

银翘解毒软胶囊制备过程中绿原酸转移率

刘德军*, 张源源, 张爱丽, 苟琼心

(江苏联合职业技术学院 连云港中医药分院, 江苏 连云港 222006)

[摘要] **目的:**研究银翘解毒软胶囊制备过程中各环节绿原酸的转移率,为制备工艺优化及质量控制标准修订提供依据。**方法:**按《中国药典》所载银翘解毒软胶囊的处方与工艺,用 HPLC 测定制备过程各环节绿原酸的转移率及相对于上一步的保留率,并测定 3 个批号银翘解毒软胶囊中绿原酸的含量。**结果:**3 批金银花投料后,乙醇回流提取、减压浓缩、与其他饮片稠膏合并干燥、与挥发油及大豆油制成软胶囊内容物 4 个环节绿原酸的平均转移率分别为 86.1%、77.5%、73.2%、72.8%;相对于上一步的平均保留率分别为 86.1%、90.0%、94.6%、99.3%。3 批银翘解毒软胶囊每粒平均含绿原酸分别为 3.77、3.38、3.86 mg。**结论:**该研究可为银翘解毒软胶囊的生产过程控制和含量限量标准制定提供依据。

[关键词] 银翘解毒软胶囊; 金银花; 绿原酸; 转移率; 保留率

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0023-04

Transfer Rate of Chlorogenic Acid in Preparation Process of Yinqiao Jiedu Soft Capsules

LIU De-jun*, ZHANG Yuan-yuan, ZHANG Ai-li, GOU Qiong-xin
(Lianyungang Traditional Chinese Medicine Branch of Jiangsu Union
Technical Institute, Lianyungang 222006, China)

[Abstract] **Objective:** To study on transfer rate of chlorogenic acid in preparation process of Yinqiao Jiedu soft capsules, and to provide experimental data for preparation process optimization and quality control. **Method:** According to prescription and technology of Yinqiao Jiedu soft capsules contained in Pharmacopoeia, transfer rate and retention rate of chlorogenic acid in preparation process of Yinqiao Jiedu soft capsules were determined by HPLC. Meanwhile, the content of chlorogenic acid in 3 batches of Yinqiao Jiedu soft capsules were determined by HPLC. **Result:** Preparation process contained 4 steps: ethanol refluxing, decompression concentration, addition of other herbs' thickpaste and desiccation, addition of naphtha and bean oil. The mean transfer rate of chlorogenic acid in above steps were 86.1%, 77.5%, 73.2% and 72.8%; and mean retention rate were 86.1%, 90.0%, 94.6% and 99.3% respectively. The content of chlorogenic acid in per capsule of Yinqiao Jiedu soft capsules with three batches were 3.77, 3.38, 3.86 mg. **Conclusion:** This study could provide reference for quality control and content limit standard establishment in preparation process of Yinqiao Jiedu soft capsules.

[Key words] Yinqiao Jiedu soft capsules; *Lonicera japonica*; chlorogenic acid; transfer rate; retention rate

银翘解毒软胶囊为《中国药典》2010 年版一部收载品种,由金银花、连翘、薄荷、荆芥、淡豆豉、牛蒡子(炒)、桔梗、淡竹叶、甘草 9 味药制成,具有疏风解

表、清热解毒的功能^[1]。本研究探讨银翘解毒软胶囊制备过程中金银花乙醇回流提取、减压浓缩、与其他饮片稠膏合并干燥、与挥发油及大豆油制成软胶囊内容物等 4 个环节对绿原酸转移率的影响,并测定了市售 3 批银翘解毒软胶囊中绿原酸的含量以作比较,为制备工艺优化及质量控制标准修订提供参考。

[收稿日期] 20110614(010)

[通讯作者] *刘德军,教授,从事中药质量标准研究, Tel: 13861421315, E-mail: zyxxldj@126.com

1 材料

LC-2010A 型高效液相色谱仪(LC-Solution 工作站日本岛津)。

绿原酸对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110753-200212),金银花(3 批,产于山东)、连翘、薄荷、荆芥、淡豆豉、牛蒡子(炒)、桔梗、淡竹叶、甘草均购自安徽亳州中药材交易中心,经江苏联合职业技术学院连云港中医药分院杨成俊副教授鉴定均符合药典规定,银翘解毒软胶囊(批号 20100921, 20100927, 20110222, 江苏康缘药业股份有限公司),甲醇、乙腈为色谱纯,磷酸、石油醚、无水乙醇均为分析纯,水为双蒸水。

2 方法与结果

2.1 绿原酸含量测定方法

2.1.1 色谱条件 Inertsil ODS-SP 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.3% 磷酸(9:91),等度洗脱,检测波长 327 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 30 °C。理论塔板数按绿原酸计算达 5 000 以上。

2.1.2 对照品溶液的配制 精密称取绿原酸对照品 12.5 mg,置 25 mL 棕色量瓶中,先加入适量 50% 甲醇超声溶解,冷却后补充 50% 甲醇溶液至刻度,摇匀即得。

2.1.3 线性关系考察 精密吸取绿原酸对照品溶液 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 mL, 分别置 10 mL 量瓶中,用 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,按上述色谱条件分别进样 10 μL,记录峰面积,以绿原酸进样量为横坐标 X,峰面积为纵坐标 Y,绘制标准曲线,得绿原酸的回归方程 $Y = 1.42 \times 10^6 X + 6.66 \times 10^4$ ($r = 0.9993$),结果表明绿原酸进样量在 0.25 ~ 2.50 μg 线性关系良好。

2.2 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计处理,组间比较采用 *t* 检验。统计学显著性设定为 $P < 0.05$ 。

2.3 金银花饮片中绿原酸的含量测定 分别取 3 批金银花粉末(过 4 号筛)各 0.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 50% 甲醇 50 mL,称定质量,超声处理 30 min,放冷,再称定质量,用 50% 甲醇补足损失的质量,摇匀,用 0.45 μm 滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液,即得供试品溶液。每次进样 10 μL,平行测定 3 次,取平均值。结果 3 批金银花样品

中绿原酸质量分数分别为 2.77%, 3.43%, 2.84%, 均达到《中国药典》规定的含量要求。

2.4 银翘解毒软胶囊制备过程中绿原酸的含量测定

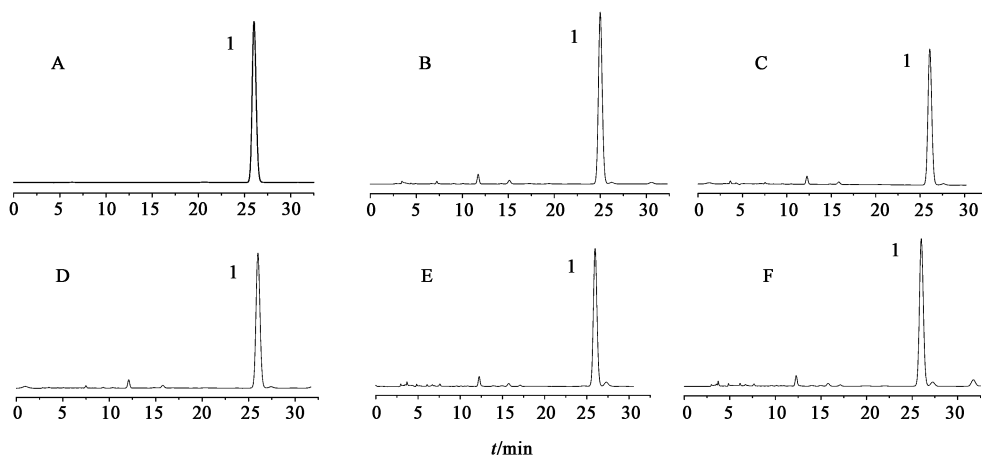
2.4.1 制备过程中各供试样品的制备 称取金银花 3 种样品各 100 g,其他饮片按药典中银翘解毒软胶囊处方比例称取。金银花分别用 1 L 80% 乙醇回流提取 2 次,每次 1 h,滤过,合并滤液,得金银花醇提液;减压浓缩得金银花醇提稠膏;薄荷、荆芥、连翘水蒸气蒸馏提取挥发油,另器贮存,药渣与其他饮片共煎制成稠膏,与金银花稠膏合并,减压干燥,研碎得全药稠膏干燥物;加入挥发油与适量大豆油混匀得软胶囊内容物。

2.4.2 制备过程中各供试品溶液的制备 金银花醇提液:精密量取相当于 1.0 g 金银花的醇提液,精密加入 50% 甲醇定容至 100 mL。金银花醇提稠膏:精密称取相当于 1.0 g 金银花的醇提稠膏,用 50% 甲醇溶解转移至 100 mL 量瓶中,超声 30 min,放冷,精密加入 50% 甲醇定容至 100 mL。全药稠膏干燥物:精密称取相当于 1.0 g 金银花的全药稠膏干燥物,转移至 100 mL 量瓶中,用 50% 甲醇溶解,超声 30 min,放冷,精密加入 50% 甲醇定容至 100 mL。软胶囊内容物:精密称取相当于 1.0 g 金银花的软胶囊内容物,置具塞锥形瓶中,按《中国药典》方法处理,用 50% 甲醇定容至 100 mL。

2.4.3 含量测定 各供试品溶液分别摇匀,用 0.45 μm 滤膜过滤,精密吸取续滤液 10 μL,进样测定,结果见图 1 和表 1。

2.4.4 转移率和保留率的计算 根据以上测定结果,计算不同环节样品中绿原酸相对于金银花含量的转移率及相对于上一步制备过程的保留率。与上一环节相比,金银花醇提稠膏、全药稠膏干燥物中绿原酸转移率显著降低,保留率显著提高;软胶囊内容物中绿原酸转移率未见统计学差异,保留率显著提高,见表 1 和图 2。

2.5 银翘解毒软胶囊中绿原酸的含量测定 分别取市售 3 个批号软胶囊各 5 粒的内容物混匀,取约 1.0 g 精密称定,置具塞锥形瓶中,按《中国药典》方法处理,测定,结果绿原酸含量分别为 3.77, 3.38, 3.86 mg/粒。

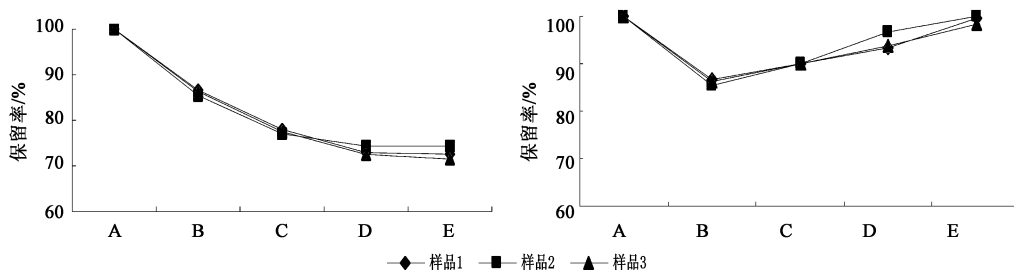


A. 对照品;B. 金银花;C. 金银花醇提液;D. 金银花醇提稠膏;E. 全药稠膏干燥物;F. 软胶囊内容物;1. 绿原酸
图1 绿原酸对照品与供试品溶液 HPLC

表1 银翘解毒软胶囊制备过程中各供试品绿原酸的含量、转移率和保留率(n=3)

供试品	含量 [*] /mg			转移率/%				保留率/%			
	样品1	样品2	样品3	样品1	样品2	样品3	$\bar{x} \pm s^A$	样品1	样品2	样品3	$\bar{x} \pm s^A$
金银花饮片	27.7	34.3	28.4	100	100	100	100	100	100	100	100
金银花醇提液	24.0	29.3	24.5	86.6	85.4	86.3	86.1 ± 0.6 ³⁾	86.6	85.4	86.3	86.1 ± 0.6 ³⁾
金银花醇提稠膏	21.6	26.4	22.0	78.0	77.0	77.5	77.5 ± 0.5 ³⁾	90.0	90.1	89.8	90.0 ± 0.2 ³⁾
全药稠膏干燥物	20.2	25.5	20.6	72.9	74.3	72.5	73.2 ± 0.9 ²⁾	93.5	96.6	93.6	94.6 ± 1.8 ¹⁾
软胶囊内容物	20.1	25.5	20.3	72.6	74.3	71.5	72.8 ± 1.4	99.5	100.0	98.5	99.3 ± 0.8 ¹⁾

注: * 相当于 1.0 g 金银花饮片或制成的供试品中所含绿原酸质量; ^A 与上一环节相比¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, ³⁾ P < 0.001。



A. 金银花;B. 金银花醇提液;C. 金银花醇提稠膏;D. 全药稠膏干燥物;E. 软胶囊内容物
图2 银翘解毒软胶囊制备过程各环节绿原酸的转移率和保留率变化

3 讨论

有效成分转移率是中药制剂质量过程控制的一项重要指标,直接影响到制剂中被测成分的含量是否达到规定标准。2005,2010年版《中国药典》均存在部分制剂最低转移率偏低或同品种不同剂型间差异较大等问题,为此应针对中药生产过程的共性技术问题,重点开展生产工艺和过程控制技术及规范的研究^[2-4]。

从表1可知,金银花乙醇回流提取平均转移率86.1%,与文献[5]报道的用70%乙醇提取2次,转

移率88.5%基本一致。制备过程对绿原酸的转移率有一定影响,金银花用乙醇回流提取、减压浓缩、稠膏与其他饮片稠膏合并后减压干燥环节平均损失的绿原酸分别为13.9%,8.6%,4.3%,说明绿原酸在液体条件下受热不够稳定,因此生产过程中应尽可能在较低温度下操作。3批金银花在各自制备过程环节的绿原酸保留率接近,而且乙醇回流提取后各环节的平均保留率均在90%以上,说明银翘解毒软胶囊工艺设计合理,重复性较好,对金银花来说是比较合适的生产工艺。

消骨增贴基质配方工艺

闫荟¹, 王苏会¹, 谢予朋¹, 孙世光^{1*}, 杨锋¹, 孙晓迪¹,
史琪荣¹, 张京¹, 刘建华²

(1. 北京军区总医院药剂科, 北京 100700; 2. 北京军区总医院保健科, 北京 100700)

[摘要] 目的: 优选消骨增贴基质配方工艺。方法: 通过 $L_{18}(3^7)$ 正交设计试验, 以配方中 NP700, 甘油, EDTA, PVPPXL-10, 甘氨酸铝, PVPK90, 药液为因素, 其用量为水平, 以黏着力、膜残留性、综合指标为考察指标。结果: 对黏着力影响最大的是 NP700, 甘油次之, 且他们对黏着力均有显著影响。对膜残留性和综合指标影响最大的是 PVPPXL-10。巴布剂基质的最优配方为 NP700-甘油-EDTA-PVPPXL-10-甘氨酸铝-PVPK90-药液(6:30:0.025:1:0.05:1:20)。结论: 该工艺条件简便易于产业化, 按优化后的基质处方制备的凝胶膏剂基质黏性优良, 膜残留性低, 外观平整光滑, 符合药用标准。

[关键词] 消骨增贴; 凝胶膏剂; 基质; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0026-04

Matrix Formulation Technology of Xiaoguzeng Patch

YAN Hui¹, WANG Su-hui¹, XIE Yu-peng¹, SUN Shi-guang^{1*}, YANG Feng¹,
SUN Xiao-di¹, SHI Qi-rong¹, ZHANG Jing¹, LIU Jian-hua²

(1. Department of Pharmacy, General Hospital of Beijing People's Liberation Army, Beijing 100700, China;
2. Department of Health, General Hospital of Beijing People's Liberation Army, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix formulation process of Xiaoguzeng patch. **Method:** $L_{18}(3^7)$ orthogonal test was designed, NP700, glycerol, EDTA, PVPPXL-10, aluminum glycinate, PVPK90 and liquid

[收稿日期] 20110602(002)

[第一作者] 闫荟, 副主任药师, 从事药物提取、制剂研究及评价工作, Tel: 010-66721840-1031, E-mail: yanyi588585@163.com

[通讯作者] * 孙世光, 硕士, 主任医师, 从事药物药效及临床使用评价工作, Tel: 010-66721268, E-mail: ssgbzc@163.com

本试验 3 批金银花中绿原酸含量虽然不同, 但制成银翘解毒软胶囊内容物后, 绿原酸的转移率均在 70% 以上, 考虑实验室小量制备与企业大生产时的多种影响因素, 但产品中绿原酸的最低转移率亦应远高于《中国药典》规定的 30.0%。银翘解毒软胶囊目前为江苏康缘药业股份有限公司独家生产, 对其 3 个批号的产品进行含量测定, 若按药典金银花含量测定项下绿原酸不得 < 1.5% 进行换算, 绿原酸的最低转移率分别为 62.8%, 56.3%, 64.3%。以此研究结果修订银翘解毒软胶囊的过程控制标准及适当提高绿原酸的含量限量标准, 有待进一步通过中试放大试验证实。

[参考文献]

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010:1089.
- [2] 刘德军. 《中国药典》2005 年版一部成方制剂含量测定标准存在问题的探讨[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(11):1357.
- [3] 刘德军. 对《中国药典》2010 年版一部同名不同剂型中药制剂质量控制的探讨[J]. 中成药, 2010, 32(12):2151.
- [4] 王智民, 钱忠直, 王永炎. 中药产品质量过程控制[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6):656.
- [5] 白海波, 王剑飞, 周蒂. 金银花提取条件对绿原酸含量的影响[J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20(2):130.

[责任编辑 全燕]