



知百安神口服液制备工艺优化及稳定性研究

虞慧华, 李静娴, 江春霞, 庞涛, 陈万生, 朴淑娟

Stability study and manufacture process optimization for Zhibai Anshen oral liquid

YU Huihua, LI Jingxian, JIANG Chunxia, PANG Tao, CHEN Wansheng, PIAO Shujuan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202009046>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学的金振口服液干预新冠肺炎的机制研究

Mechanism of Jinzhen oral liquid in treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology

药学实践杂志. 2020, 38(3): 193-201 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003163

三藤口服液的质量标准研究

Research on quality standard of Santeng oral solution

药学实践杂志. 2017, 35(4): 350-352,384 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.015

咳喘六味合剂质量标准提高研究

Study on improvement of quality standard for Kechuan Liuwei oral liquid

药学实践杂志. 2019, 37(1): 55-58,85 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.013

地奥司明栓剂的制备及质量控制研究

Preparation and quality control of diosmin suppository

药学实践杂志. 2017, 35(4): 325-327,349 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.009

响应面法优化肉苁蓉松果菊苷肠溶微球的制备

Optimization of the preparation process for echinacoside in *Herba Cistanche* enteric microspheres by response surface methodology

药学实践杂志. 2017, 35(5): 411-414,432 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.006

车前草中大车前苷的含量测定及提取工艺优选

Determination and optimization of extraction process of the content of plantamajoside in plantain

药学实践杂志. 2019, 37(1): 77-79,90 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.018



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 研究报告 ·

知百安神口服液制备工艺优化及稳定性研究

虞慧华^a, 李静娴^b, 江春霞^b, 庞涛^b, 陈万生^b, 朴淑娟^b (海军军医大学: a. 长海医院药学部, 上海 200433, b. 长征医院药学部, 上海 200003)

[摘要] 目的 优化知百安神口服液制备工艺, 并对其稳定性进行考察。方法 以芒果苷的含量为指标, 对提取工艺中加水量、提取时间、醇沉浓度 3 个因素进行考察, 采用正交试验法优选工艺, 并对成品制剂进行为期 6 个月加速试验和 12 个月长期稳定性考察。结果 确定最佳工艺条件为: 加 10 倍量水煎煮 1 h, 醇沉浓度为 60%。结论 该方法可为知百安神口服液工业化生产提供一定的科学依据。

[关键词] 知百安神口服液; 芒果苷; 制备工艺

[中图分类号] R943; R927.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2021)06-0549-03

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202009046

Stability study and manufacture process optimization for Zhibai Anshen oral liquid

YU Huihua^a, LI Jingxian^b, JIANG Chunxia^b, PANG Tao^b, CHEN Wansheng^b, PIAO Shujuan^b (Naval Medical University: a. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China, b. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

[Abstract] **Objective** To optimize the manufacture process for Zhibai Anshen oral liquid. **Methods** The orthogonal designed experiments were conducted to monitor the effects of three factors on the content of mangiferin. The three factors included the amount of water, extraction time and alcohol precipitation concentration. Six month accelerated stability study and twelve month long term stability study were performed. **Results** Optimum percolation process was boiling the mixture with 10 times of water for 1 hour, followed by deposition with 60% alcohol. **Conclusion** This optimized process can be used for mass production.

[Key words] Zhibai Anshen oral liquid; mangiferin; manufacture process

目前全球抑郁症的发病率为 4.2%, 中国已达 6.9%, 据世界卫生组织报道, 抑郁症已成为导致人类死亡和致残的第二大类疾病^[1]。百合知母汤始见于张仲景的《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证并治第三篇》, 由知母和百合两味中药组成, 两药配伍有养阴清热、除烦润燥之效, 以润养心肺为大法, 主治百合病^[2]。百合病与现代医学的失眠多梦和抑郁症有很大关联^[3], 而百合知母汤也已成为中医药治疗抑郁症、失眠、焦虑等精神神经性疾病的经典方药^[4]。知百安神口服液来源于经典古方百合知母汤, 按照方中百合与知母 2 : 1 配比制备而成, 在海军军医大学长征医院临床使用多年, 用于抑郁症、失眠等症的治疗, 疗效显著。本研究采用正交试验

设计法, 以主要成分芒果苷的含量为检测指标, 对知百安神口服液制备工艺进行优化, 并进行稳定性研究, 为其质量控制、工业生产提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1200 系列高效液相色谱仪 (Agilent, 美国); 台式高速冷冻离心机 (Eppendorf, 德国); CPA225D 十万分之一天平 (Sartorius, 德国); WL-901 涡旋振荡混合器 (其林贝尔仪器制造有限公司, 海门); SK7200H 型超声仪 (科导超声仪器有限公司, 上海); SHH-250SD 药物稳定性试验箱 (重庆永生实验仪器厂, 温度: 15 ~ 65 °C, ±2 °C, 湿度: 15% ~ 95%, ±5%)。

1.2 试药

知百安神口服液 (中药材购自铜陵禾田中药饮片股份有限公司, 口服液由海军军医大学长征医院制剂室制备); 芒果苷对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 111607-201503, 含量 98.4%); 甲醇、乙

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81773991); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (17401901300)

[作者简介] 虞慧华, 药师, Email: 69492537@qq.com

[通信作者] 朴淑娟, 博士, 副主任药师, 研究方向: 中药毒性物质基础和中药毒理, Tel: (021) 65492766-6009, Email: piaoshujuan@163.com

腈、二氯甲烷为色谱纯试剂(Merck, 德国);甲酸为分析纯试剂(国药集团化学试剂有限公司);水为纯净水。

2 方法与结果

2.1 芒果苷的含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱AgilentEclipseXDB-C₁₈(4.6mm×250mm, 5 μm);流动相为乙腈(A)-0.2% 甲酸水溶液(B), 梯度洗脱, 洗脱程序见表1;检测波长为246 nm;流速1 ml/min;柱温30 °C;进样量为5 μl。理论塔板数按芒果苷计算应不低于20 000。

表1 梯度洗脱程序

时间(t/min)	A. 乙腈(%)	B. 0.2%甲酸水溶液(%)
0	5	95
5	10	90
10	10	90
20	13	87
25	13	87
30	5	95

2.1.2 对照品溶液的制备

取芒果苷对照品适量,精密称定,用70%乙醇溶液溶解并稀释制成每1 ml中含0.15 mg芒果苷的溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备

精密量取知百安神口服液10 ml,用10 ml二氯甲烷萃取,震荡,静置,待完全分离。精密量取水相4 ml,加水定容至25 ml,经0.45 μm薄膜过滤,作为供试品溶液。

2.1.4 标准曲线的制备

取芒果苷对照品适量,精密称定,用70%乙醇溶液溶解并稀释,制成每1 ml中含1.04 mg芒果苷的溶液,作为对照品母液,采用逐级稀释的方法,将芒果苷配制成208、156、104、78、52、26、10.4 μg/ml的对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进行测定,以峰面积对浓度进行线性回归分析,得回归方程为 $Y=16.56X-5.412(r=0.9999)$,结果表明芒果苷在10.4~208 μg/ml范围内线性关系良好。

2.1.5 精密度试验

取“2.1.2”项下对照品溶液,重复进样6次,测定峰面积,计算得到芒果苷峰面积的RSD为0.24%,表明仪器精密度良好。

2.1.6 稳定性试验

精密量取知百安神口服液(批号:120208)适

量,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,分别放置0、2、4、8、12、24 h后进样测定,计算得到芒果苷含量的RSD为0.72%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.1.7 重复性试验

精密量取知百安神口服液(批号:120208)适量,按“2.1.3”项下方法平行制备6份供试品溶液,按照“2.1.1”项下色谱条件进行测定。计算得到芒果苷含量的RSD为1.18%,结果表明该方法重复性良好。

2.1.8 加样回收率试验

精密量取知百安神口服液(批号:120208)6份,每份5 ml,分别加入104 μg/ml的芒果苷对照品溶液各5 ml,混匀,按照“2.1.3”项下方法制备,按照“2.1.1”项下色谱条件进行测定。计算得芒果苷的平均加样回收率为99.47%,RSD为0.86%,表明该方法准确度良好。

2.2 提取方法的选择

水提醇沉法是广泛应用于中药的提取方法,其操作方法简单,生产成本低廉,更适合于规模化生产。本实验依据大生产实际情况对制备工艺采用正交设计,拟对中药水醇提取法影响较大的因素即提取加水量、提取时间、提取次数和醇沉浓度为影响因素进行考察,但参考文献^[5]发现,提取次数不适合加入到正交设计中,经过预实验结果并结合工业化大生产能源等消耗考虑,确定提取次数为2次,可达到提取要求。因此,参照L₉(3⁴)设计正交试验,加水量为药材总量的6、10、12倍,提取时间为1、2、3 h,醇沉浓度为40%、60%、80%,以芒果苷的含量为检测指标,优选最佳提取工艺,见表2。

表2 正交试验因素水平表

水平	A因素加水量(倍)	B因素提取时间(t/h)	C因素醇沉浓度(%)
1	6	1	40
2	10	2	60
3	12	3	80

2.3 知百安神口服液正交试验结果

按处方称取各味药材共9份,按表2条件进行提取,按“2.1”项下方法进行含量测定,结果折合知百安神口服液芒果苷的含量(μg/ml),结果见表3。

从正交试验结果可以看出,A、B、C三因素影响大小排序为C>B>A,即醇沉浓度为最大影响因素,经过极差分析并结合能源成本和工业操作的简便有效性,确定最佳工艺为A₂B₁C₂,即10倍量水煎煮1 h,以60%醇浓度为醇沉浓度。

表3 正交试验结果

编号	因素			芒果苷含量(μg/ml)
	A	B	C	
1	1	1	1	371.58
2	1	2	2	453.26
3	1	3	3	282.74
4	2	1	2	504.40
5	2	2	3	300.59
6	2	3	1	370.01
7	3	1	3	440.91
8	3	2	1	293.82
9	3	3	2	381.15
K_1	369.19	438.96	343.86	
K_2	391.67	349.22	446.27	
K_3	371.96	344.63	341.41	
R	22.48	94.33	104.86	

结合课题组前期研究和以上试验结果,知百安神口服液制备工艺的一般流程为:称取百合 667 g、知母 333 g,加 10 倍量水煎煮 2 次,每次 1 h,合并煎液,滤过,滤液浓缩至相对密度为 1.20 ~ 1.24(50 °C)的清膏,加入乙醇使含醇量达 60%,4 °C 静置 72 h,滤过,加单糖浆 200 ml,加水至 1000 ml,搅匀、煮沸、放冷、滤过、灌装、灭菌即得。

依据上述优化的工艺,于本院制剂室扩大生产,依据“2.1”项下芒果苷的测定方法对 3 批(批号:170406、180104、180713)中试产品进行测定,所测芒果苷的含量分别为 780.9、657.7、621.0 μg/ml。

2.4 知百安神口服液稳定性研究

根据制剂稳定性试验指导原则(《中国药典》2020 年版四部制剂通则 9000)及口服溶液剂(《中国药典》2020 年版四部制剂通则 0123)有关规定,取 3 批知百安神口服液(批号:170406-1、170406-2、170406-3),在温度(40±2)°C、相对湿度(75±5)%的条件下放置 6 个月进行加速试验,于第 0、1、2、3、6 个月末分别取样,按稳定性重点考察项目检测。另取 3 批知百安神口服液(批号:170406、180104、180713),在温度(25±2)°C、相对湿度(60±10)%的条件下放置 12 个月进行长期试验,分别于第 0、3、6、9、12 个月取样,按稳定性重点考察项目进行检测。稳定性加速试验和长期试验结果提示,知百安神口服液在 12 个月内稳定。结果见表 4、表 5。

3 讨论

本课题组在前期研究工作中对知百安神口服

表4 知百安神口服液稳定性加速试验结果

批号	检查项目				
	考察时间	性状	pH值	相对密度	芒果苷含量(μg/ml)
170406-1	0个月	棕褐色液体	4.30	1.08	780.9
	1个月	棕褐色液体	4.34	1.09	660.9
	2个月	棕褐色液体	4.45	1.08	654.1
	3个月	棕褐色液体	4.24	1.07	531.2
	6个月	棕褐色液体	4.46	1.05	456.8
	170406-2	0个月	棕褐色液体	4.31	1.09
1个月		棕褐色液体	4.64	1.08	630.5
2个月		棕褐色液体	4.35	1.08	588.8
3个月		棕褐色液体	4.54	1.08	541.9
6个月		棕褐色液体	4.59	1.07	406.1
170406-3		0个月	棕褐色液体	4.30	1.08
	1个月	棕褐色液体	4.19	1.09	671.3
	2个月	棕褐色液体	4.13	1.07	611.9
	3个月	棕褐色液体	4.39	1.06	500.6
	6个月	棕褐色液体	4.56	1.05	438.9

表5 知百安神口服液稳定性长期试验结果

批号	检查项目				
	考察时间	性状	pH值	相对密度	芒果苷含量(μg/ml)
170406	0个月	棕褐色液体	4.30	1.08	780.9
	3个月	棕褐色液体	4.91	1.08	667.9
	6个月	棕褐色液体	4.71	1.07	604.8
	9个月	棕褐色液体	4.24	1.06	540.6
	12个月	棕褐色液体	4.15	1.04	434.0
180104	0个月	棕褐色液体	4.60	1.09	657.7
	3个月	棕褐色液体	4.64	1.08	603.4
	6个月	棕褐色液体	4.57	1.08	432.0
	9个月	棕褐色液体	4.77	1.06	354.0
	12个月	棕褐色液体	4.69	1.05	352.0
180713	0个月	棕褐色液体	4.43	1.09	621.0
	3个月	棕褐色液体	5.09	1.08	703.2
	6个月	棕褐色液体	4.70	1.08	524.0
	9个月	棕褐色液体	4.69	1.07	483.1
	12个月	棕褐色液体	4.78	1.07	439.9

液的质量标准进行了系统研究^[6],笔者选取芒果苷作为工艺研究的指标及所用芒果苷的含量测定方法,即以前期研究工作为基础进行。

前期工作中发现,随着放置时间的延长,该口

(下转第 576 页)