

## · 研究报告 ·

### 香苏胃痛胶囊质量标准研究

赵昕<sup>1</sup>, 邵尉<sup>1</sup>, 张鹏<sup>1</sup>, 许志伟<sup>2</sup> (1.原沈阳军区联勤部药品仪器检验所, 辽宁 沈阳 110026; 2.原沈阳军区联勤部疾病预防控制中心, 辽宁 沈阳 110036)

**[摘要]** **目的** 建立香苏胃痛胶囊的质量标准。**方法** 采用薄层色谱(TLC)法定性鉴别处方中甘草、延胡索、茯苓、香附;采用HPLC法测定延胡索乙素的含量。色谱柱为Welchrom C<sub>18</sub>(4.6 mm×250 mm, 5 μm);以乙腈-0.1%磷酸(三乙胺调pH 6.0)(40:60)为流动相;检测波长为280 nm;柱温:30℃;流速:1 ml/min。**结果** 薄层定性鉴别斑点清晰,分离效果好,专属性强;延胡索乙素在1~80 μg/ml范围内与峰面积呈良好的线性关系( $r=0.9999$ )。平均加样回收率为99.1%,RSD为1.28% ( $n=6$ )。**结论** 本方法结果准确、操作简单,专属性和重复性良好,可作为该制剂的质量控制标准。

**[关键词]** 香苏胃痛胶囊;质量标准;薄层色谱;高效液相色谱

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0265-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.016

### Establishment of quality standards for Xiangsu Weitong capsule

ZHAO Xin<sup>1</sup>, SHAO Wei<sup>1</sup>, ZHANG Peng<sup>1</sup>, XU Zhiwei<sup>2</sup> (1. Institute for Drug and Instrument Control of Shenyang Military Region, Shenyang 110026, China; 2. Center for Disease Control and Prevention of Shenyang Military Region, Shenyang 110036, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish the quality standard for Xiangsu Weitong capsule. **Methods** Radix et rhizoma glycyrrhizae, rhizoma corydalis, poria, rhizoma cyperi were identified by TLC and the contents of baicalin were determined by RP-HPLC. Chromatography conditions were Welchrom C<sub>18</sub> (4.6 mm×250 mm, 5 μm) column. The mobile phase was acetonitrile-0.1% phosphoric acid (40:60). UV detection wavelength was set at 280 nm and the column temperature was 30℃ with the flow rate of 1.0 ml/min. **Results** The method of TLC had good resolution with clear spots and negative control showed no interference. The good linearity was obtained within the range of 1-80 μg/ml ( $r=0.9999$ ) for Tetrahydropalmatine hydrochloride and the average recovery was 99.1% (RSD=1.28%,  $n=6$ ). **Conclusion** The method was simple, accurate and sensitive which could be applied in the quality control of Xiangsu Weitong capsule.

**[Key words]** Xiangsu Weitong capsule; quality standards; TLC; HPLC

香苏胃痛胶囊是原解放军大连空军基地后勤部门门诊部配制的非标准制剂,由白芍、白及、三七、甘草、茯苓、延胡索、海螵蛸、香附等药味组成,用于治疗肝胃不和、瘀血阻络所致的胃脘疼痛、连及两胁、暖气、泛酸;急、慢性胃炎,胃、十二指肠溃疡等症。疗效满意,在临床上有很大的需求。根据“军队医疗机构制剂标准提高计划”中制剂标准研究提高的总体技术要求,对香苏胃痛胶囊质量标准进行了提高、

完善。在原标准基础上,将甘草薄层鉴别中毒性较大的三氯甲烷替换为毒性较小的二氯甲烷作为提取溶剂,将延胡索薄层鉴别中供试品溶液制备方法进行改进,并将展开剂由原来的正己烷-三氯甲烷-甲醇(15:8:2)替换为甲苯-丙酮(9:2);增加了处方中香附、茯苓的薄层鉴别方法;还制订了方中主药延胡索<sup>[1]</sup>中延胡索乙素的含量测定方法。修订后的方法快速简便、灵敏度高,可以作为该制剂的质量控制标准。

#### 1 仪器与试剂

LC-2015AT 高效液相色谱仪(日本岛津); KQ3200E 型昆山超声波处理器。电子分析天平(120D型,北京岛津公司);甘草次酸对照品(批号:110723-200612)、α-香附酮对照品(批号:110748-201412)、延胡索乙素对照品(批号:110726-

**[基金项目]** 军队医疗机构制剂标准提高科研专项课题(14ZJZ13-3)

**[作者简介]** 赵昕,硕士,副主任药师,研究方向:药物分析, Tel: 13309883196, Email: xintongzhao1971@sina.com

**[通讯作者]** 邵尉,博士,药师,研究方向:药物分析, Tel: 13309888743, Email: shaowe1985\_2005@163.com; 许志伟,硕士,主任医师,研究方向:疾病预防控制, Tel: 13309881259, Email: 1005107129@qq.com

201414)、茯苓对照药材(批号:121117-201408),均购自中国食品药品检定研究院;香苏胃痛胶囊(解放军大连空军基地后勤门诊部,批号:20141120、20141228、20141229);甲醇(色谱纯,天津市康科德科技有限公司),乙腈(色谱纯,Sigma公司),磷酸(天津市大茂化学试剂厂),三乙胺(天津市大茂化学试剂厂),浓氨试液(天津市永大化学试剂有限公司),乙醇(分析纯,天津市永大化学试剂有限公司),水为纯化水,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 甘草薄层鉴别

#### 2.1.1 供试品溶液的制备

取本品内容物 2 g,加盐酸 1 ml、二氯甲烷 15 ml,加热回流 1 h,放冷,滤过,滤液蒸干,残渣加乙醇 1 ml 使溶解,作为供试品溶液。

#### 2.1.2 对照品溶液的制备

加无水乙醇至甘草次酸对照品中制备每 1 ml 含 1 mg 的甘草次酸对照品溶液,作为对照品溶液。

#### 2.1.3 阴性样品溶液的制备

按处方配比,取除甘草外的其他药材,按工艺制成胶囊剂,再按“2.1.1”供试品溶液制备方法制得阴性样品溶液。

#### 2.1.4 薄层条件及结果

按照《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2015年版一部附录VI B项下方法操作,取供试品溶液、对照品溶液、阴性样品溶液各 5  $\mu$ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,展开剂为石油醚(30~60  $^{\circ}$ C)-甲苯-乙酸乙酯-冰醋酸(10:20:7:0.5),展开,取出,晾干,显色剂为 10% 磷钼酸乙醇溶液,105  $^{\circ}$ C 下加热至出现清晰斑点。经试验,在相应的位置上供试品(批号:20141120)与对照品色谱斑点颜色相同,阴性对照相应的位置无相同颜色斑点(图 1)。此外 3 批样品的供试品 1(批号:20141120)、供试品 2(批号:20141228)、供试品 3(批号:20141229)色谱情况同上(图 2)。环境条件:温度 25  $^{\circ}$ C,相对湿度 65%。

### 2.2 延胡索薄层鉴别

#### 2.2.1 供试品溶液的制备

取本品内容物 4 g,加入甲醇溶液 20 ml,超声处理 30 min,过滤,取续滤液,水浴蒸干,残渣加水 20 ml,加浓氨试液调至碱性(pH 9~10),用乙醚萃取 3 次,每次 20 ml,合并乙醚液,用水洗涤 2 次,每次 15 ml,取乙醚层,水浴蒸干,残渣加甲醇 1 ml 溶解,作为供试品溶液。

#### 2.2.2 对照品溶液的制备

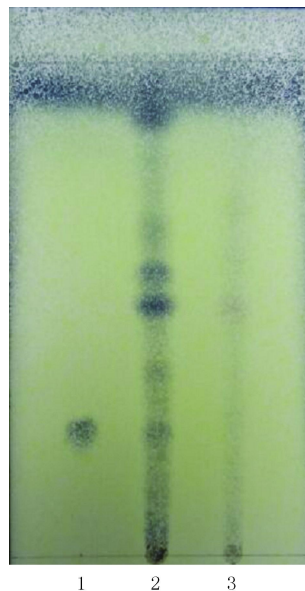


图 1 甘草薄层鉴别(专属性)

1.甘草次酸对照品;2.供试品;3.甘草阴性样品

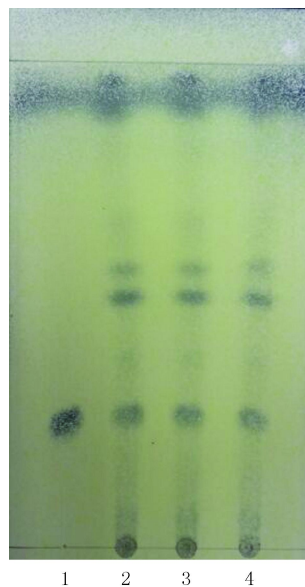


图 2 甘草薄层鉴别(重复性)

1.甘草次酸对照品;2.供试品 1;3.供试品 2;4.供试品 3

取延胡索乙素对照品,加甲醇制成每 1 ml 含 0.5 mg 的溶液,作为对照品溶液。

#### 2.2.3 阴性样品溶液的制备

按处方配比,取除延胡索外的其他药材,按工艺制成胶囊剂,再按“2.2.1”供试品溶液制备方法制得阴性样品溶液。

#### 2.2.4 薄层条件及结果

按照《中国药典》2015年版一部附录VI B项下方法操作,吸取上述 3 种溶液各 5  $\mu$ l,分别点于用 1% 氢氧化钠溶液制备的同一硅胶 G 薄层板上,以甲苯-丙酮(9:2)为展开剂,展开,取出,晾干,用碘

蒸气熏至斑点显色清晰,日光下检视。挥尽薄层板上吸附的碘后,置紫外灯(365 nm)下检视,环境条件:温度 25 °C,相对湿度 65%。供试品(批号:20141120)色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点,阴性对照无干扰(图3)。此外,3批样品的供试品1(批号:20141120)、供试品2(批号:20141228)、供试品3(批号:20141229)色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点(图4)。

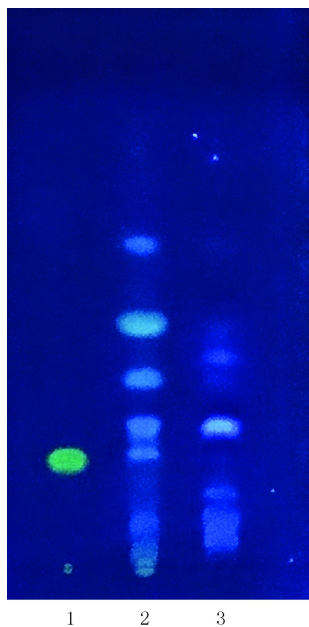


图3 延胡索薄层色谱鉴别(专属性)

1.延胡索乙素对照品;2.供试品;3.延胡索阴性样品

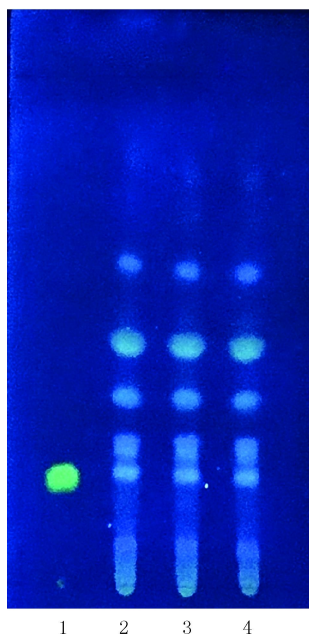


图4 延胡索薄层色谱鉴别(重复性)

1.延胡索乙素对照品;2.供试品1;3.供试品2;4.供试品3

## 2.3 香附薄层鉴别

### 2.3.1 供试品溶液的制备

取本品内容物4 g,研细,加乙醇20 ml,超声处理30 min,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇1 ml使溶解,作为供试品溶液。

### 2.3.2 对照品溶液的制备

取 $\alpha$ -香附酮对照品,加乙酸乙酯制成每1 ml含1 mg的溶液,作为对照品溶液。

### 2.3.3 阴性样品溶液的制备

按处方配比,取除香附外的其他药材,按制法工艺制成胶囊剂,再按“2.3.1”供试品溶液制备方法得阴性样品溶液。

### 2.3.4 薄层条件及结果

按照《中国药典》2015年版一部附录VI B项下方法操作,吸取上述3种溶液各5  $\mu$ l,分别点于同一硅胶GF254薄层板上,以甲苯-乙酸乙酯(9:1)为展开剂,展开,取出,晾干,置紫外灯(254 nm)下检视,环境条件:温度25 °C,相对湿度65%。供试品(批号:20141120)色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点,阴性对照无干扰(图5)。此外,3批样品的供试品1(批号:20141120)、供试品2(批号:20141228)、供试品3(批号:20141229)色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点(图6)。

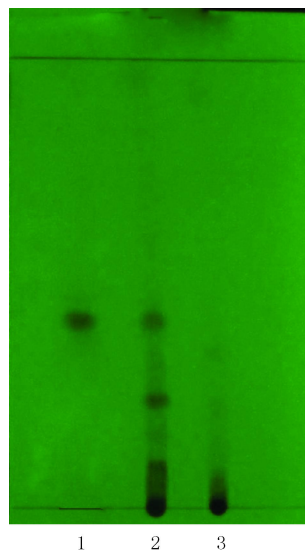


图5 香附薄层色谱鉴别(专属性)

1. $\alpha$ -香附酮对照品;2.供试品;3.香附阴性样品

## 2.4 茯苓薄层鉴别

### 2.4.1 供试品溶液的制备

取本品内容物4 g,加入乙醇20 ml,超声处理30 min,过滤,蒸干,残渣用1 ml甲醇溶解,作为供试品溶液。

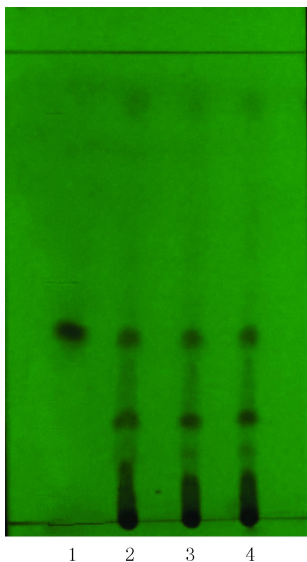


图6 香附薄层色谱鉴别(重复性)

1.  $\alpha$ -香附酮对照品; 2. 供试品 1; 3. 供试品 2; 4. 供试品 3

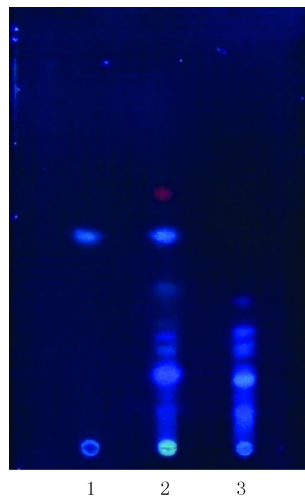


图7 茯苓薄层色谱鉴别(专属性)

1. 茯苓对照药材; 2. 供试品; 3. 茯苓阴性样品

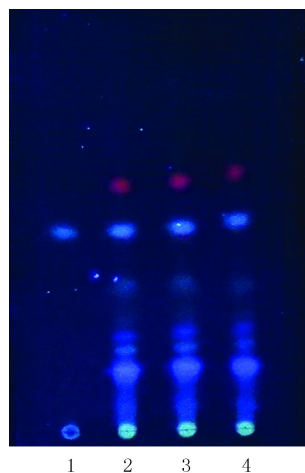


图8 茯苓薄层色谱鉴别(重复性)

1. 茯苓对照药材; 2. 供试品 1; 3. 供试品 2; 4. 供试品 3

### 2.4.2 对照品溶液的制备

取茯苓对照药材 0.5 g, 按供试品溶液制备方法制得对照品溶液。

### 2.4.3 阴性样品溶液的制备

按处方配比, 取除茯苓外的其他药材, 按制法工艺制成胶囊剂, 再按“2.4.1”供试品溶液制备方法得阴性样品溶液。

### 2.4.4 薄层条件及结果

按照《中国药典》2015年版一部附录VI B项下方法操作, 吸取上述3种溶液各 10  $\mu$ l, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以甲苯-乙酸乙酯-甲酸 (20 : 5 : 0.5) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 在紫外灯 (365 nm) 下检视, 环境条件: 温度 25  $^{\circ}$ C, 相对湿度 65%。供试品 (批号: 20141120) 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, 阴性对照无干扰 (图 7)。此外, 3 批样品的供试品 1 (批号: 20141120)、供试品 2 (批号: 20141228)、供试品 3 (批号: 20141229) 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 (图 8)。

### 2.5 延胡索乙素含量测定

#### 2.5.1 色谱条件

以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以乙腈-0.1% 磷酸 (三乙胺调 pH 6.0) (40 : 60) 为流动相; 检测波长为 280 nm; 柱温: 30  $^{\circ}$ C; 流速: 1 ml/min。理论板数按延胡索乙素峰计算不低于 2 000。

#### 2.5.2 对照品溶液的制备

精密称取五氧化二磷干燥器中减压干燥 12 h 以上的延胡索乙素对照品 10 mg, 置 100 ml 容量瓶

中, 加入甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得延胡索乙素对照品溶液 (100  $\mu$ g/ml)。

#### 2.5.3 供试品溶液的制备

取本品, 研细, 取约 2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入浓氨-甲醇 (1 : 20) 50 ml, 称定重量, 超声处理 30 min, 放冷, 再称定重量, 用浓氨-甲醇 (1 : 20) 补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 25 ml, 置水浴上蒸干, 残渣加甲醇适量使溶解, 转移至 5 ml 容量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 用 0.45  $\mu$ m 滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

#### 2.5.4 阴性样品溶液的制备

按处方取除元胡外的各味药材, 按医疗机构制剂标准中 [制法] 项, 制得样品, 再按“2.5.3”供试品溶液制备方法, 制得阴性样品溶液。结果表明, 延胡索乙素的保留时间约为 16 min, 阴性对照样品不干扰延胡索乙素的测定, 延胡索乙素与其他

成分或杂质的分离度 $>1.5$ ,理论板数按延胡索乙素计算应不低于2 000,实验结果表明此法专属性强(图9)。

### 2.5.5 标准曲线的制备

分别精密吸取延胡索乙素对照品溶液(100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )各0.5、1、2、5、6、8 ml,置10 ml容量瓶

中,加入甲醇至刻度,摇匀。按“2.5.1”项下色谱条件分析,测定各自峰面积,以对照品浓度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )为横坐标,峰面积值为纵坐标,求得回归方程: $Y=8\ 653.5X-2\ 300.3$ , $r=0.999\ 9$ 。结果表明延胡索乙素在1~80  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

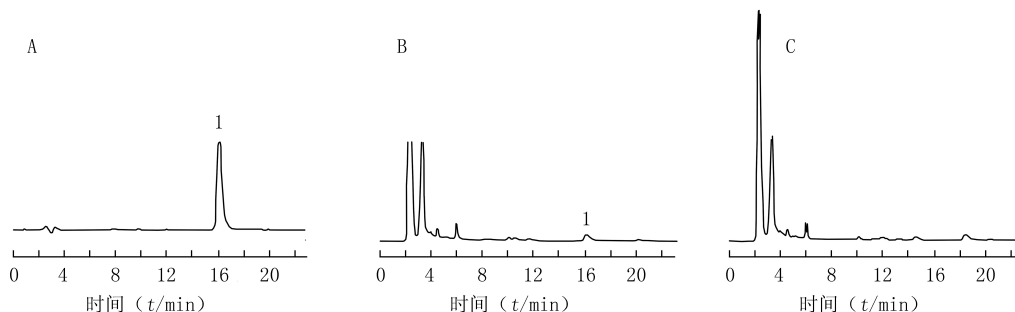


图9 延胡索乙素 HPLC 图

A.延胡索乙素对照品;B.供试品;C.阴性样品;1.延胡索乙素

### 2.5.6 精密度试验

精密吸取对照品溶液10  $\mu\text{l}$ ,按“2.5.1”项下色谱条件分析,连续进样6次,记录色谱峰的峰面积,测得峰面积值的RSD为1.89% ( $n=6$ ),表明精密度良好。

### 2.5.7 稳定性试验

取同一批次(批号:20141228)样品,研细,取约2 g,精密称定,按照“2.5.3”供试品溶液制备方法操作,按“2.5.1”项下色谱条件分析,分别在0、2、4、6、8、10、12 h,测定样品中延胡索乙素峰面积,测得峰面积值的RSD为0.65% ( $n=6$ ),说明供试品溶液在12 h内稳定。

### 2.5.8 重复性试验

取同一批次样品(批号:20141228),研细,取约2 g(共6份),精密称定,按照“2.5.3”供试品溶液制备方法操作,按“2.5.1”项下色谱条件分析,测定每份样品延胡索乙素含量。结果样品中延胡索乙素平均含量为26.10  $\mu\text{g}/\text{g}$ ,RSD为0.86% ( $n=6$ ),结果表明此方法的重复性良好。

### 2.5.9 加样回收率试验

取同一批次样品(批号:20141228),取约1.0 g(共6份),精密称定,分别加入延胡索乙素对照品溶液(36  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )各1 ml,称定重量,再按照“2.5.3”供试品溶液制备方法操作,所得溶液按“2.5.1”项下色谱条件分析,测定样品中含量,计算回收率,结果平均回收率为99.81%,RSD为1.28% ( $n=6$ ),符合要求。结果见表1。

表1 延胡索乙素回收率试验

称样量 (m/g)	样品中 延胡索 乙素量 (m/ $\mu\text{g}$ )	对照品 加入量 (m/ $\mu\text{g}$ )	测得量 (m/ $\mu\text{g}$ )	回收率 (%)	平均回 收率 (%)	RSD (%)
1.000 5	26.11	26	51.78	98.72	99.81	1.28
1.000 3	26.11	26	51.67	98.31		
1.000 8	26.12	26	51.94	99.31		
1.001 0	26.13	26	52.14	100.04		
1.001 2	26.13	26	52.56	101.66		
1.001 7	26.14	26	52.35	100.79		

### 2.5.10 样品含量测定

取3个批号样品,按“2.5.3”供试品溶液制备方法操作,按“2.5.1”项下色谱条件测定各自样品中延胡索乙素的含量。结果见表2。

表2 3批样品中延胡索乙素含量测定结果( $n=2$ )

批号	称样量 (m/g)	含量 ( $\mu\text{g}/\text{粒}$ )	平均值 ( $\mu\text{g}/\text{粒}$ )
20141120	2.002 6	10.70	10.62
	2.001 9	10.54	
20141229	2.000 4	10.35	10.37
	2.000 8	10.39	
20141228	2.001 6	10.47	10.49
	2.002 1	10.51	

## 3 讨论

本实验对香苏胃痛胶囊质量标准进行了提高和完善。在原标准基础上,将甘草薄层鉴别中毒性较

(下转第288页)

膜炎时,应尽快给予经验性抗菌药物治疗,待得到可靠的病原学证据后,调整药物治疗方案。

该患儿入院明确诊断为化脓性脑膜炎,病情较重,初始治疗经验性给予万古霉素联合美罗培南,后根据病原学检查结果(耐药肺炎链球菌)确定继续沿用原方案。但患儿入院时肾功能不全,临床根据相关指南和循证依据多次进行万古霉素的剂量调整,最终血药谷浓度维持在 10~20  $\mu\text{g/ml}$ ,符合推荐浓度范围,患儿病情好转,感染指标降低,肾功能恢复正常,总疗程 21 d(体温正常后继续抗感染治疗 10 d),治疗过程中未见明显不良反应。

通过分析 1 例耐药肺炎链球菌引起的化脓性脑膜炎患儿抗感染治疗经过,得出以下结论:①婴幼儿化脓性脑膜炎的流行病学和相应的药物治疗方案;②在肾功能不全患儿中,调整万古霉素剂量时需持续监测血肌酐,通过综合分析当前血肌酐、血药浓度、预估肾功能恢复情况,及时调整药物剂量;③万古霉素不易被 CRRT 清除,需要及时进行调整。肾功能不全、接受 CRRT 治疗的低龄患者的药物合理使用成为临床药师参与药物治疗的有效

切入点,可结合药物监测手段制订合理的给药方案,最终达到良好的治疗效果。

### 【参考文献】

- [1] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004.
- [2] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.
- [3] Le Saux N. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age[J]. Paediatr Child Health, 2014, 19(3): 141-152.
- [4] Vvan de Beek D, Cabellos C, Dzunpova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl3):S37-S62.
- [5] 万古霉素临床应用剂量专家组.万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J].中华传染病杂志,2012,30(11):641-646.
- [6] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J].中国新药与临床杂志,2011,30(8):561-573.

【收稿日期】 2017-08-07 【修回日期】 2017-09-15

【本文编辑】 李睿旻

(上接第 269 页)

大的三氯甲烷替换为毒性较小的二氯甲烷作为提取溶剂,将延胡索薄层鉴别中供试品溶液制备方法进行改进,并将展开剂由原来的正己烷-三氯甲烷-甲醇(15:8:2)替换为甲苯-丙酮(9:2);增加了处方中香附、茯苓的薄层鉴别方法;还制订了方中主药延胡索<sup>[2]</sup>中延胡索乙素的含量测定方法。修订后的方法快速、简便、灵敏度高,可以作为该制剂的质控标准。

按“2.5”项下延胡索乙素含量测定中制备样品溶液时,为了保证回收率,本实验分别对提取方式、提取溶剂、溶剂用量、提取时间及提取次数进行考察。其中,考察提取溶剂用量时,分别使用 25、50、100 ml 提取,25 ml 时延胡索乙素的含量测定结果略低,50 ml 与 100 ml 无显著性差异。为降低成本、减少污染,选用 50 ml 作为提取溶剂用量。考察提取时间时,样品分别经 20、30、40 min 提取,提取 30、40 min 时延胡索乙素的提取率相近,且高于 20 min 时的提取率,故将提取时间定为 30 min。

近年来,延胡索中延胡索乙素主要测定方法均

为 HPLC 法<sup>[3-5]</sup>。《中国药典》2015 年版一部中的延胡索中延胡索乙素含量测定<sup>[6]</sup>所用流动相为“甲醇-0.1% 磷酸(三乙胺调 pH 6.0)(40:60),经笔者试验,将甲醇等比例替换为乙腈,在分离度相近的情况下峰形更好。

### 【参考文献】

- [1] 沈阳军区联勤部卫生部非标准制剂质量标准 SYWS-F41003-2012Z[S].沈阳,2012.
- [2] 范卓文,武斌,刘国臣,等.延胡索药理研究及临床应用进展[J].黑龙江医药,2007,38(5):522-524.
- [3] 黄欢,张晓瑜,张宏,等.HPLC 法同时测定秦艽中龙胆苦苷及元胡中延胡索乙素的含量[J].药物分析杂志,2007,17(7):1029-1032.
- [4] 王光发,廖正根,梁新丽,等.HPLC 法同时测定元胡止痛片中三种活性成分的含量[J].中国药房,2009,20(9):672-674.
- [5] 苏莉,索志荣,包莉萍,等.湖北延胡索中延胡索乙素含量测定方法研究[J].广州化工,2015(7):118-120.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部):2015年版[S].北京:中国医药科技出版社,2015:342-343.

【收稿日期】 2017-09-12 【修回日期】 2018-03-30

【本文编辑】 陈盛新