对而言,固体分散和包芯片技术操作简便,易实现产业化,且此 2 种方法均可提高在一定湿度下和碳酸氢钠存在条件下黄芩苷稳定性。经固体分散后的黄芩药材制得的样品相对包芯片而言辅料用量偏多,适用于小剂量药品的制备。

包芯片是由含药片芯、外层包裹层内外两层制成的片剂,剂型新颖,设计科学、合理。根据处方设计的不同可同时实现速效和长效的作用,在缓控释制剂中应用较为广泛。其本身的结构特点可将具有配伍变化的处方成分黄芩与碳酸氢钠完全分隔开,阻断水解反应的发生,保证药品的稳定性。本研究中,经包芯片技术制备的样品,成功的解决了黄芩与碱性物质碳酸氢钠同时配伍时的黄芩苷的稳定性,

表 1 不同样品种黄芩苷稳定性
加速试验 [(40 ± 2) °C, RH (75 ± 5) %]

样品	黄芩苷相对含量/%				
	0 月	1 月	2 月	3 月	6 月
原工艺	100	67.7	58.4	51.0	-
1(包衣增重 10%)	100	68.4	59.7	49.3	
2(包衣增重 20%)	100	69.1	61.1	52.6	-
3(包衣增重 30%)	100	83.3	76.8	66.4	52.1
4(包衣增重 40%)	100	79.8	69.5	52.4	-
5(黄芩-PEG 1 : 1)	100	75.4	69.7	55.3	
6(黄芩-PEG 1 : 2)	100	99.4	95.9	90.1	92.9
7(黄芩:PEG 1 : 3)	100	101.2	98.6	94.7	92.7
包芯片 7	100	102.5	101.1	99.8	98.9
包芯片 8	100	103.0	97.9	101.1	96.0
包芯片 9	100	98.9	96.3	97.0	95.5

注:0 月计为 100%。

白金妇安颗粒中白芍和柴胡提取工艺优选

蔡梅超*

(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 目的: 优选白金妇安颗粒中白芍和柴胡的提取工艺。方法: 以 HPLC 测定芍药苷提取量, 分光光度法测定的柴胡总皂苷提取量, 采用单因素试验法优选提取溶剂, 正交试验法对白金妇安颗粒提取工艺条件进行优选。结果: 以 70% 乙醇为溶剂时芍药苷提取量最多, 乙醇体积分数 > 50% 时, 柴胡总皂苷提取量基本不变; 优选提取工艺白芍、柴胡粉碎成粗粉, 分别加 8, 6 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次, 每次 2 h。结论: 优选工艺合理, 有效成分提取率高。

[关键词] 白金妇安颗粒; 白芍; 柴胡; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0053-03

Optimization of Extraction Process for *Paeonia lactiflora* and *Bupleurum chinense* from Baijin Fuan Granule

CAI Mei-chao*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction process of *Paeonia lactiflora* and *Bupleurum chinense* from Baijin Fuan granule. **Method:** With extraction volume of paeoniflorin and total saponins from *B. chinense* as indexes which were determined by HPLC, extraction solvent was optimized by single-factor test; With the content of paeoniflorin and total saponins from *B. chinense* as indexes, extraction process of Baijin Fuan granule was optimized by orthogonal test. **Result:** Extraction volume of paeoniflorin was the most with 70% ethanol as solvent, but when the concentration of ethanol was more than 50%, total saponins from *B. chinense* was basically unchanged; Optimized extraction technology was *P. lactiflora* and *B. chinense* were crushed into coarse powder, refluxing extracted 2 times with 8, 6 times the amount of 70% ethanol, respectively. 2 h per time. **Conclusion:** Optimized process was reasonable with high yield of active ingredients.

[Key words] Fuan granule; *Paeonia lactiflora*; *Bupleurum chinense*; orthogonal test

白金妇安颗粒由《傅青主女科》中经方化裁而来, 由白芍、柴胡、当归、茯苓、川芎、牡丹皮、郁金、黄

芪等中药精制而成, 具有疏肝理气、健脾利湿、清热祛瘀的功效, 主要用于治疗慢性盆腔炎肝郁脾虚湿

[收稿日期] 20111102(011)

[通讯作者] * 蔡梅超, 硕士, 讲师, 从事中药新药研究与中药炮制原理研究, Tel: 0531-89628081, E-mail: caimeichao@yahoo.com.cn

且辅料用量较少, 操作简便, 更易产业化, 为存在处方配伍物理化学稳定性问题的固体制剂提供新的解决思路。

[参考文献]

[1] 于波涛, 张志荣, 刘文胜, 等. 黄芩苷稳定性研究[J]. 中草药, 2002, 33(3): 218.

[2] 刘井利, 杨冬丽, 王春民, 等. 新健胃片黄芩苷含量制

剂稳定性影响因素研究[J]. 承德医学院学报, 2011, 28(2): 214.

[3] 管美英. 黄芩的炮制学研究[J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(1): 63.

[4] 宋双红, 王炳利, 冯军康, 等. 不同加工方法对黄芩炮制品质量影响的研究[J]. 中药材, 2006, 29(9): 896.

[责任编辑 仝燕]