

复方金苓片的质量标准研究

司席席^{1*}, 孙洪胜^{2#}(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250035; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0415-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.45

摘要 目的: 建立复方金苓片的质量标准。方法: 采用薄层色谱(TLC)法对制剂中黄柏、金银花进行定性鉴别。采用高效液相色谱法测定制剂中黄芩苷的含量; 色谱柱为 Zorbax Eclipse XDB-C₁₈, 流动相为甲醇-0.2% 磷酸(40:60, V/V), 流速为 1.0 ml/min, 检测波长为 280 nm, 柱温为 35 ℃, 进样量为 10 μl。结果: 黄柏、金银花的 TLC 图斑点清晰, 分离度好。黄芩苷检测进样量线性范围为 0.533~4.264 μg($r=0.999\ 9$); 精密性、稳定性、重复性试验的 RSD<2%; 加样回收率为 96.95%~99.70%(RSD=1.18%, $n=6$)。结论: 所建标准可用于复方金苓片的质量控制。

关键词 复方金苓片; 黄芩苷; 薄层色谱法; 高效液相色谱法; 质量标准

Study on the Quality Standard of Fufang Jinqin Tablet

SI Xixi¹, SUN Hongsheng²(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250035, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the quality standard of Fufang jinqin tablet. METHODS: TLC was conducted for the qualitative identification of *Cortex phellodendri* and *Lonicera japonica* in the preparation. And HPLC was conducted for the content determination of baicalin; the column was Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ with mobile phase of methanol-0.2% phosphoric acid water (40:60, V/V) at a flow rate of 1.0 ml/min, the detection wavelength was 280 nm, column temperature was 35 ℃, and the injection volume of 10 μl. RESULTS: *C. phellodendri* and *L. japonica* of TLC showed clear spots and good separation. The linear range of baicalin was 0.533-4.264 μg($r=0.999\ 9$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 2%; recovery was 96.95%-99.70% (RSD=1.18%, $n=6$). CONCLUSIONS: The standard can be used for the quality control of Fufang jinqin tablet.

KEYWORDS Fufang jinqin tablet; Baicalin; TLC; HPLC; Quality standard

复方金苓片是山东中医药大学附属医院自制制剂(批准文号:鲁药制字 ZBZ0493), 由黄芩、金银花、知母、黄柏、当归等多味中药组成, 具有清热解毒、疏散风热、滋阴降火的功效, 临床多用于上呼吸道感染、咽干、肺热咳嗽等症的治疗。黄芩为方中君药, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血的功效, 其主要有效成分为黄芩苷。为了有效控制该制剂的质量, 笔者通过查阅相关文献^[1-3]建立制剂中黄柏、金银花的薄层鉴别(TLC)方法, 并采用高效液相色谱(HPLC)法测定其中黄芩苷的含量。

1 材料

1.1 仪器

1260 型 HPLC 仪, 包括二极管阵列检测器(美国 Agilent 公司); SK5200H 型超声波清洗仪(上海科导超声仪器有限公司); CP2250 型电子分析天平[奥豪斯仪器(上海)有限公司]。

1.2 药品与试剂

黄芩苷对照品(批号: 110715-201016)、绿原酸对照品(批号: 110753-201314)、盐酸小檗碱对照品(批号: 110713-201212)均购自中国食品药品检定研究院, 纯度均>98%; 复方金苓片(山东省中医药大学附属医院制剂实验室自制, 批号: 20140904、20140910、20140916, 规格: 2 g/粒); 硅胶 G 薄层板(青岛海洋化工厂); 甲醇、磷酸为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为重蒸水。

* 硕士研究生。研究方向: 中药制剂新剂型新技术。E-mail: 810700090@qq.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 中药制剂新剂型新技术。电话: 0531-82929059。E-mail: shs7777@163.com

2 方法与结果

2.1 定性鉴别

2.1.1 金银花^[4-5] 取样品内容物 2 g, 研细, 加甲醇 20 ml, 超声(功率: 250 W, 频率: 40 kHz, 下同)处理 15 min, 滤过, 滤液浓缩至 5 ml, 作为供试品溶液。取绿原酸对照品适量, 加甲醇溶解制成每 1 ml 含 1 mg 绿原酸的对照品溶液。按复方金苓片处方和制备工艺制备缺金银花的阴性样品, 并按供试品溶液制备方法制成阴性对照溶液。按 TLC 法[2015 年版《中国药典》(一部)附录 VIB]^[1]试验, 吸取上述 3 种溶液各 5 μl, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以乙酸乙酯-甲酸-水(10:0.5:0.5, V/V/V)为展开剂, 置于氨蒸气饱和的展开缸内, 展开, 取出, 晾干, 置紫外光灯(365 nm)下检视。结果显示, 供试品色谱中, 在与对照品色谱相应位置上显相同颜色的斑点, 且阴性对照无干扰, 详见图 1。

2.1.2 黄柏^[6] 取样品内容物 2 g, 研细, 加甲醇 5 ml, 加热回流 15 min, 滤过, 滤液补充甲醇至 5 ml, 作为供试品溶液。取盐酸小檗碱对照品适量, 加甲醇溶解制成每 1 ml 含 0.5 mg 的溶液, 作为对照品溶液。按复方金苓片处方和制备工艺制备缺黄柏的阴性样品, 并按供试品溶液制备方法制成阴性对照溶液。按 TLC 法[2015 年版《中国药典》(一部)附录 VIB]^[1]试验, 吸取上述 3 种溶液各 5 μl, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以三氯甲烷-甲醇-水(30:15:4, V/V/V)为展开剂, 置于氨蒸气饱和的展开缸内, 展开, 取出, 晾干, 置紫外光灯(365 nm)下检视。结果显示, 供试品色谱中, 在与对照品色谱相应位置上显相同颜色的斑点, 且阴性对照无干扰, 详见图 2。

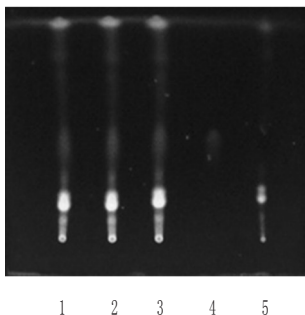


图1 金银花的薄层色谱图
1~3.供试品;4.阴性对照;5.对照品

Fig 1 TLC chromatograms of *Lonicera japonica*

1-3.test samples;4.negative control;5.substance reference

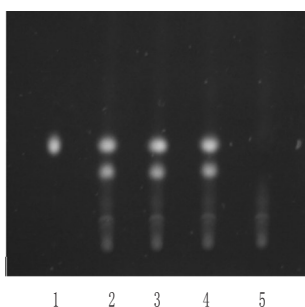


图2 黄柏的薄层色谱图
1.对照品;2~4.供试品;5.阴性对照

Fig 2 TLC chromatograms of *Cortex phellodendri*

1.substance reference;2-4.test samples; 5.negative control

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱:Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.2%磷酸(40:60, V/V);流速:1.0 ml/min;检测波长:280 nm;柱温:35 ℃;进样量 10 μl。在上述色谱条件下,理论板数以黄芩苷峰计不少于 2 500,分离度>1.5,各成分基线分离良好。色谱见图3。

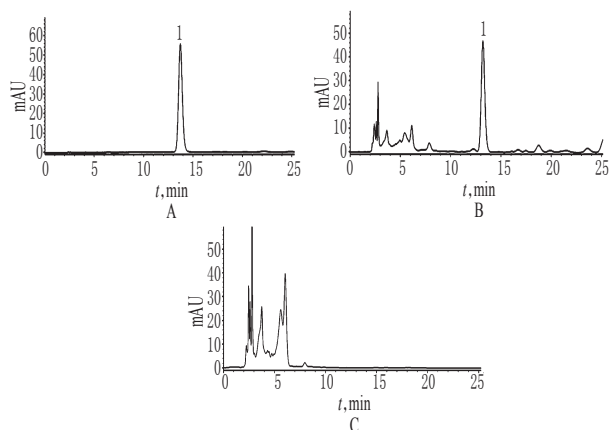


图3 高效液相色谱图

A.对照品;B.供试品;C.阴性对照;1.黄芩苷

Fig 3 HPLC chromatograms

A.reference substance; B. test sample; C. negative control; 1.baicalin

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取于 60 ℃减压干燥 4 h 的黄芩苷对照品适量,用甲醇溶解,制成每 1 ml 含 0.533 mg 黄芩苷的对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取装量差异项下的样品内容物,研细,取约 1 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50 ml,密塞,称定质量,超声处理 30 min,再称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.2.4 阴性对照溶液的制备 按复方金荞片处方和制备工艺制备缺黄芩的阴性样品,并按“2.2.3”项下方法制成阴性对照溶液。

2.2.5 线性关系考察 精密吸取“2.2.2”项下对照品溶液 1、2、4、6、8 ml,分别置于 10 ml 量瓶中,加甲醇定容,制成系列对照品溶液。精密吸取上述系列对照品溶液各 10 μl,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以黄芩苷进样量(x, μg)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $y=3\ 253.57x-0.030\ 5$ ($r=0.999\ 9$)。结果表明,黄芩苷检测进样量线性范围为 0.533~4.264 μg。

2.2.6 精密度试验 取“2.2.2”项下对照品溶液适量,按“2.2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。结果,黄芩苷峰面积的 RSD=0.32% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.2.7 稳定性试验 取“2.2.3”项下供试品溶液(批号:20140910)适量,分别于放置 0、2、4、6、8 h 时进样测定,记录峰面积。结果,黄芩苷峰面积的 RSD=1.43% ($n=5$),表明供试品溶液在 8 h 内基本稳定。

2.2.8 重复性试验 精密称取同一批样品(批号:20140910)适量,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,共 6 份,再按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,黄芩苷峰面积的 RSD=1.25% ($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.2.9 加样回收率试验 取已知含量样品(批号:20140910)适量,共 6 份,分别加入一定质量的黄芩苷对照品,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,计算黄芩苷含量并计算加样回收率,结果见表 1。

表 1 加样回收率试验结果($n=6$)

| 取样量/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/% |
|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|-------|
| 0.517 2 | 1.096 5 | 3.281 2 | 4.366 7 | 99.66 | 98.47 | 1.18 |
| 0.510 8 | 1.082 9 | 3.280 8 | 4.323 7 | 98.78 | | |
| 0.503 2 | 1.066 8 | 3.281 4 | 4.258 2 | 97.26 | | |
| 0.513 3 | 1.088 2 | 3.281 9 | 4.360 1 | 99.70 | | |
| 0.498 9 | 1.057 7 | 3.280 5 | 4.238 2 | 96.95 | | |
| 0.511 7 | 1.084 8 | 3.282 3 | 4.317 1 | 98.48 | | |

2.2.10 样品含量测定 取 3 批样品各适量,分别按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.2.1”项下色谱条件进样测定并计算黄芩苷含量,结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果($n=3$)

| 批号 | 黄芩苷含量/mg/g | 平均含量/mg/g |
|----------|------------|-----------|
| 20140904 | 2.108 9 | 2.089 4 |
| 20140910 | 2.115 9 | |
| 20140916 | 2.043 5 | |

3 讨论

在 TLC 图谱中,笔者曾参照 2015 年版《中国药典》方法对金银花进行鉴别,但其斑点拖尾较严重;更换了展开剂的比例[乙酸乙酯-甲酸-水(10:0.5:0.5, V/V/V)]后,发现分离效果较好,斑点清晰,阴性对照无干扰。

笔者参照有关文献中黄芩苷的检测波长(260、330 nm)^[7-8],发现辅料对其测定有干扰,分离效果不佳,故在对辅料和片剂

建立数学模型综合评价倍他米松片的质量

朱静毅*, 徐力, 李奇, 闻珺毓[#](扬州市药品检验所, 江苏扬州 225009)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0417-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.46

摘要 目的:考察不同企业生产的倍他米松片的质量差异,为最终建立药品相对质量优劣评价体系提供参考。方法:根据理想点法的原理和步骤,建立数学模型,将倍他米松片的3个检验指标(含量、含量均匀度和溶出度)参数以理论最佳点作理想值,以药品合格标准作下限值,转化成各指标的评价指数;各检验指标的评价指数经过理想点法计算,得到综合评价结果。结果:3家企业生产的倍他米松片样品的综合评价结果经方差分析, $P=0.54>0.05$,即差异无统计学意义,说明各企业药品的整体质量良好。结论:利用数学模型评价不同企业生产的同品种药品的质量差异具有一定的可行性和可操作性。

关键词 数学模型;理想点法;倍他米松片;药品质量;质量评价

Quality Evaluate of Betamethasone Tablet by Establishing a Mathematical Model

ZHU Jingyi, XU Li, LI Qi, WEN Liyu (Yangzhou Institution for Drug Control, Jiangsu Yangzhou 225009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the quality differences of Betamethasone tablet from different enterprises, and provide reference for the eventual establishment of the drug relative quality evaluation system. METHODS: According to the principle and steps of the ideal point method, a mathematical model was established. And the perfect point of the 3 inspection parameters (content, content uniformity and dissolution) of Betamethasone tablet was regarded as the upper limit theoretically, and the permissible point as the prescribed minimum in the model. After homogenizing the initial data or ones to be quantifiable were translated into evaluation parameters; and the evaluation parameters were calculated by ideal point method to receive comprehensive evaluation results. RESULTS: According to variance analysis, there was no significant difference in the comprehensive evaluation results of Betamethasone tablet from different enterprises ($P=0.54>0.05$), indicating that the overall quality of Betamehasone tablet was good. CONCLUSIONS: The mathematical model of quality evaluation with different drug has certain feasibility and operability.

KEYWORDS Mathematical model; Ideal point method; Betamehasone tablet; Quality of drug; Quality evaluation

药品质量直接影响其疗效,并与毒副作用密切相关,因而为保证药品安全、有效,必须严格控制其质量^[1-2]。但药品质量的优劣受多种因素的影响,同种药品因不同厂家的生产工艺不同其质量往往存在着较大的差异,即使是同一厂家不同批

号的药品质量也不可能完全一样,而由于国家标准是药品的最低标准,对符合标准的药品往往很难进一步进行科学合理的区分。本研究根据理想点法的原理和步骤,以倍他米松片为例,建立数学模型,对相关的定量检验结果进行组合分析,

进行紫外全波长扫描后将检测波长定为 280 nm。另外,流动相参照 2015 年版《中国药典》定为甲醇-0.2% 磷酸(47:53, V/V)时,出峰时间较早,分离效果不好。经反复试验后,发现流动相调整为甲醇-0.2% 磷酸(40:60, V/V)时,黄芩苷分离效果好,色谱峰峰形好,阴性对照无干扰。

综上所述,本研究所建标准可用于复方金苓片的质量控制。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:301、附录 34.
- [2] 张锋忠, 骆天功. HPLC 法测定九味羌活丸中 5-羟甲基糠

* 主管药师, 硕士。研究方向:药物分析; E-mail: ting_1981@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物分析、药物化学。E-mail: jszyzys@163.com

醛的含量[J]. 中国药房, 2014, 25(44):4 206.

- [3] 郎永英, 谈瑄忠, 陆兔林, 等. 复方芪归益气颗粒质量标准研究[J]. 中药材, 2014, 37(4):684.
- [4] 付庆霞, 王建成, 任继东. 银菊散结口服液质量标准研究[J]. 中成药, 2014, 36(5):986.
- [5] 林茵, 伍俊妍, 张亮, 等. 复方烫伤软膏质量标准研究[J]. 中药材, 2014, 37(7):1 292.
- [6] 常昕楠, 徐德生, 刘力. 桑苓合剂质量标准研究[J]. 中国药业, 2014, 23(12):67.
- [7] 田成旺, 郭建华, 张科, 等. 射黄含片的质量标准研究[J]. 中成药, 2013, 35(2):302.
- [8] 孟姝, 杨友田, 林玉连, 等. 利胆片中黄芩苷的含量测定及其质量评价[J]. 中国药房, 2013, 24(8):736.

(收稿日期:2015-02-22 修回日期:2015-08-17)

(编辑:张静)