

# 金银花软胶囊的制备工艺及其质量控制研究

余翠琴, 秦青通, 陈方亮\*

台州市中心医院, 浙江 台州 318000

**摘要:** 目的 优化金银花软胶囊的制备工艺, 并建立其质量控制方法。方法 通过对药材提取工艺、基质流动性、囊壳变化、吸湿性等的考察, 确定软胶囊处方及制备工艺; HPLC法测定金银花软胶囊中绿原酸的量及溶出度。结果 提取工艺为金银花、忍冬藤加水煎煮2次, 每次2h, 出膏率21.84%, 绿原酸提取率1.824%; 囊壳处方明胶-甘油-水(1:0.4:0.85)。定量测定中绿原酸检测质量浓度在4~36 μg/mL与峰面积线性关系良好,  $r=0.9997$ , 平均回收率为100.42%, RSD为0.61%, 且不同批次绿原酸的量及溶出度无明显差异。结论 制备工艺稳定可靠, 建立的质控方法简便准确、重复性好, 适用于金银花软胶囊的质量控制。

**关键词:** 金银花软胶囊; 制备工艺; 质量控制; 绿原酸; 溶出度

中图分类号: R283.6; R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)11-2197-03

## Preparation technology and quality control of Jinyinhua Soft Capsule

YU Cui-qin, QIN Qing-tong, CHEN Fang-liang

Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, China

**Key words:** Jinyinhua Soft Capsule; preparation technology; quality control; chlorogenic acid; dissolution

金银花软胶囊由金银花颗粒剂型改良而成, 由金银花、忍冬藤2味药材的提取物与聚乙二醇400(PEG 400)混合加工制成, 具有清热解毒功效, 用于治疗发热口渴、咽喉肿痛、热疔疮疡和小儿胎毒等<sup>[1]</sup>。金银花颗粒为国家药品标准收载的品种, 临床以颗粒剂为主, 服用不方便, 而软胶囊剂服用方便, 吸收快, 且可掩盖药物的苦味。绿原酸为金银花主要的抑菌有效成分, 是衡量金银花药材和中成药制剂的内在质量指标<sup>[2]</sup>。同时绿原酸也是忍冬藤的主要有效成分之一, 是衡量忍冬藤质量控制的指标<sup>[3]</sup>。因此, 本实验研究了金银花软胶囊的制备工艺, 采用HPLC法对其中绿原酸的量进行测定并对其溶出度进行考察, 以建立可靠的质量控制方法。

### 1 仪器与试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪, ANASTAR 色谱数据处理系统, ZRS-8G 智能溶出仪; Sartorius BP211D 电子天平。绿原酸对照品(批号110753-200413)、金银花对照药材(批号121060-200303)、忍冬藤对照药材(批号1069-9901)均由中国药品

生物制品检定所提供; 乙腈为色谱纯, 水为重蒸馏水, 其余试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

#### 2.1 金银花软胶囊制备工艺

取金银花、忍冬藤2味药, 加水煎煮2次, 每次2h, 滤过, 合并滤液, 静置, 取上清液减压浓缩至相对密度为1.24~1.28(60℃)的清膏, 喷雾干燥, 粉碎, 加入处方量丙二醇与PEG 400, 混匀, 制成软胶囊1000粒, 即得。

#### 2.2 工艺考察

**2.2.1 提取工艺** 由金银花颗粒国家药品标准可知, 本品的主要提取过程为水煎煮法提取2次, 每次2h。通常情况下水煎煮提取的加水量为8~12倍。因此, 选择加水量为因素进行提取工艺考察。以绿原酸提取率和出膏率为考察指标, 采用加权评分法评价, 按以下公式求出综合评分。

$$\text{综合评分} = \text{绿原酸提取率} / \text{绿原酸提取率最高值} \times 0.7 + \text{出膏率} / \text{出膏率最高值} \times 0.3$$

结果表明在加水量第1次10倍, 第2次8倍

收稿日期: 2012-06-10

作者简介: 余翠琴(1953—), 女, 浙江台州人, 主任药师, 研究方向为临床药学和中药质量控制研究。

\*通讯作者 陈方亮 Tel: (0576)88551679 E-mail: cfl1975@126.com

网络出版时间: 2012-10-19 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20121019.1034.004.html>

时, 出膏率为 21.84%, 绿原酸提取率为 1.824%, 综合评分最高。可确定最佳提取工艺为取金银花、忍冬藤加水煎煮 2 次(加水量第 1 次 10 倍, 第 2 次 8 倍), 每次 2 h, 滤过, 合并滤液, 静置, 取上清液减压浓缩至相对密度为 1.24~1.28 (60 °C) 的清膏, 喷雾干燥(进风温度 120 °C、出风温度 60 °C、喷雾压力 0.4 MPa)。以此法重复提取 3 批, 出膏率分别为 21.61%、20.96%、21.83%, 绿原酸提取率分别为 1.70%、1.73%、1.71%, 说明本提取工艺合理可行。

**2.2.2 囊壳筛选** 软胶囊囊壳常用辅料为明胶、甘油、水、防腐剂等。本品成分复杂, 对囊壳要求高, 以弹性和韧性为指标, 将制得胶皮于室温(18~28 °C)、相对湿度为 35%~45% 放置 24 h 观察。结果表明明胶-甘油-水(1:0.4:0.85), 羟苯乙酯用量为 0.1% 时, 囊壳弹性及韧性适中。

**2.2.3 内容物处方筛选** 本品为水提物制成的干膏, 为保证质量, 将其粉碎, 过 100 目筛, 制成混悬液, 作为本品内容物; 以 PEG 400 为分散介质进行处方筛选。结果干膏与 PEG 400 比例为 1:1.5 时流动性及混悬性较好, 但沉淀速度较慢, 所以需在压丸时不断搅拌。

### 2.3 处方优化

由以上囊壳处方和内容物处方进行压丸, 每粒装量约为 0.48 g, 将所制软胶囊于室温(相对湿度为 35%~40%) 干燥 12 h, 观察其外观变化。结果发现软胶囊内容物对囊壳的吸湿性比较严重, 因此加入丙二醇(5%~10%) 对处方进行优化调整。当丙二醇用量 $\geq$ 8.0% 时, 软胶囊放置 20 d 后性状没有明显变化, 因此确定其用量为 8.0%。

### 2.4 验证试验

为了验证制备工艺的可行性, 制备 3 批样品(批号 20100705、20100706、20100707), 结果所得软胶囊的崩解时间平均值为 40 min, 表明本工艺稳定可行。

### 2.5 绿原酸的 HPLC 法测定

**2.5.1 色谱条件** 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 乙腈-0.4% 磷酸水溶液(13:87) 为流动相; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 327 nm; 柱温为室温; 进样量 20  $\mu$ L。理论塔板数按绿原酸峰计算不低于 2 000。

**2.5.2 对照品溶液的制备** 取绿原酸对照品适量, 精密称定, 置棕色量瓶中, 加 50% 甲醇制成 20  $\mu$ g/mL 的溶液, 即得(10 °C 以下保存, 备用)。

**2.5.3 供试品溶液的制备** 取金银花软胶囊内容物, 混合均匀, 取 240 mg, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇 50 mL, 超声处理(功率 300 W, 频率 50 kHz) 15 min, 取出, 放冷, 加 50% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 即得。

**2.5.4 阴性对照溶液的制备** 按工艺制备缺金银花和忍冬藤药材的软胶囊, 按照“2.5.3”项下方法制备阴性对照溶液。

**2.5.5 专属性试验** 分别取供试品溶液、对照品溶液和阴性对照溶液各 20  $\mu$ L, 注入液相色谱仪。结果表明阴性对照在绿原酸色谱峰位置无相应峰出现, 表明其他成分对绿原酸测定结果无影响, 色谱图见图 1。

**2.5.6 线性关系考察** 精密称取绿原酸对照品 10 mg, 置 5 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密吸取 1 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加

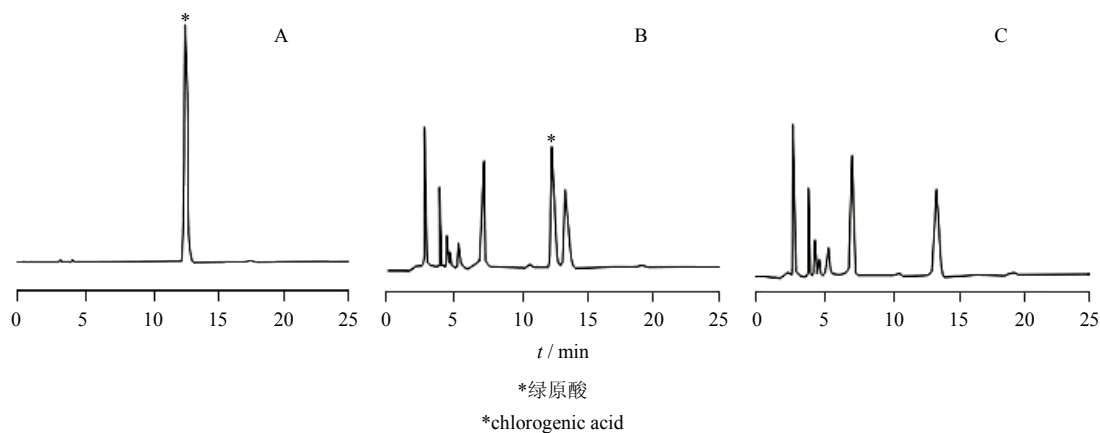


图 1 绿原酸对照品 (A)、金银花软胶囊 (B)、阴性样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of chlorogenic acid reference substance (A), Jinyinhua Soft Capsule (B), and negative sample (C)

50%甲醇稀释至刻度, 摇匀; 精密吸取 1、3、5、7、9 mL 分别置 10 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 精密吸取 20  $\mu$ L 注入色谱仪, 按上述色谱条件测定峰面积。以检测质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 峰面积积分为纵坐标 ( $Y$ ) 进行线性回归, 得回归方程为  $Y=27\,579X+56\,676$ ,  $r=0.9997$ 。结果表明绿原酸在 4~36  $\mu$ g/mL 与峰面积呈良好的线性关系。

**2.5.7 精密度试验** 精密吸取同一供试品溶液 20  $\mu$ L, 在上述色谱条件下连续进样 6 次, 测定样品中绿原酸峰面积, 结果峰面积的 RSD 为 0.85%。

**2.5.8 稳定性试验** 取同一供试品溶液, 分别于 0、2、4、6、8 h 进样 20  $\mu$ L, 测定样品中绿原酸峰面积, 结果峰面积的 RSD 为 1.03%, 表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

**2.5.9 重复性试验** 对同一批样品(批号 20100705) 分别取样 6 份, 制备供试品溶液, 精密吸取 20  $\mu$ L 在上述色谱条件下测定, 结果样品中绿原酸质量分数的 RSD 为 0.99%。

**2.5.10 回收率试验** 精密称取绿原酸对照品 10、14、16 mg, 分别置 100 mL 量瓶中, 再分别加入等量已测定的供试品 240 mg (相当于绿原酸 1.5 mg); 加 50%甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过。分别精密量取续滤液 2.5 mL, 分别置 50 mL 量瓶中, 加 50%甲醇稀释至刻度, 摇匀, 每个质量浓度配制 3 份 (相当于处方量的 80%、100%、120%)。分别精密吸取供试品溶液 20  $\mu$ L, 在上述色谱条件下测定绿原酸峰面积, 计算其回收率, 结果平均回收率为 100.45%, RSD 为 0.61%。

**2.5.11 样品测定** 取 3 批样品 (批号同“2.4”项), 制备供试品溶液, 按“2.5.1”项下色谱条件测定, 计算样品中绿原酸的量, 结果 3 批分别为 3.16、3.24、3.31 mg/粒。

## 2.6 绿原酸溶出度的测定

按照《中国药典》2010 年版二部附录 XC<sup>[4]</sup>溶出度测定项下第一法, 转速 100 r/min, 以 0.1 mol/L 盐酸溶液 900 mL 为溶出介质, 分别注入圆底烧杯中, 加温使介质温度保持在 (37 $\pm$ 0.5)  $^{\circ}$ C。以 6 粒为单位, 精密称量 2 份, 分别放入转篮内, 启动转速, 分别在 10、20、30、45、60 min 时取样 5 mL, 经微孔滤膜(0.45  $\mu$ m)滤过后, 精密吸取滤液 20  $\mu$ L, 注入高效液相色谱仪, 按上述色谱条件测定峰面积,

计算平均累积溶出率。结果表明, 绿原酸累积溶出率在 45 min 后均大于 85%, 故选择 45 min 时测定溶出度即可。取本品 3 批 (批号同“2.4”项), 分别以 6 粒为单位, 精密称量, 按如上方法测定样品溶出度, 结果分别为 86.19%、85.52%、85.69%。表明不同批次样品的溶出度之间无明显差异, 溶出曲线见图 2。

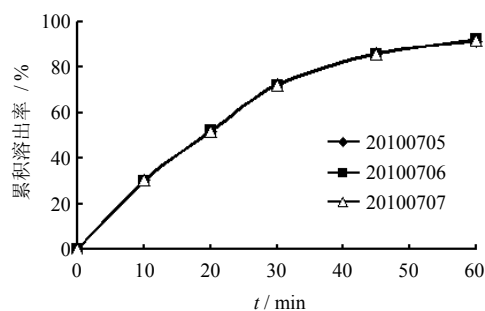


图 2 3 批样品溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of three batches of samples

## 3 讨论

本品主要活性成分为绿原酸, 对温度非常敏感, 在光照受热情况下稳定性较差, 易分解, 故贮备液宜放在棕色瓶中 10  $^{\circ}$ C 以下保存<sup>[5]</sup>, 且在研究中选择喷雾干燥作为浓缩工艺, 既能达到浓缩干燥的目的, 又能保持物料原有的色、香、味以及生物活性。根据 3 批样品的定量测定结果, 每粒软胶囊中绿原酸的量都在 3 mg 以上, 故暂定本品每粒含绿原酸不得少于 3.0 mg。

软胶囊作为中成药新剂型之一, 综合了中药制剂毒副作用小、服用方便、吸收快、生物利用度高等优点。目前, 关于金银花软胶囊溶出度测定方法的研究尚未见报道, 本实验对经不同时间后的溶出情况进行了研究, 建立了适宜的溶出度检测的方法。

### 参考文献

- [1] 国家药品标准——金银花颗粒 [S]. WS-11159(ZD-1159)-2002.
- [2] 刘明斌, 童巧珍, 谢振宇. HPLC 法测定金银花中绿原酸的含量 [J]. 医学临床研究, 2006, 23(5): 759-760.
- [3] 辛贵忠, 钱正明, 周建良, 等. 忍冬藤质量标准研究 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(1): 52-54.
- [4] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [5] 胡生俊, 徐岳鑫, 董赛文, 等. 高效液相色谱法测定复方金银花颗粒中绿原酸含量 [J]. 药物鉴定, 2011, 20(3): 23.