

## · 药剂 ·

## $\beta$ -环糊精包结冰片以提高复方丹参片的质量研究

张 洪 周本宏 罗 云 熊 英\* (湖北医科大学临床药学研究室 武汉 430060)

**摘要** 经含量测定、稳定性试验、高温试验(50℃)和溶出速率试验证实:用 $\beta$ -环糊精包结冰片制备的复方丹参片能够较好地保存冰片,各项试验指标均优于按药典方法制备的复方丹参片。

**关键词** 复方丹参片  $\beta$ -环糊精 冰片

### Improve the Quality of Fufang Danshen Tablets by Complexing Borneol with $\beta$ -Cyclodextrin

Zhang Hong, Zhou Benhong, Luo Yun, Xiong Ying

(Department of Clinical Pharmacy, Hubei Medical University, Wuhan, 430060)

**Abstract:** Content determination, stability trial, high-temperature (50℃) test and release rate measurement were carried out. The results showed that borneol can be preserved better by complexing borneol into Fufang Danshen Tablets with  $\beta$ -cyclodextrin and every targets were superior to Fufang Danshen Tablets prepared according to the pharmacopoeia.

**Key words:** Fufang Danshen Tablets,  $\beta$ -cyclodextrin, borneol

复方丹参片由丹参、三七、冰片 3 味药组成,具有活血化瘀、理气止痛的功效,为治疗冠心病、心绞痛的常用中成药之一。应用 $\beta$ -环糊精(简称 $\beta$ -CD)包结技术有稳定药品中挥发性成分的作用<sup>[1]</sup>,其在复方丹参片中的应用未见报道。本文用 $\beta$ -CD包结冰片代替直接加入冰片的新工艺制备复方丹参片并与原工艺<sup>[2]</sup>制备的复方丹参片进行对照,以气相色谱法测定 2 种工艺中冰片含量、溶出速率及高温条件下的逸散情况,实验结果说明应用 $\beta$ -CD包结冰片的新工艺,能有效地保存冰片成分,且使溶出速率加快。

### 1 材料和方法

**1.1 药品和试剂**  $\beta$ -CD(广东省郁南环状糊精厂,纯度 $\geq 98.0\%$ );复方丹参片药粉(未加冰片)(自制);冰片(购自湖北省药材公司);人工胃液<sup>[2]</sup>;冰片对照品、薄荷脑内标物

(购于中国药品生物制品检定所);其它试剂均为分析纯。

**1.2 样品制备** 按文献<sup>[3]</sup>所述方法制备 $\beta$ -CD-冰片包结物。经测定包结物含冰片量为 9.8%,冰片包结收得率为 64.0%,包结物收得率为 93.3%。

原工艺按中国药典处方及工艺压片、包衣。新工艺是按冰片包结收得率计算量加入 $\beta$ -CD-冰片包结物细粉,与不含冰片药粒混匀压片、包衣。

**1.3 气相色谱定量分析** GC-14A 型气相色谱仪(日本岛津),C-R<sub>4A</sub>型数据处理机(日本岛津)。内标物:薄荷脑,精密称取适量,用乙酸乙酯配成 2mg/ml 的内标液。色谱柱:5%PEG-20M 填充柱。检测器:氢焰离子化检测器。气流: $N_2$  0.9kg/cm<sup>2</sup>、 $H_2$  0.5kg/cm<sup>2</sup>、Air 0.5kg/cm<sup>2</sup>。柱温:140℃。进样口、检测室温度分别为 200℃及 180℃。以龙脑、异龙脑峰面积之和与薄荷脑峰面积之比为纵坐标,

\* 湖北中医学院中药系 96 届毕业实习生

冰片浓度为横坐标,得出线性方程为  $Y = 0.0038 + 0.4613x, r = 0.9989$ 。冰片线性范围为  $3.0\mu\text{g} \sim 9.0\mu\text{g}$ 。

**1.4 样品液的配制** 取样品 10 片,除去糖衣,精密称重,求出平均片重。研细,精密称取细粉 100mg,置具塞离心管中,加入 5.0ml 蒸馏水,40℃水浴恒温振摇 15min (SHZ-22 型台式水浴恒温振荡器,江苏太仓医疗器械厂)。放冷,精密加入薄荷脑内标液 1ml,再于 40℃水浴恒温振摇 15min,离心,取乙酸乙酯层(上层)备测。

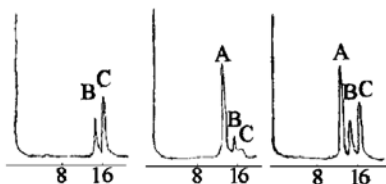
**1.5 稳定性试验** 室温条件下对 2 种工艺制作的药片进行稳定性研究,分别考察 0~3 个月、6 个月、12 个月冰片的含量变化情况。

**1.6 高温试验** 精取 2 种工艺试样若干份,于恒温干燥箱(误差  $\pm 1^\circ\text{C}$ )中 50℃加热,按试验预定时间取样,立即冷却,以下操作同 1.4 项下。

**1.7 溶出速率试验** ZRS-4 型智能药物溶出仪(天津大学无线电厂)。采用转篮法,取样品 2 片精密称定,置小篮内,以人工胃液 200ml 为介质,转速为 150rpm,温度  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ ,按预定时间取样,每次精密吸取 5.0ml,立即补加 5.0ml 同温度介质,吸取液置具塞离心管中,立即冷却,加入内标液 1.0ml,于 40℃水浴恒温振摇 15min,离心,取乙酸乙酯层(上层)备测。

**2 实验结果**

**2.1 冰片及样品 GC 图** 在给定条件下,冰片、内标物水溶前后



乙酸乙酯萃取液 图 1 冰片、内标物水溶前后 GC 图见 图 1,其保留时间分别为 A 内标物峰 B 异龙脑峰 C 龙脑峰

注:①冰片②水溶前③水溶后

内标物 12.37min、异龙脑 14.29min、龙脑 16.44min,图中可看出,冰片包结物经水溶后再用乙酸乙酯萃取,冰片能很好释放。

**2.2 样品含量测定** 分别取新工艺和原工

艺的样品液,按给定条件进行测定,结果见表 1。由表 1 可看出,新工艺样品中冰片含量明显高于原工艺样品中的含量。本测定方法的空白加样回收率为 100.2%, $RSD = 1.05\%$ 。

表 1 新、原工艺冰片含量

编号	片重(mg)	含量(mg/片)
新 1	351.67	7.75
工 2	347.24	7.67
艺 3	355.71	7.83
原 1	279.37	6.24
工 2	277.76	6.17
艺 3	274.47	5.96

注:每次含量均为 3 次平均值

**2.3 稳定性试验结果**

以 0 月的冰片含量为 100%,考察预定实验时间冰片的残留量及残留率,结果见表 2,图 2。

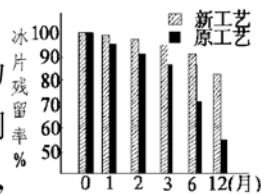


图 2 稳定性试验

表 2 不同时间冰片残留量

时间(月)	新工艺(mg/片)	原工艺(mg/片)
0	7.75	6.17
1	7.61	5.81
2	7.55	5.56
3	7.50	5.20
6	6.98	4.35
12	6.36	3.32

**2.4 高温试验结果**

以 0h 的冰片含量为 100%,考察 50℃温度时 0~24h 内冰片的残留量及残留率,结果见表 3,图 3。

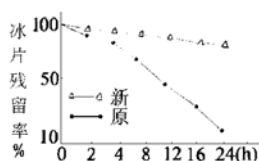


图 3 高温试验

表 3 高温试验结果(50℃)

时间(h)	新工艺(mg/片)	原工艺(mg/片)
0	7.75	6.17
2	7.71	5.84
4	7.66	5.22
8	7.33	4.38
12	7.02	3.26
16	6.74	2.15
24	6.37	1.02

**2.5 溶出速率测定结果** 测定不同时间的样品液冰片含量,计算每 1 时间的累积释放率,通过计算机按威布尔概率分布程序求得

参数  $T_{50}$  及  $T_d$ 。见表 4, 图 4。

表 4 溶出速率参数(min)

参数	新工艺	原工艺
$T_{50}$	26.14	34.41
$T_d$	30.97	39.98

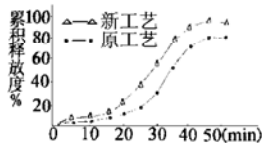


图 4 累积释放曲线

### 3 小结

**3.1** 本制剂为糖衣片,在包粉衣层的过程中,由于锅温较高( $55^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ ),致使冰片较易挥发损失,同时,增加了片子露边的可能性,致使包衣困难,成品含量达不到药典要求。改进后的工艺基本解决了上述存在的问题,并且成品含量大大提高。

**3.2** 从稳定性实验中可以看出,常温下放置3个月的冰片残留量新工艺为96.8%,原工艺为84.2%;12个月新工艺为83.4%,原工艺为53.8%。如果按药典规定的8mg/片计算,1年后,新工艺为79.5%,原工艺为41.5%。表明 $\beta$ -CD能有效地防止贮存过程中冰片的挥发。高温实验结果也说明了这一点。

**3.3** 溶出速率试验中,从 $T_{50}$ 及 $T_d$ 来看,新工艺药片释放冰片达到50%及63.2%的时间均比原工艺药片要快,从最高释放量来看,

新工艺可达到100.5%,原工艺只达到82.8%,说明新工艺冰片的溶出速率较快,释放速度和释放量均大于原工艺,这可能是由于冰片在包合物中,失去了原有的结晶性,以分子状态进入 $\beta$ -CD内,由于 $\beta$ -CD含有多个亲水性醇羟基,增加了冰片的溶解度和溶解速度<sup>[4]</sup>。

**3.4** 综上所述,采用 $\beta$ -CD-冰片包结物代替冰片制备复方丹参片,不仅有效地防止了在生产及贮存过程中冰片的挥发,而且增加了冰片的溶解度及溶出速率。说明新工艺是可行的。为了保证冰片的含量,新工艺的片重比原工艺增加了约26.9%。

### 参考文献

- 1 夏开元,包如才. 环状糊精在中药冲剂中的应用. 中成药研究,1985(8):3
- 2 中华人民共和国药典. 一部. 1995. 545,附录 65
- 3 姚波,廖工铁,洪诤,等. 冰片- $\beta$ -环状糊精包结物包结方法的研究. 中成药研究,1987(11):1
- 4 葛正华,姚广滨,刘璐.  $\beta$ -环状糊精包合物的研究进展. 中医药学报,1994(4):42

(收稿:1997-10-13)