

牛黄益金片中黄柏质量控制方法的研究

袁丽霞¹, 王 红² (1. 济宁市药品检验所, 山东 济宁 272025; 2. 济宁市中心人民医院, 山东 济宁 272100)

摘要 目的: 建立牛黄益金片的控制方法, 确保药品的质量。方法: 用 HPLC 法测定制剂中盐酸小檗碱的含量。KromasilTM C₁₈ (200 mm × 4.6 mm, 5 μm) 柱; 乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液 (用磷酸调 pH 为 3.0 0.05) - 0.025 mol/L 十二烷基磺酸钠溶液 (90: 55: 55) 为流动相; 检测波长 348 nm。结果: 盐酸小檗碱 0.094 32~ 0.660 2 μg 范围内, 进样量与色谱峰面积之间呈良好线性关系, $r = 0.999 3$, 平均加样回收率为 100.29%, RSD 为 0.58% (n = 6)。结论: 本法专属性强, 准确度高, 重现性好, 可作为该产品质量控制的方法。

关键词 高效液相色谱法; 牛黄益金片; 盐酸小檗碱

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)02-0141-03

Method for quality control of Cortex Phellodendri in Niu Huang Yi Jin tablets

Yuan Lixia¹, Wang Hong² (1. Jining Institute for Drug Control Jining 272025, China; 2. central People's Hospital of Jining Jining 272100, China)

ABSTRACT Objective To develop a method to determine the content of berberine hydrochloride in Niu Huang Yi Jin tablets to guarantee the quality of it. **Methods** The determination was performed on Kromasil C₁₈ column (4.6 × 250 mm, 5 μm) with the mobile phase of CH₃CN (0.05 mol/L) - KH₂PO₄ (pH 3.0 ± 0.05, 0.025 mol/L) - sodium dodecylsulfonate. The detection wavelength was 348 nm. **Results** The correlation coefficient was 0.999 3 when the linear range was from 0.094 32 to 0.660 2 μg. The average recovery was 100.29% and RSD was 0.58%. **Conclusion** The method was pertinence and accuracy which can be used for quality control of Niu Huang Yi Jin tablets.

KEY WORDS Niu Huang Yi Jin tablets; berberine; HPLC

牛黄益金片由人工牛黄、黄柏、薄荷脑等药物组成^[1], 是治疗慢性咽炎的常用药物之一。现行标准 (WS3-Bb-0011-95) 中仅记载了盐酸小檗碱、薄荷脑的鉴别方法和片剂常规检查项目。对制剂中黄柏的内在质量不能进行有效控制, 为控制生产投料, 确保产品质量, 为完善现行质量标准, 建立了 HPLC 法测定制剂中盐酸小檗碱的方法, 以进一步完善质量控制方法提供参考。

1 仪器与试剂

P680 高效液相色谱仪, UV140 紫外检测器, DIONEX Dionex 色谱工作站 (美国戴安公司)。SBC-100 超声波处理器 (济宁市超声波仪器厂)。盐酸小檗碱对照品 (供含量测定用, 批号: 0713-200107 (中国药品生物制品检定所)); 牛黄益金片 (批号: 060312, 060305, 061118, 060307, 061209, 060204, 060725, 060321, 060823, 060321, 市售品); 水为重蒸

馏水; 所用试剂均为分析纯。

对照品和对照药材: 盐酸小檗碱对照品 (批号: 0752-20007), 购自中国药品生物制品检定所。牛黄益金片中所用的药物及辅料, 均由山东方健制药有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 KromasilTM C₁₈ (200 mm × 4.6 mm, 5 μm) 柱; 乙腈 - 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液 (用磷酸调 pH 为 3.0 0.05) - 0.025 mol/L 十二烷基磺酸钠溶液 (90: 55: 55) 为流动相; 检测波长 348 nm。柱温 30℃, 理论板数按盐酸小檗碱峰计算应不低于 3 000。

2.2 色谱分离条件及提取方法的选择 参考有关文献^[2,3], 采用乙腈与不同浓度以磷酸二氢钾溶液 (用磷酸调不同 pH 值)、不同浓度十二烷基磺酸钠溶液进行试验, 结果发现磷酸二氢钾溶液的 pH 值对色谱保留时间有影响, 适宜浓度的十二烷基磺酸钠溶液可提高色谱分离效果。

曾分别以不同浓度甲醇溶液、乙醇溶液提取, 进行效果比较, 结果本研究选用的方法简便, 且提取效果好。

取同批样品 5 份, 每份约 0.20 g 精密称定, 分别按提取的不同时间 (20 30 40 50 60 70 min) 考察, 结果表明 30 min 内可提取完全。

2.3 线性关系考察 精密称取盐酸小檗碱对照品 18.87 mg 置 50 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解并稀释到刻度, 摇匀。作为对照品贮备液。精密吸取上

述溶液 0.25 0.5 0.75 1.0 1.25 1.5 2.0 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 吸取 10 μ L 进样测定。以进样量 X (μ g) 为横坐标, 峰面积 Y 为纵坐标, 进行线性回归, 盐酸小檗碱回归方程分别为:

$$Y = -207979.83 + 10664935.45X, r = 0.9993$$

结果表明盐酸小檗碱在 0.09432~0.6602 μ g 范围内呈良好线性关系。

表 1 盐酸小檗碱线性关系的考察

对照品量 X (μ g)	0.09432	0.18864	0.2830	0.3773	0.4716	0.5659	0.6602
峰面积 Y	918545.06	1712272.75	2704008.50	3862973.00	4831739.50	5824789.50	6855483.00

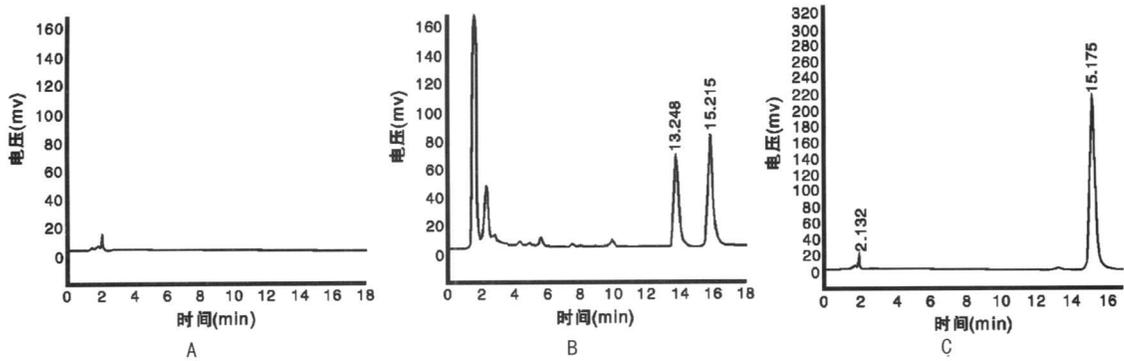


图 1 牛黄益金片 HPLC 色谱图

A-阴性样品溶液 B-样品溶液 C-小檗碱对照品溶液

2.4 干扰试验 按样品处方比例制备不含黄柏药材的样品, 依照样品含量测定项下方法制成阴性对照溶液。取阴性对照溶液、对照品溶液 (0.20 mg/mL) 各 10 μ L, 按上述色谱条件进行测定, 结果阴性样品对样品测定无干扰, 见图 1。

2.5 精密度试验 精密量取对照品溶液 (0.20 mg/mL), 连续进样 5 次, 峰面积分别为 1980858.375、20054507.000、1960554.875、1994869.875、2016097.375 平均为 19951557.5 RSD 为 1.08%。

2.6 重复性试验 取同一批号样品 (020322) 5 份, 按样品测定方法测定, 结果样品中盐酸小檗碱含量 (mg/g) 分别为 0.526、0.511、0.524、0.532、0.525 平均值 0.522 RSD 为 1.57%。

2.7 样品测定 取本品 20 片, 精密称定, 研细, 取约 2.0 g 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加 50% 甲醇 50 mL, 密塞, 称定重量, 超声处理 30 min 放冷, 再称定重量, 用 50% 甲醇补充丢失的溶剂量, 摇匀, 放置片刻, 取上清液, 用微孔滤膜 (0.45 μ m) 滤过, 取续溶液, 作为供试品溶液。精密吸取贮备液 0.5 mL, 置 10 mL 容量瓶

中, 加 50% 甲醇定容, 摇匀, 作为对照品溶液。分别吸取上述溶液各 10 μ L, 进样, 测定。结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果 ($n=2$)

样品批号	平均片重 (g)	盐酸小檗碱含量 (mg/g)	含量 (mg/片)
060312	0.4929	0.240	0.118
060305	0.5016	0.159	0.080
061118	0.4896	0.140	0.069
060307	0.5032	0.275	0.138
061209	0.5186	0.290	0.150
060204	0.4735	0.205	0.098
060725	0.5050	0.225	0.114
060321	0.4984	0.428	0.213
060823	0.4946	0.539	0.267
060321	0.4904	0.265	0.130
060322	0.4928	0.522	0.257

2.8 加样回收试验 精密吸取对照品溶液 (每 1 mL 含盐酸小檗碱 0.5659 mg) 5 份, 精密称取已知含量的同一批样品 (060322) 约 1.0 g 共 6 份, 分别 (下转第 155 页)

理动态,较早在国内介绍了美国药学保健和药物经济学的发展情况。在教学中我们及时将国际上新的管理思想和理念灌输给学生,使学生了解更多的知识和现实状况,以便在走上工作岗位后能够高起点、高要求地做好医院药事管理工作。在课程设计中我们将医疗机构药事管理一章的教学时间增加到 10 个学时,目的是安排医院药师和药房主任走上讲台,让学生了解作为药房主任是如何管理药房的,以他们的亲身经历和活生生的实践教育学生,启发他们的兴趣,启发他们思考。我们与长征医院、长海医院、东方医院的药剂科建立了联合教学机制,在教学科研上全面进行合作,既培养了学生,又锻炼了教师的实践能力。

4 围绕热点问题,拓展实践教学

药事管理学应用案例教学法已在多个院校进行了尝试^[2,3]。但是,我们特别注意结合国内外药事管理的实践,围绕热点问题开展案例教学。例如,"药品集中招标"案例分析剖析了药品集中招标存在的缺陷,提出了完善集中招标的思路。"假劣药品"案例分析剖析了齐二药"亮菌甲素"案例和安徽华源"欣弗"案例发生的偶然性和必然性,以及药品监督管理的缺失所在。案例教学法的深入开展,不仅提高了学生的实践能力,而且增强了学生的专业意识和责任感,同时提高了教师教书育人的意识。

5 课程结束,检验实践教学

在课程结束前,安排一次实践报告会。按照本课程所学章节,对学生进行分组,每个组确定一个讨论课题,让学生利用课余时间收集相关资料,做系统发言准备。课堂上每个小组派 1 名同学作代表发言,并接受其他小组的提问。对报告会上反映好的课题,要求学生们整理成文章,老师给予修改,并鼓励投送正式刊物发表。近年来,每年都有应届学生的药事管理论文公开发表。学生们通过案例分析报告会锻炼了分析问题和解决问题的能力,也为活跃药事管理学的教学环境创造了条件。

强化实践性教学模式促进了药事管理学教材编写,教学平台建设,以及教学方法和手段的改革,提高了教学效果,激发了教员和学员的教学积极性,医院药剂科和教研室的的教学积极性。

参考文献:

- [1] 孟 锐主编. 药事管理学[M]. 北京:科学出版社,2007年
- [2] 张 鑫,慈 薇,万新祥. 案例教学法在《药事管理学》教学中的应用. 第一军医大学分校学报,2005,28(1):16.
- [3] 罗 臻. 案例教学法在药事管理学教学中的应用. 中国药事,2005,(19)11:697.

收稿日期:2008-03-10

(上接第 142 页)

置上述具塞瓶中,按样品含量测定方法测定,计算回收率。结果见表 3

表 3 加样回收试验测定结果 (n = 5)

样品中含盐酸小檗碱量 (mg)	对照品加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
0.554 5	0.565 9	1.121 0	100.11		
0.550 5	0.565 9	1.115 6	99.84		
0.536 0	0.565 9	1.109 3	101.31	100.29	0.58
0.549 4	0.565 9	1.116 2	100.16		
0.544 5	0.565 9	1.110 6	100.04		

2.9 稳定性试验 对同一供试品溶液在不同时间进行测定,8 h 内测定 4 次,盐酸小檗碱的含量 (mg/g) 分别为 0.526、0.532、0.536、0.533,平均含量为 0.532,RSD 分别为 0.79%。可知供试品溶液在 8h 内稳定。

3 讨论

经试验表明:磷酸二氢钾溶液的 pH 值对色谱保留时间有较大影响,用磷酸调节溶液 pH 值应准确;适宜浓度的十二烷基磺酸钠溶液可提高色谱分离效果。

该方法较薄层扫描法准确、重现性好,可作为控制产品质量的方法。

参考文献:

- [1] 卫生部药品标准一部[S]. 第一册,1995:23
- [2] 王玉杰,朱 红,王大威,等. RP-HPLC 法测定中药材黄柏中小檗碱的含量[J]. 中国中药杂志,1995,20(7):425.
- [3] 毛泉明,毛 平,叶福媛,等. 反相高效液相色谱法测定如意金黄贴膏中小檗碱的含量[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(8):476.

收稿日期:2007-02-01