

新健胃片的制剂工艺优化及质量评价

李云霞^{1,2}, 段树卿¹, 郭艳玲^{1,2}

1. 颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000

2. 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** 对新健胃片制剂工艺进行优化研究, 并建立制剂中橙皮苷的定量测定方法。**方法** 将处方中陈皮由传统的加水提取变为直接原粉入药, 对工艺和制剂过程进行研究实验; 以陈皮中的主要成分橙皮苷的量为评价指标, 验证新工艺的效果。**结果** 新工艺制法产品橙皮苷的量优于原有工艺, 整个处方的物质基础基本无改变, 产品制成总量不变; 采用 RP-HPLC 法测定新健胃片中橙皮苷的量, 线性范围 10.1~202.5 $\mu\text{g/mL}$, $r=0.999\ 9$; 平均回收率为 98.37%, RSD 为 1.0%。**结论** 改进后的新健胃片工艺简便、可行; 所建立的 HPLC 法定量测定新健胃片中橙皮苷的量, 方法简便、可靠、重复性好, 可用于新健胃片的质量控制。

关键词: 新健胃片; 制剂工艺优化; HPLC; 橙皮苷; 定量测定

中图分类号: R283.6; R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)18-2551-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.18.012

Technological optimization and quality evaluation of Xinjianwei Tablet

LI Yun-xia^{1,2}, DUAN Shu-qing¹, GUO Yan-ling^{1,2}

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

2. The New Excipients of Traditional Chinese Medicine Engineering Research Center of Hebei Province, Chengde 067000, China

Abstract: Objective To optimize the preparation for Xinjianwei Tablet, and to establish a method for the quantitative determination of hesperidin. **Methods** The new process used dried tangerine peel raw powder as medicine to replace the traditional water decocting process. The effect of the new process was verified with the content of hesperidin as evaluation index. **Results** The new process is superior to the traditional one on the premise of the basic substances and the total yield did not change basically. RP-HPLC was used to determine hesperidin and the linearity was good in the range of 10.1–202.5 $\mu\text{g/mL}$, $r = 0.999\ 9$. The average recovery was 98.37% with RSD = 1.0%. **Conclusion** The improved process is more rational and simple, and the method based on HPLC is simple, reliable, and reproducible. It could be used effectively for the quality control of Xinjianwei Tablet.

Key words: Xinjianwei Tablet; preparation process optimization; HPLC; hesperidin; quantitative determination

新健胃片由苍术、陈皮、黄芩、大黄、碳酸氢钠组成, 具有清热燥湿、制酸和胃的功能, 用于治疗肝胃郁热证之反酸吞酸、胃脘痞闷、消化不良等症^[1], 疗效显著, 深受广大患者的欢迎。

新健胃片是承德颈复康药业集团有限公司独家生产几十年的中药复方制剂, 公司近 6 年来一直对其工艺制法和质量控制方法进行研究。本实验就新健胃片中陈皮的工艺优化及质量控制进行研究与探讨; 将处方中陈皮由传统的加水提取变为直接原粉入药, 对工艺和制剂过程进行研究实验; 以陈皮中

的主要成分橙皮苷的量为评价指标, 对新工艺进行了验证, 发现陈皮全粉入药时产品质量优于现工艺制备的产品。

1 仪器与材料

DLB—3 型多功能制粒包衣机 (重庆广厦干燥设备工程公司), PGL—80B 型喷雾干燥制粒机 (重庆广厦干燥设备工程公司), ZP—35A 型旋转式压片机 (上海天祥健台制药机械有限公司), 安捷伦 1100 高效液相色谱仪。

橙皮苷对照品 (批号 110721-200512) 购于中

收稿日期: 2013-04-16

作者简介: 李云霞 (1960—), 正高级工程师, 工程硕士, 长期 (30 年) 从事中药生产工艺技术及质量管理、质量标准研究工作。

Tel: (0314)2292066 E-mail: cdjfk-lyx@163.com

国药品生物制品检定所；甲醇、冰醋酸、均为色谱纯。其余试剂均为分析纯。新健胃片所用原辅料为颈复康药业集团有限公司提供；陈皮购于安国市德盛药业有限公司、黄芩购于承德石药颈复康医药公司、苍术购于承德石药颈复康医药公司、大黄购于安徽国奥中药饮片有限公司，以上 4 种中药材经颈复康药业集团有限公司工程师、中药材中药饮片高级鉴定师商春丽鉴定为正品；淀粉购于安徽山河药用辅料股份有限公司；新健胃片成品（每片质量 0.5 g）为颈复康药业集团有限公司生产；阴性样品由颈复康药业集团有限公司制备。

2 方法与结果

2.1 工艺优化

2.1.1 现有执行工艺 处方：麸炒苍术、大黄、黄芩、陈皮、碳酸氢钠。制法：以上 5 味药材，麸炒

苍术、大黄、黄芩粉碎成细粉，过筛，混匀；陈皮提取挥发油，药渣加适量水煎煮 2 h 滤过，滤液减压浓缩成膏，加入碳酸氢钠及上述细粉，混匀，制粒，60 ℃ 以下干燥，喷加挥发油，加入适量淀粉及 0.5%~1.0% 硬脂酸镁混合整粒，压片，即得。现有处方工艺参数见表 1。

2.1.2 优化后工艺 新健胃片是在平胃散^[7]的基础上研究开发的新药，原散剂生产工艺为全粉末入药，无提取工艺的应用，疗效可靠。为了避免陈皮提取过程中橙皮苷的损失，本研究准备变更陈皮的制备工艺为细粉入药。处方：麸炒苍术、大黄、黄芩、陈皮、碳酸氢钠。制法：陈皮、黄芩、苍术、大黄 4 味药材粉碎成细粉，与碳酸氢钠混合均匀，使用 5% 淀粉糊做黏合剂，喷雾制粒，混匀，压片，即得。优化后处方工艺参数见表 2。

表 1 现有处方工艺参数 (制成 100 万片的数据)

Table 1 Technological parameters of existent formulation (1 000 000 tablets)

批号	碳酸氢钠 / kg	陈皮浸膏 / kg	黄芩、苍术、大黄 3 味药粉 / kg	淀粉用量 / kg	物料温度 / ℃	制粒时间 / min	颗粒质量 / kg (100 万片量)
061037	350	196	110	30	39~42	80	490
061033	350	200	110	30	40~45	80	486
061035	350	203	110	30	40~44	80	487

表 2 优化后工艺参数 (制成 100 万片的数据)

Table 2 Technological parameters after optimization (1 000 000 tablets)

批号	碳酸氢钠 / kg	陈皮、黄芩、苍术、 大黄 4 味药粉 / kg	5% 淀粉糊 用量 / kg	物料温度 / ℃	制粒时间 / min	喷液速率 / (kg·min ⁻¹)	颗粒质量 / kg (100 万片量)
060739	350	150	300	39~42	40	0.10	478
060740	350	150	300	40~45	45	0.09	490
060741	350	150	300	40~44	50	0.08	483

2.2 新健胃片中橙皮苷的定量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Inertsil ODS-3 C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相为甲醇-水-冰醋酸 (40:60:0.3)；体积流量 1.0 mL/min；检测波长 283 nm；进样量 10 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取橙皮苷对照品适量，置 25 mL 量瓶中，加甲醇制成含橙皮苷 0.405 mg/mL 的溶液，摇匀，作为对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取本品 10 片，研细，精密称取新健胃片粉末 0.5 g，置 50 mL 具塞锥形瓶中，精密加入甲醇 25 mL，称定质量，超声处理 45 min (250 W、40 Hz)，放至室温，称定质量，甲醇

补足减失的质量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

2.2.4 阴性供试品溶液的制备 按处方中各药味的比例配制不含陈皮的阴性样品，按新健胃片制备阴性对照液测定。

2.2.5 专属性试验 (空白试验) 分别精密吸取阴性供试品溶液、橙皮苷对照品溶液及新健胃片供试品溶液各 10 μL，注入液相色谱仪，记录色谱图，见图 1。结果显示在该色谱条件下，其他成分不干扰橙皮苷的测定，可与其他成分达到基线分离。

2.2.6 线性关系考察 精密量取橙皮苷对照品溶液 (0.405 mg/mL) 0.1、1.5、2.5、5.0 mL 分别置 10 mL 量瓶中，用甲醇定容，再精密量取对照品溶液 (40.5

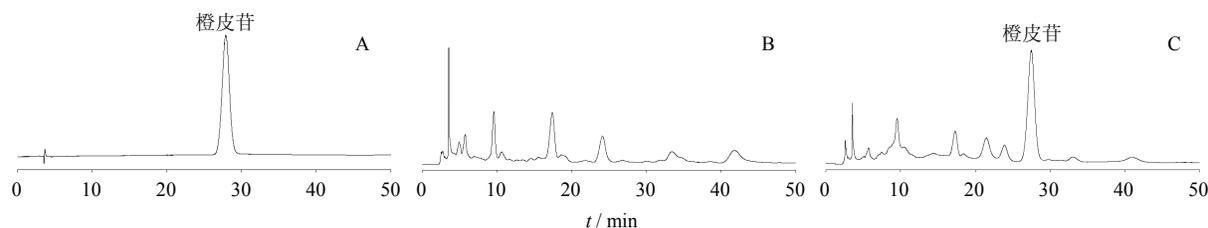


图1 橙皮苷对照品 (A)、阴性空白品 (B)、新健胃片样品 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of hesperidin reference substance (A), negative control (B), and Xinjianwei Tablet (C)

μg/mL) 5.0、2.5 mL 分别置 10 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 分别取上述溶液 10 μL 进样, 按上述色谱条件进行 HPLC 分析。以峰面积为纵坐标 (Y), 橙皮苷质量 (mg) 为横坐标 (X) 进行回归分析, 得线性方程: 橙皮苷 $Y=18\,446 X$, $r=0.999\,9$, 线性范围 10.1~202.5 μg/mL。

2.2.7 精密度考察 精密吸取橙皮苷对照品溶液 (0.044 mg/mL) 10 μL, 连续进样 6 次, 记录每次的峰面积, 结果峰面积的 RSD 为 0.12%。表明仪器具有良好的精密度。

2.2.8 稳定性考察 精密吸取新健胃片供试品溶液 10 μL, 每隔 1 h 进样 1 次, 连续进样 8 次, 记录每次的峰面积, 结果峰面积的 RSD 为 0.12%。结果表明新健胃片中橙皮苷在 7 h 内稳定。

2.2.9 重复性试验 精密称取同一批新健胃片 (批号 060114) 粉末 9 份, 1~3 份每份 0.4 g, 4~6 份每份 0.5 g, 7~9 份每份 0.6 g, 按供试品的提取条件制成供试品溶液, 按上述色谱条件进行 HPLC 分析, 测定橙皮苷峰面积, 计算其质量分数, 其 RSD 为 0.84%。表明重复性良好。

2.2.10 加样回收率试验 精密称取已知橙皮苷量 (3.24 mg/g) 的新健胃片粉末, 共 9 份, 每份 0.25 g, 分别精密加入 0.405 mg/mL 的对照品溶液 1、2、3 mL, 精密加入甲醇 25 mL, 按供试品制备方法制成供试品溶液, 进行 HPLC 分析, 计算加样回收率。结果平均回收率为 98.37%, RSD 为 1.00%。结果表明其回收率符合要求。

2.3 2 种工艺的新健胃片结果比较

2.3.1 新健胃片中橙皮苷的定量测定 分别取 20 个批次的新健胃片产品, 精密称定, 按照样品溶液制备方法制备新健胃片样品溶液, HPLC 法测定, 按照回归方程计算其质量浓度, 得橙皮苷的量, 实验结果见表 3。

实验结果表明 20 批新健胃片, 橙皮苷的量最低 0.04 mg/片, 最高 0.22 mg/片, 平均 0.15 mg/片。但

表 3 20 个批次的新健胃片产品中橙皮苷的测定结果

Table 3 Content of hesperidin in 20 batches of Xinjianwei Tablet

批号	橙皮苷 / (mg·片 ⁻¹)	批号	橙皮苷 / (mg·片 ⁻¹)
070412	0.16	101012	0.16
070415	0.17	101016	0.16
070418	0.13	101017	0.18
070420	0.15	101018	0.15
070511	0.08	101020	0.18
070512	0.10	101102	0.17
070514	0.09	101103	0.22
070829	0.04	101105	0.21
080810	0.07	101013	0.17
090107	0.12	平均值	0.15
101011	0.15		

新健胃片橙皮苷的理论量为 1.4 mg/片, 实际检测值仅为 10.7%, 提取率低。推测原因可能是现行新健胃片的陈皮提取工艺是挥发油后水煎煮提取, 而橙皮苷的水溶性很低, 现行方法对橙皮苷的提取效率不高。

2.3.2 改进工艺的新健胃片中橙皮苷的定量测定 对按照改进工艺制备的 3 批新健胃片进行橙皮苷的量测定, 结果见表 4。实验结果表明, 按改进工艺制备的新健胃片中橙皮苷的量达到 1.48 mg/片, 是原工艺产品的近 10 倍。

2.3.3 2 种工艺的新健胃片中其他检验指标比较 选取现行工艺 3 批与改进工艺 3 批成品, 针对黄芩苷的量、碳酸氢钠的量、崩解时限、脆碎度、水分、橙皮苷的量进行了相关检验, 数据见表 5。实验结果表明, 改进工艺制备的新健胃片在黄芩苷的量、碳酸氢钠的量、脆碎度、水分 4 个指标与原工艺的新健胃片差别不大。改进工艺后很好的缩短了产品的崩解时限, 提高了橙皮苷的量, 使新健胃片的质量保持稳定。

表4 改进工艺6批橙皮苷检验数据

Table 4 Content of hesperidin in six batches of Xinjianwei Tablet produced with improved process

批号	橙皮苷 / (mg·g ⁻¹)	橙皮苷 / (mg·片 ⁻¹)
060739	3.24	1.62
060740	2.98	1.49
060741	3.12	1.56
130601	2.78	1.39
130602	2.82	1.41
130603	2.80	1.40
平均值	2.96	1.48

2.3.4 2种工艺的新健胃片其他数据比较(外观及制成总量) 按改进工艺生产的样品色泽较好、均匀, 陈皮挥发油的气味明显。在新健胃片地标升国标试行标准的处方中, 提取陈皮用量为40 g, 实出干膏量为8~12 g, 30 g 淀粉作为辅料; 工艺修改后, 陈皮全粉末入药增加28 g, 但减少了淀粉的量(30 g 减少到15 g), 整个处方的总量基本无改变, 不影响产品的制成总量(仍为每片0.5 g/片), 服用量没有变化。

3 讨论

首先建立了新健胃片中橙皮苷的定量测定方法,

表5 2种工艺的新健胃片6项指标检测结果

Table 5 Results of six indexes of Xinjianwei Tablet produced by two kinds of processes

批次	黄芩苷 / (mg·片 ⁻¹)	碳酸氢钠 / %	素片崩解时限 / min	素片脆碎度 / %	素片水分 / %	橙皮苷 / (mg·片 ⁻¹)
现行工艺 批次1	4.80	97.90	15.00	0.26	4.70	0.15
批次2	6.20	96.00	14.00	0.22	6.10	0.15
批次3	7.40	96.60	15.00	0.25	5.20	0.14
平均值	6.13	96.80	14.67	0.24	5.33	0.15
改进工艺 批次1	6.80	97.60	8.00	0.25	4.30	1.62
批次2	7.10	95.40	8.00	0.21	4.60	1.49
批次3	7.50	95.90	7.00	0.26	4.70	1.56
平均值	7.13	96.30	7.67	0.24	4.53	1.56

各项试验证明方法简便, 操作可行, 可作为内控质量标准, 该方法的建立对研究陈皮提取工艺的改进提供了依据。

陈皮在健胃药中的制法, 丸剂、散剂一般为全粉入药^[2], 在片剂、颗粒剂中一般为水提取入药^[2-3]。本产品是在平胃散的基础上研究开发的新药, 原散剂生产工艺为全粉末入药, 无提取工艺的应用, 疗效可靠。

新健胃片现有工艺标准采用陈皮提取挥发油的生产工艺, 但在实际生产中, 陈皮提取挥发油收量很少; 且陈皮水提, 橙皮苷的转移率低。陈皮采用粉碎成细粉后入药, 更能保证陈皮中有效成分的量, 药品疗效更能够得到保障。

根据现有新健胃片的生产工艺采用陈皮提取挥发油, 主要目的是将其浸膏与淀粉制成淀粉糊作为粘合剂使用, 并降低制成总量。新的生产工艺, 陈皮不提取; 同时用5%淀粉糊作为粘合剂, 采用喷雾制粒法生产, 但减少了淀粉的量(30 g 减少到15 g), 制成总量基本没有变化; 另外从处方上看, 陈皮用量占处方比例为8% [陈皮40 g, 苍术(制)

40 g, 黄芩55 g, 大黄15 g, 碳酸氢钠350 g, 制成1000片], 陈皮工艺改进对产品质量影响较小。改进后工艺简化, 节能环保, 不影响产品的制成总量(仍为每片0.5 g), 整个处方的作用物质基础基本无改变。

新健胃片工艺改进的必要性: 采用上述HPLC法测定新健胃片中橙皮苷的方法。改变工艺陈皮粉碎直接入药试生产几批样品实测量为1.48 mg/片, (按《中国药典》2010年版标准陈皮含橙皮苷的3.5%计, 橙皮苷理论量为1.4 mg/片, 实际样品所用陈皮的量高于3.5%, 转移率为70%), 对20批按现行工艺生产的新健胃片中橙皮苷的量进行考察, 最低0.04 mg/片, 最高0.22 mg/片, 平均0.15 mg/片。橙皮苷的理论量为1.4 mg/片, 而经考察橙皮苷的实际量为0.14 mg/片, 实际量是理论量的十分之一, 转移率仅为10%。

曾考虑是否样品处理方法不合适, 不能最大限度的提取出橙皮苷, 因此在实验中对样品处理溶剂用量(20、25、30 mL)、提取时间(30、40、45、50 min)及检测色谱条件进行了考察^[4], 选用了最

优的处理方法, 排除了样品处理方法的因素。因此推测现有工艺中陈皮提油及水提取的方法, 不能将陈皮中有效成分完全提取出来。通过大量的监测, 认为将新健胃片工艺中陈皮由提油及水提取改为原粉直接入药很有必要, 从检测数据看出新工艺的效果非常好。

综上所述, 新健胃片工艺中陈皮由提油及水提取改为原粉直接入药很有必要, 本工艺简便, 从检测数据看出新工艺的各项质量分数指标有所提高, 成品质量提高, 更能保证陈皮中有效成份的量, 药

品疗效更能够得到保障; HPLC 定量测定新健胃片中橙皮苷的量, 方法准确, 重现性好, 可用于准确评价新健胃片的质量。

参考文献

- [1] 国家药品标准 WS-10080 (ZD-0080)-2002 [S]. 2002.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [3] 陈南明, 张 艳. 健胃消食片工艺改进研究 [J]. 湖南中医学院学报, 1999, 19(1): 19.
- [4] 袁金斌, 周志炎. HPLC 测定陈皮提取物及制剂中橙皮苷的含量 [J]. 中成药, 2006, 28(3): 455-456.