

• 制剂工艺 •

# 清宫消炎栓制剂成型工艺优选

汪文来<sup>1</sup>, 白卫国<sup>2</sup>, 于智敏<sup>1</sup>, 赵红霞<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700;  
2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 优选清宫消炎栓最佳制备工艺条件。方法: 采用高效液相色谱法以栓剂外观、硬度及苦参碱、氧化苦参碱含量为考察指标, 在加速试验条件下, 对栓剂外观及硬度进行考察; 并对苦参中苦参碱、氧化苦参碱进行含量测定, 优选最佳制剂成型工艺。结果: 清宫消炎栓栓重为 3.00 g/粒。经加速试验(1个月)外观及硬度适宜。栓剂重量未发生明显变化; 苦参碱、氧化苦参碱含量最高, 说明栓重为 3.00 g/粒; 药粉加甘油比例为 0.5% 时栓剂稳定性最好。结论: 栓剂稳定性好, 适合工业化生产。

**[关键词]** 清宫消炎栓; 苦参碱; 氧化苦参碱; 加速试验; 高效液相色谱法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)11-0018-02

清宫消炎阴道栓剂便于外用给药, 在患部存留时间长。本成品选用鸭嘴型阴道栓。方中苦参含有苦参碱、氧化苦参碱为主要成分采用加速试验方法, 于放置第 1、2、3、4 周分别取样观察, 用高效液相色谱法以苦参碱、氧化苦参碱含量为指标优选不同药粉比例、不同甘油比例栓剂最佳成型工艺。

## 1 仪器与材料

美国 HP1100 高效液相色谱仪(美国, 安捷伦公司), G1311A 四元泵, G1313A 自动进样器, G1316A 柱温箱, G1315A 二极管矩阵检测器, HPCHEM 色谱工作站; 鸭嘴形 10 孔栓剂模具(浙江省凯亚制药设备厂); FKR-94 手压式塑料袋封口机(上海虹口冰箱厂); ZK-82B 型真空干燥箱(上海市实验仪器总厂)。

无水乙醇、乙腈(色谱纯), 高纯水, 浓氨水, 氯仿, 铬酸钠饱和溶液。苦参碱(110805-200306)、氧化苦参碱(110780-200405)由中国药品生物制品检定所提供, 供含量测定用。

## 2 方法与结果

**2.1 样品的制备** 按一定比例的处方量, 称取含有

苦参复方药材 300 g, 分别按照正交优选的最佳工艺提取后, 得干浸膏粉, 用高速粉碎机粉碎成细粉(过 100 目筛), 备用。选用 3.5、3.0、2.5 g 栓剂模具, 分别加入 0.5%、0.7% 甘油, 进行制栓。

**2.2 栓剂的制备** 称取基质, 在水浴上加热融化, 加入不同比例上述干浸膏细粉及不同比例甘油, 搅拌均匀后, 倾入涂有润滑剂的阴道栓剂模型内, 冷却后, 脱模, 制得(1~6)号栓剂样品, 采用铝塑包装袋, 置已加入铬酸钠饱和溶液(相对湿度 65% ± 5%) 的干燥器内, 再放入真空干燥箱(30 ± 2) °C 中, 即按照《中国药典》<sup>[1]</sup> 加速试验项下进行。加速时间为 1 个月, 每周取样观察, 并进行苦参碱、氧化苦参碱含量测定。

**2.3 评分标准** 外观及硬度以外观较差、过硬或过软为 5 分; 外观光滑、均匀、硬度适宜为 10 分。

**2.4 色谱条件** Waters Spherisorb NH<sub>2</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 柱温: 25 °C; 流动相为乙腈-无水乙醇-3% 磷酸溶液(80: 11: 9); 流速: 1.0 mL · min<sup>-1</sup>; 检测波长为 220 nm; 理论板数按氧化苦参碱峰计算应不低于 2 000。进样量对照品溶液及供试品溶液各 3 μL。

**2.5 对照品溶液的制备** 精密称取苦参碱对照品 5.06 mg, 氧化苦参碱对照品 5.79 mg, 分别加乙腈-无水乙醇(80: 20) 溶解, 制成每 1 mL 含苦参碱 0.506 mg、氧化苦参碱 0.579 mg 的溶液。精密吸取苦参碱

[收稿日期] 2008-02-13

[基金项目] 国家科技部科研院所社会公益研究专项(2005DIBJ168)

[通讯作者] \* 赵红霞, Tel: (010) 64014411-2516; E-mail: zhaohongxia7000@yahoo.com.cn

溶液 2 mL 氧化苦参碱溶液 1 mL, 制成每 1 mL 含苦参碱 0.101 2 mg、氧化苦参碱 0.057 9 mg 的溶液。

**2.6 供试品溶液的制备** 取加速实验 1~4 周的样品栓 1~6 号各 1 粒, 精密称定, 置 100 mL 烧杯中, 加水, 超声溶解, 转移至 100 mL 容量瓶中定容。精密量取 10 mL 至 50 mL 的分液漏斗中, 加 1 mL 浓氨水碱化后摇匀, 用氯仿萃取 6 次, 每次 25 mL 减压回收氯仿, 用无水乙醇转移至 10 mL 容量瓶中, 加无水乙醇至刻度, 摇匀, 用微孔滤膜(0.45 μm) 滤过。

**2.7 线性关系的考察** 分别精密吸取对照品溶液 1, 3, 5, 7, 9 μL, 注入液相色谱仪, 以峰面积为纵坐标, 以样品进样量为横坐标, 绘制标准曲线并计算回归方程, 得到苦参碱的回归方程为  $Y = 4.8 \times 10^2 X + 1.1$ ,  $r = 0.9997$ , 线性范围(0.101 2~0.910 8) μg。氧化苦参碱的回归方程为  $Y = 4.9 \times 10^5 X + 9.2$ ,  $r = 0.9998$ , 线性范围(0.057 9~0.521 1) μg。

**2.8 精密度试验** 精密吸取对照品溶液 5 μL, 连续测定 5 次, 记录峰面积并计算 RSD 值, 苦参碱峰面积 RSD=1.53%, 氧化苦参碱峰面积 RSD=1.63%, 表明精密度良好。

**2.9 重复性试验** 取同一批样品 5 份, 按样品提取法提取、测定, 结果苦参碱、氧化苦参碱总和的平均含量为 3.74%, RSD 为 0.92%, 结果表明, 该方法重复性良好。

**2.10 稳定性试验** 取新制备的供试品溶液, 在上述同一色谱条件下, 于 0, 2, 4, 6, 8 h 分别进样测定、计算。苦参碱的峰面积 RSD 为 1.01%, 氧化苦参碱的峰面积 RSD 为 1.70%, 表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

**2.11 回收率试验** 采用加样回收法, 取已知含量的供试品, 分别加入对照品适量, 按上述色谱条件测定, 计算回收率。结果表明, 方法的回收率良好。实验结果见表 1。

表 1 苦参碱、氧化苦参碱回收率试验结果(n=5)

编号	样品含量 (mg)	加入量 (mg)	检出量 (mg)	回收率 (%)	平均回收 率(%)	RSD (%)
1	0.461	0.500	0.951	98.0		
2	0.455	0.500	0.939	96.8		
3	0.489	0.500	0.988	99.8	98.0	1.39
4	0.493	0.500	0.984	98.2		
5	0.472	0.500	0.957	97.0		

**2.12 样品含量测定** 加速实验样品每周取样, 分别精密吸取对照品溶液与样品供试液各 3 μL, 按上

述色谱条件进行苦参碱、氧化苦参碱含量测定。实验结果见表 2、3。

表 2 清宫消炎栓剂加速试验不同比例甘油制栓比较

编号	10 粒平均栓重(g)					加甘油比例 (%)
	0 周	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	
1	3.38	3.39	3.36	3.31	3.42	0.5
2	3.42	3.42	3.35	3.37	3.33	0.7
3	3.01	2.99	3.00	2.92	2.98	0.5
4	3.02	2.95	3.00	2.87	3.01	0.7
5	2.52	2.48	2.47	2.47	2.54	0.5
6	2.51	2.46	2.42	2.48	2.51	0.7

表 3 清宫消炎栓剂栓后加速试验比较

编号	性状外观及硬度 (放置 1 个月后)	苦参碱、氧化苦参碱平均含量(%)			
		第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
1	6	1.63	1.61	1.65	1.66
2	5	1.61	1.55	1.62	1.63
3	10	1.69	1.62	1.71	1.69
4	9	1.65	1.57	1.66	1.62
5	8	1.51	1.55	1.60	1.62
6	7	1.53	1.52	1.60	1.58

**2.13 试验结果** 以上试验结果表明: 3 号栓剂经加速试验一个月后性状稳定, 即外观及硬度适宜, 栓剂重量未发生明显变化; 且苦参碱、氧化苦参碱含量最高为 1.69%, 含量未出现明显变化, 说明栓重为 3.00g/粒、药粉加甘油比例为 0.5% 时栓剂稳定性最好。故选为最佳成型工艺。

### 3 讨论

本实验进行了药粉与甘油比例确定实验, 即将上述减压真空干燥细粉与不同甘油比例制备阴道栓剂后, 于 40℃烘箱中烘 1 h 观察栓剂软化实验, 结果药粉加甘油的比为 0.5%、0.7% 时, 栓剂软化且成型, 软化的效果最佳。可用来进行栓剂最佳成型工艺优选。

实验是采用复方栓剂成品加速试验 1 个月, 每周取样观察栓剂性状, 以苦参中苦参碱、氧化苦参碱的含量为指标进行的制备成型工艺条件优选。结果最佳成型工艺为选用栓剂重量为 3.00g/粒、药粉加甘油比例为 0.5%。本实验为阴道栓剂制备成型及含有苦参的复方栓剂成品测定苦参碱、氧化苦参碱提供了实验基础。

### [参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部, 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 177.