

⑧ 123-125, 130

黄连素制剂中盐酸小檗碱含量测定的一种新方法<sup>†</sup>郎惠云<sup>1)</sup> 郝英欣<sup>2)</sup> 杨德玉<sup>1)</sup> 马琳<sup>1)</sup> 陈家珍<sup>1)</sup>

R978

(1) 西北大学化学系, 710069, 西安; (2) 西安交通大学精细化学工程学系, 710049, 西安; 第一作者 56 岁, 女, 教授)

**摘要** 提出了用间接原子吸收法测定黄连素制剂中盐酸小檗碱含量的新方法。基于在酸性介质中和室温时, 盐酸小檗碱与  $[(\text{Co}(\text{SCN}))_2]^{2-}$  形成稳定的离子对缔合物, 在  $0.51 \mu\text{g}/\text{mL}$  ~  $5.80 \mu\text{g}/\text{mL}$  范围内, 吸光度与浓度呈线性关系, 相关系数为 0.999 8, 该方法的检测限为  $0.02 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 变异系数为 1.5% ( $n=11$ )。用于黄连素制剂的测定, 平均回收率为  $(99.2 \pm 1.6) (\text{SD})\%$  ( $n=12$ )。

**关键词** 盐酸小檗碱; 原子吸收法; 离子对缔合物**分类号** O646黄连素制剂  
抗菌消炎药

黄连素是一种原小檗碱型的生物碱, 具低毒、副作用小等特点, 广泛用于抗菌消炎等药物。临床主要用于治疗菌痢、肠炎及泌尿道感染等病症。对其主要成分盐酸小檗碱的含量测定人们颇为关注, 有不少报道, 主要有紫外分光光度法<sup>[1~2]</sup>、示波电位滴定法<sup>[3]</sup>、双波长薄层扫描法<sup>[4~5]</sup>、高效薄层层析法<sup>[6]</sup>、碘量法<sup>[7]</sup>等。本文探索了离子对缔合物的形成及萃取的有关条件, 从而建立了在柠檬酸介质中 ( $\text{pH}=2.0$ ), 盐酸小檗碱与  $[(\text{Co}(\text{SCN}))_2]^{2-}$  形成摩尔比为 2:1 的离子对缔合物, 经 1,2-二氯乙烷萃取, 用原子吸收法测定有机相中的钴量, 从而间接确定盐酸小檗碱含量的新方法。该方法不必预分离, 重现性好, 灵敏度高, 选择性好, 用于药物制剂样品的测定, 平均回收率为 99.2%, 变异系数为 1.5% ( $n=11$ )。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

WFX-1F<sub>2</sub> 原子吸收分光光度计(北京第二光学仪器厂); 钴空心阴极灯, PHS-3 型酸度计(上海第二分析仪器厂)。

硫氰酸钴氨溶液 ( $0.12 \text{ mol/L}$ ); 盐酸小檗碱标准溶液 ( $1 \text{ mg/mL}$ ); 用中国生物制品检定所生产的对照品配制而成。用时用水稀释成  $20 \mu\text{g}/\text{mL}$  的标准使用液; 1,2-二氯乙烷; 柠檬酸缓冲液 ( $\text{pH}=2.0$ )。

以上试剂均为分析纯, 水为二次离子交换水。

### 1.2 实验方法

1.2.1 仪器操作条件 波长  $240.7 \text{ nm}$ ; 光谱通带  $0.4 \text{ nm}$ ; 灯电流  $7.5 \text{ mA}$ ; 空气流量  $7 \text{ L}/\text{min}$ ; 乙炔流量  $0.9 \text{ L}/\text{min}$ 。

1.2.2 操作方法 取约  $50 \mu\text{g}$  盐酸小檗碱标准使用液或试液于  $25 \text{ mL}$  分液漏斗中, 加  $1.5 \text{ mL}$  硫氰酸钴氨溶液,  $2 \text{ mL}$  柠檬酸缓冲液, 用水补至体积为  $10 \text{ mL}$ , 摇匀。在室温下, 加  $2 \text{ mL}$  1,2-二氯乙烷, 振摇  $2 \text{ min}$ , 静置  $30 \text{ min}$ , 弃去水相, 将有机相喷入空气-乙炔火焰, 以同样条件下的溶剂为空白, 在  $240.7 \text{ nm}$  波长处测定其吸光度  $A$ 。

### 1.3 标准曲线的绘制

分别吸取盐酸小檗碱标准使用液  $0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 \text{ mL}$  于  $25 \text{ mL}$  分液漏斗中, 其浓度分别

为 0, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 按上述操作方式进行。以吸光度  $A$  与浓度  $C$  绘制标准曲线。经线性回归处理, 线性回归方程为  $A = 8.39 \times 10^{-2}C + 4.5 \times 10^{-3}$ , 相关系数  $\rho = 0.9998$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 测定条件的选择

**2.1.1 溶液酸度的选择** 离子对缔合物的形成及其稳定性受各种因素的影响, 其中介质酸度影响最大。在不同酸度条件下进行试验, 结果如图 1 所示。结果表明, 溶液的 pH 值在 1.8~2.2 范围内吸光度最大且稳定。当 pH 值偏小时, 由于氮原子的较强的质子化作用, 使溶液中的  $[\text{Co}(\text{SCN})_2]^{2-}$  浓度降低, 吸光度值减小; 当 pH 值稍高时, 所生成的离子对缔合物会部分分解, 也会使吸光度降低。本文采用 pH 值为 2.0。

**2.1.2 试剂用量的选择** 为了使反应迅速、完全, 加入足够量的试剂是十分必要的。本文在硫氰酸钴铵溶液体积在 0.5 mL~2.5 mL 范围内进行试验, 结果表明, 当加入其量在 1.5 mL 以上时, 测定效果好。本文选用试剂用量为 1.5 mL。

**2.1.3 萃取剂的选择** 本研究对甲基异丁基甲酮(MIBK)、环己酮、环己烷、1,2-二氯乙烷及乙酸乙酯等溶剂萃取效果进行了比较, 实验显示, 1,2-二氯乙烷较理想, 相比为 5:1(即萃取剂取 2 mL)的效果最佳。

**2.1.4 时间、温度的选择** 反应物被萃取、分离完全程度与萃取振荡、静置时间密切相关。在既定实验条件下, 经改变不同振荡、静置时间, 在室温条件下试验。结果表明, 振荡 2 min, 静置 30 min, 吸光度值即达到稳定。本文采用上述最佳振荡及静置时间。

### 2.2 生成物组成的测定

用等摩尔比法测定盐酸小檗碱与  $[\text{Co}(\text{SCN})_2]^{2-}$  形成的离子对缔合物的摩尔比为 2:1 时吸光度最大, 结果见图 2。由此可知该离子对缔合物反应的化学计量比为盐酸小檗碱:  $\text{Co}^{2+}$ :  $\text{SCN}^- = 2:1:4$ 。

### 2.3 检测限和重现性试验

平行测定了 10 份浓度为 0.20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  标准溶液处理后的吸光度值, 求其标准偏差  $S$ , 在 95% 的置信度下, 其检测限  $C_{\text{LoD}} = 0.02 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

分别取 1.5 mL 盐酸小檗碱标准使用液 11 份, 按上述实验方法进行测定处理结果, 变异系数(RSD)为 1.47%。这说明其稳定性及重现性良好。

### 2.4 干扰试验

在 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的盐酸小檗碱的标准溶液中加入 5 倍~20 倍的硬脂酸镁、1 倍~5 倍的淀粉、甲氧苄氨嘧啶(TMP), 依照实验方法进行测定, 平行 3 次。实验结果表明, 5 倍的淀粉、TMP, 20 倍的硬脂酸镁均不影响测定结果。在盐酸小檗碱片中除盐酸小檗碱外, 仅含有 2.5% 的淀粉、0.1% 的硬脂酸镁, 增效黄连素胶囊中仅含有 50% 的 TMP。因此, 在其制剂中上述共存物的存在不影响本方法的测定。

### 2.5 样品的测定

**2.5.1 供试品的制备** 增效黄连素胶囊: 取 20 粒, 按《中国药典》(1995 年版)装量差异项下的检验方法, 求出每粒内容物的平均装量, 将其内容物混匀, 研细备用。

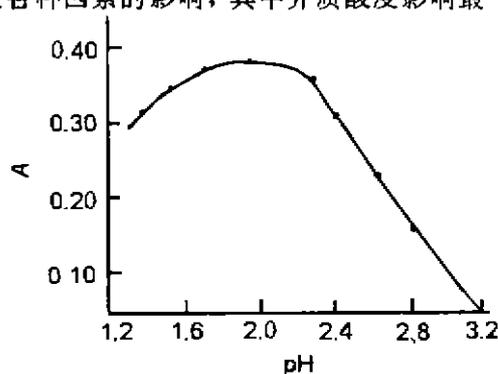


图 1 溶液酸度的影响

Fig.1 Effect of Solution Acidity

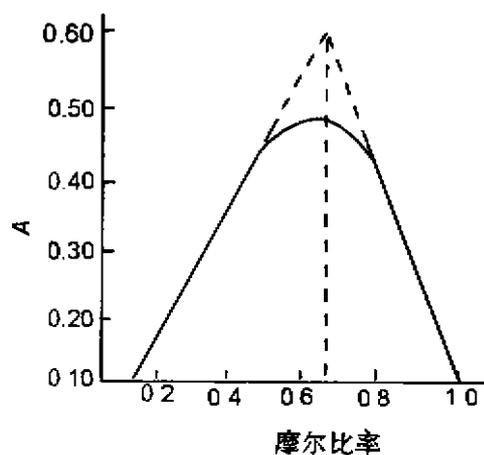


图 2 摩尔比的测定

Fig.2 Determination of Molar Ratio

盐酸小檗碱片:精密称取 20 片供试品,求得其平均片重,研细备用。

2.5.2 样品测定 精密称取供试品细粉 20 mg,用水溶解并定容至 100 mL,用时稀释 10 倍,所得试液每 mL 约含 20  $\mu\text{g}$  供试品。取一定量上述试液按前述方法处理后测定,结果见表 1。

表 1 供试品测定结果

Tab. 1 The Determined Result of the Samples

剂 型	批 号	本法含量/mg(每粒或片)*	药典法(或地方标准)**
胶 囊	910421	99.84 $\pm$ 0.98	100.25
	930930	95.81 $\pm$ 0.92	95.86
	921114	98.87 $\pm$ 0.57	98.96
片 剂	940328	99.10 $\pm$ 0.57	99.28
	920808	98.73 $\pm$ 0.69	98.81
	920878	94.38 $\pm$ 0.64	94.51

\* $n=5$ , \*\* $n=2$ , 片剂采用药典法<sup>(7)</sup>, 胶囊采用地方标准<sup>(8)</sup>

## 2.6 回收率试验

取已准确测定的试品液,分别向其中加入一定量的标准液进行测定,结果见表 2。

表 2 回收率试验结果

Tab. 2 The Resulte of the Recovery

剂 型	样品号	加入量/ $\mu\text{g}$	测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均值/%	SD	变异系数
胶 囊	1	10.0	9.65	96.5	99.0	1.70	1.72
	2	20.0	20.22	101.1			
	3	10.0	9.96	99.6			
	4	10.0	10.01	100.1			
	5	20.0	19.50	97.5			
	6	20.0	19.84	99.2			
片 剂	1	10.0	10.01	100.1	99.3	1.66	1.67
	2	20.0	19.50	97.5			
	3	10.0	9.95	99.5			
	4	10.0	9.71	97.1			
	5	20.0	20.06	100.3			
	6	20.0	20.26	101.3			
$n=12$		平均回收率 99.15%	标准偏差 $SD=1.60$				

\* $n=5$ , \*\* $n=2$ , 片剂采用药典法<sup>(7)</sup>, 胶囊采用地方标准<sup>(8)</sup>

## 3 结 论

(1)本研究建立了一种微量盐酸小檗碱测定的新方法。应用于黄连素制剂中盐酸小檗碱的含量测定,取得满意的结果。

(2)通过本法与药典法进行比较,测定结果相一致,但本研究在灵敏度、选择性、通用性等方面优于药典的碘量法,具有实际应用价值。

## 参 考 文 献

- 1 张丽明,侯智韬,白 鸥.紫外分光光度法测定复方黄连素片中盐酸小檗碱的含量.中国药学杂志,1993,28(4):236~237
- 2 桂华庆.复方连翘注射液中盐酸黄连素的含量测定.中草药,1986,17(1):13~14
- 3 卢宗桂,邓岩晖,钟 军等.两银电极示波电位滴定法测定盐酸小檗碱.药物分析杂志,1988,8(1):43~44

(下转第 130 页)

- hydrocarbon oils. *Analyst*, 1970, 95: 730~737
- 8 Karlbery B, Thelander S. Extraction based on the flow injection principle. part I. Description of the extraction system. *Anal. Chim. Acta.*, 1978, 98: 1~7
- 9 Ruzicka J, Hansen E. Flow injection analysis. part X. Theory, techniques and trends. *Anal. Chim. Acta.*, 1978, 99: 37~76
- 10 Bergamin F H, Medeiros I X, Reis B F. Solvent extraction in continuous flow injection analysis. *Anal. Chim. Acta.*, 1978, 101: 9~16

责任编辑 叶亚丽

## A Study on the Continuous Liquid-liquid Extraction Dispersion Free FI On-line Monitoring System

Zhao Rui Zhang Xiuqi Liu Xiaojun Wu Yayan

(Department of Chemistry, Northwest University, 710069, Xi'an)

**Abstract** The system of continuous liquid-liquid extraction dispersion free FI on-line monitoring is investigated. First, the analyte in the aqueous phase is extracted and preconcentrated into the organic phase by continuous liquid-liquid extraction; then it is monitored by a dispersion free FI technique. The system acquires higher sensitivity than the conventional FI-extraction. Measurement of the Zinc indicates the efficiency of extraction is about 88.4% at a optimum condition. A routine sampling rate of 60 determinations per hour could be achieved with RSD 1.3% at the  $8.8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  level.

**Key words** continuous liquid-liquid extraction; dispersion free FI; spectrophotometry; Zinc Dithizone

(上接第 125 页)

- 4 李惠芬, 张文益, 刘庆伟. 胃肠寒痛胶囊中小檗碱含量测定. *中草药*, 1993, 24(5): 244~245
- 5 甄汉深. 薄层扫描法测定复方黄连素片中盐酸小檗碱含量. *中国中药杂志*, 1993, 2: 96~98
- 6 王慕邹, 朱敏. 黄连中生物碱的高效薄层层析测定. *药物分析杂志*, 1984, 4(1): 12~14
- 7 中华人民共和国卫生部药典委员会. *中华人民共和国药典(一部)*. 北京: 人民卫生出版社; 化学工业出版社, 1995. 437
- 8 陕西省卫生厅. 陕西省药品检验地方标准(陕卫药准字(1984)00505号). 1984. 125

责任编辑 叶亚丽

## Indirect Determination of Berberine

### Hydro-chloridum in Berberin Perparation by AAS

Lang Huiyun<sup>1)</sup> Xi Yingxin<sup>2)</sup> Yang Deyu<sup>1)</sup> Ma Lin<sup>1)</sup> Chen Jiazhen<sup>1)</sup>

(1)Department of Chemistry, Northwest University, 710069, Xi'an; 2)Department of Chemical Engineering, Xi'an Jiaotong University, 710049, Xi'an)

**Abstract** A new atomic absorption spectrometric method for the indirect determination of berberini hydrochloridum in berberin perparation was proposed. The method is based on which berberini hydrochloridum and  $[\text{Co}(\text{SCN})_4]^{2-}$  form a stable ion pair associate complex in citric acid medium (pH = 2.0) at normal temperature. The calibration curve is linear over the range of 0.51 mg/mL~5.80 mg/mL ( $r=0.9998$ ), the detection limit is 0.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and the coefficient of variation is 1.5% ( $n=11$ ), the method has been used to determine berberini hydrochloridum in the pharmaceutical preparations, and the average recovery is  $(99.2 \pm 1.6)(SD)\%$ . In the new method, the result of determination is the same as description in Chinese Medicine Dictionary.

**Key words** berberini hydrochloridun; AAS; ion pair associate complex