

克咳胶囊质量标准研究

李晶¹, 沈震亚², 虞金宝¹, 吕武清¹ (1. 江西省中医药研究院, 南昌 330077; 2. 江中制药集团, 南昌 330046)

摘要:目的 建立克咳胶囊的质量标准。方法 对罂粟壳、甘草、苦杏仁进行薄层鉴别, 采用 HPLC 法对麻黄碱进行含量测定。结果 薄层鉴别重现性好; 含量测定方法稳定, 平均回收率为 100.70%, 精密度 RSD 为 1.93%, 重复性 RSD 为 2.24%。结论 薄层鉴别与含量测定方法稳定、简单、可行, 重现性好。

关键字: 克咳胶囊; 盐酸麻黄碱; 高效液相色谱法

中图分类号: R926.2 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)07-0639-02

Studies on quality standard of Keke Capsule

LI Jing¹, SHEN Zhen-ya², YU Jin-bao¹, LV Wu-qin¹ (1. Jiangxi Institution of traditional Chinese medical and Pharmaceutical Sciences, Nanchang 330077, China; 2. Jiangxi traditional pharmaceutical company, Nanchang 330046, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The formulation of a standard for quality control of Keke Capsule. **METHODS** Pericarpium papaveris, Radix glycyrrhizae, Semen armeniacae amarum were identified by TLC and Herba Ephedrae was determined by RP-HPLC. **RESULTS**

The methods of the chromatographic condition were reproducible; The peak area of Ephedrine hydrochloride was stable in 3 hours, the average recovery rate was 100.698%. RSD of precision was 1.93%, RSD of reproducibility was 2.24%. **CONCLUSION** CONCLUSION: The methods established are stable, simple, feasible and reproducible.

KEY WORDS: Keke Capsule; Ephedrine hydrochloride; HPLC

克咳胶囊载于中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂第 17 册, 具有止咳, 定喘, 祛痰功效。由麻黄、罂粟壳、甘草、苦杏仁、莱菔子、桔梗等组成, 原标准仅有麻黄、甘草的薄层鉴别, 为了更好地控制产品质量, 确保临床疗效, 我们对其质量标准进行了提高研究。

1 仪器与药品

HP-1100 高效液相色谱仪(美国: 包括 1322A 在线脱气机、G1311A 四元梯度泵、G1315A 二极管阵列检测器、HP 化学工作站), SPU-I 自动喷雾显色器(日本); PBQ-I 薄层自动铺板器(四川重庆); SimplicityTM 个人型超纯水系统(Millipore 公司), 定量毛细管(美国 Drummond 公司), CQ-250 超声波清洗仪(上海船舶电子设备研究所), 硅胶 G(青岛海洋化工厂), 盐酸罂粟碱、盐酸麻黄碱、甘草次酸、苦杏仁苷对照品均购于中国药品生物制品检定所; 甲醇(色谱纯), 其他试剂均为分析纯。克咳胶囊(市售)。

2 薄层鉴别方法研究

2.1 罂粟壳 TLC 取本品 3g, 研细, 加甲醇 20mL, 超声提取 30min, 放冷, 滤过, 蒸干, 残渣加甲醇 1mL 使溶解, 作为供试品溶液。取盐酸罂粟碱对照品, 加甲醇制成每 1mL 含 1mg 的溶液, 作为对照品溶液。按处方取不含罂粟壳的其他药材照本品工艺及上述方法制成阴性对照; 照薄层色谱法(中国药典 2000 年版一部附录 VI B) 试验, 吸取供试品溶液 10 μ L、对照品溶液 5 μ L、阴性对照品溶液 10 μ L, 分别点于同一以羧甲基纤维素钠为粘合剂的硅胶 G 薄层板上, 以甲苯-丙酮-乙醇-浓氨试液(15: 10: 3: 1) 为展开剂, 展开, 晾干后, 喷以稀碘

化钾试液, 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, 且分离效果佳, Rf 值适中, 阴性对照无干扰。

2.2 甘草 TLC 取本品 2g, 研细, 加盐酸 1mL 与氯仿 20mL, 置水浴中加热回流 1h, 放冷, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加乙醇 2mL 使溶解, 作为供试品溶液。另取甘草次酸对照品, 加乙醇制成每 1mL 含 2mg 的溶液, 作为对照品溶液。按处方取不含甘草的其他药材照本品工艺及上述方法制成阴性对照; 照薄层色谱法(中国药典 2000 年版一部附录 VI B) 试验, 吸取上述三种溶液各 4 μ L, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以石油醚(30~60 $^{\circ}$ C)-氯仿-醋酸乙酯-冰醋酸(9: 7: 7: 0.5) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 喷以 10% 硫酸乙醇溶液, 在 105 $^{\circ}$ C 加热 10min, 置紫外光灯(365nm) 下检视, 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, 阴性对照无干扰。

2.3 苦杏仁 TLC 取本品 2g, 研细, 加甲醇 40mL, 超声处理 30min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加水 10mL 微热使溶解, 放冷, 全部通过已处理好的 D₁₀₁ 型大孔吸附树脂柱, 用 10% 氨试液 30mL 洗脱, 弃去氨液, 再用水 50mL 洗脱, 弃去水液, 继用 20% 乙醇 30mL 洗脱, 收集 20% 乙醇洗脱液, 蒸干, 残渣加甲醇 1mL 使溶解, 作为供试品溶液。另取苦杏仁苷对照品适量, 加甲醇制成每 1mL 含 2mg 的对照品溶液。按处方取不含苦杏仁的其他药材照本品工艺及上述方法制成阴性对照; 照薄层色谱法(中国药典 2000 年版一部附录 VI B) 试验, 吸取上述三种溶液各 5 μ L, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以

氯仿-甲醇-水(13:7:2)10℃以下放置的下层溶液为展开剂展开,晾干后,喷以2%磷钼酸10%硫酸乙醇溶液,在105℃加热10min,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,阴性对照无干扰。

3 含量测定

3.1 色谱条件的选择 参照文献^[1]对克咳胶囊中的盐酸麻黄碱含量测定进行实验研究,色谱柱:Agilent Hypersil C₁₈4.0 mm×250mm,流动相:甲醇-水(50:50),流速:1mL/min,检测波长254nm,柱温:室温。在此条件下对照品、供试品在约7min相同时间有一色谱峰。

3.2 线性关系的考察 精密称取在五氧化二磷减压干燥器中干燥36h的盐酸麻黄碱对照品12.5mg,置100mL量瓶中,用水溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取适量,分别加水稀释成以下浓度:5.116,7.674,10.232,12.79,25.58,51.16,127.9μg/mL;再分别精密量取10mL,置25mL量瓶中,加入高碘酸溶液(0.25g→10mL)1mL、0.25mol/L氢氧化钠溶液2.5mL,摇匀,放置30min,用0.5mol/L盐酸溶液调节pH至中性,加甲醇至刻度,摇匀,即得浓度分别为:2.0464,3.0696,4.0928,5.116,10.232,20.464,51.16μg/mL的对照品溶液。分别吸取10(1,注入液相色谱仪中,按上述色谱条件测定对照品峰面积,将样品浓度与峰面积进行回归处理,回归方程为: $Y=6.22315X+0.647425$, $r=0.9999$ ($n=7$),盐酸麻黄碱对照品在2.0464~51.16μg/mL范围内样品浓度与峰面积呈良好的线性关系。

3.3 精密度试验 取样品,照含量测定方法项下制成供试品溶液,精密吸取供试品溶液10μL,按上述色谱条件,重复进样6次,测定供试品溶液中盐酸麻黄碱峰面积值,结果经数据处理RSD为1.93%。

3.4 稳定性试验 取供试品溶液,精密吸取供试品溶液10μL,按上述色谱条件,每隔0.5h或1h,共测定4h,测定供试品溶液中盐酸麻黄碱峰面积值,结果经数据处理RSD为2.33%($n=6$)。

3.5 重复性试验 精密称取同一批号样品共6份,照含量测定项下实验方法制成供试品溶液,按上述色谱条件进行测定,计算含量,测定结果经数据处理RSD为2.24%。

3.6 加样回收率试验 精密称取同一批号样品,研细,分别精密称取约0.4g,共5份,各精密加入盐酸麻黄碱对照品(0.4176mg/mL)5mL,加5mol/L氢氧化钠溶液120mL,摇匀,加氯化钠7.5g,蒸馏,用预先盛有0.5mol/L盐酸溶液5mL的100mL量瓶收集蒸馏液近95mL,加水至刻度,摇匀。分别精密量取10mL,置25mL量瓶中,加入高碘酸溶液(0.25g→10mL)1mL、0.25mol/L氢氧化钠溶液2.5mL,摇匀,放置30min,用0.5mol/L盐酸溶液调节pH至中性,加甲醇至刻度,摇匀,即得。分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10μL,注入液相色谱仪,测定,计算回收率,结果见表1。

平均回收率100.698%,RSD=2.55%。

3.7 样品测定 取装差异项下供试品,研细,取约0.8g,精密称定,加5mol/L氢氧化钠溶液120mL,摇匀,加氯化钠7.5

g,蒸馏,用预先盛有0.5mol/L盐酸溶液5mL的100mL量瓶收集蒸馏液近95mL,加水至刻度,摇匀。分别精密量取10mL,置25mL量瓶中,加入高碘酸溶液(0.25g→10mL)1mL、0.25mol/L氢氧化钠溶液2.5mL,摇匀,放置30min,用0.5mol/L盐酸溶液调节pH至中性,加甲醇至刻度,摇匀,即得。分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液各10μL,注入液相色谱仪,测定,计算含量,即得。

表1 回收率测定结果

Tab 1 Results of recovery test

样号	样品中含量 (mg)	加入量 (mg)	测出量 (mg)	回收率 (%)
1	2.0122	2.088	4.0055	97.69
2	2.0386	2.088	4.1481	100.52
3	1.9879	2.088	4.2675	104.70
4	2.0568	2.088	4.1838	100.94
5	2.0297	2.088	4.1029	99.64

表2 克咳胶囊中盐酸麻黄碱含量($n=3$)

Tab 2 Determination results of samples($n=3$)

批号	盐酸麻黄碱 含量(mg/g)	批号	盐酸麻黄碱 含量(mg/g)
20020619	4.8846	20020713	4.9212
20020621	4.9758	20020714	4.7924
20020703	4.8236	20020903	4.7700
20020704	4.7834	20020905	5.0938
20020709	4.9576	20020907	4.6126

4 讨论

4.1 甘草鉴别为原标准中的薄层鉴别,但原观察方法为以10%磷钼酸硫酸液为显色剂,日光检测,其灵敏度低,而以10%硫酸乙醇为显色剂、荧光检测高灵敏度高,经实验,阴性无干扰,因此,对原方法进行了改进。

4.2 中国药典苦杏仁项下的鉴别方法,以乙醚脱酯后甲醇回流提取,结果本制剂提出杂质过多,干扰严重;后采用D₁₀₁型大孔吸附树脂除杂质的方法制备,杂质少,斑点清晰。

4.3 参考文献^[2-4]对盐酸麻黄碱的含量测定以甲醇-0.01mol/L磷酸二氢钾(磷酸调PH至2.5)(24:76)为流动相,于210nm下检测,结果盐酸麻黄碱对称性较差,理论塔板数过低,重现性差,因此采用水蒸汽蒸馏提取,以高碘酸衍生后再进行测定,结果测定结果稳定,重现性好。

参考文献

[1] 中国药典一部.2000:517.
 [2] 黄坚彤,钟颖. HPLC法测定麻咳糖浆中盐酸麻黄碱的含量. 陈耀蓬. 中国药师,2003,6(9):755.
 [3] 姚水宝,杨水新. 麻地滴鼻液的含量测定研究. 中国现代应用药学杂志,2001,18(3):244.
 [4] 胡柏平,汪卫兵,施心建. 镇咳宁口服液麻黄碱含量测定方法探讨. 药学服务与研究,2002,2(2):131.

收稿日期:2005-01-19