

黄芪复方制剂制备工艺筛选及有效成分稳定性研究

张紫叶 王吉平

兴安职业技术大学

DOI:10.32629/fcmr.v7i4.18101

[摘要] 黄芪复方制剂是以黄芪为主药配伍多种中药材制成的复方制剂,具有益气固表、扶正祛邪功效,临床应用广泛。本文系统阐述黄芪复方制剂的药理作用与临床价值,分析制备工艺优化对制剂质量的重要影响,探讨有效成分稳定性研究的必要性。在此基础上,从提取工艺参数的单因素考察、正交试验法优化提取工艺条件、成型工艺的筛选与验证方面研究制备工艺筛选策略,并从有效成分含量测定方法的建立、影响因素试验与加速稳定性考察、长期稳定性试验及结果分析方面深入探讨有效成分稳定性研究方法,以为黄芪复方制剂的开发与质量控制提供参考。

[关键词] 黄芪复方制剂; 制备工艺; 工艺筛选; 有效成分; 稳定性研究

中图分类号: R969 文献标识码: A

Selection of Preparation Processes for Astragalus Compound Preparations and Study on the Stability of Active Constituents

Ziye Zhang Jiping Wang

Xing An Polytechnic University

[Abstract] Astragalus compound preparations, formulated with *Astragalus membranaceus* as the primary ingredient alongside multiple Chinese medicinal herbs, possess the therapeutic effects of invigorating qi, fortifying the exterior, and strengthening the body's defences against pathogens. They are widely utilised in clinical practice. This paper systematically elucidates the pharmacological actions and clinical value of Astragalus compound preparations, analyses the critical impact of process optimisation on formulation quality, and explores the necessity of investigating the stability of active constituents. Building upon this foundation, the paper investigates preparation process selection strategies through single-factor examination of extraction parameters, orthogonal experimental design for optimising extraction conditions, and screening and validation of formulation processes. Furthermore, it delves into methods for studying active ingredient stability by establishing content determination methods, conducting factor influence studies and accelerated stability assessments, and performing long-term stability trials with analytical evaluation. This research aims to provide reference for the development and quality control of Astragalus compound preparations.

[Key words] Astragalus compound preparations; Preparation process; Process screening; Active constituents; Stability studies

引言

中药复方制剂是中医药理论指导下的重要制剂形式,其疗效的发挥依赖于科学合理的制备工艺和稳定可靠的有效成分,黄芪作为补气要药,常与其他中药材配伍组成复方,广泛应用于临床多种疾病的治疗。然而,黄芪复方制剂成分复杂,制备工艺的选择直接影响有效成分的提取效率和制剂质量,同时,有效成分在储存过程中的稳定性也是保证制剂疗效的关键因素。当前,部分黄芪复方制剂在制备工艺标准化和稳定性研究方面尚存不足,亟需系统深入的研究,本文拟在梳理黄芪复方制剂研究理论

基础的前提下,探讨制备工艺筛选与有效成分稳定性研究的策略,以为相关制剂开发提供借鉴。

1 黄芪复方制剂研究的理论基础与意义

1.1 黄芪复方制剂的药理作用与临床价值

黄芪复方制剂以黄芪为君药,配伍当归、党参、白术等中药材,发挥益气养血、健脾补肺功效。现代药理研究表明,黄芪多糖、黄芪甲苷等活性成分具有增强免疫、抗氧化、保护心血管等作用,临床广泛用于治疗气虚乏力、自汗盗汗证候,体现中医整体观念和辨证论治精髓^[1]。

1.2 制备工艺优化对制剂质量的影响

制备工艺是决定中药制剂质量的核心环节,黄芪复方制剂含多糖类、皂苷类、黄酮类等多种活性物质,不同成分理化性质差异显著。提取溶剂、温度、时间、固液比参数若不合理,将导致有效成分提取不完全或遭受破坏,因此开展系统的工艺优化研究是保证制剂质量稳定可控的必要前提^[2]。

1.3 有效成分稳定性研究的必要性

有效成分稳定性是保证制剂疗效可靠、安全可控的重要基础。黄芪复方制剂中的活性成分受温度、湿度、光照因素影响,可能发生氧化、水解化学变化。稳定性研究为确定合理储存条件和有效期提供科学依据,也是药品注册审评的重要内容,对保障制剂质量意义重大^[3]。

2 黄芪复方制剂制备工艺筛选

2.1 提取工艺参数的单因素考察

单因素考察是制备工艺筛选的基础环节,通过逐一改变某一工艺参数而固定其他参数,考察该参数对有效成分提取率的影响,为后续多因素优化试验确定合理的参数范围。在黄芪复方制剂的提取工艺研究中,主要考察的单因素包括提取溶剂种类及浓度、提取温度、提取时间、提取次数、固液比,提取溶剂是影响有效成分提取效率的关键因素。水提法适用于多糖类成分的提取,而乙醇提取则有利于皂苷类和黄酮类成分的溶出,提取温度和时间需要综合考虑有效成分的溶解动力学特性和热稳定性,温度过低或时间过短会导致提取不完全,而过高的温度或过长的时间可能引起热敏性成分的分解破坏,固液比影响溶剂与药材的接触效率和传质速率。适当增大固液比有利于提高提取效率,但过大则造成溶剂浪费,通过单因素考察,可以初步了解各工艺参数对提取效果的影响趋势,筛选出对提取率影响显著的因素,并确定各因素的合理变化范围,为正交试验设计提供科学依据^[4]。

2.2 正交试验法优化提取工艺条件

正交试验法是一种高效的多因素多水平试验设计方法,通过选用适当的正交表安排试验,可以用较少的试验次数获得具有统计学意义的结论,是中药制剂工艺优化研究中广泛采用的方法。在黄芪复方制剂提取工艺优化中,根据单因素考察结果,选取对提取效果影响显著的因素及其水平,设计正交试验方案,试验完成后,通过极差分析或方差分析对结果进行统计处理,确定各因素对评价指标影响的主次顺序,并筛选出最优工艺组合。在评价指标的选择上,可采用单一指标如黄芪甲苷含量,也可采用综合评分法将多个指标加权综合,以更全面地反映提取效果。对于成分复杂的黄芪复方制剂,采用综合评分法更为适宜,可同时兼顾多糖、皂苷、黄酮不同类别有效成分的提取,优化得到的最佳工艺条件需进行验证试验,考察工艺的重现性和稳定性。只有通过验证试验证实预测结果与实际结果相符,才能确认优化工艺的可靠性,确保工艺参数在放大过程中的可转化性^[5]。

2.3 成型工艺的筛选与验证

成型工艺是将提取浓缩后的药液制成最终剂型的关键环节,

工艺参数的选择直接影响制剂的外观、溶出性能、稳定性质量属性。黄芪复方制剂可制成颗粒剂、片剂、胶囊剂等多种剂型,不同剂型的成型工艺各有特点,以颗粒剂为代表,其成型工艺主要包括制软材、制粒、干燥、整粒步骤。制软材过程中润湿剂的种类和用量直接影响颗粒的成型性和粒度分布,黏合剂的选择需考虑与药物的相容性和对溶出的影响,制粒方式有湿法制粒、干法制粒、流化床制粒,应根据药物特性合理选择,干燥温度和时间影响颗粒的水分含量和稳定性,温度过高可能导致有效成分降解,温度过低则干燥不充分。在成型工艺筛选过程中,应以颗粒的外观、粒度、流动性、水分、溶出度为评价指标,采用单因素试验或正交试验优化工艺参数,筛选确定的成型工艺需进行工艺验证,连续生产多批次产品,考察各批次间质量的一致性,证明工艺的稳定性 and 重现性,为生产质量控制提供依据。

3 黄芪复方制剂有效成分稳定性研究

3.1 有效成分含量测定方法的建立

有效成分含量测定方法是稳定性研究的基础,方法的准确性、灵敏度和专属性直接决定稳定性考察结果的可靠性,黄芪复方制剂成分复杂,需根据制剂的处方组成和药理作用,选择代表性的有效成分作为测定指标。黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分之一,具有良好的药理活性和相对稳定的化学性质,常被选作黄芪制剂的质量控制指标;黄芪多糖含量也是评价黄芪制剂质量的重要指标,对于复方制剂,还应考虑配伍药材中的代表性成分。建立多指标同时测定的方法,高效液相色谱法是中药制剂含量测定的主要方法,具有分离效能高、检测灵敏度好、重现性佳优点。方法建立过程中,需对色谱条件进行优化,包括色谱柱、流动相、检测波长、柱温、流速参数的选择,使待测成分与其他组分获得良好分离,流动相的选择需考虑待测成分的极性和解离特性,常用甲醇-水或乙腈-水系统,必要时添加酸、碱或缓冲盐调节pH值以改善峰形。方法建立后需进行方法学验证,包括专属性、线性范围、精密度、准确度、检测限、定量限、耐用性项目的考察,专属性验证确保方法能将待测成分与样品基质中的其他组分区分开来,不受共存成分的干扰,线性范围考察标准曲线的相关系数和线性范围的适用性,精密度包括重复性、中间精密度和重现性的考察,反映方法测定结果的离散程度,准确度通常采用加样回收试验评价,计算回收率应在95%-105%范围内,方法学验证合格后方可用于稳定性样品的检测,确保获得的数据真实可靠,为稳定性评价提供科学依据。此外,对于稳定性研究中可能产生的降解产物,还应开发能同时检测原药和降解产物的指示性分析方法,以更全面地反映制剂在储存过程中的化学变化。

3.2 影响因素试验与加速稳定性考察

影响因素试验是在剧烈条件下考察药物对高温、高湿、强光环境因素的敏感性,为药品包装材料的选择和储存条件的确定提供依据。试验通常在药品研发早期进行,将样品置于高温、高湿和强光条件下,定期取样检测外观性状、有效成分含量指标

的变化,高温试验一般在60℃条件下放置10天,高湿试验在相对湿度90%以上条件下放置10天,光照试验累积照度达到120万勒克斯小时以上。通过影响因素试验,可初步了解药物的内在稳定性,判断其对各种环境因素的敏感程度,从而有针对性地设计包装和储存方案,若药物对湿度敏感,应选择防潮性能好的包装材料;若对光照敏感,则需采用避光包装或遮光储存,加速稳定性试验是在加速条件下考察药品的稳定性。预测药品在正常储存条件下的有效期,试验条件通常为温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度75% $\pm 5\%$,试验期6个月,在0、1、2、3、6月末取样检测,加速试验所用样品应与拟上市产品在处方、工艺和包装上保持一致,以确保试验结果的代表性。试验考察项目包括外观性状、鉴别、检查项和含量测定全面的质量指标,外观性状观察颗粒的色泽、气味、形态是否发生变化;鉴别项采用薄层色谱或化学反应确证主要成分;检查项包括水分、溶化性、粒度;含量测定监测有效成分含量的变化趋势,若在加速试验期间各项指标均符合质量标准要求,可初步确定药品的有效期,若含量下降超过5%或其他指标不合格,需分析原因并改进处方工艺或包装。必要时延长加速试验时间或增加中间条件试验,加速稳定性试验结果可用于药品的临时批准和初步有效期的确定,但最终有效期的确定仍需依据长期稳定性试验结果。

3.3 长期稳定性试验及结果分析

长期稳定性试验是在药品规定的储存条件下进行的考察试验,其结果是确定药品有效期的直接依据,试验条件应与拟定的储存条件一致。对于室温储存的黄芪复方制剂颗粒剂,通常在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度60% $\pm 10\%$ 条件下进行,试验时间一般不少于12个月,取样点设置为0、3、6、9、12月末及以后每年一次,直至产品有效期后12个月。试验样品应至少包含三个批次,且生产工艺和包装材料与拟上市产品一致,长期试验考察项目与加速试验相同,需全面监测产品各项质量指标的变化情况。试验过程中应注意样品的存放条件控制,采用经过校验的恒温恒湿设备,定期记录温湿度数据,确保条件的稳定性和准确性,长期稳定性试验结果的分析需运用统计学方法,将有效成分含量随时间的变化数据进行回归分析。拟合适当的动力学模型,零级、一级和二级动力学模型是常用的药物降解动力学模型,应根据拟合优度选择最适合的模型,在确定的动力学模型基础上,计算有

效成分含量降至标准下限时所对应的时间,即为药品的有效期。为保证安全裕度,通常取95%置信区间下限作为有效期的确定依据,对于黄芪复方制剂,若以黄芪甲苷含量不低于标示量的90%作为有效期判定标准,则需根据长期稳定性数据预测含量降至90%所需的时间,在结果分析中,还应关注不同批次间的一致性。若批次间变异较大,需分析原因并采取改进措施,长期稳定性试验是一个持续进行的过程,药品上市后仍需继续进行稳定性考察,积累更多数据以验证或修订有效期。同时,应建立稳定性研究的持续关注机制,对生产过程中原辅料来源变化、工艺参数调整、包装材料更换情况进行评估,必要时补充开展稳定性研究。

4 结语

黄芪复方制剂作为传统中医药的重要组成部分,其制备工艺的科学优化和有效成分的稳定性保障是确保制剂质量、发挥临床疗效的关键。通过系统开展提取工艺参数的单因素考察和正交试验优化,可筛选出最佳提取条件;通过科学设计成型工艺并进行验证,可确保制剂质量的稳定可控,在稳定性研究方面。建立准确可靠的含量测定方法是基础,开展影响因素试验、加速稳定性试验和长期稳定性试验是核心,为确定合理储存条件和有效期提供科学依据。

[参考文献]

- [1]张永强,刘小婷,付静,等.地榆消痔栓制备工艺考察及质量控制方法研究[J].湖北中医杂志,2024,46(8):3-7.
- [2]王钊键,龙杰,高娜,等.白屈菜总生物碱缓释片制备工艺研究[J].中国民族民间医药,2024,33(4):13-17.
- [3]赵予楠,肖复耀,唐灿,等.茵陈蒿汤颗粒制备工艺研究[J].中国药业,2025,34(16):58-63.
- [4]谢毓敏,曾文雪,关志宇,等.葛根素纳米粒的制备工艺研究[J].江西中医药大学学报,2024,36(2):81-87.
- [5]刘夏进.菊茎叶精油微乳凝胶剂制备工艺优化及其有效成分测定、抑菌作用评价[J].中成药,2023,45(6):1766-1773.

作者简介:

张紫叶(1990--),女,汉族,内蒙古兴安盟人,硕士,讲师,研究方向:药物新剂型及新型给药系统研究。

王吉平(1989--),男,汉族,内蒙古兴安盟人,硕士,讲师,研究方向:中药有效成分及结构修饰研究。