

# 利胆片中黄芩苷的含量测定及其质量评价<sup>Δ</sup>

孟 姝<sup>1\*</sup>, 杨友田<sup>1</sup>, 林玉莲<sup>2</sup>, 谷 蓉<sup>1</sup>(1.盐城卫生职业技术学院, 江苏 盐城 224005; 2.盐城市药品检验所, 江苏 盐城 224002)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)08-0736-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.23

**摘要** 目的:建立利胆片中黄芩苷的含量测定方法,并评价不同厂家利胆片的质量。方法:采用高效液相色谱法测定利胆片中黄芩苷的含量;对不同厂家以及同一厂家不同批次利胆片中黄芩苷的含量进行对比,并且对黄芩苷含量分布区域进行比较,拟订黄芩苷的控制指标并进行质量评价。结果:黄芩苷检测质量浓度在0.002 14~0.053 40 mg/mL范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系( $r=0.999\ 9$ );平均加样回收率为100.33%, $RSD=1.09\%$ ( $n=6$ )。53批利胆片的黄芩苷含量最大值为每片1.14 mg,最小值只有每片0.29 mg,各厂家平均值最高的为每片1.04 mg,最低的只有每片0.30 mg。结论:有必要增加黄芩苷含量控制标准,可考虑规定利胆片每片含黄芩苷不得少于0.59 mg,以保障该药成品的质量和效果稳定。

**关键词** 利胆片;黄芩苷;含量测定;质量评价

## Content Determination and Quality Evaluation of Baicalin in Cholagogic Tablet

MENG Shu<sup>1</sup>, YANG You-tian<sup>1</sup>, LIN Yu-lian<sup>2</sup>, GU Rong<sup>1</sup>(1.Yancheng Health Vocational Technical College, Jiangsu Yancheng 224005, China; 2.Yancheng Institute for Drug Control of Jiangsu Province, Jiangsu Yancheng 224002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To develop the method for content determination of baicalin in Cholagogic tablet, and to evaluate the quality of them from different manufacturers for consideration. METHODS: The content of baicalin in Cholagogic tablet was determined by HPLC. The contents of baicalin in Cholagogic tablet from different manufactures or different batches of the tablet from same manufactures were analyzed comparatively; the distribution area of baicalin content were also compared, and the quality control index of baicalin were determined to evaluate the qualities of them. RESULTS: The linear range of baicalin were 0.002 14-0.053 40 mg/mL ( $r=0.999\ 9$ ) with an average recovery of 100.33% ( $RSD=1.09\%$ ,  $n=6$ ). For the content of baicalin in 53 batches, the maximum was 1.14 mg per tablet, and the minimum was 0.29 mg per tablet. The maximal average value was 1.04 mg per tablet, and the minimal average value was 0.30 mg per tablet. CONCLUSION: It is necessary to add the control index of the content of baicalin. It should be considered that the content of baicalin is no less than 0.59 mg per tablet in order to guarantee the quality and effect of the product.

**KEY WORDS** Cholagogic tablets; Baicalin; Content determination; Quality evaluation

利胆片是《中国药典》2010年版新增增收的品种,是由大黄、金银花、金钱草、木香、知母、大青叶、柴胡、白芍、黄芩、芒硝、茵陈等十一味药组成的纯中药制剂,具有清热、止痛的作用<sup>[1]</sup>。该药现行质量标准只有粉末显微鉴别和大青叶薄层鉴别试验<sup>[2]</sup>等定性分析,而没有涉及对其主要指标成分进行定量

分析,药品质量得不到全面、有效的控制。因此,有必要对利胆片的主要指标成分建立适当的定量分析方法,以全面控制其质量,提高用药的有效性和安全性。该药处方中黄芩主要有清热燥湿、泻火解毒<sup>[3]</sup>的功效,对利胆片的主要功效贡献较大。黄芩的主要成分为黄芩苷,在一些传统的中药材和成药

- [S].2005年版.北京:人民卫生出版社,2005:201.
- [13] Hun CC, Tinn YG, Shyi TS, *et al.* Insulin and heparin suppress superoxide production in diabetic rat glomeruli stimulated with lowdensity lipoprotein[J]. *Kidney*, 2001, 59(Suppl):124.

- [14] 杨继英.丹参素的药理作用研究进展[J].中华临床医学杂志,2007,8(4):45.
- [15] 徐浩.川芎嗪的临床应用和药理作用[J].中国中西医结合杂志,2003,23(3):379.
- [16] Doherty J, Kamael. What is next for pharmacoeconomics and outcomes research in Asia?[J]. *Value Health*, 2004, 7(2):118.

<sup>Δ</sup> 江苏省教育厅大学生实践创新训练计划立项项目[No.苏教高(2011)25号]

\* 讲师,硕士研究生。研究方向:药物质量分析。E-mail: mengshu1985@163.com

(收稿日期:2012-03-03 修回日期:2012-12-06)

制剂中已将其作为质量控制的指标之一。目前,已有报道采用高效液相色谱(HPLC)法测定中药材和成药制剂中黄芩苷的含量<sup>[3-5]</sup>,但很少有对利胆片进行含量测定的研究报道。所以,利用黄芩苷含量作为指标考察利胆片的质量有一定意义。为此,笔者采用HPLC法建立了利胆片中黄芩苷的含量测定方法,该方法简便,结果准确;同时,笔者通过该方法拟定了利胆片中黄芩苷含量控制指标,并对市售的几个厂家利胆片的质量进行了评价。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1200 HPLC 仪(美国安捷伦公司);LC-20AD HPLC 仪(日本岛津公司);BP211D 电子天平(德国赛多利斯公司);LC-300B 超声波清洗机(济宁盛源超声电子有限公司)

### 1.2 药品与试剂

市售 4 个不同厂家生产的 53 批(23 个批号)利胆片,其中 A 厂 2 批(1 个批号)、B 厂 14 批(5 个批号)、C 厂 35 批(16 个批号)、D 厂 2 批(1 个批号);黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110715-201016);所用试剂均为分析纯,水为重蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:CAPCELL PAK C<sub>18</sub>柱(4.5 mm×150 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水-磷酸(47:53:0.2, V/V/V);流速:1.0 ml/min;柱温:30 ℃;检测波长:315 nm;进样量:10 μl。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 取黄芩苷对照品约 21.36 mg,精密称定,置于 100 ml 量瓶中,加 70% 乙醇使溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 5 ml,置于 10 ml 量瓶中,加 70% 乙醇稀释至刻度,摇匀,即得(每 1 ml 含黄芩苷 0.106 8 mg)。

2.2.2 供试品溶液的制备 取利胆片 10 片,除去包衣,精密称定,研细,取约 1 片的量,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 70% 乙醇 25 ml,密塞,称定质量,超声处理(功率:300 W,频率:40 kHz)30 min,放冷,再称定质量,用 70% 乙醇补足缺失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.2.3 阴性对照溶液的制备 按利胆片处方及制备工艺,制备不含黄芩的阴性样品,按“2.2.2”项下制备方法操作,即得。

### 2.3 方法专属性考察

取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样,记录色谱图。结果,供试品与对照品色谱中在 7.8 min 时均有相应的色谱峰,而阴性对照色谱在此处未出峰,详见图 1。

### 2.4 线性关系考察

精密量取“2.2.1”项下的黄芩苷对照品溶液 0.2、0.5、1.0、2.0、3.0、5.0 ml,分别置于 10 ml 量瓶中,加 70% 乙醇稀释至刻度,分别精密吸取各浓度的对照品溶液 10 μl,注入 HPLC 仪,测定。以黄芩苷的峰面积(y)对其检测质量浓度(x)进行线性回归,得回归方程  $y=46.689 1x+0.011 096$  ( $r=0.999 9$ )。结果表明,黄芩苷检测质量浓度在 0.002 14~0.053 40 mg/mL 范围内与峰面积积分值线性关系良好。

### 2.5 精密度试验

精密吸取黄芩苷对照品溶液 10 μl,连续进样 5 次,测定峰面积。结果,  $RSD=0.32%$ ,表明本法精密度较好。

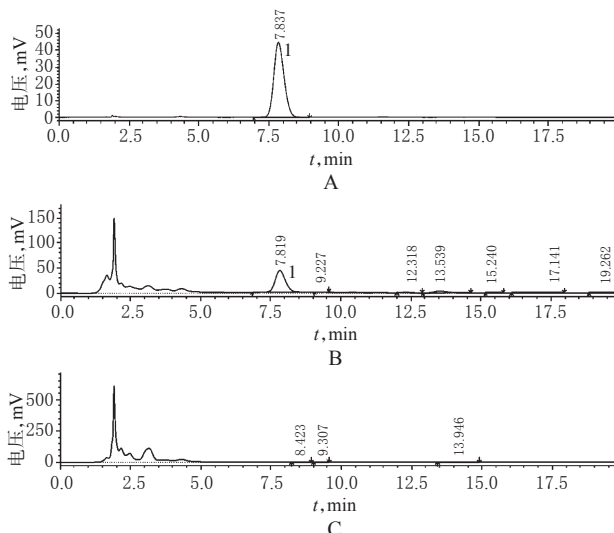


图 1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性对照; 1. 黄芩苷

Fig 1 HPLC chromatograms

A. control; B. test samples; C. negative control; 1. baicalin

### 2.6 稳定性试验

取供试品溶液适量,分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样 10 μl,测定黄芩苷的峰面积。结果,  $RSD=1.03%$ ,表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

### 2.7 重复性试验

取 45 号样品(C 厂,批号:100103)0.247 2 g,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,进样测定,同时测定 5 次。结果,  $RSD=0.44%$ ,表明本法具有良好的重复性。

### 2.8 加样回收率试验

取 45 号样品(C 厂,批号:100103)约 0.18 g,各 6 份,精密称定,分别精密加入“2.2.1”项下的对照品溶液 5 ml,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,并按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算加样回收率,结果见表 1。

表 1 加样回收率试验结果 ( $n=6$ )

Tab 1 Results of recovery tests ( $n=6$ )

称样量, g	样品含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
0.1856	0.591	0.534	1.127	100.37		
0.1809	0.576	0.534	1.109	99.81		
0.1838	0.585	0.534	1.120	100.19		
0.1815	0.578	0.534	1.121	101.69	100.33	1.09
0.1873	0.596	0.534	1.137	101.31		
0.1834	0.584	0.534	1.116	98.63		

### 2.9 样品含量测定

分别精密吸取“2.2”项下对照品溶液和供试品溶液各 10 μl,注入 HPLC 仪,按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算含量,结果见表 2。

## 3 利胆片中黄芩苷的含量结果分析及质量评价

### 3.1 利胆片中黄芩苷的含量总体分析

53 批利胆片的黄芩苷含量总平均值为每片 0.74 mg,标准偏差为 0.17 mg,总平均值的 95% 置信区间为 0.69~0.79,而本次测定中最大值为每片 1.14 mg,最小值每片只有 0.29 mg。说明利胆片中黄芩苷含量的差异较大,为了达到预期的治疗效

表2 样品含量测定结果(mg/片, n=3)

Tab 2 Results of content determination of samples(mg/piece, n=3)

批号	生产单位(厂)	含黄芩苷的量	批号	生产单位(厂)	含黄芩苷的量	批号	生产单位(厂)	含黄芩苷的量
0906050	A	1.02	091009	C	0.60	100103	C	0.74
0906050	A	1.06	090704	C	0.76	091003	C	0.74
55090009	B	0.71	091204	C	0.74	091005	C	0.71
55090002	B	0.84	090304	C	0.56	091003	C	0.76
55100003	B	1.14	080317	C	0.63	100103	C	0.73
55090009	B	0.76	080505	C	0.67	090902	C	0.73
55090009	B	0.63	090406	C	0.63	091003	C	0.76
55090009	B	0.69	090704	C	0.69	100103	C	0.73
55100002	B	0.57	090902	C	0.70	091010	C	0.60
55100002	B	0.57	091003	C	0.79	100103	C	0.73
55100003	B	1.12	100210	C	0.71	091003	C	0.75
55100003	B	1.08	091201	C	0.62	091003	C	0.80
55100002	B	0.53	091005	C	0.68	091003	C	0.77
55100002	B	0.54	100103	C	0.73	091003	C	0.75
55100003	B	1.11	100210	C	0.76	091009	C	0.78
55100004	B	1.03	091005	C	0.64	080301	D	0.29
091205	C	0.75	091005	C	0.70	080301	D	0.30
080417	C	0.91	091003	C	0.76			

果,非常有必要增加黄芩苷含量控制指标。

### 3.2 不同生产厂家的利胆片中黄芩苷的含量分析

不同生产厂家生产的利胆片中黄芩苷含量差异较大,平均值最高的为A厂,每片1.04 mg;最低的为D厂,每片只有0.30 mg。说明除了各生产厂家的生产工艺影响黄芩苷含量之外,中药材原料的质量及其投料量对其影响更为显著。有的生产厂家为了牟取最大利润,故意购买生长年限短、质量差的黄芩作为原料,这样就会直接影响成品中黄芩苷的含量。

### 3.3 同一厂家不同批号利胆片中黄芩苷的含量分析

从试验结果可以看出,同一生产厂家不同批号利胆片中黄芩苷的含量亦存在显著性差异。如B厂生产的利胆片,其平均含量最高为每片含黄芩苷1.14 mg,最低的只有0.53 mg,最高值与最低值之间相差1倍多;C厂生产的利胆片含量最高的每片0.91 mg,而最低的只有0.56 mg,最高值与最低值之间相差也很大。药品质量与每批的投料量及原药材的质量都有着直接的关联,因此有必要制定一个统一的质量控制标准,以保证其原药材的质量和投料的准确。

### 3.4 黄芩苷的含量分布区域比较

若将黄芩苷的含量从最小值0.29 mg到最大值1.14 mg平均分成10个区域,4个厂家23个批号利胆片中黄芩苷平均含量大多数集中在0.54~0.88 mg范围内。

### 3.5 拟订利胆片中黄芩苷的含量控制标准

53批利胆片的黄芩苷含量总平均值为每片0.74 mg,标准偏差为0.17 mg,其总平均值的95%置信区间为0.69~0.79。其中,超出95%置信区间上限的有9个批次,在中成药标准规定中,凡以中药对照品作为指标成分者,考虑到中药材原料难以控制,一般认为其含量高的则质量较好,所以多不设上限范围,只设下限不得少于某个值。若考虑到黄芩原药材质量受产地、采收季节以及加工炮制诸多因素的影响,将均值的95%置信区间扩大2倍,则可拟订“本品每片含黄芩以黄芩苷( $C_{21}H_{18}O_{11}$ )计,不得少于0.59 mg”。这样就有7个批次(4个批号)不符合规定,分别是:D厂生产、批号为080301(2个批次含量均值为0.30 mg),C厂生产、批号为090304(含量为0.56 mg),B厂生产、批号为55100002(4个批次含量均值为0.55

mg)。

### 3.6 质量评价

由利胆片中黄芩苷的含量测定结果可知,4个生产厂家中,A厂的黄芩苷含量最高,但A厂的市场占有率较低,只有1个批号,无法进行统计学分析;其次是B厂、C厂;D厂的含量最低,只有A厂的1/3。由同一厂家不同批号的黄芩苷平均含量的差异可知,C厂的标准偏差较小,说明C厂的生产工艺比较稳定,而且对原药材的质量、投料量及其成品的质量均能有效控制,这也是该厂的产品能占据市场主流的重要原因。在此次抽样涉及到的4个生产厂家中,C厂生产的利胆片在该省医药经营及医疗单位占有66.0%的份额。

## 4 结论

综上所述,市场上利胆片中黄芩苷含量的差异很大,为了达到预期的疗效,非常有必要制订统一的质量控制标准,而利胆片中黄芩主要有清热燥湿、泻火解毒<sup>[2]</sup>的功效,对利胆片的功效贡献比较大,所以增加黄芩苷含量的控制标准,以保证其原药材的质量和投料的准确是非常有必要的。有了统一的标准,生产厂家才会从源头抓起,严格控制原料药材的质量及其投料量,最终保证成品的质量和效果稳定,以达到服用同样的药品、同样的剂量,能起到同样的预期治疗效果的目的。

## 参考文献

- [1] 卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准:中药成方制剂:第一册[S].1989:88.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:283.
- [3] 匡菊香,刘远文,张倩茹,等.舌莲胃康胶囊的质量标准研究[J].中国药房,2012,23(3):248.
- [4] 金美花,刘汇.高效液相色谱法测定小儿治哮喘片中黄芩苷含量[J].中国药业,2011,20(23):28.
- [5] 龙月红,邢朝斌,劳凤云,等.高效液相色谱测定不同生境黄芩中的黄芩苷[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):97.

(收稿日期:2012-04-26 修回日期:2012-12-22)