

# 马齿苋口服液的制剂学研究

天津医科大学药学院(300203) 周晶\* 田桂杰 符敬伟 乔卫 朱友兰

**摘要** 马齿苋口服液是以马齿苋为主制成的口服液体制剂。药理实验表明,具有显著抑制血小板聚集、降血脂等功效。今探讨制剂的制备工艺,制定了可行的质量控制方法,考察了制剂的稳定性。

**关键词** 马齿苋口服液 制备工艺 质量标准 稳定性

以马齿苋 *Portulaca oleracea* L. 为主经提取、精制而成的口服液体制剂,经药理实验表明:具有显著的抑制血栓形成、降血脂等功效。马齿苋作为食、药两用的中药,具清热、解毒、散血、消肿等作用<sup>[1]</sup>,其片剂用于抗菌、消炎、治菌痢<sup>[2]</sup>。近年来,国外报道马齿苋中含有对心血管疾病有防治作用的n-3脂肪酸,而且已广泛用于治疗心血管疾病<sup>[3,4]</sup>。目前,国内以马齿苋制剂用于防治心血管疾病尚未见报道。将其制成服用方便,具一定规格标准,质量稳定的制剂,今对制备工艺、质控方法及稳定性进行了系统研究。

## 1 制备工艺的探讨

马齿苋口服液的研制,基本按照口服液的常规制法,只对提取时间、次数、浓缩液密度(g/ml)、醇沉浓度、水沉倍数、过滤方式、添加剂等因素进行了 $L_4(4 \times 2^4)$ 正交试验(正交表略),按上述因素条件制成的样品,进行灭菌后次日及存放1个月的外观性状、相对密度、有效成分含量进行考察,确定了制剂的最佳制备条件:即水提取2次(2h、1h),提取液浓缩至相对密度1.30g/ml,再加乙醇使之含醇量72%,回收醇后进行超滤等措施,使本品即保证有效成分的含量及药理实验结果,同时口服液外观性状好,并且较稳定。按此条件制备的3批中试产品,进行长期稳定性考察,符合规格。

## 2 质量控制方法的研究

### 2.1 鉴别

2.1.1 酚类:取本品2ml,加3%碳酸钠1ml,以少量活性炭脱色、过滤,滤液加新配制的重氮对硝基苯胺试剂2滴,呈红色。

2.1.2 生物碱类:取本品2ml,加水至10ml,以25%氨水调至中性,水浴蒸干,加5ml 2.5%硫酸溶解残渣,过滤,滤液分别滴加碘化铋钾、碘化汞钾、硅钨酸试剂均呈阳性。

2.1.3 脂溶性有机酸的薄层层析鉴定:吸附剂为硅胶GF<sub>254</sub>(10×10cm烟台化工厂制),展开剂为氯仿-乙醇(1:1)。样品液:(1)口服液稀释1倍,(2)马齿苋药材乙醇提取液经硅胶吸附后氯仿提液,(3)口服液经硅胶吸附后氯仿提取液;对照品:(4)桂皮酸对照品(0.1mg/ml);(5)桂皮酸液经硅胶吸附后氯仿提取液。显色方法:F<sub>254</sub>紫外灯下观察。结果见图A。

2.1.4 水溶性有机酸的纸层析鉴别:新华滤纸15×7cm,展开剂为正丁醇-甲酸-水(10:3:10)饱和24h(上层)。对照品:(1)枸橼酸(1mg/ml),(3)苹果酸(1mg/ml);样品:(2)口服液稀释1倍,显色剂:溴甲酚绿试剂,结果见图B。

### 2.2 检查

2.2.1 pH值:本品制备过程中未调pH值,经25型酸度计测试10批样品pH值为4.72~4.96

\*Address: Zhou Jing, Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Tianjin

(见表1), 故确定本制剂pH4.4~5.4 (±10%)。

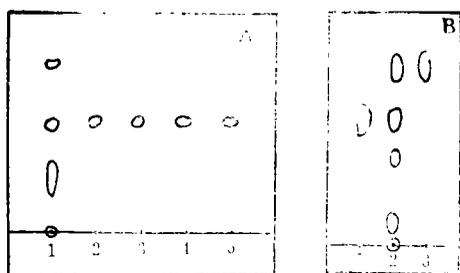


图 层析图

A-脂溶性有机酸TLC B-水溶性有机酸PC

表 1 10种样品测试结果

批号	pH值	相对密度 (g/ml)	含 量 (mg/ml)
930801	4.96	1.0387	12.44
930810	4.77	1.0472	12.24
930816	4.72	1.0412	12.58
930820	4.74	1.0544	12.54
930901	4.72	1.0496	13.04
930910	4.80	1.0509	12.58
930921	4.85	1.0494	12.55
930927	4.95	1.0575	12.62
931011	4.94	1.0584	12.99
931209	4.92	1.0546	12.46
$\bar{x}$	4.84	1.0502	12.63
CV(%)	2.05	0.62	2.01

### 2.2.2 相对密度: 按中国药典(90版)比

重瓶法测定10批样品, 数据统计处理结果:  $\bar{x} \pm SD = 1.052 \pm 6.57 \times 10^{-3}$  CV = 0.62% (见表1), 故口服液相对密度仅定下限为1.0400 (g/ml) 以上。

2.2.3 钾盐限量: 马齿苋药材中含有大量的钾<sup>[5]</sup>, 而本品用于治疗心血管疾病, 疗程较长, 为保证其用药的安全, 以四苯硼钠比浊法确定本品含钾盐以钾计相当于10~20mg/ml。

2.2.4 重金属及砷盐: 重金属: 按90版药典附录第二法共测6批(取样1ml), 其结果, 重金属限度均不超过 $20 \times 10^{-6}$ 。

砷盐: 取本品1ml, 加氢氧化钙1g混匀, 小火加热至炭化, 于600℃至完全炭化, 加盐酸5ml、水23ml, 依法检查6批, 结果均不超过 $2 \times 10^{-6}$ 。

2.2.5 卫生学检查: 按药品卫生检验法对3批成品(未加抑菌剂)作一年半卫生学连续考察, 均符合规定, 见表2。

2.3 含量测定: 精密量取本品20ml置烧杯中, 精密加水50ml, 在不断搅拌下, 以NaOH液(0.1mol/L)滴定至溶液pH8.2为终点(pH计指示终点), 根据消耗氢氧化钠的毫升数, 以桂皮酸计求出有机酸总量, 每毫升氢氧化钠(0.1mol/L)相当于14.28mg桂皮酸。以此法测定10批样品有机酸总量经数据统计  $\bar{x} \pm SD = 12.63 \pm 0.2539$ , CV = 2.01%, 见表1, 考虑原料来源及制备等诸多因素影响, 因此, 有机酸总量定为每毫升口服液以桂皮酸计应为10~15mg (±2.0%)。

## 3 稳定性考察

按本品最佳制备工艺条件制成3批产品, 以贮存条件下, 对室温(12~32℃)存放0、1、2、3、6、12、18个月的稳定性考察, 根据《新药审批办法及及有关法规汇编》(1992-09施行)中《有关中药部分的修订和补充》附件8对新药稳定性的要求, 考察了样品的性状、pH值、相对密度、有效成分含量测定、卫生学检查等项, 结果见表2。

## 4 讨论与小结

4.1 在鉴别中, 除了上述生物碱、有机酸、酚类的鉴别外, 同时还鉴别了氨基酸、肽类以及黄酮、蒽醌, 均呈阳性, 考虑到将来生产的可行性, 故只确定酚类、生物碱、脂溶性有机酸鉴别项, 检查项也只限于制剂的pH值、相对密度、钾盐限量测定, 足以反映本制剂的内在水平。

表 2 3批样品稳定性考察项目及结果

批号	检查时间 (月)	性状	鉴别	澄明度	相对密度	pH值	有机酸 含量 (mg/ml)	卫生学 检 查
920901	0	棕红	+	澄清	1.0575	4.95	12.63	合格
	1	"	+	"	1.0577	4.94	12.69	"
	2	"	+	"	1.0572	4.89	12.84	"
	3	"	+	"	1.0559	4.85	12.97	"
	6	"	+	"	1.0570	4.87	12.96	"
	12	"	+	"	1.0567	4.80	13.06	"
	18	"	+	"	1.0574	4.78	13.22	"
920904	0	棕红	+	澄清	1.0584	4.94	12.99	合格
	1	"	+	"	1.0679	4.90	12.97	"
	2	"	+	"	1.0580	4.91	13.05	"
	3	"	+	"	1.0578	4.84	13.14	"
	6	"	+	"	1.0575	4.85	13.19	"
	12	"	+	"	1.0580	4.79	13.33	"
	18	"	+	"	1.0571	4.79	13.64	"
920908	0	红棕	+	澄清	1.0646	4.92	12.46	合格
	1	"	+	"	1.0540	4.92	12.64	"
	2	"	+	"	1.0538	4.89	12.85	"
	3	"	+	"	1.0542	4.86	13.01	"
	6	"	+	"	1.0537	4.80	12.98	"
	12	"	+	"	1.0528	4.78	13.02	"
	18	"	+	"	1.0541	4.73	13.25	"

4.2 马齿苋药材及制剂均含有多种有机酸,如苹果酸、苯丙酸类等,含量测定中检测单一成分则增加了分离的步骤,因此,采用中和法测其有机酸总量<sup>[6]</sup>,方法简单易行,便于生产中控制产品质量。有关制剂中 $\alpha$ -亚麻酸的测定待另行发表。

4.3 长期稳定性实验表明,本制剂在贮存期间色泽、气味、澄明度、相对密度等均无明显变化,仅pH值稍微下降,但仍在标准规定范围内,所以按《新药审批办法及有关法规》(1992-09)对新药稳定性研究的技术要求,本品于室温下可保存2年。

#### 参 考 文 献

- 1 江苏新医学院编.中药大辞典.上册.上海:上海人民出版社,1977.289
- 2 卫生部药典委员会.部颁标准.中药成方制剂.五册.北京,1992.32
- 3 Simopoulos A T, et al. New Eng J Med 1986, 315(13): 833
- 4 Feng P C, et al. Nature, 1961, 191, 1108
- 5 王化远,等.华西药学杂志,1989,4(2): 88
- 6 王叔淳,编.食品卫生检验技术.北京:化学工业出版社,1988.174

(1994-12-13收稿)

更正:本刊1995年第2期第62页“山茱萸化学成分的研究”一文的作者应增加“谢忱”排名第四。

# ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

## Analysis of Oleanolic Acid with Laser Raman Spectroscopy

Wu Lianzhong, Ke Chuizhong, et al

Raman bands of oleanolic acid were measured with laser Raman spectroscopy, and compared with that obtained from IR spectroscopy. It was found that the corresponding characteristic bands of oleanolic acid can be identified in both spectroscopy.

( Original article on page 227 )

## Studies on the Alkaloids of Longtouwutou (*Aconitum longtounens*)

Chen Jianwen, Luo Shide

Four diterpenoid alkaloids were isolated from *Aconitum longtounens* T. L. Ming grown in Lijiang of Yunnan Province, for the first time. They were identified as foresaconitine, chasmaconitine, desolone and delcosine by physical constants and spectral data.

( Original article on page 228 )

## Studies on the Chemical Components of Common Leafy Flower

( *Phyllanthus urinaria* )

Li Ruisheng, Wang Sanyong, Zhang Weihua

10 crystalline compounds have been isolated from *Phyllanthus urinaria* Linn., collected from Guangzhou. They were identified as triacontanol ( II ), stigmaterol ( III ), lupo-20 ( 29 )-ene-3 $\beta$ -ol ( IV ), dotriacontanoic acid ( V ), succinic acid ( VI ) and  $\beta$ -stigmaterol-3-O- $\beta$ -D-glucoside ( VII ). Their structures were elucidated on the basis of spectral data of IR MS,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ NMR and other chemical methods. The other four are pending further identification.

( Original article on page 231 )

## Studies on the Preparation of Machixian Oral Liquid

Zhou Jing, Tian Guijie, Fu Jingwei, et al

Machixian Oral liquid was made from *Portulaca oleracea* L. Pharmacologic studies proved that it can obviously inhibit blood platelet aggregation and showed hypolipemia activity. A comprehensive investigation of the preparation was studied and a practical quality control was devised to ensure its therapeutic effect.

( Original article on page 239 )

## Determination of Tween-80 CMC in Chinese Herbal Medicine Injections by Ultraviolet Spectrophotometry

Chen Zhenjiang, Jiang Yue, Ye Wenzhen

Ultraviolet spectrophotometry was used to determine Tween-80 critical micelle concentration (CMC) in different Chinese herbal medicine injections. Studies on the concentration of iodine solution and wavelength suitable for the determination were carried out. This method is quick and accurate and can be used for the quality control of such preparation.

( Original article on page 242 )