

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.011

小儿柴胡退热栓的制备及质量标准研究*

王莉博¹, 刘泽干^{2,3}, 雷攀², 黄良永², 叶方², 黄小凤², 王淑慧², 杜士明^{2,3,△}

(1. 湖北医药学院药学院, 湖北 十堰 442000; 2. 湖北医药学院附属太和医院, 湖北 十堰 442000;

3. 武当特色中药研究湖北省重点实验室·湖北医药学院, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 优选小儿柴胡退热栓的最佳制备工艺,并建立其质量标准。方法 采用水蒸气蒸馏法提取柴胡挥发油并采用 β -环糊精进行包合,以正交试验优化柴胡挥发油提取和 β -环糊精包合工艺参数,采用熔融法制备小儿柴胡退热栓;依据2015年版《中国药典(四部)》通则0107栓剂项下的质量要求拟订该制剂的质量标准。采用气相色谱串联质谱(GC-MS)法测定小儿柴胡退热栓中正己醛及正庚醛的含量。结果 柴胡挥发油最佳提取工艺条件为料液比1:10(g:mL)、浸泡8h、提取2h;500g柴胡饮片提取的挥发油精油液250mL,最佳包合工艺条件为 β -环糊精用量50g、50℃下包合2h;500g柴胡饮片制得小儿柴胡退热栓100粒,性状、质量差异、融变时限、微生物限度等均符合药典规定。正己醛、正庚醛质量浓度的线性范围分别为6.19~99.00 μ g/mL和4.90~78.40 μ g/mL(r 均为0.998, $n=5$);精密性、稳定性、重复性试验的RSD均小于3%;平均加样回收率分别为101.69%和100.94%,RSD分别为1.84%和1.28%($n=9$)。结论 优选的小儿柴胡退热栓的制备工艺合理、可行,所制备栓剂符合质量标准要求。

关键词:柴胡挥发油; β -环糊精;小儿柴胡退热栓;制备工艺;质量标准

中图分类号:R932;R288

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)16-0039-05

Preparation and Quality Standard of Xiaoer Chaihu Tuire Suppository

WANG Libo¹, LIU Zegan^{2,3}, LEI Pan², HUANG Liangyong², YE Fang², HUANG Xiaofeng², WANG Shuhui², DU Shiming^{2,3}

(1. College of Pharmacy, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000; 2. Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000; 3. Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Xiaoer Chaihu Tuire Suppository and establish its quality standard.

Methods The volatile oil of *Bupleurum chinense* was extracted by steam distillation, and the volatile oil of *Bupleurum chinense* was encapsulated by β -cyclodextrin. The extraction process of the volatile oil of *Bupleurum chinense* and the parameters of the inclusion process of β -cyclodextrin were optimized by the orthogonal test. Xiaoer Chaihu Tuire Suppository was prepared by melting method. The quality standard of the preparation was formulated according to the quality requirements of the general rule 0107 of the *Chinese Pharmacopoeia* (2015 Edition, Volume IV). The contents of *n*-hexanal and *n*-heptanaldehyde in Xiaoer Chaihu Tuire Suppository were determined by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). **Results** The optimum extraction conditions of the volatile oil of *Bupleurum chinense* were as follows: the solid-liquid ratio was 1:10(g:mL), the soaking time was 8h and the extraction time was 2h. 250mL of distillation of volatile oil was extracted from 500g of *Bupleurum chinense* decoction pieces, and its optimum inclusion process conditions were as follows: the amount of β -cyclodextrin was 50g and the inclusion process was carried out at 50℃ for 2h.

*基金项目:武当特色中药研究湖北省重点实验室开放课题[WDCM2019015];湖北省十堰市科技局科研项目[16Y21]。

第一作者:王莉博,女,硕士研究生,研究方向为制剂开发,(电子信箱)a13523852978@163.com。

△通信作者:杜士明,男,教授,研究方向为制剂开发,(电子信箱)dushiming@taihehospital.com。

[2] 黄艳,章志昕,韩倩倩,等. 国内离子交换树脂生产及应用现状与前景[J]. 净水技术,2010,29(5):11-16.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:3-1749.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:3-1902.

[5] 郑亚杰,张长弓,李晓斌. 大孔吸附树脂分离纯化山楂总黄酮的研究[J]. 华中科技大学学报(医学版),2004,33(2):136-138.

[6] 刘锡建,王艳辉,马润宇. 利用大孔吸附树脂精制沙棘总黄酮工艺的研究[J]. 中国油脂,2004,29(5):37-39.

[7] 郭丽冰,王蕾. 常用大孔吸附树脂的主要参数和应用情况[J]. 中国现代中药,2006,18(4):26-32.

[8] 王雪梅,拓壮艳,孔令丽. 改进益母草膏含量测定中交换树脂处理的方法[J]. 北方药学,2011,8(12):21.

[9] 刘恩荔,李青山. 大孔吸附树脂分离纯化金银花中有机酸的研究[J]. 中草药,2006,37(12):1792-1796.

[10] 刘斌,石任兵,余超. 影响大孔吸附树脂吸附分离中草药化学成分的因素[J]. 中草药,2002,33(5):475-476.

[11] 何琦,及元乔,丁立生,等. D140大孔吸附树脂银杏黄酮提取纯化性能研究[J]. 天然产物研究与开发,2000,13(1):56-58.

(收稿日期:2020-09-11;修回日期:2021-02-21)

A total of 100 Xiaer Chaihu Tuire Suppositories were prepared from 500 g of *Bupleurum chinense* decoction pieces, and the properties, quality differences, melting time limit and microbial limit all met the requirements of the *Chinese Pharmacopoeia*. The linear ranges of *n*-hexanal and *n*-heptanaldehyde were 6.19–99.00 µg/mL and 4.90–78.40 µg/mL ($r = 0.998$, $n = 5$), respectively. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were less than 3%. The average recoveries of *n*-hexanal and *n*-heptanaldehyde were 101.69% and 100.94% with RSDs of 1.84% and 1.28% ($n = 9$), respectively. **Conclusion** The optimized preparation process of Xiaer Chaihu Tuire Suppository is reasonable and feasible, and the prepared suppository can meet the requirements of quality standard.

Key words: volatile oil of *Bupleurum chinense*; β -cyclodextrin; Xiaer Chaihu Tuire Suppository; preparation process; quality standard

中药柴胡为传统解表药材,是伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *Bupleurum scorzonifolium* Willd. 的干燥根^[1],具有解表退热、升举阳气、疏肝解郁功效,主要用于治疗感冒发热、寒热往来、胸胁胀痛、月经不调、子宫脱垂、脱肛等^[2-3]。现代药理学研究表明,柴胡的主要药效成分有柴胡挥发油、柴胡皂苷等,有解热、抗炎、保肝、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、调节免疫功能等作用。其中,柴胡挥发油是其解热作用的主要活性成分,效果确切,作用温和^[4]。近年来以其为主要药效成分研发了多种新制剂^[5],其中柴胡注射剂作为中药西制的代表品种,研制于20世纪40年代,用于治疗流行性感、回归热、肺结核发展期的发热等症状,但不良事件频发^[6-7],国家药品监督管理局于2018年5月发布《关于修订柴胡注射液说明书的公告》,限制其用于儿童。本课题组在柴胡注射液制备工艺基础上进行了剂型改造,直肠(栓剂)给药成为简便、安全的替代途径。栓剂为传统给药剂型,可有效避免使用注射剂引起的局部疼痛和口服制剂的肝脏首过效应,同时能减少透皮贴剂用药的个体差异,安全性高,患者依从性好^[8-9],是儿童用药较理想的剂型。基于此,本课题组采用水蒸气蒸馏法提取柴胡挥发油并通过 β -环糊精进行包合,采用熔融法制备小儿柴胡退热栓,依据2015年版《中国药典(四部)》制剂通则0107栓剂项下质量检查要求制订其质量标准,为后续药效学研究和临床应用提供理论基础。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

GC-MS-TQ8040型气相色谱-质谱联用仪(日本Shimadzu公司);TU-1901型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);RBY-IV型融合时限检查仪(天津天大仪器有限公司);KPL-10子弹型栓剂模具(长沙益广制药机械有限公司);DF-101S型恒温加热磁力搅拌器(河南予华仪器有限公司);YP1002N型电子天平(上海菁海仪器有限公司);PTHW型电热套(郑州市煜城仪器有限公司)。

1.2 试剂

柴胡饮片(湖北神农本草中药饮片有限公司,批号为20190301),经湖北医药学院附属太和医院杜士明教

授鉴定为伞形科柴胡属植物北柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 的干燥根;正己烷、正己醛、正庚醛均为色谱纯,均购于上海麦克林试剂公司; β -环糊精(国药集团化学试剂有限公司,批号为20180613);半饱和脂肪酸甘油酯(湖北远成赛创科技有限公司,批号为20160426);甲醇(武汉市中天化工有限责任公司,批号为20181009);药用级氯化钠(陕西正一药用辅料有限公司,批号为20190910);水为纯化水(自制)。

2 方法与结果

2.1 样品制备

2.1.1 柴胡挥发油提取工艺优化

取柴胡饮片500 g,加入10%氯化钠溶液中浸泡,采用水蒸气蒸馏法提取柴胡挥发油^[10](保持100℃左右,避免暴沸),收集初馏液,重蒸馏,得柴胡挥发油精提液250 mL,备用。取挥发油精提液1 mL,用甲醇定容至10 mL,采用紫外分光光度法^[11]测定挥发油精提液的吸光度(A_1),并作为评价指标,以料液比(因素A)、浸泡时间(因素B)、提取时间(因素C)为考察因素,考察影响柴胡挥发油提取率的主要因素^[12],采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化柴胡挥发油提取工艺。详见表1至表3。可见,各因素对挥发油提取工艺影响大小顺序为 $A > C > B$,3个因素对挥发油提取工艺均有显著影响。综合以上试验结果,确定最佳提取工艺为 $A_1B_2C_2$,即料液比为1:10(g:mL),浸泡8 h,提取2.0 h。

2.1.2 柴胡挥发油包合工艺优化

取柴胡挥发油精提液250 mL(其吸光度记为 A_2),置具塞锥形瓶中,加入适量 β -环糊精,在恒温水浴磁力搅拌条件下包合,室温冷却后,在2~8℃条件下静置12 h,抽滤干燥,即得柴胡挥发油包合物,将包合物置250 mL圆底烧瓶中,加100 mL 10%氯化钠溶液溶解,

表1 柴胡挥发油提取、包合工艺正交试验因素水平表
Tab.1 Factors and levels of the orthogonal test for extraction and inclusion process of volatile oil from *Bupleurum chinense*

水平	提取			包合		
	因素A(g:mL)	因素B(h)	因素C(h)	因素A(g)	因素B(℃)	因素C(h)
1	1:10	4	1.5	40	30	1
2	1:12	8	2	50	40	2
3	1:14	12	2.5	60	50	3

表2 柴胡挥发油提取、包合工艺正交试验设计与结果($n=9$)
Tab.2 Results and design of the orthogonal test for extraction and inclusion process of volatile oil from *Bupleurum chinense* ($n=9$)

序号	提取					包合					包合率(%)
	因素A	因素B	因素C	因素D	A_1	因素A	因素B	因素C	因素D	A_2	
1	1	1	1	1	0.384	1	1	1	1	0.520	46.20
2	1	2	2	2	0.532	1	2	2	2	0.524	50.47
3	1	3	3	3	0.420	1	3	3	3	0.531	53.54
4	2	1	3	2	0.406	2	1	3	2	0.523	52.12
5	2	2	1	3	0.410	2	2	1	3	0.530	54.64
6	2	3	2	1	0.418	2	3	2	1	0.550	62.24
7	3	1	2	3	0.389	3	1	2	3	0.520	54.80
8	3	2	3	1	0.394	3	2	3	1	0.523	58.31
9	3	3	1	2	0.302	3	3	1	2	0.524	61.30
K_1	1.336	1.179	1.096	1.196		150.21	153.12	162.14	166.75		
K_2	1.234	1.344	1.339	1.240		169.00	163.42	167.51	163.89		
K_3	1.066	1.140	1.220	1.219		174.41	177.08	163.97	162.78		
R	0.270	0.204	0.243	0.044		24.20	23.96	5.37	3.97		

表3 柴胡挥发油提取、包合工艺正交试验方差分析结果
Tab.3 Analysis of variance for extraction and inclusion process of volatile oil from *Bupleurum chinense* by the orthogonal test

方差来源	提取					包合				
	离差平方和	自由度	均方	F值	P	离差平方和	自由度	均方	F值	P
A	0.011	2	0.005	32.900	<0.05	107.55	2	53.78	41.69	<0.05
B	0.007	2	0.004	22.225	<0.05	96.31	2	48.15	37.33	<0.05
C	0.010	2	0.005	30.484	<0.05	4.97	2	2.48	1.93	>0.05
误差	0.000	2	0.000			2.58	2	1.29		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

Note: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

采用水蒸气蒸馏法加热使之微沸,保持1 h,收集30 mL溶液,测定吸光度(A_3)。计算挥发油的包合率[包合率 = $A_3 / (A_2 \times \text{空白回收率}) \times 100\%$]。在单因素试验结果的基础上选取环糊精用量(因素A)、包合温度(因素B)、包合时间(因素C)为考察因素^[13],以包合率为考察指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化柴胡挥发油包合工艺。结果见表1至3。可见,柴胡挥发油包合率的3个因素的影响强弱为 $A > B > C$,因素A、因素B对挥发油包合工艺有显著影响。综合以上结果,确定最佳包合工艺为 $A_3B_3C_2$,即 β -环糊精用量为60 g,在50℃条件下,包合2 h。

2.1.3 小儿柴胡退热栓制备

取柴胡饮片500 g,加入10倍量10%氯化钠溶液中浸泡8.0 h,采用水蒸气蒸馏法提取柴胡挥发油(保持约100℃,避免暴沸),提取2.0 h,收集初馏液,重蒸馏,得柴胡挥发油精馏液250 mL。柴胡挥发油精馏液中加入 β -环糊精50 g,于50℃恒温水浴磁力搅拌条件下包合2 h,冷却至室温后,置2~8℃条件下静置12 h,抽滤干燥得柴胡挥发油包合物。取半饱和脂肪酸甘油酯75

g,置烧杯中,于50℃水浴中搅拌至熔融,加入柴胡挥发油包合物,搅拌均匀,保持流体状,注入栓模中,室温放置30 min,取栓,即得小儿柴胡退热栓100粒(每粒质量为1.14 g)。共制5批,批号分别为202008031,202008032,202008041,202008042,202008043。

2.2 质量标准研究^[14-15]

2.2.1 质量检查

性状:在黑色背景、日光条件下观察,小儿柴胡退热栓呈乳白色子弹型,色泽均匀、一致,表面光滑、完整、细腻,室温下成型性较好,无软化、变形或开裂现象。

鉴别反应:取样品5枚,置250 mL圆底烧瓶中,加入100 mL 10%氯化钠溶液,采用水蒸气蒸馏法蒸馏后精馏,取精馏液2 mL,加品红亚硫酸试液2滴,摇匀,放置5 min后,溶液显玫红色。

质量差异考察:每批次栓剂样品中随机取10粒,精密称定每粒质量,计算总质量及平均质量,结果见表4。总体平均质量为 (1.136 ± 0.034) g,符合2015年版《中国药典》对栓剂的质量差异限度要求。

表4 质量差异考察结果($g, n=10$)

批号	最小值	最大值	$\bar{X} \pm s$
202008031	1.12	1.14	1.135 ± 0.021
202008032	1.13	1.15	1.140 ± 0.024
202008041	1.12	1.14	1.135 ± 0.019
202008042	1.12	1.15	1.135 ± 0.017
202008043	1.12	1.15	1.140 ± 0.020

融变时限考察:每批次栓剂样品中随机取3粒,室温放置1 h后,置温度为 (37 ± 0.5) ℃融变时限检测仪中检测,结果见表5。平均融变时间为 (18.2 ± 0.47) min,符合2015年版《中国药典》脂溶性基质栓剂在30 min内全部溶解或软化的融变时限限度要求。

表5 融变时限考察结果(min, $n=3$)

批号	1	2	3	$\bar{X} \pm s$
202008031	17.5	18.2	17.3	17.7 ± 0.62
202008032	18.5	18.3	17.6	18.1 ± 0.49
202008041	18.1	17.8	18.0	18.0 ± 0.38
202008042	18.2	18.1	17.7	18.0 ± 0.59
202008043	18.4	18.4	18.6	18.5 ± 0.35

微生物限度:依据2015年版《中国药典》微生物检测限定方法,采用平皿法检查小儿柴胡退热栓微生物限度。结果5批检测样品中均未检出金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等致病菌,检查结果符合非无菌产品微生物限度标准规定。

2.2.2 正己醛及正庚醛含量测定^[16-17]

1) 试验条件

气相色谱条件:色谱柱为SH-Rtx-Wax毛细管色谱柱(30 m×0.25 mm, 0.25 μm);载气为氦气;进样口温度为230℃;分流比为10:1;流速为1 mL/min。程序升温,色谱柱初始温为60℃、保持2 min,以20℃/min的速率升温至140℃、保持3 min,再以15℃/min的速率升温至180℃、保持4 min,最后以10℃/min的速率升温至230℃、保持4 min。

质谱条件:接口温度为230℃,离子源温度为230℃,离子源电压为70 eV,进样量为1.0 μL,质量扫描范围m/z为45~300,溶剂峰切除时间为3 min,质谱检测起测时间为2.5 min,数据采集模式为Q₃ Scan。

2) 溶液制备

分别称取正己醛、正庚醛对照品适量,精密称定,置10 mL容量瓶中,加入正己烷,制成含正己醛9.900 mg/mL、正庚醛7.840 mg/mL的混合对照品溶液。分别取3批(批号为202008041, 202008042, 202008043)小儿柴胡退热栓各10粒,精密称定,置250 mL圆底烧瓶中,加入10%氯化钠溶液100 mL,加热蒸馏,收集前蒸馏液30 mL,用20 mL正己烷分2次萃取,合并萃取液,加入适量无水硫酸钠去除正己烷溶液中的水分,密封保存,滤过,滤液置50 mL容量瓶中,加正己烷定容,即得供试品溶液。取10粒空白栓,置250 mL圆底烧瓶中,按供试品溶液制备方法制得阴性对照品溶液。

3) 方法学考察

专属性试验:取混合对照品溶液、供试品溶液及阴性对照品溶液,按拟订试验条件进样。结果质谱图中基质和杂质无干扰,专属性良好,质谱条件符合要求。详见图1。

线性关系考察:取混合对照品溶液,分别稀释成含正己醛99.00, 49.50, 24.75, 12.38, 6.19 μg/mL和含正庚醛78.40, 39.20, 19.60, 9.80, 4.90 μg/mL的系列混合对照品溶液,按GC-MS检测条件分别进样1 μL。以质量浓度(X, μg/mL)为横坐标、相对峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得正己醛回归方程 $Y_1 =$

$56862X_1 + 42431$ ($r = 0.998$, $n = 5$),正庚醛回归方程 $Y_2 = 28361X_2 + 75846$ ($r = 0.998$, $n = 5$)。结果表明,正己醛、正庚醛质量浓度分别在6.19~99.00 μg/mL和4.90~78.40 μg/mL范围内与相对峰面积线性关系良好。

检测限和定量限:取混合对照品溶液,逐级稀释,按拟订试验条件进样,记录质谱图。以信噪比(S/N)为3:1和10:1分别计算检测限和定量限。结果正己醛和正庚醛的检测限分别为1.23 μg/mL和1.51 μg/mL,定量限分别为2.05 μg/mL和2.51 μg/mL。

精密密度试验:取正己醛和正庚醛质量浓度分别为24.75 μg/mL和19.60 μg/mL的混合对照品溶液,按拟订试验条件连续进样6次。结果正己醛和正庚醛峰面积的RSD分别为1.26%, 0.78% ($n = 6$),表明仪器精密密度良好。

稳定性试验:取“溶液制备”项下供试品溶液(批号为202008041),按拟订试验条件分别于0, 2, 4, 6, 8 h时进样。结果正己醛和正庚醛峰面积的RSD分别为2.82%, 1.58% ($n = 5$),表明供试品溶液8 h内稳定性良好。

重复性试验:取样品(批号为202008032)6份,依法制备正己醛和正庚醛供试品溶液,平行制备6份,按拟订试验条件连续进样。结果正己醛和正庚醛峰面积的RSD分别为1.35%, 2.32% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知含量的样品(批号为202008041)5粒,平行6份,分别精密加入样品原有量80%, 100%, 120%的正己醛、正庚醛对照品,依法制备供试品溶液,按拟订试验条件进样测定,计算回收率。结果见表6。

4) 样品含量测定

取3批样品各10粒,依法制备供试品溶液,按拟订试验条件分别进样测定。结果见表7。

3 讨论

3.1 栓剂制备工艺优化

柴胡药材中的挥发油含量较低,且柴胡挥发油在室温条件下易挥发。预试验中按2015年版《中国药典(四部)》挥发油测定“甲法”提取挥发油,并结合有机溶剂萃取方法,均无法得到纯挥发油。陈文露等^[10]通过水蒸气蒸馏法

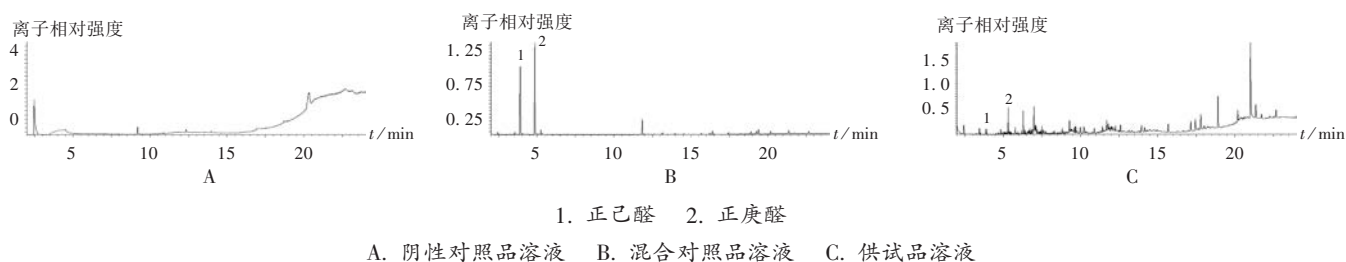


图1 质谱图

1. n-hexanal 2. n-heptanaldehyde

A. Negative reference solution B. Mixed reference solution C. Test solution

Fig. 1 Mass spectrum

表 6 加样回收试验结果 ($n=9$)
Tab. 6 Results of the recovery test ($n=9$)

样品含量(mg)		加样量(mg)		测得量(mg)		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD(%)	
正己醛	正庚醛	正己醛	正庚醛	正己醛	正庚醛	正己醛	正庚醛	正己醛	正庚醛	正己醛	正庚醛
0.513	0.624	0.412	0.501	0.945	1.136	104.85	102.20				
0.516	0.617	0.410	0.496	0.939	1.119	103.17	101.21				
0.520	0.625	0.416	0.504	0.943	1.144	101.68	102.98				
0.510	0.627	0.512	0.624	1.035	1.248	102.54	99.52				
0.521	0.630	0.520	0.632	1.042	1.265	100.19	100.47	101.69	100.94	1.84	1.28
0.518	0.621	0.521	0.619	1.030	1.254	98.27	102.26				
0.515	0.622	0.625	0.742	1.153	1.365	102.08	100.13				
0.524	0.618	0.619	0.745	1.147	1.358	100.65	99.33				
0.512	0.620	0.617	0.749	1.140	1.372	101.78	100.40				

表 7 样品含量测定结果 (mg, $n=3$)
Tab. 7 Content determination of n -hexanal and n -heptanaldehyde in the sample (mg, $n=3$)

批号	正己醛	正庚醛
202008041	1.012	1.146
202008042	1.017	1.145
202008043	1.016	1.147

得到挥发油精馏液,进一步制备柴胡注射液。本试验中主要参考此工艺以挥发油精馏液吸光度为指标,优选最佳提取工艺条件,并通过验证试验发现吸光度值较稳定,此提取工艺稳定可行; β -环糊精水溶性好,空腔尺寸适中,其包含药物后可提高有效成分在制备及储藏过程中的稳定性^[18-19],因此本研究中用 β -环糊精对挥发油精馏液进行包合,以包合率为指标,优选最佳包合工艺条件;而栓剂制备过程中,通过对其成型温度(40,50,60℃)及脱模时间(20,30,40 min)进行考察。结果显示,温度为50℃时栓剂成型性较好,色泽均匀,冷却30 min后脱模的栓剂表面光滑、细腻。

3.2 栓剂含量测定指标选择

试验前期,工艺优化主要采用紫外-可见分光光度法测定柴胡挥发油吸光度,简便、易操作,但用于含量测定可能会存在一定误差。柴胡挥发油的主要有效成分为正己醛、正庚醛等,正己醛、正庚醛可能是其主要解热、抗炎有效成分^[16-17],因此选择这2种成分为指标,采用GC-MS法测定其含量。试验结果表明,制备的栓剂性状、质量差异、融变时限等均符合2015年版《中国药典》对栓剂质量标准的要求,GC-MS法测定3批样品中正己醛和正庚醛最低平均含量分别为1.015 mg和1.145 mg,因此设定小儿柴胡退热栓中正己醛含量不得低于每粒0.081 mg,正庚醛含量不得低于每粒0.092 mg。

3.3 方法评价

本课题在中医药理论的指导下,参考相关文献,并结合现代研发技术对小儿柴胡退热栓的制备及质量标

准进行研究,保证了本品的制备工艺合理、可行。但制备的小儿柴胡退热栓与已上市的其他柴胡制剂的生物等效性有待进一步研究。课题组下一步将对其药效学展开研究,以保证小儿柴胡退热栓相关研究的完整性。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:280-281.
- [2] SUN P, LI YJ, WEI S, et al. Pharmacological effects and chemical constituents of Bupleurum[J]. Mini Rev Med Chem, 2019, 19(1): 34-55.
- [3] LIU X, LATKOLIK S, ATANASOV A, et al. Bupleurum chinense roots: a bioactivity-guided approach toward saponin-type NF- κ B inhibitors[J]. Planta Medica, 2017, 83(14/15): 1242-1250.
- [4] 孙静静. 柴胡挥发油复方涂膜剂解热镇痛作用与药理学研究[D]. 南京:南京农业大学,2014.
- [5] 胡倩,金司仪,李丹清,等. 柴胡挥发油的研究进展[J]. 中南药学, 2019, 17(9): 1499-1503.
- [6] 王长之,刘超,陈晓博,等. 531例柴胡注射液不良反应/事件报告分析[J]. 海峡药学,2018,30(8): 279-281.
- [7] 刘旭,刘振华,仲华,等. 柴胡注射液致药品不良反应/药品不良事件的分析及防治[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(6): 84.
- [8] 李菲,田景振,王建筑,等. 直肠给药系统的研究进展[J]. 中成药,2019,41(5): 1115-1118.
- [9] 徐艳梅. 小儿退热栓治疗小儿感冒发热的疗效和安全性[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(22): 76-78.
- [10] 陈文露,彭新宇,余静贤,等. 不同制备工艺柴胡注射液成分分析及质量标准探讨[J]. 中成药,2019,41(4): 895-901.
- [11] 王鹏,王玉生. 不同采收期柴胡中挥发油及总皂苷的含量测定[J]. 中国药房,2009,20(27): 2124-2125.
- [12] 魏洋. 水蒸气蒸馏法优化柴胡挥发油的提取工艺[J]. 科技经济导刊,2019,27(16): 148-151.
- [13] 徐鑫,朱冬梅,刘大勇,等. 正交试验法优选小儿解感颗粒中柴胡挥发油的包合工艺[J]. 中国药师,2017,20(6): 985-987.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:10-11,119-124,140-151.
- [15] 魏学刚. 柴胡有效部位口腔用制剂颗粒的制备[D]. 武汉:华中科技大学,2009.
- [16] 袁其堂,仲英,麦曦,等. 柴胡注射液中挥发性化学成分GC-MS分析[J]. 中成药,2014,36(6): 1326-1328.
- [17] 马媛媛,华伟. 北柴胡挥发油的GC-MS分析及其多组分测定[J]. 中成药,2013,35(12): 2699-2702.
- [18] YONG CS, LI DX, PRABAGAR B, et al. The effect of beta-cyclodextrin complexation on the bioavailability and hepatotoxicity of clotrimazole[J]. Pharmazie, 2007, 62(10): 756-759.
- [19] 杨洪波. 试论 β -环糊精包合物在中药学领域中的应用进展[J]. 中国保健营养,2019,29(34): 34.

(收稿日期:2020-11-12;修回日期:2021-01-27)