

愈心痛胶囊质量标准的研究及确定

李虹

(辽宁省食品药品检验所, 沈阳 110023)

摘要 目的: 研究愈心痛胶囊的质量标准。方法: TLC法鉴别红参、三七及 RP-HPLC法测定延胡索乙素的含量。含量采用 Waters C₁₈色谱柱 (200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈—0.1%三乙胺溶液 (50:50), 流速 1 mL·min⁻¹; 检测波长: 282 nm; 用外标法定量。结果: 阴性对照均无干扰; 0.08472~2.118 μg 范围内有良好的线性关系 ($r=0.9999$), 平均加样回收率为 98.4% ($n=6$)。结论: 所建方法简单、可靠, 可用于愈心痛胶囊的质量控制。

关键词: 红参; 三七; 愈心痛胶囊; 高效液相色谱法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2010)07-1301-04

Quality standard for Yuxintong capsules

LI Hong

(Liaoning Provincial Institute for Control of Food and Drug, Shenyang 110023, China)

Abstract Objective: To establish a method for the quality standard of Yuxintong capsules. Methods: The TLC methods were established for red ginseng and Sanchi and a RP-HPLC method was established for the determination of tetrahydropalmatine on Waters C₁₈ analytical column (200 mm×4.6 mm, 5 μm) with acetonitrile—0.1% triethylamine solution—water (50:50:0.2) as the mobile phase at the flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The detection wavelength was 282 nm. Results: Identification negative control average non-interference content; the linear range was 0.08472—2.118 μg ($r=0.9999$) average recovery ($n=6$) was 98.4%. Conclusion: The method is convenient, reliable and suitable for quality assessment of Yuxintong capsules.

Key words: red ginseng; Sanchi; Yuxintong capsules; HPLC

愈心痛胶囊为中国药典 2010 年版一部拟新收载品种, 为吉林奥东集团大连药业股份有限公司独家生产的品种, 该品种原为中药三类新药, 执行国家药品监督管理局标准 (试行) WS-462(Z-055)-2001。该标准于 2005 年 4 月 18 日转正, 转正标准为: 国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS-462(Z-055)-2005(Z)。按国家药典委员会的任务要求, 拟新收载于中国药典 2010 版一部, 此次标准提高参考中国药典 2005 年版一部的有关内容做了进一步的修订, 经对 3 批样品进行检验, 结果证明此标准能有效地控制愈心痛胶囊的质量。

1 仪器与试剂

LC-2010C 高效液相色谱仪 (日本岛津公司); 甲醇、乙腈 (色谱纯, 天津市康科德科技有限公司), 重蒸水, 其它试剂为分析纯; 红参对照药材; 人参二

醇、人参三醇、人参皂苷 Re、三七皂苷 R1、延胡索乙素对照品 (均购自中国药品生物制品检定所批号分别为 1045-200102、110701-200412、110702-200311、110754-200421、110745-200415、100726-200200610), 愈心痛胶囊: 批号 080301、080401、080402。

2 薄层鉴别

2.1 红参的鉴别 取本品内容物及按处方制法制得缺红参的阴性对照各 3.3 g 加甲醇 80 mL 加热回流 6 h 放冷, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加 7% 硫酸的 45% 乙醇溶液 25 mL 使溶解, 加热回流 2 h 放冷, 加三氯甲烷 20 mL 振摇提取, 分取三氯甲烷液, 浓缩至 1 mL 作为供试品溶液。另取红参对照药材 2 g 同法制成对照药材溶液。再取人参二醇对照品及人参三醇对照品, 分别加三氯甲烷制成每 1 mL 含 1

m^g的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(附录VIB)试验,吸取上述5种溶液各2 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板上,以乙醚-三氯甲烷(3:7)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以2%香草醛硫酸溶液,在105 $^{\circ}$ C加热至斑点显色清晰。结果表明,阴性液在人参二醇对照品及人参三醇对照品的位置上也有斑点,证明三七里含有人参二醇及人参三醇,故该项鉴别用人参二醇及人参三醇作对照无意义,故删去人参二醇及人参三醇作为对照品溶液。供试品色谱中,检出红参,阴性无干扰。

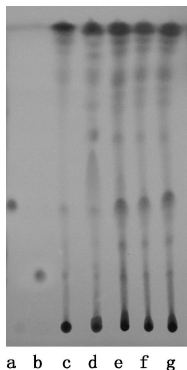


图1 红参鉴别的薄层色谱图

Fig 1 TLC chromatogram of Red Ginseng

a 人参二醇对照品溶液 (Panaxadiol reference solution) b 人参三醇对照品溶液 (Panaxatriol reference solution) c 红参对照药材溶液 (Red Ginseng reference drug solution) d 空白对照溶液 (blank reference solution) e f 供试品溶液 (test solution)

2.2 三七的鉴别 取本品内容物及按处方法制得缺三七的阴性对照各0.7g,加甲醇20 mL,加热回流2 h,放冷,滤过,滤液蒸干,残渣加水10 mL使溶解,用水饱和的正丁醇提取3次,每次15 mL,合并正丁醇液,用氨试液洗涤2次,每次15 mL,取丁醇提取液,蒸干,残渣加甲醇2 mL使溶解,作为供试品溶液。另取人参皂苷Re对照品及三七皂苷R₁对照品,加甲醇制成每1 mL各含1 m^g的混合溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(附录VIB)试验,吸取上述4种溶液各0.5 μ L,分别点于同一硅胶G高效薄层板上,以三氯甲烷-甲醇-水(65:35:10)10 $^{\circ}$ C以下放置的下层溶液为展开剂,在10 $^{\circ}$ C以下展开,取出,晾干。喷以10%硫酸乙醇溶液,在105 $^{\circ}$ C加热至斑点显色清晰。供试品色谱中,检出三七皂苷R₁,阴性无干扰。

3 溶液的配制

对照品溶液:精密称取延胡索乙素对照品适量,加甲醇制成每1 mL含40 μ g的溶液,摇匀,即得。

供试品溶液:取本品装量差异项下的内容物,

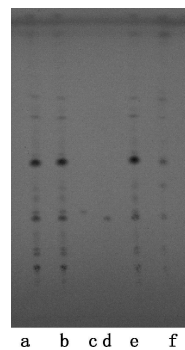


图2 三七鉴别的薄层色谱图

Fig 2 TLC chromatogram of Sanchi

c 三七皂苷R₁对照品溶液 (Notoginsenoside R₁ reference solution) d 人参皂苷Re对照品溶液 (Ginsenoside Re reference solution) f 空白对照溶液 (blank reference solution) a b e 供试品溶液 (test solution)

研细,取约3g精密称定,置具塞锥形瓶内,精密加入甲醇-浓氨试液(20:1)的混合溶液25 mL,密塞,称定重量,超声处理30分钟(功率250 W,频率25 kHz),取出,放冷,再称定重量,加甲醇-浓氨试液(20:1)的混合溶液补足减失的重量,摇匀,滤过,精密量取续滤液10 mL,蒸干,残渣加甲醇微热使溶解,定量转移至5 mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,

阴性样品溶液:按处方比例称取除去延胡索的其它药材适量,依照愈心痛胶囊的制备工艺制得阴性样品,照“3”项下方法制备阴性样品溶液。

4 色谱条件及系统适应性实验

色谱柱:Waters C₁₈柱(200 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);流动相为乙腈-0.1%三乙胺溶液(50:50),流速1 mL $\cdot$ min⁻¹;检测波长:282 nm;柱温:30 $^{\circ}$ C。

精密吸取供试品溶液、对照品溶液、阴性样品溶液各10 μ L,在此色谱条件下,延胡索乙素可与其它成分基线分离,阴性组分无干扰,结果见图1。

5 线性关系考察

分别精密吸取延胡索乙素对照品(浓度为0.04236 mg $\cdot$ mL⁻¹)2.5、10 μ L及延胡索乙素对照品(浓度为0.2118 mg $\cdot$ mL⁻¹)3.5、10 μ L注入液相色谱仪,测定峰面积,计算,得回归方程为:

$$Y = 891882X + 17459, r = 0.9999$$

结果表明:延胡索乙素进样量在0.08472~2.118 μ g范围内线性关系良好。

6 精密度试验

精密吸取同一供试品溶液,连续进样6次,测得延胡索乙素峰面积的平均值为603115, RSD值为0.4%,结果表明:精密度良好。

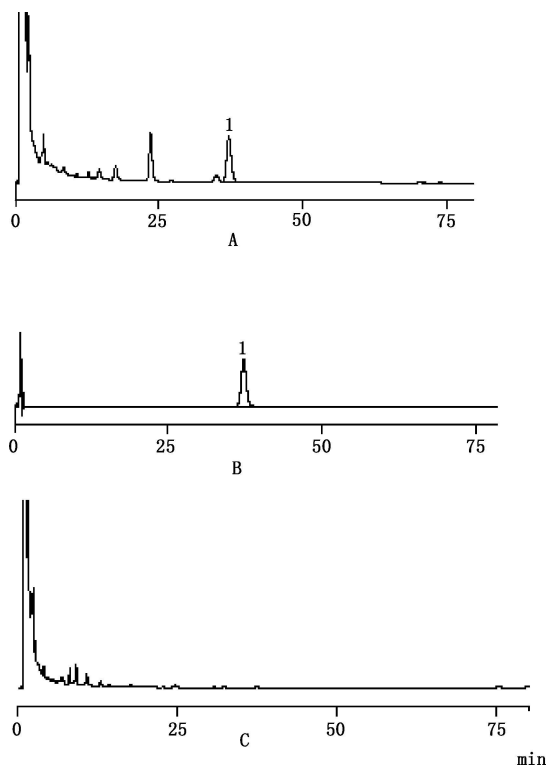


图 3 愈心痛胶囊 HPLC 色谱图

Fig 3 HPLC chromatograms of Yuxinong capsules

A. 样品 (sample) B. 对照品 (chemical reference substance) C. 阴性样品 (negative sample)

1 延胡索乙素 (tetrahydropalmatine)

7 稳定性试验考察

精密吸取同一供试品溶液 $10\ \mu\text{L}$, 分别于配制后 0, 3, 6, 12, 48 h 进样测定, 测得延胡索乙素峰面积的平均值为 602656 , RSD 为 0.8% , 结果表明: 供试品溶液制备后 48 h 内稳定。

8 重复性试验

精密称取同一批号 (080301) 的样品 6 份, 各 $3\ \text{g}$ 按“3”项下的方法制成供试品溶液, 在上述色谱条件下测定, 延胡索乙素含量的平均值为 $84.8529\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, RSD 为 0.8% , 结果表明: 重复性良好。

9 加样回收率试验

采用加样回收方法, 精密称取已知含量的同一批号 (080301, 含延胡索乙素为 $251.4905\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) 的样品约 $1.5\ \text{g}$ 分别精密加入延胡索乙素对照品溶液 ($0.12708\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) $3\ \text{mL}$, 按“3”项下的方法制成所需溶液, 并按上述色谱条件测定延胡索乙素的含量, 平均回收率 ($n=6$) 为 98.4% , RSD 为 1.6% 。

10 样品含量测定

取 3 个批号的样品, 按“3”项下的方法制成供试品溶液, 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 $10\ \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪, 按上述色谱条件下测

定, 以外标法计算样品中延胡索乙素的含量, 结果见表 1。

表 1 样品测定结果 ($n=3$)
Tab 1 Results for assay of sample

批号 (Lot No.)	含量 (content) / $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	RSD /%
080301	85	0.8
080401	91	0.6
080402	86	0.8

11 讨论

11.1 提取条件的选择根据延胡索乙素的性质, 分别比较了甲醇—浓氨试液 (20:1) 的混合溶液、三氯甲烷—浓氨试液 (20:1) 的混合溶液回流提取法和超声提取对延胡索乙素的提取率的影响, 结果表明回流提取法和超声提取法对延胡索乙素的提取率影响不大, 故选用比较方便的方法, 超声提取法。而溶剂甲醇—浓氨试液 (20:1) 的混合溶液对延胡索乙素的提取率最高, 且所用的试剂更加便宜、环保, 故选用甲醇—浓氨试液 (20:1) 的混合溶液超声提取。

11.2 本实验比较了超声 20, 30, 40 min 不同时间延胡索乙素的提取率, 结果表明超声处理 30 min 已基本提取完全, 因此确定提取时间为 30 min。

11.3 HPLC 测定条件的选择, 对延胡索乙素的甲醇溶液, 进行紫外光谱扫描, 在 $282\ \text{nm}$ 处有最大吸收, 故选择 $282\ \text{nm}$ 作为检测波长, 并对流动相进行了选择, 最终选用乙腈— 0.1% 三乙胺溶液 (50:50) 为流动相, 可将延胡索乙素与其它峰很好地分离, 便于操作。

参考文献

- ChP (中国药典). 2005. Vol I (一部): 94
- MA Wen (马稳), DUAN Xiang-qi (段香琪), LI Dan (李丹). Determination of tetrahydropalmatine in Cordalis ambigua Cham by TLCs (薄层扫描法测定延胡索中延胡索乙素的含量). J Xinyang Teachers Coll (Nat Sci Ed) (信阳师范学院学报 自然科学版), 2004, 17(4): 420
- CHEN Xu (陈旭), LU Tu-lin (陆兔林), ZHANG Xian-hong (张先洪). Determination of di-tetrahydropalmatine of different processed products of Rhizoma Corydalis by HPLC (HPLC 法测定延胡索不同炮制中延胡索乙素的含量). Chin Tradit Pat Med (中成药), 2003, 25(9): 726
- XUE Lian-hai (薛连海). Study on assay of tetrahydropalmatine in Cordalis yanhusuowu. T Wang by HPLC (延胡索中延胡索乙素含量分析方法的研究). Jilin Inst Chem Technol (吉林华工学院学报), 2005, 22(3): 5
- FANG Fang (房方), DING Xuan-sheng (丁选胜). Determination

- of tetrahydropapaverine in Rhizoma Corydalis (延胡索药材中延胡索乙素的含量测定). Res Pract Chin Med (现代中药研究与实践), 2005, 19(1): 54
- 6 QING Xiu-rong (秦秀蓉), TANG Yan (汤燕). Study on ultrasonic extraction of Corydalis ambigua Chan (超声法提取延胡索有效部分的工艺研究). Chengdu Univ Tradit Chin Med (成都中医药大学学报), 2005, 28(4): 47
- 7 QING Xiu-rong (谢彩娟), ZHANG Zhi-qi (张志琪). Study on ultrasonic extraction of total alkaloids from corydalis ambigua chan (超声提取延胡索总生物碱的研究). Northwest Pharm J (西北药杂志) 2005, 20(4): 153
- 8 XU Ting (徐婷), CAO Hui-ming (曹惠明), JIN Xi-lu (金昔陆). Study progress of clinical application of tetrahydropapaverine (延胡索乙素临床应用的研究进展). Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai (上海中医药大学学报) 2000, 14(4): 60
- 9 HUANG Hong (黄欢), ZHANG Xiao-yu (张晓喻), ZHANG Hong (张宏), et al. RP-HPLC-PDA determination of Getian maorophylkall and corydalis yanhusuow. TWan in gentiopicroin and di-tetrahydropapaverine (HPLC同步测定秦艽中龙胆苦苷和元胡中延胡索乙素的含量). Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2007, 27(7): 1029

(本文于 2010年 6月 7日修改回)

全国药物质量分析培训班通知

为进一步适应食品药品监督检验工作面对的新形势, 不断提高药物分析业务水平, 进一步加强药检机构能力建设、制药企业专业技术人才队伍建设, 更好地服务于本职工作, 推进我国药物分析检验事业与制药事业向更高层次发展, 确保临床用药安全有效中国药学会《药物分析杂志》联合北京中外软信息技术研究院举办 "全国药物质量分析培训班", 聘请有关专家授课与讨论。具体内容通知如下:

一、培训对象

全国各省、市有关药检及其相关管理人员、业务人员; 有关制药企业管理人员以及质检技术人员; 各有关院校、医院相关管理人员和科研人员。

二、培训内容、时间、地点 (详细内容详见附件)

第一期: 药物质量公共管理培训班、药物质量分析专业技术班

地点: 苏州大学 2010年 8月底。

第二期: 信息技术时代公共管理培训班、信息技术时代药物质量分析专业技术班

地点: 北京清华大学 2010年 9月 26日 — 29日

第三期: 药物制剂分析培训班

地点: 山东青岛 2010年 9月

三、学员须知

1. 参加本次培训班的学员, 将被授予本刊学分 6分;
2. 欢迎学员提交论文, 经专家审定后可优先在《药物分析杂志》发表, 其余论文将以论文集发表;
3. 培训结束后, 可集体安排前往上海世博会考察。

四、培训收费

培训费、资料费共 900元/人, 学员食宿以及考察统一安排, 费用自理。

五、报名方式

每期培训班开班前一周截止报名, 同一单位有多人参加的请统一报名, 报名方式为传真或电子邮件均可; 同时接受各单位委托, 针对不同情况与内容组织定向培训, 详情另行协商。

六、联系方式

编辑部联系人: 刘小帅

电话: 010—67095201

传真: 010—67012819

E-mail: ywfx@njcph.org.cn

网址: www.ywfxzz.cn

培训部联系人: 杨丽群 魏铁良

010—59790729

010—59790729

yjpeixun@126.com yjpeixun@163.com

www.cfiti.cn