

玉屏风滴丸质量控制研究

叶英响¹, 戴德雄^{2*}

1. 义乌市中心医院, 浙江 义乌 322000

2. 浙江维康药业有限公司, 浙江 丽水 323000

摘要: 目的 建立玉屏风滴丸的质量控制方法。方法 采用 TLC 法对防风、白术进行定性鉴别, 采用高效液相色谱-蒸发光散射器 (HPLC-ELSD) 法测定玉屏风滴丸中黄芪甲苷的量及其溶出度。结果 定性鉴别分离度良好, 专属性强; 定量测定黄芪甲苷进样量在 1.184~8.288 μg 呈线性关系 ($r=0.9994$), 平均加样回收率为 98.1%, RSD 为 1.02%, 且不同批次玉屏风滴丸中黄芪甲苷的量及其溶出度无明显差异。结论 所建立方法简便准确, 重复性好, 适用于玉屏风滴丸的质量控制。

关键词: 玉屏风滴丸; 防风; 白术; 黄芪甲苷; 溶出度; 高效液相色谱-蒸发光散射器

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)10-1964-03

Study on quality control of Yupingfeng Dropping Pills

YE Ying-xiang¹, DAI De-xiong²

1. Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, China

2. Zhejiang Wecome Pharmaceutical Co., Ltd., Lishui 323000, China

Key words: Yupingfeng Dropping Pills; *Saposhnikovia Radix*; *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*; astragaloside IV; dissolution; HPLC-ELSD

玉屏风滴丸由玉屏风散改剂型而成, 是中医扶正固本之经典名方, 源自《丹溪心法》, 由黄芪、防风、白术 3 味中药组成, 具有益气、固表、止汗的功效, 常用于表虚不固、自汗恶风、面色白或体虚易感风寒邪者^[1]。玉屏风滴丸具有生物利用度高、起效快等特点, 方中以黄芪为君药, 而黄芪甲苷是黄芪的重要生理活性成分, 因此选用黄芪甲苷作为该制剂的定量指标。本实验采用 TLC 法对防风、白术进行定性鉴别; 采用 HPLC-ELSD 法对玉屏风滴丸中黄芪甲苷的量进行测定并对其溶出度进行研究, 以便更好地控制药物质量。

1 仪器与材料

SSI 高效液相色谱仪 (美国科学系统公司)、ELSD MODEL 200 蒸发光散射检测器 (天津市沃尔孚科技发展有限公司)、浙江大学 N2000 色谱工作站、Sartorius BP211D 电子天平。

黄芪甲苷对照品 (批号 781-200210), 防风 (批号 0947-200204)、白术 (批号 0925-200206) 对照药材均由中国药品生物制品检定所提供; 玉屏风滴

丸 (批号 110701、110703、110705、110707、110709、110711) 由浙江维康药业有限公司提供。乙腈为色谱纯, 水为重蒸馏水 (自制), 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 TLC 鉴别

2.1.1 防风 取玉屏风滴丸 5 g, 加水 25 mL 溶解, 置分液漏斗中, 用石油醚振摇提取 2 次, 每次 20 mL, 弃去水液, 石油醚液水浴挥干, 残渣加乙醇 1 mL 使溶解, 作为供试品溶液。另取防风对照药材 0.5 g, 加乙醇 10 mL 超声处理 10 min, 滤过, 滤液挥至 1 mL 作为对照药材溶液。照薄层色谱法^[1]试验, 吸取上述 2 种溶液各 10 μL , 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以石油醚-醋酸乙酯 (8:2) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 置紫外灯 (365 nm) 下检视, 供试品色谱中, 在与对照药材色谱相应的位置上, 显相同颜色的荧光斑点, 结果见图 1。

2.1.2 白术 同“2.1.1”项方法制备供试品溶液。另取白术对照药材 1.0 g, 加水 60 mL 煎煮 0.5 h, 滤过, 滤液用石油醚振摇提取 2 次, 每次 20 mL, 合

收稿日期: 2011-12-29

作者简介: 叶英响, 男, 浙江义乌人, 副主任中药师, 主要从事中药制剂新技术和传统中药成分测定。

Tel: 13575949899 E-mail: ywyx21cn@163.com

*通讯作者 戴德雄 Tel: (0578)2950222 E-mail: ddxyz@163.com

网络出版时间: 2012-09-07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120907.1018.003.html>

并石油醚液,水浴蒸干,残渣加乙醇1 mL溶解,作为对照药材溶液。照薄层色谱法^[1]试验,吸取上述2种溶液各10 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板上,以石油醚-苯-丙酮(7:2:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,置100 $^{\circ}$ C加热约10 min。置紫外灯(365 nm)下检视,供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点,结果见图1。

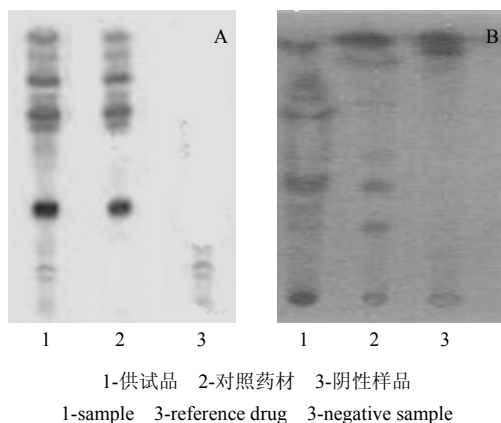


图1 防风(A)和白术(B)的TLC图

Fig. 1 TLC chromatograms of *Saposchnikoviae Radix* (A) and *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* (B)

2.2 黄芪甲苷定量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent XDS C₁₈ 柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 流动相为乙腈-水(36:64), 体积流量1.0 mL/min, 柱温25 $^{\circ}$ C, 进样量20 μ L; ELSD参数: 漂移管温度为100 $^{\circ}$ C, 氮气(质量分数99.9%), 体积流量27 L/min。

2.2.2 溶液制备

(1) 对照品溶液的制备: 精密称取黄芪甲苷对

照品适量,加甲醇配制成0.12 mg/mL对照品溶液。

(2) 供试品溶液的制备: 取玉屏风滴丸2.5 g,精密称定,加水25 mL溶解,转移至分液漏斗中,以水饱和的正丁醇萃取4次,每次20 mL,合并正丁醇萃取液,用氨试液洗涤2次,每次20 mL,弃去碱水层,正丁醇液蒸干,残渣用甲醇溶解并稀释至5 mL量瓶中,摇匀,即得。

(3) 缺黄芪阴性样品溶液的制备: 按玉屏风滴丸的制备工艺制备缺黄芪阴性样品。取缺黄芪阴性样品2.5 g,按供试品溶液的制备方法制备缺黄芪阴性样品溶液。

2.2.3 干扰试验 取对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液在上述色谱条件下进样20 μ L,得HPLC图谱,结果见图2。可知,阴性样品溶液对样品溶液定量测定无干扰。

2.2.4 线性关系考察 精密称取黄芪甲苷对照品适量,加甲醇制成含黄芪甲苷0.592 mg/mL的溶液,摇匀,作为对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7 mL置1 mL量瓶中,加甲醇至刻度,分别进样20 μ L,按“2.2.1”项下色谱条件进行分析,测定峰面积,以对照品峰面积的常用对数值为纵坐标(Y),进样量的常用对数值为横坐标(X)进行线性回归,得回归方程为 $\lg Y = 1.3625 \lg X + 6.0429$, $r = 0.9994$,表明黄芪甲苷在1.184~8.288 μ g,其常用对数值与峰面积的常用对数值呈现良好的线性关系。

2.2.5 精密度试验 精密吸取对照品溶液(0.267 mg/mL)20 μ L,注入液相色谱仪,按上述色谱条件进行分析,测定5次,计算峰面积的RSD为0.55%。

2.2.6 稳定性试验 分别精密吸取20 μ L供试品溶

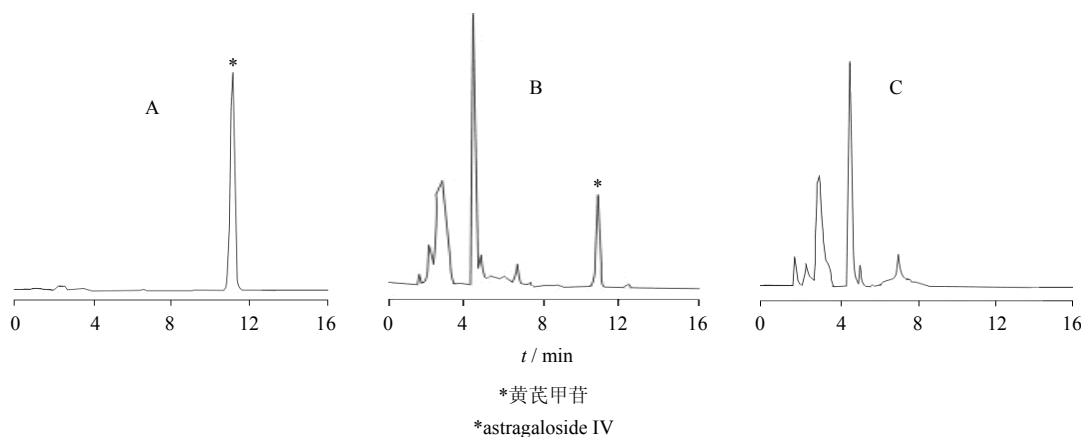


图2 黄芪甲苷对照品(A)、玉屏风滴丸(B)和阴性样品(C)的色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of astragaloside IV reference substance (A), Yupingfeng Dropping Pills (B), and negative control (C)

液注入液相色谱仪,按“2.2.1”项色谱条件进行测定,记录色谱图,用峰面积的常用对数值考察其稳定性,其RSD为0.91%。结果表明,供试品溶液在配制后16 h内测定,结果稳定。

2.2.7 重复性试验 取同一批样品(批号110701)2.5 g,共5份,按样品分析方法进行测定,结果表明,样品中黄芪甲苷质量分数的RSD为2.78%。

2.2.8 加样回收率试验 精密称取样品(黄芪甲苷为0.36 mg/g)适量,共6份,分别精密加入黄芪甲苷对照品溶液(0.424 mg/mL)0.8、1.0、1.2 mL,再分别加水25 mL溶解,按“供试品溶液的制备”方法处理并测定,得平均回收率为98.1%,RSD为1.02%。

2.2.9 样品测定 抽取6批样品(批号110701、110703、110705、110707、110709、110711),按“供试品溶液的制备”方法制备供试品溶液,按上述色谱条件测定,以外标法计算样品中黄芪甲苷的量,结果黄芪甲苷质量分数分别为0.36、0.40、0.33、0.37、0.36、0.37 mg/g。

2.3 黄芪甲苷溶出度的测定

2.3.1 溶出时间的选择 参考相关文献报道^[2-3]并通过预试验,按照《中国药典》二部附录XC溶出度测定项下第一法,转速100 r/min。精密量取经脱气处理的水500 mL 2份,分别注入圆底烧杯中,加热使介质温度保持在(37±0.5)℃。以50粒为单位,精密称量2份,分别放入转篮内,设置转篮于500 mL已脱气处理的水中,启动转速,分别在15、30、45、60 min时取样25 mL,经微孔滤膜(0.45 μm)滤过后,精密吸取滤液20 μL,注入高效液相色谱仪,按上述色谱条件测定峰面积,计算平均累积溶出量及平均溶出度。试验结果表明,本品在水中30 min时累积溶出度已达90%左右;在45 min时累积溶出度已达到96%以上,故本品选择45 min时测定溶出度即可。

2.3.2 样品溶出度测定 取本品3批(批号110703、110705、110707),分别以50粒为单位,精密称量,按“2.3.1”项下方法测定样品溶出度。各以500 mL脱气处理的水为介质,转速100 r/min,依法操作,经45 min时,各取溶出液5 mL,用0.45 μm微孔滤膜滤过后,精密吸取滤液20 μL,注入高效液相色谱仪,按上述色谱条件测定峰面积,计算平均累积溶出量及平均溶出度,溶出曲线见图3,结果见表1。

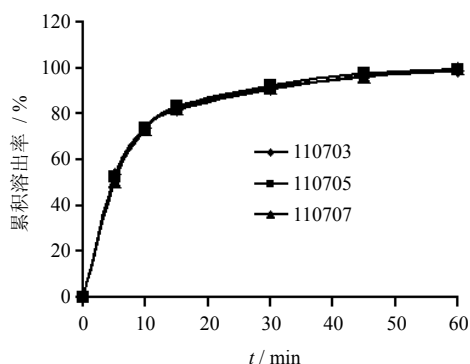


图3 3批样品溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of three batches of samples

表1 样品溶出度测定结果 (n=6)

Table 1 Dissolution of three batches of samples (n=6)

批号	黄芪甲苷/ (mg·g ⁻¹)	平均累积溶出量/ (mg·g ⁻¹)	平均累积 溶出度/%
110703	0.390 7	0.386 7	98.98
110705	0.371 2	0.368 9	99.38
110707	0.364 4	0.365 2	99.92

结果表明不同批次样品的溶出度之间无明显差异。

3 讨论

滴丸作为中成药新剂型之一,综合了中药制剂不良反应小、服用方便、吸收快、生物利用度高等优点。对中药滴丸剂溶散时限的检验仅能反映药物是否崩解,并不能反映药物的溶出度。目前,关于玉屏风滴丸溶出度测定方法的研究尚未见报道,本实验对玉屏风滴丸定性和定量进行测定,并对经不同时间后的溶出情况进行了研究,建立了适宜的溶出度检测方法。

本实验参照《中国药典》2010年版二部附录XC溶出度测定项下第一法,综合考虑本品规格、含量、服用量等因素,选择黄芪甲苷为指标成分。通过上述溶出度测定结果,本品在水中以50粒为单位,选择500 mL水为介质,转速100 r/min,经45 min时溶出度已达到96%以上,能较全面反映有效成分的溶出情况,而且该方法简便、准确、可靠,适用于玉屏风滴丸的质量控制。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 李永吉, 王晓辉. 立克宁肠溶包衣滴丸体外溶出度的测定 [J]. 中成药, 2006, 28(11): 1657-1658.
- [3] 刘卫东. 阿魏酸钠滴丸的制备及溶出度测定 [J]. 药学实践杂志, 2006, 24(5): 281-283.