

1. 331

3. 4 制剂工艺重现性的比较: 本实验所研究的片剂均系上海五洋制药厂生产, 经比较不同批号片剂指纹谱, 发现各批号片剂总色谱峰为 28 个, 3 个以上批号都出现的峰为 23 个, 其重叠率大于 82%, 有些小峰可能未能检出, 降低了其重叠率, 但已说明不同批次样品的重现性是很好的。

文中研究的口服液系不同厂家生产, 在工艺操作中总会有偏差, 9 个样品中, 以 7 个以上样品都出现的峰为共有峰计, 则它们之间的重叠率也大于 57. 5%。

#### 4 讨论

4. 1 本研究采用了 HPLC-PDA 技术对双黄连制剂进行梯度洗脱, 一次进样即能得到众多的色谱峰, 分离分析效率高, 且其相对保留值相当稳定, 所建立的数字化色谱指纹谱更具稳定性和可控性。

4. 2 本实验采用梯度洗脱技术和 PDA 检测器, 对

双黄连制剂提取物进行分离分析, 通过一次进样, 即能使 210~ 400 nm 波长范围内有吸收的所有组分都能被检测出来。通过 PDA 技术获得多组分的三维图谱 (分析时间  $t$  波长  $\lambda$  吸收值  $A$ ) 信息, 可找出每个峰的最大吸收波长, 使每个色谱峰都有较大的检测灵敏度。实验借助三维图, 截割得到不同吸收波长的  $A-t$  图, 通过比较各波长下的色谱图, 最后选择检测波长 280 nm, 在此波长下, 出峰数多, 可提供的信息多, 灵敏度高, 基线平直稳定。

#### 参考文献:

- [1] 华菊根, 胡立君, 李国枕. 注射用双黄连质量标准的研究 [J]. 中成药, 1996, 18(11): 13-15.
- [2] 郭淑敏, 胡丽君, 张丽敏, 等. 高效液相色谱法测定注射用双黄连中连翘苷的含量 [J]. 中国中医药科技, 1997, 4(2): 93-95.
- [3] 徐凯建, 陆义诚, 孙孝祥, 等. HPLC 法测定双黄连注射液中原酸、黄芩苷的含量 [J]. 中草药, 1991, 22(2): 53-55.
- [4] 洪筱坤, 王智华, 郭济贤, 等. 柴胡属 19 种植物挥发油的气相色谱-相对保留值的指纹分析 [J]. 药学学报, 1998, 23(11): 839-941.
- [5] 王新宏, 范广平, 安睿, 等. 地榆属几种植物的 HPLC-FPS 比较研究 [J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(增刊): 30-33.

## 加味脑乐静合剂稳定性的跟踪分析

赵绪元, 李煥德\*, 向大雄, 王秀良, 唐晓恋\*\*, 陈卫林\*\*

(中南大学湘雅二医院 药剂科, 湖南 长沙 410011)

**摘要:** 目的 对加味脑乐静合剂的稳定性进行研究, 探讨 pH 值的变化与微量沉淀形成的关系, 确保本品安全有效使用。方法 样品室温下存放, 对其 pH 沉淀形成及化学成分进行为期 2 年的跟踪检测。化学成分的定性用 TLC 和 HPLC 法, 葛根素含量测定采用 HPLC 法, 外标法定量 (mg/mL)。结果 获得了沉淀和液体部分各自的 TLC 和 HPLC 特征图谱。在薄层上可以清楚地检出甘草和葛根的斑点, 在 HPLC 谱中可以清楚地检出葛根素的特征峰; 随着贮存时间的延长, 沉淀的量稍有增加, 而 pH 值略有下降。结论 该液体制剂在贮存期间基本稳定, 所获实验数据可为本品的进一步研究提供参考。

**关键词:** 稳定性; 加味脑乐静合剂; HPLC; TLC

中图分类号: R286. 01; R286. 02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)02-0118-03

### Studies on stability of JIAWEI NAOLEJING ORAL LIQUOR\*

ZHAO Xu-yuan, LI Huan-de, XIANG Da-xiong, WANG Xiu-liang, TANG Xiao-luan, CHEN Wei-lin  
(Department of Pharmacy, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha Hunan 410011, China)

**Abstract Object** To study the stability of JIAWEI NAOLEJING ORAL LIQUOR and to find the relationship between pH and sedimentation in the ORAL LIQUOR, so as to ensure its safety and efficacy. **Methods** The chemical constituents of the ORAL LIQUOR which have been stored for 24 months at room temperature were qualitatively determined by TLC and HPLC, the puerarin was quantitatively determined by HPLC with external standard and expressed in mg/mL. **Results** Characteristic TLC and HPLC spectrum of the sediment and the liquid was obtained. Spots of *Radix glycyrrhizae* and *Radix Puerariae* were clearly distinguished on the plate. HPLC peaks of puerarin were clearly exhibited. The content of sediment in the ORAL LIQUOR increased slowly accompanying time prolonging, but the pH value

收稿日期: 2001-07-10

基金项目: 卫生部科技计划, 湖南省科委重点项目 (98ssy1002)

\* 通讯联系人, 教授, 国家新药评委, Tel: 0731-5550252 \*\* 湖南中医学院 96 级实习生

reduced slowly. Qualitative analysis proved that the sediment contained no active ingredients, such as puerarin and glycyrrhizin. Puerarin hadn't reduced during storage for 24 months at room temperature.

**Conclusion** This ORAL LIQUOR is stable during storage for 24 months. These data obtained from the experiment may be useful for further studies on the ORAL LIQUOR.

**Key words** stability; JIAWEI NAOLE JING ORAL LIQUOR; HPLC; TLC

\* JIAWEI NAOLEJING ORAL LIQUOR is a Chinese herbal preparation used in the treatment of neurosis and menopausal syndrome.

中药合剂(口服液)的质量稳定性是一个比较普遍的问题<sup>[1]</sup>,尤其是在外观、微量沉淀形成、含量变化等方面比较突出<sup>[2]</sup>。本文以加味脑乐静合剂为研究对象,试图探讨稳定性的一般规律。该制剂是以《金匱要略》中甘麦大枣汤为基础,配伍葛根等药材,用于神经衰弱、更年期综合征等。通过对本品上市后两年的跟踪观察,发现其疗效稳定可靠。对所跟踪的3个批号的制剂进行物理、化学、生物学等因素分析,结果显示本品在 pH 值、澄清度等方面具有中药口服液(合剂)的某些共性<sup>[1]</sup>;以葛根素为代表的主要活性成分的变化表明,该制剂在市售期内基本稳定。

1 仪器、材料与试剂

LC-6A 高效液相色谱仪(岛津),配 Supelcosil LC-8 柱,SPD-6AV 紫外检测器;江申色谱工作站;KQ-200 型超声波清洗仪;QC-20A 高速冷冻离心机;硅胶 G 薄层板(瑞士 Camage 机制)。

加味脑乐静合剂:批号 980401(湘雅二医院制剂室);批号 980701 990701(岳阳制药一厂天星分厂),规格均为每支 10 mL,同一厂家棕色易拉瓶装,自然条件阴凉贮存。

葛根药材对照物为同批同种(野葛)药材;生产用原料为同种(野葛)不同批药材,经含量限度控制。

葛根素对照品、甘草酸铵对照品、甘草对照药材(中国药品生物制品检定所);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 pH 值考察:中药合剂常出现的质量问题是酸败、异臭、产气等变质现象,因此对 pH 值监控具有重要意义,结果如图 1。

2.2 澄清度考察:3 个批号的样品在初期观察中均未见沉淀析出,随着贮存时间延长,逐渐出现少量沉淀。采用高速离心,分离沉淀、干燥等方法,计算液体中沉淀百分率(g/mL),积累数据如图 2。

2.3 主要成分的定性考察:对经不同贮存时期的制剂进行 TLC 分析,其中两种主要成分葛根、甘草的鉴别特征始终明显。

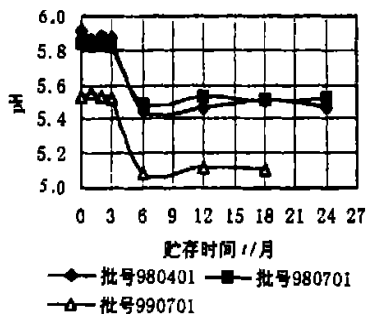


图 1 贮存期间 pH 值变化

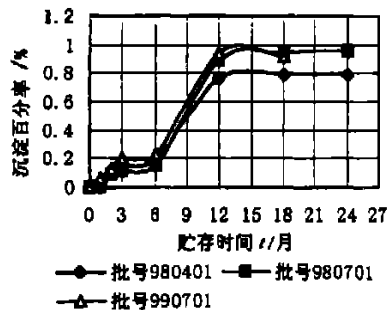
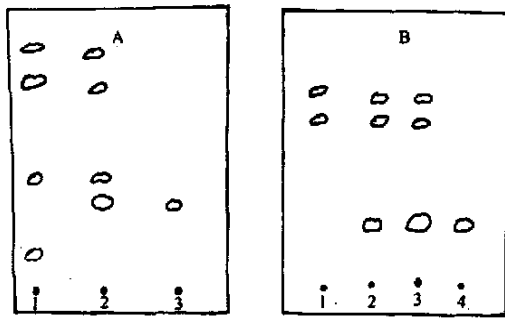


图 2 贮存期间沉淀形成

葛根的鉴别:取本品 10 mL,加 20 mL 正丁醇萃取 2 次,合并萃取液,水浴蒸干,以无水乙醇溶解,定容至 5 mL,为供试品溶液;制剂中沉淀经离心分离,用适量水溶散后同法操作,为沉淀供试品液。另取葛根素对照品,加乙醇制成每 1 毫升含 0.4 mg 的对照品溶液。吸取上述溶液各 1~2 μL,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以氯仿-甲醇-水(98:35:10)下层液为展开剂,展开后,置 254 nm 灯下检视。结果见图 3-A。

甘草的鉴别:取本品 20 mL,加乙醚 20 mL,萃取 2 次,弃去乙醚层。水相加 20 mL 正丁醇萃取 2 次,合并正丁醇液,挥干,残渣加乙醇 1 mL 溶解,作为供试品溶液;制剂中沉淀经离心分离,用适量水溶散后同样操作,为沉淀供试品溶液。另取甘草对照药材及甘草酸铵对照品,照文献<sup>[3]</sup>方法制成对照溶液。取上述 4 种溶液各 5 μL,点于同一硅胶 G 薄层板上,以醋酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水(15:1:1:2)为展开剂,展开,用 10% 硫酸-乙醇溶液喷雾显色(105



1-沉淀 2-制剂  
3-葛根素对照品  
A-葛根

1-沉淀 2-制剂  
3-甘草对 4-甘草酸铵  
B-甘草

图 3 贮存 24 个月后制剂及其中沉淀的 TLC 谱

°C, 5~ 8 min), 结果见图 3-B

2.4 贮存过程中葛根素的 HPLC 分析: 色谱条件<sup>[4]</sup>以甲醇-水 (1: 3) 为流动相, 流速 0.8 mL/min, 检测波长 250 nm, 灵敏度 0.02 AUFS

对照品溶液的制备: 精密称取葛根素对照品 25 mg, 于 50 mL 量瓶中, 用流动相溶解并定容至刻度

样品溶液的制备: 精密量取制剂 0.5 mL 于 50 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度

方法学考察: 以葛根素峰面积为纵坐标 Y, 葛根素浓度为横坐标 X, 绘制标准曲线, 得回归方程为  $Y = 236.085X + 16.010$ ,  $r = 0.9999$ ; 加样回收率为 100.3%,  $RSD$  为 2.1% ( $n = 6$ ); 精密度实验及重现性实验结果满意

缺葛根空白制剂无干扰; 样品在即时 (0 月) 与贮存了 24 个月后的色谱图基本一致, 见图 4, 5 制剂的沉淀经 HPLC 分析未出现典型的葛根素特征峰

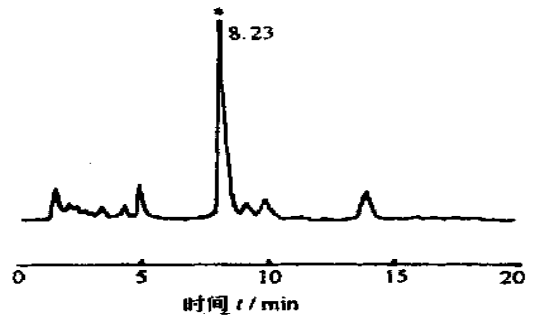
3 批样品中不同贮存期葛根素含量如表 1

表 1 3 批制剂中葛根素含量 (mg/mL,  $n = 3$ )

批号	0月	1月	2月	3月	6月	12月	18月	24月
980401	7.86	7.82	7.86	7.79	7.82	7.78	7.88	7.81
980701	8.32	8.25	8.26	8.37	8.18	8.24	8.43	8.40
990701	7.78	7.82	7.77	7.83	7.69	7.23	7.81	7.72

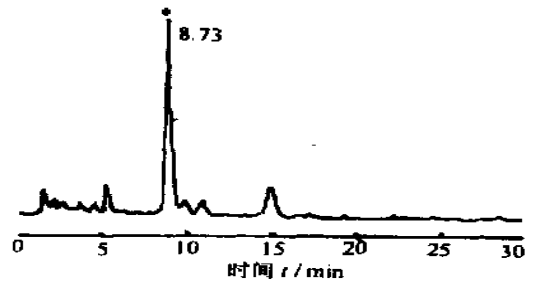
### 3 讨论

3.1 中药合剂 (口服液) 的质量稳定问题有待进一步研究<sup>[5]</sup>, 中国药典规定其外观也可以“有少许轻摇易散的沉淀”, 市售药品说明书中也经常出现“本品有少许沉淀, 摇匀服用, 不影响疗效”的情况, 但对沉淀的成因、形成规律及对疗效的影响等, 文献少有探讨。本研究发现, 该种液体制剂贮存过程中 pH 值略



\* 葛根素

图 4 贮存初期 (0 月) 制剂的 HPLC 谱



\* 葛根素

图 5 贮存 24 个月的制剂的 HPLC 谱

有下降, 其中在 3~ 6 个月中幅度最明显, 6 个月后期趋于稳定; 贮存过程中有少量沉淀形成, 其中在 6~ 12 个月中沉淀形成最快, pH 值变化与沉淀形成可能存在一定关联性, 有待进一步探讨

3.2 通过对制剂的纯液体部分和沉淀部分的 TLC 及 HPLC 分析提示, 甘草、葛根中的特征成分在沉淀中均不明显, 可以考虑沉淀与鞣质、树脂、淀粉、果胶、粘液质、色素等有一定关系, 因处方中的药材富含这些大分子物质, 这类大分子物质有可能降解或缩合, 从而影响成品的外观, 这一结果为进一步优化制备工艺提供了参考

3.3 本文中成分的含量经两年考察, 变化很小, 可能与葛根素分子结构有关, 其 C-苷键属于很稳定的化学结构。若是对其他成分进行含量跟踪, 有可能得出不一致的结论

3.4 所考察制剂采用了灭菌工艺, 故未对生物学指标进行详细跟踪

#### 参考文献:

[1] 毕建伟, 张乃慧. 口服液澄明度的研究近况 [J]. 山东医药工业, 1998, 17(3): 25-26.  
 [2] 王如治. 药剂学 (第三版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995.  
 [3] 中国药典 [S]. 2000 年版, 一部.  
 [4] 李光慧, 李虹, 侯晓明. HPLC 法测定御袋茶中葛根素和黄芩苷的含量 [J]. 中国药理学杂志, 1996, 11(31): 680-683.  
 [5] 李十中, 吴丽莉, 陈炜. 中药口服液生产新工艺及其设备 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 120-121.