

复方清痹片糖衣片改薄膜衣片质量标准研究

刘会¹, 唐伟¹, 彭艳梅², 吴艳¹, 龙慧玲¹

(1. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙, 410006;

2. 湖南省中医药研究院中药研究所, 湖南 长沙, 410013)

[摘要] 目的:研究复方清痹片糖衣片改薄膜衣片的质量标准。方法:将原由滑石粉、糖浆、川蜡等辅料包糖衣片改为由胃溶型薄膜包衣预混剂包薄膜衣片,对薄膜衣片质量标准进行研究,对赤芍、防己、黄柏、甘草等进行薄层鉴别研究,并对赤芍中芍药苷进行含量测定方法学研究。结果:赤芍、防己、黄柏、甘草薄层鉴别斑点清晰,专属性强;芍药苷在2.9858~29.8584 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间有良好的线性关系,平均回收率98.33%,RSD%为1.70%。结论:糖衣片改薄膜衣片工艺可行,质量控制可靠、准确,可用于复方清痹片的质量控制。

[关键词] 复方清痹片;薄膜衣片;质量标准

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.11.063

Quality standard for compound Qingbi tablets changed from sugar-coated tablets to film-coated tablets

LIU Hui¹, TANG Wei¹, PENG Yanmei², WU Yan¹, LONG Huiling¹

(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410013, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the quality standard for compound Qingbi tablets changed from sugar-coated tablets to film-coated tablets. Methods: The sugar-coated tablets with the excipients of talcum powder, syrup, and Chinese insect wax were changed to the film-coated tablets with stomach-type thin film coating soluble premixes. The quality standard for the film-coated tablets was analyzed; thin-layer chromatography (TLC) was used for the identification of Radix Paeoniae Rubra, Stephania tetrandra, Phellodendri Chinensis Cortex, and Radix Glycyrrhizae, and the method for determining the content of paeoniflorin in Radix Paeoniae Rubra was analyzed. Results: Radix Paeoniae Rubra, Stephania tetrandra, Phellodendri Chinensis Cortex, and Radix Glycyrrhizae had clear TLC spots. Paeoniflorin had a good linear relationship within 2.9858~29.8584 $\mu\text{g}/\text{ml}$, with an average recovery rate of 98.33% (relative standard deviation = 1.70%). Conclusion: It is feasible in process to change from sugar-coated tablets to film-coated tablets, and the quality control standard is reliable and accurate and can be used for the quality control of compound Qingbi tablets.

[Key words] compound Qingbi tablets; film-coated tablet; quality standard

复方清痹片是湖南省中医药研究院附属医院的院内制剂,处方由青风藤、赤芍、黄柏、防己、防风等11味药物组成,具有祛风清热利湿、络通消止痛的功效,用于治疗类风湿性关节炎、风湿性关节炎及痛风证属风湿阻络,症见关节沉重疼痛、痛有变处,或关节红肿疼痛、口渴、尿黄的患者。原剂型为糖衣片,因糖衣片包衣工艺复杂,且不适应于糖尿病患者服用,而薄膜衣片具有工艺操作简单、易贮藏、方便服用等优点^[1],故改为薄膜衣片,现对其质量标准进行研究,现报告如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 Agilent Technologies 1260 Infinity II 高效液相色谱仪;SB-5200D 型超声波清洗机(宁波新芝生物科技有限公司);HH-4 数显恒温水浴锅(邦西仪器科技有限公司);Quintix224-1CN 电子分析天平(赛多利斯);SL-N 型电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司)。

1.2 试剂 复方清痹片(由湖南省中医药研究院附属医院制剂室制);芍药苷对照品(批号110736-201741)、盐酸小檗碱对照品(110713-201613)、防己对照药材(批号120947-

基金项目:湖南省中医药管理局科技计划项目(编号:201770)

第一作者:刘会,女,副主任药师,研究方向:临床药学

通讯作者:龙慧玲,女,主治医师,研究方向:药品医疗器械化妆品技术审评及现场检查, E-mail:1208728426@qq.com

201409)、甘草对照药材(批号 120904-201620),均购自中国食品药品检定研究院;乙腈、甲醇为 Sigma 公司色谱纯,水为怡宝纯净水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 糖衣片改薄膜衣片^[2] 复方清痹片原工艺为部分生药粉碎成细粉,备用。其余药味加水煎煮 2 次,每次 1.5h,煎煮液滤过,合并滤液,减压浓缩,真空干燥,粉碎,制成颗粒,压片,包衣,即得。原糖衣片工艺为素片→隔离层→粉衣层→糖衣层→打光。现将糖衣片改为薄膜衣片,工艺为素片→薄膜衣层→干燥。

2.2 赤芍薄层鉴别^[3-4] 取本品 10 片,研细,加甲醇 50ml,水浴 80℃ 加热回流 1h,滤过,滤液蒸干,残渣加水 10ml 使其溶解,用水饱和的正丁醇萃取 3 次,每次 15ml,与水饱和的正丁醇液合并,再用正丁醇饱和的水萃取 3 次,每次 10ml,弃去正丁醇饱和的水洗液,将正丁醇液蒸干,残渣加乙醇 5ml 使其溶解,加在中性氧化铝柱(100~120 目,10g,柱内径 10~15mm)上,用 80% 乙醇 30ml 洗脱,收集洗脱液,蒸干,残渣加乙醇 1ml 使其溶解,作为供试品溶液。按处方工艺制备缺赤芍阴性样品,称取 5g,同供试品制备方法制成阴性样品溶液。取芍药苷对照品,用乙醇溶解制成浓度为 0.5mg/ml 的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法《中国药典》2015 年版四部通则 0502) 试验,吸取上述 3 种溶液各 10 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-甲酸(40:5:10:0.2)为展开剂,展开,取出,晾干。以 5% 香草醛硫酸溶液为显色剂,置烘箱中 105℃ 加热至斑点显色清晰。结果供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。(见图 1)

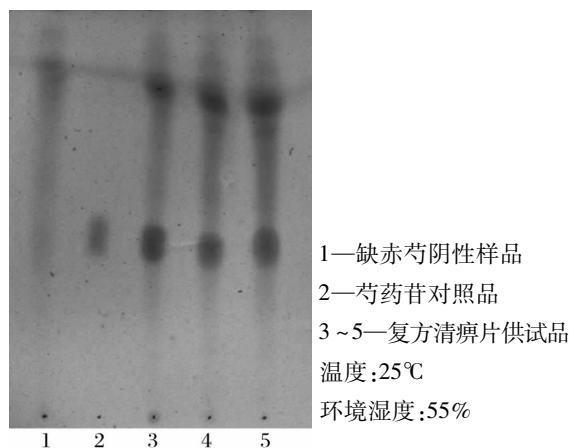


图 1 赤芍薄层鉴别图

2.3 防己薄层鉴别 取本品 5 片,研细,加入 95% 乙醇 40ml,加热回流 1h,滤过,滤液蒸干,残渣加乙醇 5ml 使其溶解,作为供试品溶液。另取防己对照药材 1g,加入 95% 乙醇 20ml,自“加热回流 1h”起,同法制成对照药材溶液。照薄层色谱法(《中国药典》2015 年版四部通则 0502) 试验,吸取上述 2 种溶液各 5 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以浓氨

水-二氯甲烷-丙酮-甲醇(0.1:6:1:1)为展开剂,展开,取出,晾干,以稀碘化铋钾试液为显色剂,喷至斑点清晰。结果供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。(见图 2)

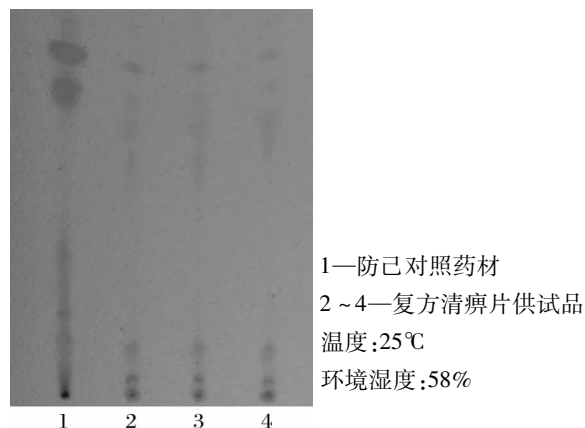


图 2 防己薄层鉴别图

2.4 黄柏薄层鉴别 取本品 5 片,研细,加甲醇 50ml,加热回流 30min,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇 5ml 使其溶解,加在中性氧化铝柱(100~200 目,5g,柱内径 10~15mm)上,用 70% 甲醇 50ml 洗脱,收集洗脱液,蒸干,残渣加甲醇 1ml 使其溶解,作为供试品溶液。取盐酸小檗碱对照品,用甲醇溶解制成浓度为 0.5mg/ml 的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(《中国药典》2015 年版四部通则 0502) 试验,吸取上述 2 种溶液各 5 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,展开剂为乙酸乙酯-正丁醇-甲醇-甲酸(3:5:4:1),展开,取出,晾干。结果供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。(见图 3)

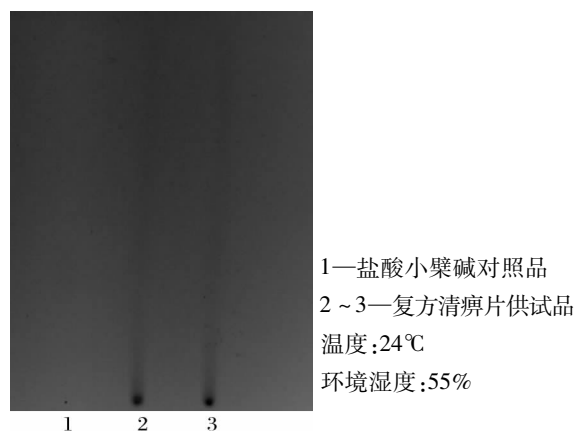


图 3 黄柏薄层鉴别图

2.5 甘草薄层鉴别^[5] 取本品 12 片,研细,加甲醇 50ml 超声处理 30min,滤过,滤液蒸干,残渣加水 20ml 使溶解,用水饱和的正丁醇萃取 3 次,每次 25ml,合并水饱和的正丁醇液,再用正丁醇饱和水萃取 2 次,每次 30ml,弃去洗涤液,正丁醇液蒸干,残渣加甲醇 1ml 使溶解,作为供试品溶液。再取缺甘草阴性样品 6g,同法制成阴性样品溶液。另取甘草

对照药材 1g, 同法制成对照药材溶液。照薄层色谱法(《中国药典》2015 年版四部通则 0502) 试验, 吸取上述 3 种溶液各 10 μ l, 分别点于同一用硅胶 G 薄层板上, 以乙酸乙酯 - 甲酸 - 冰醋酸 - 水(15:1:1:2) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 以 10% 硫酸乙醇溶液为显色剂, 置烘箱中 105 $^{\circ}$ C 加热至斑点清晰, 在紫外光灯(366nm) 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。(见图 4)

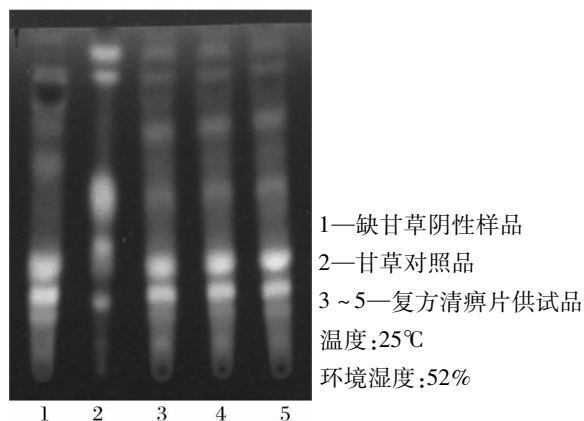


图 4 甘草薄层鉴别图

2.6 HPLC 法测定样品中芍药苷含量^[6]

2.6.1 色谱条件 色谱柱为岛津 WondaSil - C₁₈ (4.6 × 250mm 5 μ m); 流动相为甲醇 - 水(23.5:76.5); 检测波长为 230nm; 流速为 1.0ml/min; 柱温为 30 $^{\circ}$ C; 理论塔板数按芍药苷峰计算应不低于 2000。

2.6.2 溶液制备 1) 对照品溶液的制备: 取芍药苷对照品适量, 精密称定, 加流动相制成每 1ml 含 100 μ g 的溶液, 即得。2) 供试品溶液的制备: 取本品适量, 除去包衣, 研细, 取约 2g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25ml, 密塞, 称定重量, 加热回流 30min, 取出, 放冷, 再称定重量, 加甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液 10ml, 水浴蒸干, 残渣用流动相使溶解, 并转移至 10ml 量瓶中, 并用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得。3) 阴性溶液的制备: 按处方工艺制备称取药材, 制备缺赤芍阴性样品, 取 2g, 同供试品溶液制备方法制成阴性溶液。4) 测定及结果: 精密吸取对照品溶液、供试品溶液、阴性溶液各 10 μ l, 分别注入液相色谱仪中, 按“2.6.1”项下色谱条件测定, 结果阴性样品溶液在对照品和供试品溶液相同出峰时间, 无对应色谱峰, 表明阴性样品无芍药苷色谱峰, 无干扰。

2.7 线性试验 精密称取芍药苷对照品, 加甲醇制成浓度为 0.298584mg/ml 的溶液, 作为母液。分别精密吸取母液 0.5、1、2、3、4、5ml, 均置 5ml 量瓶中, 加甲醇稀释制成浓度分别为 0.029858、0.059717、0.119434、0.17915、0.238867、0.298584mg/ml 的对照品溶液, 精密吸取上述 6 种溶液各 10 μ l 进样, 分别注入液相色谱仪中, 测定其峰面积。以对照品浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线, 计算回归方程为: $y = 12388x + 90.095$, $R^2 = 0.9991$ 。结果表明芍药苷在

0.029858 ~ 0.298584mg/ml 范围内具有良好的线性关系。

2.8 精密度试验 按供试品溶液制备方法制备溶液, 吸取同一份溶液重复进样 6 次, 记录溶液中芍药苷峰面积, 计算 RSD% 值为 1.759%, 表明本仪器精密度好。

2.9 溶液稳定性试验 按供试品溶液制备方法制备溶液, 分别在 0、2、4、6、8h 吸取溶液 10 μ l 注入液相色谱仪中, 记录芍药苷的峰面积, 计算其 RSD% 为 1.807%, 表明此溶液在 8h 内基本稳定。

2.10 重复性试验 取相同批号样品 6 份, 按“2.6.2”项下方法制备成测定溶液, 分别吸取 10 μ l 进样, 测定样品中芍药苷的峰面积, 计算样品中芍药苷的含量, 结果芍药苷含量 RSD% 为 1.818%, 表明本方法重复性好。

2.11 准确度试验 取相同批号样品 9 份, 根据样品中已知含量, 按低、中、高浓度加入芍药苷对照品, 即 1:0.5、1:1、1:1.5 的比例至样品中, 按“2.6.2”项下方法制备成测定溶液, 测定样品中芍药苷峰面积, 计算含量, 根据加样回收率计算公式, 计算得样品平均回收率为 98.33%, RSD% 值为 1.698%, 结果表明本方法准确度较好。

2.12 样品测定 取 3 批样品, 按“2.6.2”项下方法制备供试品溶液, 吸取各溶液 10 μ l 分别注入液相色谱仪中, 测定溶液中芍药苷峰面积, 计算样品中芍药苷的含量, 结果 3 批样品中芍药苷的含量均符合内控标准。

3 讨论

复方清痹片由糖衣片改为薄膜衣片, 糖衣片工艺复杂、耗时长。而薄膜衣片工艺操作简便, 因薄膜衣片不含糖, 更有利于糖尿病患者服用。按照《中国药典》^[1] 2015 年版四部片剂项下相关规定, 对 3 批样品进行检测, 结果均符合规定, 表明本品工艺可行。

芍药苷的含量测定样品处理方法有提取方法的比较、提取溶剂种类及用量的选择、提取时间的选择等, 选择最佳参数提取样品中芍药苷含量, 方法可行, 精密度、重复性、加样回收率均较好, 可用于复方清痹片质量控制的标准。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [2] 柴振平, 黄占周, 何丽娟, 等. 护肝片薄膜包衣工艺研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(6): 803-805.
- [3] 陈勇, 邓家刚, 王勤, 等. 抗痛风颗粒中青风藤 TLC 鉴别与青藤碱的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(6): 11-13.
- [4] 李敏. 四季感冒片中甘草薄层鉴别方法研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(8): 32-33.
- [5] 王晓琦, 龚红允, 韩芳. 舒肝健胃冲剂中白芍、厚朴、香附、柴胡的薄层鉴别研究[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会中成药学术研讨会论文集. 北京: 中华中医药学会, 2007: 4.
- [6] 倪健, 王晓强, 任天池, 等. 茵莲清肝合剂中芍药苷的含量测定[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(5): 67-69.

(收稿日期: 2019-06-05)