

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.12.06

白头翁口服液质量标准研究

张璐, 龚旭昊, 董玲玲, 戴青, 范强*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2019-09-02 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 12-0023-08 [中图分类号] S853.7

[摘要] 提高完善白头翁口服液质量标准。优化黄连及盐酸小檗碱的薄层色谱鉴别方法, 简化前处理步骤, 减小展开剂毒性对人体的伤害。建立白头翁口服液的高效液相色谱法, 通过测定关键指标成分盐酸巴马汀及盐酸小檗碱的含量对白头翁口服液进行科学的质量控制。用提高后的标准对市售白头翁口服液质量进行再评价, 结果表明, 标准的提高有助于判断样品的真伪优劣。

[关键词] 白头翁口服液; 质量标准; 薄层色谱法; 高效液相色谱法

Study on Quality Standard of Baitouweng Oral Solution

ZHANG Lu, GONG Xu-hao, DONG Ling-ling, DAI Qing, FAN Qiang*

(China Institute of Veterinary Drugs Control, Beijing 10081, China)

Corresponding author: FAN Qiang, E-mail: fanqiang@ivdc.org.cn

作者简介: 张璐, 硕士, 从事兽药检验及相关研究。

通讯作者: 范强。E-mail: tcmfanqiang@126.com

- [5] 国家食品药品监督管理总局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则. [EB/OL]. [2015-02-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300001.html>
State Food and Drug Administration. Guideline for dissolution test of immediate release solid oral dosage forms. [EB/OL]. [2015-02-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300001.html>
- [6] 宋颂, 华洁, 周福军, 等. 维他昔布咀嚼片体外溶出度的测定[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(02): 27-30.
Song S, Hua J, Zhou F J, et al. Determination of the dissolution of vitacoxib chewable tablets [J]. Chinese Journal of Veterinary Drugs, 2013, 47(02): 27-30.
- [7] 张晖, 张伟, 陈叶廷, 等. 甲磺酸伊马替尼片溶出度方法的建立[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(11): 2045-2049.
Zhang H, Zhang W, Chen E T, et al. Establishment of dissolution determination method of imatinib mesylate tablets [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2015, 35(11): 2045-2049.
- [8] 董红环, 程显隆, 刘洋, 等. 雷奈酸锆干混悬剂溶出度方法的建立[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(03): 543-547.
Dong H H, Cheng X L, Liu Y, et al. Establishment of dissolution method of Strontium ranelate for suspension [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2015, 35(03): 543-547.
- [9] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典一部 2015 年版[S]. Chinese Veterinary Pharmacopoeia Committee. The first volume of Chinese Veterinary Pharmacopoeia, 2015 edition[S].
- [10] 谢沐风. 具有区分力的溶出曲线[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(07): 687-689, 705.
Xie M F. The dissolution curve with distinguishing ability [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2014, 45(07): 687-689, 705.
- [11] 谢沐风. 如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(03): 243-252.
Xie M F. How to develop and validate the dissolution test on the quality criteria [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2012, 43(03): 243-252.

(编辑: 陈希)

Abstract: To improve the quality standard for Baitouweng Oral Solution. A TLC method was optimization for identification of Rhizoma Coptidis and Berberine Hydrochloride. The optimized method simplifies the pre-treatment steps while reducing the damage of the developer toxicity to the human body. An HPLC method was used to determine the content of Palmatine hydrochloride and Berberine hydrochloride. The quality of Pulsatilla oral liquid was re-evaluated with the improved standard. The results showed that the improvement of the standard can effectively judge the authenticity of the sample.

Key words: Baitouweng Oral Solution; quality standard; TLC; HPLC

白头翁口服液由白头翁、黄连、秦皮、黄柏 4 味药组成,具有清热解毒,凉血止痢的功效^[1],市场上生产企业众多。白头翁口服液现行质量标准载于《兽药质量标准》(2017 年版中药卷)。其中黄连及盐酸小檗碱的薄层色谱鉴别中,黄连对照药材提取过程较为复杂,且展开剂中含有致癌物苯,对人体伤害较大。处方中君药黄连起主要药效作用且价格较贵,为避免某些企业因节约成本不投、少投、投劣质黄连,选择黄连中关键指标盐酸巴马汀和盐酸小檗碱为含量测定成分^[2],建立高效液相色谱法。通过对标准的有效提高,规范白头翁口服液质量,力求对动物疫病防控起到积极的推动作用。

1 仪器与试药

1.1 仪器与试剂 Waters 2695 高效液相色谱仪, Waters 2998 PDA 检测器, Empower 色谱工作站软件;电子分析天平:感量 0.00001 g;KQ3200 型超声波清洗器;CAMAG REPROSTAR 3 成像系统;双槽展开缸;硅胶 G 薄层板(10 cm × 20 cm),批号:20090803,购自烟台市化学工业研究所;乙腈,色谱纯,购自默克公司;甲醇、盐酸等试剂均为分析纯,购自国药化学试剂有限公司;水由实验室 MILLI-PORE 超纯水仪自制。

1.2 试药 盐酸小檗碱对照品(批号 Z0221507),购自中国兽医药品监察所;盐酸巴马汀对照品(批号 110732-201812),购自中国食品药品检定研究院;黄连对照药材(批号 120913-201611),购自中国食品药品检定研究院。白头翁口服液分别购自北京、山东等地。

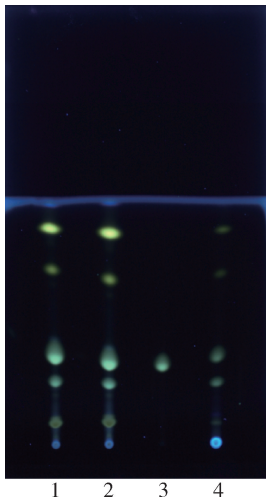
2 薄层色谱法优化研究

2.1 溶液的制备 供试品溶液:取本品 1.5 mL,加甲醇 10 mL,摇匀,作为供试品溶液。对照药材溶液:取黄连对照药材 0.2 g,加甲醇 10 mL,置水浴上加热回流 15 min,滤过,滤液作为对照药材溶液①;取黄连对照药材 0.2 g,加甲醇 10 mL,超声提取 15 min,滤过,滤液作为对照药材溶液②。对照品溶液:取盐酸小檗碱对照品,加甲醇制成每 1 mL 含 0.5 mg 的溶液,作为对照品溶液。

2.2 试验方法 照薄层色谱法(《中国兽药典》2015 年版二部附录 0502)^[3]试验,吸取上述三种溶液各 2 μL,点于同一硅胶 G 薄层板上,分别以苯-乙酸乙酯-甲醇-异丙醇-浓氨试液(6:3:1.5:1.5:0.5)(图 1)、环己烷-乙酸乙酯-甲醇-异丙醇-浓氨试液(6:3:1.5:1.5:0.5)(图 2)、环己烷-乙酸乙酯-异丙醇-甲醇-水-三乙胺(3:3.5:1:1.5:0.5:1)(图 3)为展开剂,置氨蒸气饱和的展开缸内,展开,取出,晾干,置紫外光灯(365 nm)下检视。

2.3 结果判断 供试品色谱中,在与对照药材色谱和对照品色谱相应的位置上,应显相同颜色的荧光斑点。三张色谱图中(图 1~图 3),供试品在与对照药材色谱和对照品色谱相应的位置上,均显相同颜色的荧光斑点。

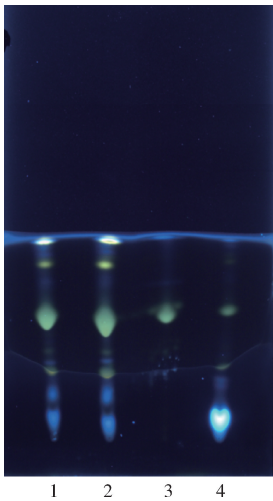
2.4 结果分析 黄连对照药材采用回流提取法和超声提取法所得到的薄层色谱图完全一致,为简便试验操作,可将回流提取优化为超声提取。三张色谱图比较(图 1~图 3),展开剂环己烷-乙酸乙酯-异丙醇-甲醇-水-三乙胺(3:3.5:1:1.5:0.5:1)(图 3)斑点清晰,分离度较好,可替代原含苯的展开剂。方法对比见表 1。



1. 对照药材溶液①;2. 对照药材溶液②;
3. 对照品溶液;4. 供试品溶液
1. Control medicinal material solution①;
2. Control medicinal material solution②;
3. Control solution;4. Sample solution

图 1 白头翁口服液薄层色谱图

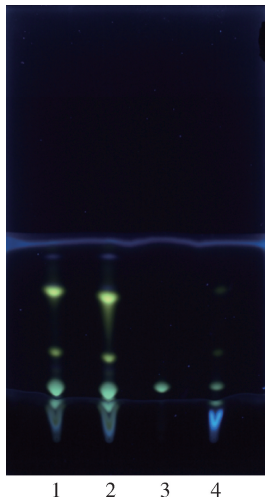
Fig 1 The layer chromatography of
Baitouweng Oral Solution



1. 对照药材溶液①;2. 对照药材溶液②;
3. 对照品溶液;4. 供试品溶液
1. Control medicinal material solution①;
2. Control medicinal material solution②;
3. Control solution;4. Sample solution

图 3 白头翁口服液薄层色谱图

Fig 3 The layer chromatography of
Baitouweng Oral Solution



1. 对照药材溶液①;2. 对照药材溶液②;
3. 对照品溶液;4. 供试品溶液
1. Control medicinal material solution①;
2. Control medicinal material solution②;
3. Control solution;4. Sample solution

图 2 白头翁口服液薄层色谱图

Fig 2 The layer chromatography of
Baitouweng Oral Solution

表 1 两种薄层色谱法对比列表

Tab 1 Comparison of these two thin layer chromatography

操作步骤 Steps	原标准 Original standard	标准提升 Optimization standard
对照药材的提取 Extraction of control medicinal material	另取黄连对照药材 0.2 g,加甲醇 10 mL, 置水浴上加热回流 15 min,滤过,滤液 作为对照药材溶液。	另取黄连对照药材 0.2 g,加甲醇 10 mL, 超声提取 15 min,滤 过,滤液作为对照药 材溶液
展开剂的选择 Developing solvent selection	苯-乙酸乙酯-甲 醇-异丙醇-浓氨 试液(6:3:1.5:1.5 :0.5)	环己烷-乙酸乙酯- 异丙醇-甲醇-水- 三乙胺(3:3.5:1:1.5 :0.5:1)

3 含量测定方法的建立及方法学考察

3.1 色谱条件 色谱柱 Agilent SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(50:50)(每 100 mL 中加十二烷基硫酸钠 0.4 g,再以磷酸调节 pH 为 4.0),检测波长:347 nm,流速:1.0 mL/min,进样量:10 μL。

3.2 对照品溶液的制备 取盐酸巴马汀对照品约

10 mg,精密称定,置 25 mL 量瓶中,加甲醇使溶解并稀释至刻度,摇匀,作为盐酸巴马汀对照品储备溶液;取盐酸小檗碱对照品约 10 mg,精密称定,置 25 mL 量瓶中,加甲醇使溶解并稀释至刻度,摇匀,作为盐酸小檗碱对照品储备溶液。精密量取盐酸巴马汀对照品储备溶液 10 mL,置 100 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为盐酸巴马汀对照品溶液;精密量取盐酸小檗碱对照品储备溶液 10 mL,置 100 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为盐酸小檗碱对照品溶液。精密量取盐酸巴马汀对照品溶液、盐酸小檗碱对照品溶液各 25 mL,置 100 mL 量瓶中,作为混合对照品溶液。

3.3 供试品溶液的制备

3.3.1 提取溶剂考察 精密量取供试品溶液 2 mL 置 50 mL 量瓶中,分别加入甲醇、甲醇-盐酸(100:1)的混合溶液适量,超声 10 min,放置至室温,分别加入甲醇、甲醇-盐酸(100:1)的混合溶液稀释至刻度。以甲醇为提取溶剂的供试品与以甲醇-盐酸(100:1)的混合溶液为提取溶剂的供试品相比,盐酸巴马汀的峰面积为其 88%,盐酸小檗碱的峰面积为其 85%。故选择甲醇-盐酸(100:1)的混合溶液为供试品溶液的提取溶剂。

3.3.2 提取时间考察 精密量取供试品溶液 2 mL 置 50 mL 量瓶中,加入甲醇-盐酸(100:1)的混合溶液适量,分别不超声直接稀释至刻度、超声 10 min 放置至室温后稀释至刻度、超声 20 min 放置至室温后稀释至刻度、超声 30 min 放置至室温后稀释至刻度,进样,测得的盐酸巴马汀、盐酸小檗碱峰面积的 *RSD* 值均小于 1.8%,说明不超声、超声 10 min、超声 20 min、超声 30 min 提取效率相同。为确保供试品溶液混合均匀,兼顾检验效率,最终选择超声 10 min 作为供试品提取方式。

3.3.3 供试品溶液制备方法建立 精密量取供试品 2 mL,置 50 mL 量瓶中,加入甲醇-盐酸(100:1)的混合溶液适量,超声 10 min,放置至室温,加甲醇-盐酸(100:1)的混合溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

3.3.4 自制供试品溶液的制备 实验室照白头翁口服液制法自制,即取白头翁 30 g、黄连 15 g、秦皮 30 g、黄柏 22.5 g,每次加水 100 mL 煎煮,煎煮 3 次,合并煎液,滤过,滤液加入乙醇,使含醇量达到 75%,静置 12 h,滤取上清液回收乙醇,加水调至 97.5 mL,即得。

3.3.5 阴性供试品溶液的制备 处方中不加黄连、黄柏,其他同白头翁口服液制法,即取白头翁 30 g、秦皮 30 g,每次加水 100 mL 煎煮,煎煮 3 次,合并煎液,滤过,滤液加入乙醇,使含醇量达到 75%,静置 12 h,滤取上清液回收乙醇,加水调至 97.5 mL,作为阴性供试品溶液。

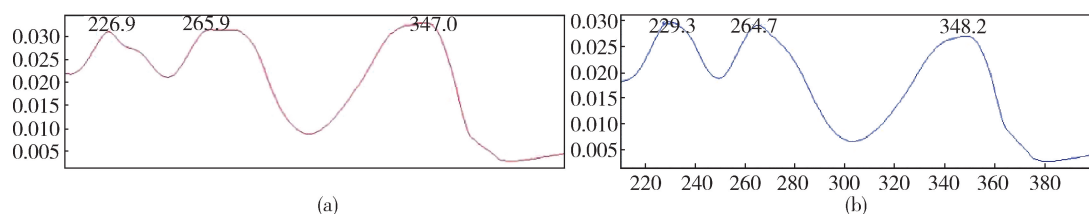
3.4 含量测定方法学验证试验

3.4.1 检测波长的选择 照“3.1”项下色谱条件,分别进样混合对照品溶液和供试品溶液,所得紫外吸收光谱图见图 4。综合《中国兽药典》2015 年版二部中黄连含量测定项下 345 nm 的检测波长,选择 347 nm 作为白头翁口服液含量测定的测定波长。

3.4.2 纯度检查 照“3.3.3”项下方法制备供试品溶液,照“3.1”项下色谱条件,进样检测。测得盐酸巴马汀峰的纯度角度为 0.196,纯度阈值为 0.276,纯度角度 < 纯度阈值;测得盐酸小檗碱峰的纯度角度为 0.105,纯度阈值为 0.241,纯度角度 < 纯度阈值。纯度检查符合要求。

3.4.3 专属性试验 分别吸取阴性供试品溶液、盐酸巴马汀对照品溶液、盐酸小檗碱对照品溶液、自制供试品溶液各 10 μ L,照“3.1”项下色谱条件测定,盐酸巴马汀、盐酸小檗碱与相应的对照品色谱峰保留时间一致,达到基线分离。阴性供试品溶液色谱中与盐酸巴马汀、盐酸小檗碱峰相应的保留时间处无吸收峰,表明制剂中其他成分对测定无干扰,见图 5。

3.4.4 线性关系考察 精密量取盐酸巴马汀对照品储备溶液、盐酸小檗碱对照品储备溶液及盐酸巴马汀对照品溶液、盐酸小檗碱对照品溶液适量,置量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,制成 0.16、0.5、5、10、20、40、80 μ g/mL 的混合对照品溶液,滤过,

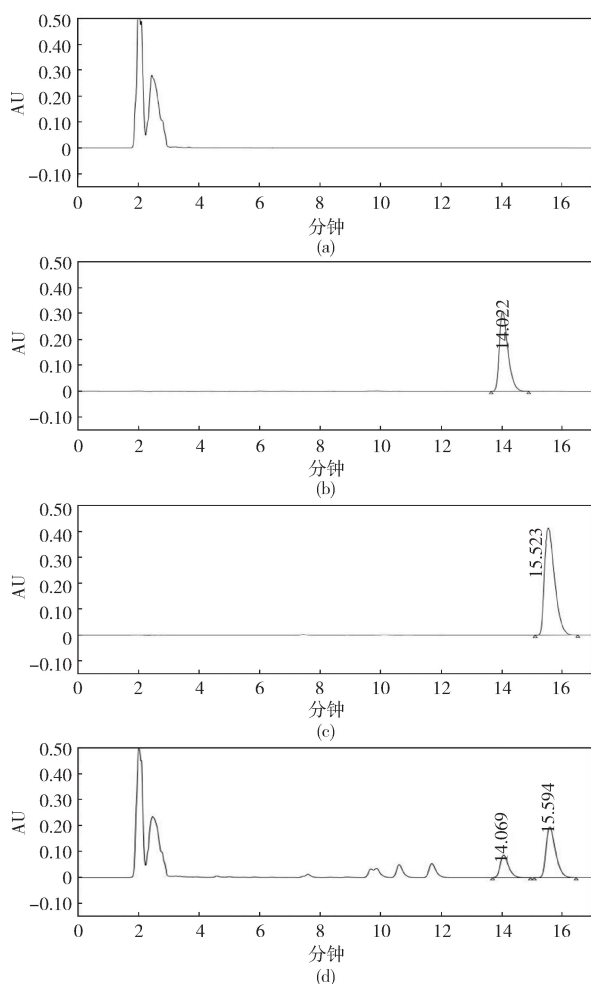


A. 盐酸巴马汀紫外吸收光谱图 B. 盐酸小檗碱紫外吸收光谱

A. Ultraviolet absorption spectrum of Palmatine hydrochloride; B. Ultraviolet absorption spectrum of Berberine hydrochloride

图 4 紫外吸收光谱图

Fig 4 The ultraviolet absorption spectrum



A. 阴性供试品溶液; B. 盐酸巴马汀对照品溶液;

C. 盐酸小檗碱对照品溶液; D. 自制供试品溶液

A. Negative sample solution;

B. Palmatine hydrochloride reference solution;

C. Berberine hydrochloride reference solution; D. Test solution

图 5 高效液相色谱图

Fig 5 The high performance liquid chromatogram

分别进样 10 μL , 测定。以对照品溶液浓度为横坐标 (X), 峰面积积分为纵坐标 (Y), 分别绘制标准曲线, 得盐酸巴马汀、盐酸小檗碱回归方程 ($n = 7$): $Y = 75500.38X + 4888.63, r = 1.00$; $Y = 68437.27X + 2263.89, r = 1.00$ 。结果表明, 盐酸巴马汀在 0.16 ~ 80 $\mu\text{g/mL}$ 、盐酸小檗碱在 0.16 ~ 80 $\mu\text{g/mL}$ 范围内, 峰面积与溶液浓度线性关系良好, 见图 6、图 7。

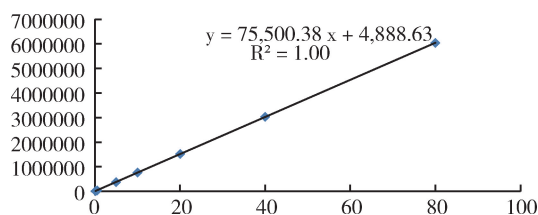


图 6 盐酸巴马汀线性关系图

Fig 6 Linear relationship diagram of Palmatine hydrochloride

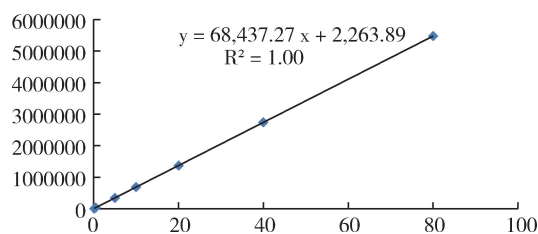


图 7 盐酸小檗碱线性关系图

Fig 7 Linear relationship diagram of Berberine hydrochloride

3.4.5 重复性试验 取自制供试品,照“3.3.3”项下方法配制 6 份供试品溶液,分别进样,测定峰面积,计算含量。结果盐酸巴马汀、盐酸小檗碱平均含量分别为 167.22、315.43 $\mu\text{g/mL}$, RSD 分别为 0.47%、0.58%,表明方法重复性良好。

3.4.6 精密度试验 取“3.2”项下的混合对照品溶液,照“3.1”项下色谱条件,重复进样 6 次,记录峰面积并计算 RSD 值。盐酸巴马汀、盐酸特比萘芬的 RSD 分别为 0.16%、0.15%,表明方法精密度良好。

3.4.7 稳定性试验 取“3.2”项下的混合对照品溶液,分别在 0、6、12、24 h 各进样 10 μL ,测定盐酸巴马汀、盐酸小檗碱的峰面积,其 RSD 分别为 1.65%、1.74%,表明供试品溶液稳定性良好。

3.4.8 定量限与检出限 精密吸取“3.2”项下混合对照品溶液逐步稀释,取稀释后溶液进样检测。

按照 10 倍噪音计算最低定量限浓度,盐酸巴马汀、盐酸小檗碱的最低定量限浓度均为 0.16 $\mu\text{g/mL}$;按照 3 倍噪音计算最低检出限浓度,盐酸巴马汀、盐酸小檗碱的最低检出限浓度均为 0.12 $\mu\text{g/mL}$ 。

3.4.9 回收率试验 白头翁口服液中盐酸巴马汀的量为 167.22 $\mu\text{g/mL}$,盐酸小檗碱的量为 315.43 $\mu\text{g/mL}$ 。分别按照三个添加量添加对照品,盐酸巴马汀添加量为 272.40、325.92、397.44 μg ,盐酸小檗碱添加量为 503.50、634.80、759.00 μg ,每个添加量平行三份,照“3.3.3”项下制备供试品溶液,照“3.1”项下色谱条件测定,计算加标回收率(表 2)。其中,盐酸巴马汀的回收率在 99.22% ~ 102.27% 之间,平均回收率为 100.93%, RSD 值为 0.96%;盐酸小檗碱的回收率在 99.86% ~ 102.97% 之间,平均回收率为 101.45%, RSD 值为 1.07%。上述试验结果表明该方法回收率高。

表 2 加标回收率试验数据表

Tab 2 Sample recovery rate test results

待测成分 Test components	本底值/ μg Background value/ μg	添加量/ μg Add amount/ μg	测得量/ μg Measured amount/ μg	回收率/% Sample recovery rate/%	RSD / % Relative standard deviation/%
盐酸巴马汀 Palmatine hydrochloride	334.44	272.40	610.96	101.51	0.96
			610.85	101.47	
			610.12	101.20	
		325.92	657.82	99.22	
			659.45	99.72	
			661.56	100.37	
			740.89	102.27	
			737.42	101.40	
盐酸小檗碱 Berberine hydrochloride	630.86	503.50	736.78	101.23	1.07
			1144.70	102.05	
			1143.62	101.84	
		634.80	1144.73	102.06	
			1284.53	102.97	
			1277.96	101.94	
			1277.71	101.90	
			1392.95	100.41	
		759.00	1389.76	99.99	
			1388.82	99.86	

3.4.10 耐用性试验

3.4.10.1 色谱柱类型考察 取白头翁口服液供试品溶液,考察 Agilent ZORBAX SB C18(4.6 mm×250 mm, 5 μm)、资生堂 MGⅡ C18(4.6 mm×250 mm, 5 μm)、Waters Xbridge C18(4.6 mm×250 mm, 5 μm)、资生堂 MGⅡ C18(4.6 mm×150 mm, 5 μm)对两种成分

保留时间、分离度、拖尾因子、理论塔板数的影响。结果见表 3。根据色谱柱类型考察结果可以看出,在四种类型的色谱柱上,两成分峰的理论板数均大于 9000。参考《中国兽药典》2015 年版二部黄连含量测定方法,规定本含量测定方法理论板数按盐酸小檗碱峰计算应不低于 5000。

表 3 色谱柱类型考察

色谱柱类型 Column type	Tab 3 Investigation of Column type							
	保留时间(分钟) Retention time(min)		分离度 Resolution		拖尾因子 Tailing factor		理论板数 Theoretical stage number	
	盐酸巴 马汀	盐酸小 檗碱	盐酸巴 马汀	盐酸小 檗碱	盐酸巴 马汀	盐酸小 檗碱	盐酸巴 马汀	盐酸小 檗碱
Agilent ZORBAX SB C18(4.6 mm×250 mm,5μm)	14.07	15.59	5.36	2.90	1.14	1.16	12718	11921
资生堂 MG Ⅱ C18(4.6 mm×250mm,5μm)	15.90	17.53	3.30	4.31	1.04	1.04	18722	19275
Waters Xbridge C18(4.6 mm×250mm,5μm)	9.11	10.25	2.87	4.02	1.07	1.08	17921	18950
资生堂 MG Ⅱ C18(4.6 mm×150mm,5μm)	9.71	10.73	3.77	2.45	1.09	1.09	9127	9348

3.4.10.2 流动相比例、pH 值、色谱柱温度考察 取白头翁口服液供试品溶液,改变流动相【乙腈 - 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(每 100 mL 中加十二烷基硫酸钠 0.4g,再以磷酸调节 pH 为 4.0)】的比例分别为 52:48;50:50;48:52 进行测定;改变流动

相 pH 值分别为 3.8、4.0、4.2 进行测定;改变色谱柱柱温分别为 25℃、30℃、35℃进行测定,盐酸巴马汀峰与盐酸小檗碱峰的分离度、拖尾因子、理论塔板数均符合要求,上述试验结果表明该方法耐用性良好。试验结果见表 4~表 6。

表 4 流动相比例考察

流动相比例 Flow phase proportion	Tab 4 Investigation of flow phase proportion							
	保留时间/分钟 Retention time/min		分离度 Resolution		拖尾因子 Tailing factor		理论塔板数 Theoretical stage number	
	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱
有机相 - 水相(52:48)	11.59	12.73	3.36	2.60	1.11	1.09	12048	11384
有机相 - 水相(50:50)	14.07	15.59	5.36	2.90	1.14	1.16	12718	11921
有机相 - 水相(48:52)	17.84	20.20	5.48	3.18	1.08	1.08	12090	11371

表 5 流动相 pH 考察

流动相 pH The pH of flow phase proportion	Tab 5 Investigation of pH of flow phase proportion							
	保留时间/分钟 Retention time/min		分离度 Resolution		拖尾因子 Tailing factor		理论塔板数 Theoretical stage number	
	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱
3.8	14.43	16.02	5.20	2.81	1.08	1.09	11681	11093
4.0	14.07	15.59	5.36	2.90	1.14	1.16	12718	11921
4.2	13.37	14.80	3.77	2.75	1.06	1.09	12103	11509

表 6 色谱柱温度考察

Tab 6 Investigation of Column temperature

柱温 Column temperature	保留时间/分钟 Retention time/min		分离度 Resolution		拖尾因子 Tailing factor		理论塔板数 Theoretical stage number	
	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱
25	14. 83	16. 71	4. 58	3. 15	1. 09	1. 09	11275	10747
30	14. 07	15. 59	5. 36	2. 90	1. 14	1. 16	12718	11921
35	13. 22	14. 44	5. 50	2. 33	1. 08	1. 07	11459	10788

4 讨论与结论

4.1 含量限度的确定 参照《中国兽药典》2015 年版二部黄连、黄柏含量测定方法分别对黄连、黄柏中盐酸巴马汀、盐酸小檗碱含量进行测定。黄连药材中盐酸巴马汀含量为 33.08 mg/g, 黄连药材中盐酸小檗碱含量为 126.40 mg/g; 黄柏药材中盐酸小檗碱含量为 103.04 mg/g。自制白头翁口服液中, 盐酸巴马汀含量为 4.68 mg/g, 盐酸小檗碱含量为 4.58 mg/g。计算可得盐酸巴马汀转移率为 14.15%, 盐酸小檗碱转移率为 4.07%。

照《中国兽药典》2015 年版二部中黄连、黄柏中盐酸巴马汀、盐酸小檗碱最低含量, 结合转移率, 计算得到白头翁口服液中盐酸巴马汀含量应不低于 0.33 mg/mL, 盐酸小檗碱含量应不低于 0.63 mg/mL。考虑到药厂大规模生产转移率低于实验室小试转移率, 结合市售样品情况, 将含量限度降低 20%, 含量限度拟定为: 白头翁口服液每 1 mL 含黄连、黄柏以盐酸小檗碱(C₂₀H₁₈ClNO₄)计, 不得少于 0.50 mg; 每 1 mL 含黄连以盐酸巴马汀(C₂₁H₂₂ClNO₄)计, 不得少于 0.26 mg。

4.2 市售白头翁口服液样品质量评价 取按原标准检验合格的 7 个厂家, 共 9 批白头翁口服液, 照优化后的薄层色谱法及新建立的高效液相色谱法进行检验。薄层色谱法结果表明, 供试品色谱中,

在与对照药材色谱和对照品色谱相应的位置上, 均显相同颜色的荧光斑点, 结果与原标准一致。高效液相色谱法结果表明, 仅有 3 批白头翁口服液中盐酸巴马汀和盐酸小檗碱含量符合要求, 合格率为 33%。这表明, 部分生产企业在生产白头翁口服液过程中存在少投黄连或使用劣质黄连进行药物生产的现象, 白头翁口服液质量标准的提高可对此类现象进行有效打击。

参考文献:

[1] 中国兽药典委员会. 兽药质量标准 2017 年版[S]. Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. Veterinary drug quality standards, 2017 edition[S].

[2] 苏静华, 张超, 孙磊, 等. HPLC 法同时测定黄连上清片的黄芩-黄连-黄柏药对中 9 个指标性成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(11):1940-1945.

Su J H, Zhang C, Sun L, et al. Simultaneous determination of nine components in couplet medicine Scutellariae Radix - Coptidis Rhizoma - Phellodendri Chinensis Cortex of Huanglian shangqing tablets tablets by HPLC[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2015, 35(11):1940-1945.

[3] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典 2010 年版[S]. Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. Veterinary Pharmacopoeia of People's Republic of China, 2010 edition[S].

(编辑:陈希)