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 2 h，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=0.999 7，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、热疖疮疡和小儿胎毒等[1]。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[2]。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[3]。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 仪器与试药

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 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 ℃）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 1 000 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 2 h。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。

综合评分＝绿原酸提取率/绿原酸提取率最高值×0.7＋出膏率/出膏率最高值×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 ℃）的清膏，喷雾干燥（进风温度 120 ℃、出风温度 60 ℃、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 ℃）、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≥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 μL。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 μg/mL 的溶液，即得（10 ℃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 μL，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

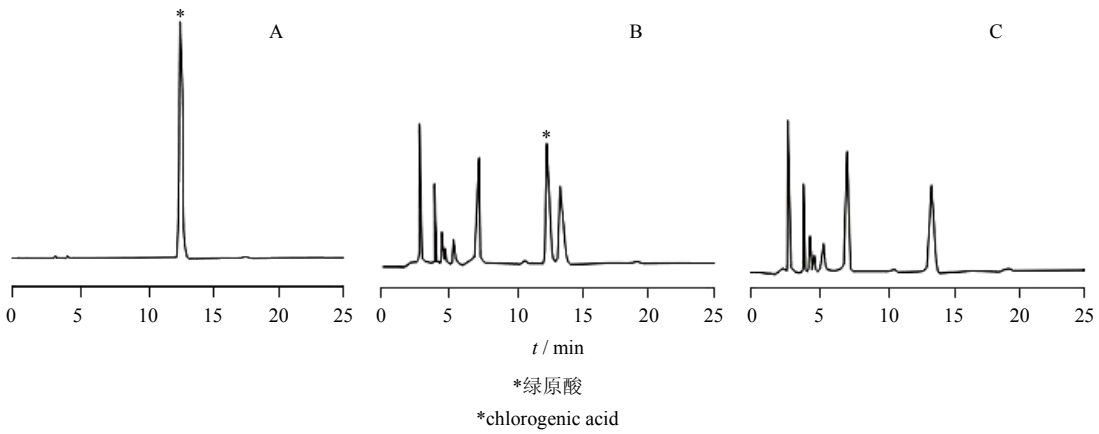

图 1 绿原酸对照品 (A)、金银花软胶囊 (B)、阴性样品 (C) 的 HPLC 图

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 μL 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），峰面积积分值为纵坐标（Y）进行线性回归，得回归方程为 Y＝27 579 X＋56 676，r＝0.999 7。结果表明绿原酸在 4～36 μg/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 μL，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 μL，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 μL 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 μL，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[4]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±0.5）℃。以 6 粒为单位，精密称量 2 份，分别放入转蓝内，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 μm）滤过后，精密吸取滤液 20 μL，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。

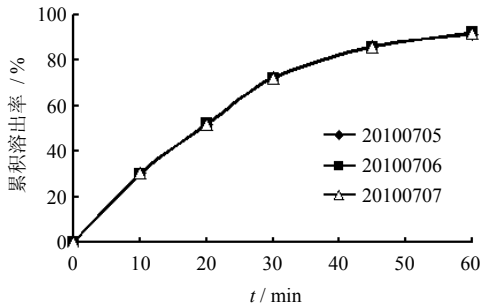

图 2 3 批样品溶出曲线

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 ℃以下保存[5]，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.