

复方退热栓的制备及质量控制[△]

马亚萍^{1,2*}, 黄一平^{2#}, 王 蓉^{1,2}(1.南京中医药大学附属中西医结合医院中药制剂室, 南京 210028; 2.中国中医科学院江苏分院暨江苏省中医药研究院, 南京 210028)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1828-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.29

摘要 目的:优选复方退热栓的制备工艺并建立其质量控制方法。方法:以聚山梨酯80用量、羊毛脂与混合脂肪酸甘油酯质量比、制备时水浴温度及脱模时间为考察因素,以外观质量、异欧前胡素1 h体外溶出度的综合评分为考察指标,采用L₉(3⁴)正交试验优化复方退热栓的制备工艺;对优选后制备工艺所制栓剂的pH、硬度、重量差异、融变时限及异欧前胡素的含量及体外释放度进行考察以建立其质量控制方法。结果:最优制备工艺为聚山梨酯80用量1.5%、羊毛脂与混合脂肪酸甘油酯质量比1:15、水浴温度50℃、脱模时间15 min;验证试验中平均综合评分为98.52(RSD=1.86%, n=3)。所制栓剂的pH为7.12,硬度为10.5~12.5 N,重量差异为1.7%~5.6%,融变时限为10~15 min,异欧前胡素的平均含量为98.93%,24 h内可释放完全。结论:优选出的制备工艺合理、可行,所制栓剂符合栓剂的质量要求。

关键词 复方退热栓;正交试验;异欧前胡素;制备工艺;质量控制

Preparation and Quality Control of Compound Antipyretic Suppository

MA Yaping^{1,2}, HUANG Yiping², WANG Rong^{1,2}(1.Lab of Pharmaceutical Preparation, the Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2.Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine & Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Sciences, Nanjing 210028, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation technology of Compound antipyretic suppository and establish a method for quality control of the suppository. METHODS: The orthogonal test was adopted to optimize the preparation technology of Compound antipyretic suppository with the amount of polysorbate-80, the ratio of lanolin to mixed fatty acid ester, bath temperature and stripping time as factors, using the comprehensive score of appearance, *in vitro* release rate of isoimperatorin as index. Then pH, hardness, weight difference, melting time of the suppository prepared by optimized technology, the content and *in vitro* drug release of isoimperatorin were investigated to establish the method for quality control. RESULTS: The optimal technology was that the content of polysorbate-80 was 1.5%; the ratio of lanolin to mixed fatty acid ester was 1:15; the bath temperature was set at 50℃ and the stripping time was 15 min. The average comprehensive score of validation test was 98.52 (RSD=1.86%, n=3). The pH, hardness, weight differences and melting time of prepared suppository were 7.12, 10.5-12.5 N, 1.7%-5.6% and 10-15 min; average content of isoimperatorin was 98.93% and it released completely within 24 h. CONCLUSIONS: The optimized preparation technology is reasonable and feasible, and prepared suppository is in line with the quality requirements.

KEYWORDS Compound antipyretic suppository; Orthogonal test; Isoimperatorin; Preparation technology; Quality control

究,笔者认为除了要考察一般的得膏率、有效成分含量外,还应考虑油脂的量,以全面分析其临床用量,保证用药安全。

参考文献

- [1] 潘金波.《伤寒杂病论》汤剂煎服法探究[J].中医杂志,2011,52(12):1 013.
- [2] 俞洁.《伤寒论》煎服法启示[J].山东中医药大学学报,2012,36(1):23.
- [3] 王丽芳,高文远.现代科学技术对传统中药饮片剂型改革的影响[J].中国药房,2013,24(27):2 497.
- [4] 仝小林,张家成,穆兰澄,等.恢复煮散 节省药材[J].中国新药杂志,2012,21(5):470.
- [5] 邢丹,贺莹,郑虎占.从《太平惠民和剂局方》论中药煮散技术规范[J].中国临床医生,2012,40(11):73.
- [6] 吴晓玲,老昌辉,苏文聪,等.宣肺化痰方标准煎剂与煮散剂成分对比研究[J].中药材,2013,36(5):818.
- [7] 贺颖,王志萍,王力宁,等.不同粉碎度对麻杏仁苷汤煮散中盐酸麻黄碱和苦杏仁苷的影响[J].中成药,2013,35(3):631.
- [8] 刘春海,杨永华,李跃辉.鳖甲汤鳖甲先煎的试验研究[J].中国药房,2003,14(9):571.
- [9] 曹春林.中药药剂学[M].上海:上海科学技术出版社,1984:154.
- [10] 李士勇.先煎后下中药煎煮方法研究进展[J].湖南中医药导报,1997,6(3):40.
- [11] 张佩英.中药汤剂后下药物的分类及煎煮方法探讨[J].世界中医药,2011,6(2):150.

△ 基金项目:国家科技支撑计划课题(No. 2011BA104B06)

* 硕士研究生。研究方向:中药质量标准与制剂工艺。E-mail: Mayapingstudy@163.com

通信作者:研究员。研究方向:中药质量标准与制剂工艺。电话:025-85637809。E-mail: Yiping@163.com

(收稿日期:2015-08-21 修回日期:2016-01-13)
(编辑:刘 萍)

复方退热方为临床经验方,主要由羌活、白鲜皮等中药组成,对小儿发热、上呼吸道感染、惊悸不安、咽喉肿痛及肺热痰多等症有显著疗效。方中羌活主要含异欧前胡素等香豆素类成分^[1],临床多用于治疗感冒风寒、头痛无汗、风寒湿痹等症^[2]。

腔道给药作为直肠用药在我国历史悠久^[3],药物通过直肠吸收发挥局部或全身作用,可减少药物在肝脏的首关效应,比口服给药吸收快、作用时间长,容易被小儿及吞咽困难患者所接受。本方为小儿用药,为了解除儿童患者服药困难等问题,拟将该方开发成栓剂。为使药物发挥全身作用,起效迅速,本试验选择油脂性的混合脂肪酸甘油酯为主要基质,这不仅符合全身作用型栓剂基质选择的基本要求^[4],而且该基质具有刺激性小、价廉易得、适合批量生产等优点。

在本文中,笔者采用正交试验优选复方退热栓的制剂成型工艺,并对成型后制剂的pH、硬度、融变时限、体外溶出度等进行考察,从而为复方退热栓的工业化生产提供科学依据,同时也为中药复方脂溶性栓剂质量标准的建立提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);RCN-8M型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);RBY-4型融变时限检查仪(天津药典标准仪器厂);AT 201型1/10万电子天平(瑞士梅特勒公司);Millipore型纯水器(美国Millipore公司);MP 12001型电子天平(上海恒平科学仪器有限公司);pH计(厦门振源工业有限公司)。

1.2 药品与试剂

复方退热栓浸膏粉(江苏省中医药研究院自制,其中异欧前胡素含量:1.23%);混合脂肪酸甘油酯36型、38型(上海长哲生物科技有限公司,批号:014299、014299);聚山梨酯80(天津科欧密化学试剂有限公司,批号:20110825);羊毛脂(中国医药集团上海化学试剂公司,批号:20100424);异欧前胡素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110713-200208,纯度:>98%);甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 复方退热栓制备工艺研究

2.1.1 基质的初步筛选 栓剂常用基质分为水溶性基质和油脂性基质,常用的油脂性基质有可可豆脂、半合成棕榈油脂、混合脂肪酸甘油酯等^[5]。混合脂肪酸甘油酯性质稳定,在室温(25℃)下为固体,接近体温时能很快融化,抗热性能好,不易酸败,贮藏较稳定,是较为理想的直肠栓基质^[6]。因此本试验选择混合脂肪酸甘油酯为复方退热栓的基质。根据不同型号的混合脂肪酸甘油酯本身的性质,选择36#、38#混合脂肪酸甘油酯进行试验,以基质与药物混合后的硬度、熔点,对不同型号的混合脂肪酸甘油酯进行筛选,结果见表1。

表1 基质的筛选

Tab 1 Screening of the matrix

基质	硬度	熔点,℃	与药物混合均匀程度
36型	较软	35.70	均匀
38型	较硬	37.52	均匀
36型-38型(1:1)	适中	36.65	均匀

由表1可以看出,不同型号的混合脂肪酸甘油酯的硬度和熔点均有差异。综合测定结果,选择混合脂肪酸甘油酯36

型-38型(1:1)为复方退热栓的基质。

2.1.2 正交试验法优选制备工艺 由于复方退热栓是由中药材有效部位制成的制剂,药材综合出膏率较低且浸膏油溶性不好,若直接加入基质,易导致基质与药物混合时操作时间长、混匀较为困难,不利于工业化生产。故本试验先在浸膏粉中加入少量水成浓溶液,再用适量羊毛脂吸收;同时为加快药物的溶出速度,选择刺激性较小的聚山梨酯80为增溶剂。

综合预试验考察结果及文献资料^[7],以聚山梨酯80用量(A,%)、羊毛脂与混合脂肪酸甘油酯质量比(B)、制备时水浴温度(C,℃)及脱模时间(D,min)为考察因素,以外观质量、异欧前胡素1h体外溶出度的综合评分为考察指标,采用L₉(3⁴)正交试验优化复方退热栓的制备工艺。称取混合硬脂酸甘油酯36型-38型(1:1)适量,置于烧杯中,水浴加热;另取复方退热栓浸膏粉适量,加入少量水超声溶解,再加入聚山梨酯80搅拌,用羊毛脂加热吸收后倒入已经熔融的混合脂肪酸甘油酯中,边加边搅拌,直至混合均匀;灌模,冷却,削去溢出部分,取出,即得复方退热栓。测定该栓剂1h体外溶出度并对其外观进行评价。

外观评分标准:每组试验制备10粒含药栓,每粒栓剂完整光滑、无气泡得0.5分,色泽均匀得0.5分(外观最高分为值10分)。外观及10粒栓剂1h平均溶出度的得分值=测定值/9个试验中最大值×100。综合评分=外观分×0.4+溶出度分×0.6。因素与水平见表2,正交试验结果见表3,综合评分方差分析结果见表4。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素			
	A(聚山梨酯80用量),%	B(羊毛脂:混合脂肪酸甘油酯质量比)	C(水浴温度),℃	D(脱模时间),min
1	1.0	1:20	45	10
2	1.5	1:15	50	15
3	2.0	1:10	55	20

表3 正交试验结果(n=3)

Tab 3 Results of orthogonal test(n=3)

试验号	A	B	C	D	外观	溶出度,%	综合评分
1	1	1	1	1	8.0	40.09	61.93
2	1	2	2	2	8.5	76.68	89.82
3	1	3	3	3	7.5	58.35	72.69
4	2	1	2	3	9.0	47.09	71.08
5	2	2	3	1	9.5	76.68	94.03
6	2	3	1	2	8.5	80.35	92.41
7	3	1	3	2	6.5	45.09	59.14
8	3	2	1	3	7.0	76.68	83.51
9	3	3	2	1	6.0	85.15	85.26
\bar{K}_1	74.81	64.05	79.28	80.41			
\bar{K}_2	85.84	89.12	82.05	80.46			
\bar{K}_3	75.97	83.45	75.29	75.76			
R	11.03	25.07	6.77	4.70			

极差值显示,各因素作用顺序依次为B>A>C>D。A因素中A₂>A₃>A₁,B因素中B₂>B₃>B₁,C因素中C₂>C₁>C₃,D因素中D₂>D₁>D₃。方差分析显示,B因素有显著性影响,A、C、D因素无显著性影响,最优工艺为A₂B₂C₂D₂。

根据试验结果,结合实际生产,确定复方退热栓最优制备工艺为聚山梨酯80用量为1.5%,羊毛脂与混合脂肪酸甘油酯

质量比为1:15,水浴温度为50℃,脱模时间为15 min。

表4 综合评分方差分析结果

Tab 4 ANOVA result of comprehensive score

误差来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	220.342 2	2	110.171 1	5.047 6	>0.05
B	1 037.105 4	2	518.552 7	23.758 1	<0.05
C	69.434 0	2	34.717 0	1.590 6	>0.05
D(误差)	43.652 7	2	21.826 3		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

2.1.3 验证试验 为了验证所选工艺的合理性,按“2.1.2”项下最优条件制备复方退热栓,重复3份,每份制备栓剂10粒,评价外观、测定平均溶出度,结果见表5。

表5 验证试验结果($n=3$)

Tab 5 Results of validation test($n=3$)

试验号	外观	溶出度,%	综合评分	平均分	RSD,%
1	9.5	85.23	99.86		
2	10	82.30	96.43	98.52	1.86
3	9.5	84.73	99.27		

由表5可知,验证结果与正交试验所得最优的结果基本接近,表明优选的工艺稳定可行,重复性好。

2.2 复方退热栓的处方及制备方法

2.2.1 复方退热栓处方 本方1日用生药量固定,根据方中各药的综合出膏率及用药剂量对儿童患者的适应性,确定每日栓剂用量为2粒。故制备10粒栓剂(总质量为9.23 g)的处方为:浸膏粉2.5 g(含异欧前胡素30.85 mg)、混合脂肪酸甘油酯36型4.0 g、混合脂肪酸甘油酯38型4.0 g、羊毛脂0.53 g、聚山梨酯80 0.17 g。

2.2.2 制备方法 称取处方量混合脂肪酸甘油酯36型、混合脂肪酸甘油酯38型,50℃水浴熔化;另取处方量复方退热栓浸膏粉,加入少量水超声溶解,再加入适量聚山梨酯80,用处方量羊毛脂50℃水浴加热吸收后倒入已经熔融的混合脂肪酸甘油酯中,边加边搅拌;趁热倾入内壁已涂好润滑剂的栓剂模具内,置于-2~2℃的环境中冷却15 min,取出,削去溢出模口部分,即得。

2.3 复方退热栓的质量控制^[8-9]

2.3.1 性状 本品室温(25℃)下为棕褐色圆锥形栓剂。

2.3.2 pH测定 取栓剂5枚,精密称定,分别加入5倍蒸馏水,50℃加热搅拌溶解,测定其pH值分别为7.05、7.13、7.18、7.15、7.09,平均值为7.12,符合直肠栓剂的要求。

2.3.3 硬度测定^[10] 取复方退热栓剂栓10粒,按照2015年版《中国药典》(四部)中硬度测试方法测定栓剂的硬度。结果10粒栓剂的硬度在10.5~12.5 N,硬度适中,符合栓剂质量要求。

2.3.4 重量差异测定^[10] 取栓剂10粒,精密称定总质量,得10枚栓剂的平均质量,再分别精密称定每粒栓剂的质量。结果重量差异分别为2.5%、3.0%、1.8%、5.3%、3.6%、4.7%、5.6%、3.8%、2.8%、1.7%,均在重量差异限度范围($\pm 10\%$)内。

2.3.5 融变时限测定^[10] 取栓剂3粒,室温放置1 h,按照2015年版《中国药典》(四部)中融变时限检查法测定融变时限,结果复方退热栓的融变时限在10~15 min,符合油脂性基质栓剂的要求。

2.3.6 含量测定 (1)色谱条件^[11]。色谱柱:Agilent ZORBAX

SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-0.1%乙酸溶液(65:35),流速:1.0 ml/min;检测波长:310 nm;柱温:30℃。

(2)对照品溶液的制备。精密称取异欧前胡素对照品适量,加甲醇溶解,制成质量浓度为44 μg/ml的异欧前胡素对照品溶液。

(3)供试品溶液的制备。将栓剂切碎,精密称定含药栓剂末适量,置于50 ml具塞锥形瓶中,加入30 ml甲醇,水浴(40±2)℃加热使样品熔化,超声30 min,滤过;精密吸取续滤液2 ml,置于25 ml量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

(4)线性范围考察。精密吸取异欧前胡素对照品溶液,分别稀释成每1 ml含异欧前胡素8.8、13.2、17.6、22.0、35.2、44.0 μg的系列对照品溶液,吸取系列对照品溶液各20 μl,进样测定。以质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程 $y=74\ 869x-57.136$ ($r=0.999\ 9$),得异欧前胡素检测质量浓度线性范围为8.8~44.0 μg/ml。

(5)专属性试验。取缺失活药材的样品10粒,按“供试品溶液制备”项下方法制备缺失活的阴性供试品溶液。取此阴性供试品溶液、供试品溶液及对照品溶液进样测定,结果,主成分峰与相邻峰分离度>1.5,供试品中的其他成分对主成分峰测定无影响。色谱图见图1。

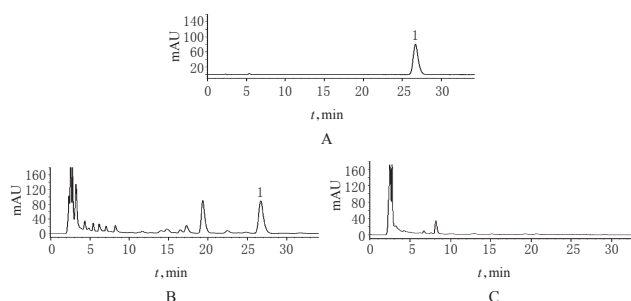


图1 高效液相色谱图

A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性供试品;1. 异欧前胡素

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; C. negative test sample; 1. isoimperatorin

(6)定量限与检测限试验。精密量取质量浓度为44 μg/ml的异欧前胡素对照品溶液贮备液1 ml,置于25 ml量瓶中,加甲醇定容至刻度,摇匀,得质量浓度为1.76 μg/ml的异欧前胡素溶液;精密量取1 ml置于5 ml量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,得质量浓度为0.352 μg/ml的异欧前胡素溶液。取1 ml至2 ml量瓶中,加甲醇至刻度,逐级稀释依次得质量浓度为0.176、0.088、0.044、0.022、0.011 μg/ml的异欧前胡素溶液。取上述溶液进样,测定峰面积。以信噪比为3时的进样质量浓度为最低检测限(LOD),以信噪比为10时的进样质量浓度为最低定量限(LOQ),得异欧前胡素的LOD为0.044 μg/ml,LOQ为0.011 μg/ml。

(7)精密度试验。精密吸取异欧前胡素对照品溶液,连续重复进样6次,每次20 μl,结果异欧前胡素峰面积的RSD为0.30%($n=6$),表明仪器精密度良好。

(8)重复性试验。精密称取含药栓剂粉末6份,制备供试品溶液,进样测定,结果异欧前胡素含量的RSD为1.32%($n=6$),表明该方法重复性良好。

(9)稳定性试验。精密称取含药栓粉末,制备供试品溶液,分别于制备后0、2、4、6、8、10 h时进样测定,计算异欧前胡素含量的RSD为2.38% ($n=6$),表明样品溶液在10 h内稳定性良好。

(10)加样回收率试验。精密称取含药栓粉末6份,分别精密加入已知浓度的异欧前胡素对照品溶液,制备供试品溶液,进样测定,结果异欧前胡素平均加样回收率为99.45% ($RSD=1.04%$, $n=6$),表明该方法准确度良好。

(11)含量测定结果。分别取3批样品各10粒,切碎,混匀。精密称定1.0 g,置于100 ml具塞锥形瓶中,加入甲醇至刻度,水浴(40 ± 2) °C加热使样品熔融,超声提取30 min,滤过。取续滤液1 ml,置于10 ml量瓶中,用甲醇定容,摇匀,作为供试品溶液。按照上述建立的方法进行含量测定,计算得3批样品中异欧前胡素占标示量百分比分别为100.35%、100%、96.43%,平均值为98.93% ($RSD=2.2%$, $n=3$)。

2.4 体外释放试验^[12]

参照2015年版《中国药典》(四部)溶出度测定方法及相关资料^[8,10],选用pH 7.4的磷酸盐缓冲溶液为释放介质,设定转速为100 r/min,温度为37 °C。取同批栓剂6枚,分别投入6个溶出杯内,自栓剂接触溶出介质起开始计时,分别在5、10、20、30、40、60、90、120、240、360、480、600、720、1 440 min取样,为了使介质总体积不变,每次取样后加入同体积的磷酸盐缓冲液补足。样品按“2.3.6”项下方法制备成供试品溶液并测定其中异欧前胡素的含量,计算释放度。体外释放试验平行3次,取平均值。结果药物在24 h(1 440 min)内可释放完全,释放曲线见图2。

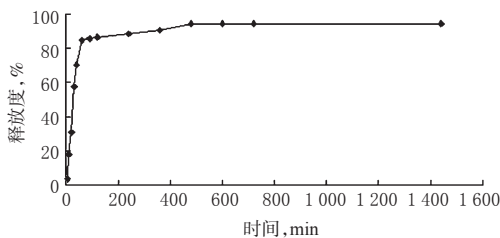


图2 异欧前胡素体外释放曲线($n=3$)

Fig 2 Release curves of isoimperatorin *in vitro* ($n=3$)

3 讨论

本文通过正交试验对复方退热栓的制备工艺进行考察,结果羊毛脂和混合脂肪酸甘油酯的质量比对复方退热栓的外观和溶出度有显著性影响:若羊毛脂占比过大,栓剂的溶出度相对会减小;若羊毛脂占比过小,则导致制备过程中基质对浸膏的浓溶液吸收不完全,易导致栓剂混合时耗时较长且不

易混匀,并出现黄褐色斑点。在考察增溶剂的用量时,发现随着聚山梨酯80用量的增加,药物的溶出度有一定的提高,但是综合各个因素对外观及溶出度的影响,最终选择聚山梨酯80的用量为0.15%。验证试验结果表明,所优选的工艺稳定可行,制备出的栓剂色泽均匀、表面光滑,且操作相对简单、辅料价廉易得,适合工业化生产。

复方退热栓的体外释药研究结果显示,栓剂中异欧前胡素在60 min时释放度约为84.10%;60 min以后,栓剂中的异欧前胡素累积释放量虽然有所增加,但是增加缓慢;在480 min时达94.84%,达到极限。而直肠给药制剂最多在体内停留24 h,这就保证了药物在24 h内可释放完全。

本文根据2015年版《中国药典》(四部)对栓剂质量标准的要求^[10],对栓剂的pH、硬度、重量差异等参数进行了考察,结果稳定可靠,为复方退热栓的进一步开发利用提供了技术支持。

参考文献

- [1] 金盼盼.药用植物羌活的研究进展[J].安徽农业科学,2011,39(2):815.
- [2] 韩德恒,宋彦荣,韩裕璧.大羌活汤加减治疗感冒探微[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(8):93.
- [3] 刘磊,屈云云.中药栓剂的概况及应用进展[J].黑龙江医药,2010,23(1):98.
- [4] 崔福德.药剂学[M].北京:人民卫生出版社,2011:299.
- [5] 张兆旺.中药药剂学[M].北京:中国中医药出版社,2009:297.
- [6] 陈惠红.栓剂基质研究进展[J].中国药业,2009,18(4):59.
- [7] 王聪颖,宋英,曹蕾,等.益炎康栓的制备工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(7):31.
- [8] 黎行山,陈吉生,陈永.复方奥硝唑栓剂的研制及质量控制[J].中国药房,2004,15(12):729.
- [9] 朱铁梁,张磊,张莉,等.黄芩苷脂溶性栓剂的制备与质量控制[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):16.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:10-11、119-120、120-121、121-124.
- [11] 石海利,蒋舜媛,徐凯节,等.羌活药材活性成分的提取工艺研究[J].天然产物研究与开发,2012,24(5):687.
- [12] 田燕,田舸,蒋妮,等.利福平栓剂的制备及其体外溶出度测定[J].中国药房,2007,18(1):49.

(收稿日期:2015-10-16 修回日期:2015-11-19)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅