

复方桔梗止咳滴丸的制备和质量标准研究

天津市第六中药厂(300401) 石林平*

天津市儿童医院 姚立娟

摘要 采用大孔吸附树脂提取桔梗、远志、款冬花、甘草等的有效成分,制成滴丸,以薄层层析法对桔梗、远志进行鉴别,并采用 HPLC 法对甘草酸进行含量测定,结果表明该制剂工艺稳定,质量可靠。

关键词 大孔吸附树脂 薄层层析 甘草酸 HPLC 法

复方桔梗片收载于卫生部药品标准中药成方制剂第四册,原方由桔梗、远志、款冬花、甘草等组成,具有良好的止咳祛痰功效。但由于片剂的崩解时间长,起效慢,生物利用度低,本文依新药研制办法将其改制为滴丸制剂,并经相应的提取试验及质量标准研究,表明新剂型提取工艺稳定,质量可靠,具有剂量小、起效快、服用方便等特点。

1 仪器与试药

日本岛津公司 LC-9A 高效液相色谱仪,SPD-6AV 紫外检测器,CR-4A 数据处理机,岛津 DGU-4A 脱气机,超声波清洗机,P-C₁₈ 预处理小柱;河北津杨滤材厂,大孔吸附树脂;南开大学化工厂,甘草酸单胺盐;购自中国药品生物制品检定所,纯度为 98.86%;甲醇、乙腈均为色谱纯,水为重蒸馏水,冰乙酸为分析纯;桔梗、远志、款冬花、甘草均购自天津市药材公司,经鉴定符合中国药典 1995 年版一部各项下有关规定。

2 制备工艺

取桔梗、远志、款冬花、甘草等 4 味,加入 5 倍量水,煎煮 2.5 h,滤过;药渣同法分别加入 4 倍、3 倍量水,煎煮 2 h,1 h,合并 3 次水提液,浓缩至相对体积质量 1.15,放冷后加入 3 倍量 95%乙醇,充分搅拌后,静置 24 h,滤过,滤液浓缩至相对体积质量 1.10,加入 3 倍量水于浓缩膏中,搅拌溶解完全后,通过预

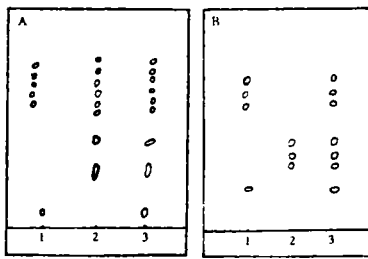
先处理过的大孔吸附树脂柱,并以水洗脱至流出液无色后,以 80%乙醇洗脱,收集洗脱液至无色后,浓缩得膏。将所得膏加入适量熔融的 PEG-6000 中,分散均后,滴入 10℃~15℃的液体石蜡中,取出滴丸,擦干石蜡即得。

3 鉴别

3.1 桔梗的鉴别:取本品 1 g,研成粉末,加乙醚 30 mL,加热回流 90 min,分取乙醚液,浓缩至 2 mL,作为供试品溶液;另取桔梗对照药材 1 g,同法制成对照药材溶液,照薄层色谱法(中华人民共和国药典 1995 年版附录 35 页)试验。吸取上述两种溶液 5~10 μL,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以己烷-乙酸乙酯(4:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷 10%的硫酸溶液,120℃烘 5 min,日光(或 365 nm 紫外灯)下检视,供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上显相同的黄绿色荧光斑点。如图 1-A。

3.2 远志的鉴别:取本品 1 g,研成粉末后,加入 5 mL 甲醇溶解,作为供试品溶液;另取远志对照药材 1 g,同法制成对照药材溶液,照薄层色谱法(中华人民共和国药典 1995 年版附录 35 页)试验,吸取上述 2 种溶液 5~10 μL,分别点于同一硅胶 G 板上,以正丁醇-醋酸-水(5:1:4)为展开剂,展开,取出,晾干,喷 1% 香草醛硫酸溶液,110℃烘 5 min,日

* Address: Shi Liping, Tianjin No. 6 Factory of Chinese Materia Medica, Tianjin



A-桔梗 B-远志
1-空白 2-药材 3-样品
图1 样品薄层图

光下检视,供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上显相同的3个紫色斑点。如图1-B。

4 含量测定

4.1 色谱条件:色谱柱: C_{18} 柱(7.8 mm × 150 mm, 5 μ);流动相:乙腈(1→15)-冰乙酸液(30 : 70);检测波长:248 nm;流量:1.5 mL/min;衰减:2;纸速:2 mm/min;AUFs 0.08。

4.2 对照品溶液的制备:精密称取甘草酸单铵盐对照品适量加入甲醇溶解,制成 0.147 mg/mL 的溶液,作为对照品溶液。

空白对照溶液的制备:精密称取缺甘草

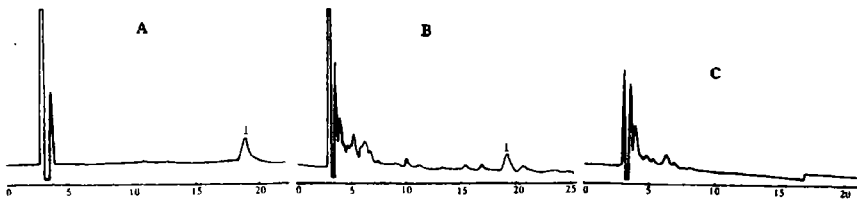
的样品 450 mg,按供试品溶液制备方法制备,作为空白对照溶液。

4.3 供试品溶液的制备:取样品约 450 mg,精密称定,置 10 mL 量瓶中,50%甲醇超声波振荡溶解,冷却,定容至刻度。取此液 5 mL,用 1%冰乙酸冲洗,上述样品上预处理小柱,先用 15 mL~20 mL 甲醇(1→15)-冰乙酸液(30 : 70)洗去干扰物,然后用 5 mL 甲醇洗掉被测定甘草酸于 5 mL 量瓶中,得供试品溶液。

4.4 标准曲线:精密称取 17.2 mg 甘草酸单铵盐对照品于 100 mL 量瓶中,甲醇溶解定容,分别取 1,2,4,6,8,10 mL 于 10 mL 量瓶中,甲醇定容,分别进样 5 μ L,得回归方程为 $Y = -1642.38 + 902438.68X$, $r = 0.999$ (X 为浓度, Y 为峰面积),甘草酸在 0.0172~0.172 mg/mL 具有良好的线性关系。

4.5 精密度实验:精密吸取同一浓度对照品溶液,重复进样 5 次, $RSD = 0.31\%$ 。

4.6 空白实验及样品、对照品谱图:取不同甘草酸样品约 450 mg,按样品处理项下处理进样,得图 2。



A-甘草酸单铵盐 B-样品 C-阴性对照
图2 样品 HPLC 图

4.7 重现性实验:取同一批号样品 6 份,按样品测试条件测定,甘草酸含量的 RSD 0.36%。

4.8 回收率实验:1)预处理柱回收率:取对照品 17.2 mg,于 100 mL 量瓶中,超声波溶解,以甲醇定容至刻度,分别取 2,4,6,8,10 mL 于 10 mL 量瓶中,取 5 mL 用 1%冰乙酸稀释 5 倍,同样品处理项下方法处理,得待测液,分别进样 3 次 5 μ L,得峰面积,此峰面积与未经上柱液的峰面积相比即得柱回收率

99.7%, $RSD = 0.28\%$ ($n = 5$)。

2)样品回收率:取样品约 400 mg,精密称定 10 份,每份加入一定浓度对照品(浓度为 0.099 mg/mL),50% 甲醇液超声波振荡溶解,定容,取液 2 mL,稀释 5 倍,上预柱,得待测液;另取约 400 mg 样品,处理同样品处理项下,作为空白,测回收率,结果为 97.87%, $RSD = 1.7\%$ ($n = 10$)。

4.9 样品的测定及初步稳定性测定:3 批样品测定结果见表 1。

表 1 样品测定结果(含量 mg/g)

时间	批 号		
	980509	980518	980528
原 测	2.252	2.508	2.412
1998-06-29	2.244	2.523	2.431
1998-09-30	2.255	2.491	2.417
1999-02-14	2.238	2.496	2.422

5 讨论

5.1 试验中采用大孔吸附树脂对方中四味药材分别作了提取试验,并作了不同型号的大孔吸附树脂吸附率的对比试验,结果表明,AB-8型大孔吸附树脂对方中的皂苷类有效成分吸附效果最佳。

5.2 由于款冬花成分不明确,无特征性斑

点,故文中未对其作鉴别。

5.3 用大孔吸附树脂提取桔梗、远志、款冬花、甘草的有效成分,经制备成具有高效、速效特点滴丸制剂,获得满意效果,并制定出相应的定性鉴别及含量测定指标,可作为该制剂的质量标准。

参 考 文 献

- 1 日本药局方,第十二改正
- 2 杨胜华. 药物分析杂志,1993,13(2):136
- 3 廖工铁,等. 药物分析杂志,1992,12(4):237
- 4 李 俊,等. 中成药,1994,16(6):13
- 6 李国峰. 现代应用药学,1996,13(2):33

(1999-05-24 收稿)

不同树龄的银杏叶在不同生长季节中 银杏总黄酮和总内酯的含量变化

山东省医学科学院药物研究所(济南 250062)

仲 英* 唐文照 丁杏芭 左春旭

银杏叶为银杏科植物银杏 *Gonkgo biloba* L. 的干燥绿叶。银杏叶主要含黄酮和内酯类有效成分。前人研究^[1~10]结果表明,银杏叶有效成分的含量与不同生长季节的树龄紧密相关。为了弄清本地银杏叶有效成分含量与季节变化的关系,我们用高效液相色谱法做了不同树龄的银杏叶在不同月份的总黄酮和总内酯的含量测定,结果4月份总黄酮含量最高,9月份后总黄酮含量有所降低,11月份黄酮含量最低。总内酯含量以5月份为最高,8月份开始含量显著下降,11月份含量最低。此结果为适时采收银杏叶合理开发利用,提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器:美国 Waters Alliance 高效液相色谱仪;PDA99b 检测器;410 示差检测器;Millipore MILLIQ-2 超纯水制备仪;Resolve C₁₈(8 mm×100 mm)径向加压机色谱柱。

1.2 材料:槲皮素、山柰素、异鼠李素、银杏内酯 C 标准品由中国药品生物制品检定所提供;白果内酯、银杏内酯 A、B 由 Sigma 公司提供。

1.3 银杏样品:于1997年4~11月的15日采自济南山东医科大学校园内30余年生与10余年生银杏树上的银杏叶。

2 方法与结果

2.1 色谱条件:流动相(测定黄酮):甲醇-50%磷酸溶液(48:52);流速:1 mL/min;检测波长 368 nm;进样量 10 μL,外标法计算含量。

流动相(测定内酯):甲醇-水(25:75);流速:1 mL/min;示差检测;柱温 35℃;进样量 10 μL;外标法计算含量。

2.2 样品制备

2.2.1 银杏总黄酮样品制备:取银杏叶 1 g,精密称定,加 70%甲醇溶液 100 mL,称重。加热回流 3 h,放冷加 70%甲醇至原重量,过滤。精密量取续滤液 40 mL,加浓盐酸 8 mL,加热回流 30 min,迅速冷却,用甲醇定量转入 50 mL 容量瓶并稀释至刻度,用 0.4 μm 的滤膜过滤,作为黄酮供试品溶液。

2.2.2 银杏总内酯样品制备:取银杏叶 3 g,精密称定,加 70%甲醇溶液 300 mL,称重。加热回流 3 h,冷

* 仲 英 副研究员,1982年毕业于山东中医药大学药理学系,学士学位。多年来主要从事天然药物化学及分析方面的研究和新药研制工作。主要研究的药物有葛根、叶下珠、银杏叶、瓦松、槲柳、芦笋、山楂叶等,其中叶下珠、葛根、芦笋等方面的研究均获省部级科技进步奖。