

心神宁片中栀子苷含量影响因素的考察

尹美芝¹, 张瑞华¹, 崔雅慧², 郑艳春^{2*}, 李云霞¹

(1. 承德颈复康药业集团有限公司河北承德 067000;

2. 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:考察心神宁片中关于栀子苷含量的影响因素。方法:选择心神宁片生产工艺中多个控制点,通过 HPLC 测定栀子苷的含量,计算栀子苷的转移率。结果:影响栀子苷含量的主要因素是浓缩工序和制粒工序,要求控制两道工序的温度在 75 ℃ 以下,3 批中试样品中栀子苷平均含量 1.87 mg/片,平均转移率 67.0%。结论:按照此工艺栀子苷的有效成分能提取完全且有效转移,并能更好控制产品质量。

[关键词] 心神宁; 栀子苷; 影响因素

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0052-02

Investigation of Affecting Factors for Content of Geniposide in Xinshenning Tablet

YIN Mei-zhi¹, ZHANG Rui-hua¹, CUI Ya-hui², ZHENG Yan-chun^{2*}, LI Yun-xia¹

(1. Chengde Jingfukang Pharmaceutical Group Co. Ltd, Chengde 067000, China;

2. 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 affecting factors of geniposide content in Xinshenning tablet. **Method:** Some controlling points in production process of Xinshenning tablet were selected, the content of geniposide was determined by HPLC and transfer rate of geniposide was calculated. **Result:** Main affecting factors for the content of geniposide were concentration process and granulation process, temperature of these 2 process was controlled below 75 ℃, the average content of geniposide from three samples was 1.87 mg/tablet, average transfer rate was 67.0%. **Conclusion:** Geniposide could completely extracted and effectively transferred according to this process, product quality was controlled better.

[Key words] Xinshenning; geniposide; affecting factor

心神宁片由栀子、酸枣仁、远志、茯苓等 6 味中药组成,具有养血除烦、宁心安神之功效,用于心肝血虚所致的失眠多梦、烦躁而惊、疲倦食少等症,处方中栀子质量控制的主要指标之一,中药部颁标准[WS-10410(ZD-0410)2002]中规定栀子皂苷含量每片不得低于 1.0 mg,但在实际大生产中,栀子

苷的实际转移量偏低,从而影响产品质量。因此本研究主要对心神宁片生产中的药材提取、浸膏浓缩、制粒等工序的影响因素进行考察,以提高产品质量的可控性,为车间生产提供参考。

1 仪器与试药

2 M² 直罐多功能提取罐(武汉制药机械厂), DBP-3 型多功能制粒包衣机(重庆广厦), LC-10ATVP 型高效液相色谱仪(日本岛津公司生产, Intertsil ODS-3 色谱柱)。心神宁处方中药材(承德颈复康药业集团有限公司提供,鉴定人承德颈复康药业集团质量管理部商春丽工程师。栀子苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110749-200309),其他试剂均为分析纯。

[收稿日期] 20111102(010)

[第一作者] 尹美芝,本科,工程师,从事质量控制研究, Tel: 0314-2292317, E-mail: ymz920@163.com

[通讯作者] * 郑艳春,本科,工程师,从事中药制剂和质量标准研究, Tel: 0314-2292050, E-mail: zhengyanchun2001@163.com

2 方法和结果

2.1 栀子苷药材的含量测定 按《中国药典》2010年版一部栀子苷含量测定项下收载的方法制备供试品溶液和栀子苷对照品溶液,以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,流动相乙腈-水(12:88),检测波长238 nm。理论板数按栀子苷峰计算不低于1 500^[1]。测定本批次药材栀子的平均含量3.7%。

2.2 提取时间对栀子苷浸出量的影响

2.2.1 色谱条件与测定方法 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,流动相乙腈-水(12:88),检测波长238 nm。理论板数按栀子苷峰计算不低于2 500^[2]。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取栀子苷对照品适量,加甲醇制成40 mg·L⁻¹的溶液,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备及测定方法 称取处方量的各药材共400 g,加入10倍量的水进行回流提取,分别于1.0,2.0,3.0,4.0,5.0,6.0 h后,吸取提取液,滤过,准确吸取20 mL至50 mL量瓶中,蒸馏水定容,作为供试品溶液,其余药液补加20 mL水后加入蒸馏烧瓶中。按照心神宁片质量标准含量测定项下的检测方法,确定栀子苷浸出量与提取时间的关系,结果回流提取1.0,6.0 h溶液中栀子苷质量浓度分别为0.431,0.448 g·L⁻¹;转移率分别为91.46%,95.06%。原药材回流提取1 h栀子苷的转移率达到90%以上,煎煮3~5 h栀子苷的含量基本没有变化,回流6 h栀子苷的含量没有降低,故选择提取2 h。

2.3 不同提取液中栀子苷含量的比较 按照处方,将上述药材放大到中试规模生产量,将各药材适宜粉碎后,加入10倍量的水至多功能提取罐中,煎煮3 h,滤过,称定滤液质量;再加入8倍量水,煎煮2 h,滤过,称定滤液质量,分别精密吸取2份滤液20 mL至50 mL量瓶中,加水至刻度,0.45 μm微孔滤膜滤过,按上述方法测定2次提取液和混合提取液中栀子苷质量浓度分别为0.472,0.194,0.361 g·L⁻¹,转移率分别为46.76%,20.10%,73.53%。

2.4 不同浓缩方法栀子苷含量的比较 取上述放中试规模的混合提取液适量(相当于1 000片),75℃减压浓缩,滤过,称定质量;另取相当量的混合提取液,按照常压浓缩的方式进行浓缩,滤过,称定质量。结果减压浓缩收得浸膏155.5 g,常压浓缩收得浸膏225 g,浸膏中栀子苷质量浓度分别为0.674,0.433 g·L⁻¹,转移率分别为94.99%,85.44%(相对

提取液),常压浓缩过程使栀子苷损失量约为减压浓缩的3倍,故选择减压浓缩方式。

2.5 不同制粒方式对栀子苷含量的影响 取上述中试规模的混合提取液适量,减压浓缩,调整浸膏比重,分别采用挤压造粒和沸腾制粒的方式制备颗粒,干燥。按照质量标准方法测定颗粒中栀子苷的含量,结果挤压制粒的颗粒在80℃干燥24 h,测得的栀子苷的平均含量为1.74 mg/片,平均转移率为64.2%;沸腾制粒用时2.5 h,测得的栀子苷含量为1.92 mg/片,平均转移率为65.9%,产生差异的原因可能是干燥时间过长,对栀子苷成分有影响。

2.6 生产工艺验证试验 按照心神宁片的生产工艺,75℃以下减压浓缩,沸腾制粒,生产3批中试样品,严格控制浓缩过程中的真空度和温度、制粒过程中的温度,分别检测颗粒中栀子苷含量分别为1.84,1.88,1.90 mg/片,计算转移率分别为66.28%,67.42%,67.25%。说明工艺稳定可行。

3 讨论

中试规模提取液中栀子苷第一煎和第二煎的提取率分别为46.76%,20.1%,混合提取液中栀子苷提取率为73.53%,相对实验室的测定值偏低,但在正常的范围之内,属于正常的现象。

常压浓缩过程使栀子苷损失量约为减压浓缩的3倍,可能的原因常压浓缩温度过高^[3-5],浓缩时间长。由于处方中含皂苷类成分的药材较多,减压浓缩过程中液体极易产生大量泡沫,使浓缩液外溢,特别是温度过高或是真空度过大时,药液随水蒸气被真空抽走,导致出膏率降低,成品栀子苷的含量降低。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2010:231.
- [2] 国家药品标准(试行)颁布件 WS-10410(ZD-0410)2002.
- [3] 张海燕,陈晓燕,万娜,等.栀子苷溶液稳定性的反相高效液相色谱法考察[J].时珍国医国药,2011,22(2):347.
- [4] 黄锐,唐灿,姚健,等.栀子果实干燥工艺优选研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(7):37.
- [5] 李志雄,熊富良,陶君彦,等.梦宁片中栀子苷稳定性研究[J].新药与临床药理,2003,14(5):329.

[责任编辑 全燕]