

妇宁阴道泡腾片的制备与质量控制

石召华^{1,2}, 甘焕新², 袁 铭¹, 熊登科¹, 陈 鹏¹

(1. 湖北省中药现代化工程技术研究中心, 武汉 430052; 2. 武汉健民药业集团股份有限公司, 430052)

[摘要] 目的 探讨妇宁阴道泡腾片的制备方法和质量标准。方法 采用苦参、黄柏、黄芩、莪术等 11 味中药, 经水蒸汽蒸馏提取挥发油、水提法工艺制备而成妇宁阴道泡腾片。采用薄层层析法鉴别制剂中黄柏和黄芩, 采用高效液相色谱(HPLC)法对苦参碱进行含量测定。结果 薄层定性条件适合, 斑点清晰, HPLC 定量方法分离效果好, 线性范围 0.162 48 ~ 1.462 32 μg ($r=0.999\ 9$), 平均回收率 99.75%, RSD 为 1.20%。结论 妇宁阴道泡腾片的制备工艺可行, 质量控制方法简便、可靠, 能较好的控制该制剂的内在质量。

[关键词] 妇宁阴道泡腾片; 苦参碱; 含量测定; 色谱法, 高效液相

[中图分类号] R286; TQ460.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2008)04-0451-02

妇宁阴道泡腾片是在复方中成药妇宁栓(收载于《卫生部药品标准中药成方制剂》第 12 册)的基础上改剂型而成的现代制剂。其处方由苦参、黄柏、黄芩、莪术、儿茶等 11 味中药组成, 具有清热解毒、燥湿杀虫, 去腐生肌, 化瘀镇痛之功效, 对细菌、病毒、真菌、滴虫等引起的阴道炎、阴道溃疡、宫颈炎、宫颈糜烂、阴痒、阴蚀、黄白带下、味臭、小腹痛、腰骶痛等症状有确切的疗效。由于栓剂基质常因体温融化后连同药物流失而影响疗效, 污染衣物, 给患者带来不适和极大的不便, 改剂型为阴道泡腾片后可提高治疗效果和患者的顺应性^[1]。现将该制剂的制备方法和质量标准控制研究结果报道如下。

1 仪器与试药

美国惠普 1100 高效液相色谱仪(带自动进样器、四元梯度洗脱泵、MWD 紫外检测器), HP Rev. A. 07.01 色谱工作站; CQ250 超声波清洗仪(上海船舶电子设备研究所); Metter Toledo MT5 电子天平; 苦参碱对照品(批号: 110805-200306)来自中国药品生物制品检定所; 药材(安徽亳州汇仁堂药业有限公司); 妇宁阴道泡腾片(武汉健民中药工程有限公司); 乙腈为色谱纯, 水为重蒸馏水, 其他试剂均为分析纯。样品自制。

2 处方与制备

2.1 处方 苦参 1 370 g, 黄柏 820 g, 黄芩 682 g, 莪术 410 g, 蛤壳粉 182 g, 红丹、儿茶各 27.3 g, 乳香、没药各 13.6 g, 猪胆粉 36.4 g, 冰片 5.5 g。

2.2 制备

2.2.1 挥发油提取 取处方量莪术, 粉碎成粗粉, 加 8 倍量水提取 6 h, 挥发油另置; 蒸馏后的水溶液及药渣备用。

2.2.2 浸膏制备 取上述蒸馏后的水溶液及药渣与苦参、黄柏及处方量 1/2 的蛤壳粉, 加 10 倍量水煎煮 2 次, 第 1 次煎煮 2 h, 第 2 次煎煮 1.5 h, 合并煎液, 滤过, 滤液减压浓缩成稠膏, 减压干燥, 粉碎成细粉; 黄芩加 8 倍量水煎煮 3 次, 第 1 次 2 h, 第 2 和第 3 次各 1 h, 合并煎液, 滤过, 浓缩至相对密度为 1.05 ~ 1.08 (80 $^{\circ}\text{C}$) 的清膏, 在 80 $^{\circ}\text{C}$ 时加入盐酸(2 mol \cdot L⁻¹) 调 pH 值

1.0 ~ 2.0, 80 $^{\circ}\text{C}$ 保温 1 h, 静置 24 h, 滤过, 取沉淀, < 80 $^{\circ}\text{C}$ 干燥, 粉碎成细粉。

2.2.3 制剂成型^[2] 取上述粉碎好的细粉, 以及适量乳糖、微晶纤维素、碳酸氢钠与干膏粉混匀, 以乙醇为润湿剂, 制软材, 20 目筛制粒, 在 50 ~ 55 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥, 18 目筛整粒, 得干燥颗粒。取莪术油加入到磷酸氢钙中, 充分吸附后与上述干燥颗粒及处方量冰片细粉、枸橼酸、硬脂酸镁混匀, 压制成每片 1.0 g 的片剂, 包装, 即得。

3 质量控制

3.1 性状 本品为棕色至棕褐色片; 表面可见细微白色小点, 气特异。

3.2 鉴别^[3] 黄柏和黄芩的鉴别。取本品 2 片, 研细, 加乙醇 30 mL 超声提取 10 min, 取出, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加乙醇 5 mL 使溶解, 离心, 取上层清液作为供试品溶液。另取黄柏对照药材 0.1 g, 加甲醇 10 mL, 置水浴上加热回流 15 min, 取出, 滤过, 滤液浓缩至 1 mL 作为对照药材溶液。再各取盐酸小檗碱和黄芩苷对照品适量制成每 1 mL 各含 0.5 mg 的溶液, 作为对照品溶液。照薄层色谱法(《中华人民共和国药典》2005 年版一部附录 VIB) 实验, 吸取上述供试品溶液 5 μL , 对照药材及对照品溶液各 2 μL , 分别点于同一高效硅胶 G 薄层板上, 以正丁醇-冰醋酸-水(5 : 3 : 1) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 置紫外光灯(365 nm) 下检视。供试品色谱中, 在与黄柏对照药材和盐酸小檗碱对照品色谱相应的位置上, 显相同的黄色荧光斑点。再喷以 2% 三氯化铁乙醇溶液, 置日光下检视。供试品色谱中, 在与黄芩苷对照品色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点。

3.3 检查

3.3.1 酸度 取本品 2 片, 加水 30 mL, 加热, 搅拌使溶解, 静置 5 min 后测定。pH 值应为 4.5 ~ 6.0(《中华人民共和国药典》2005 年版一部附录 VII G)。

3.3.2 发泡量 取 25 mL 具塞刻度试管(内径 1.5 cm) 10 支, 各精密加水 2 mL, 置(37 \pm 1) $^{\circ}\text{C}$ 水浴中 5 min 后, 各管中分别投入本品 1 片, 密塞, 20 min 内观察最大发泡量的体积, 平均发泡体积应不少于 6.0 mL, 且少于 4.0 mL 的不得超过 2 片。

3.3.3 其他 除崩解时限不检查外, 应符合片剂项下有关的规定(《中华人民共和国药典》2005 年版一部附录 ID)。

[收稿日期] 2007-06-10

[作者简介] 石召华(1978 -), 男, 湖北英山人, 工程师, 硕士, 研究方向: 药物新制剂及质量标准的研究与开发。电话: 027 - 84534490, E-mail: szhlw2006@163.com。

3.4 含量测定^[5,6]

3.4.1 色谱条件 色谱柱: Agilent SB-C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.1% 磷酸 (三乙胺调节 pH 值 7~8) (30:70); 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长: 210 nm; 柱温为 30 °C。以苦参碱色谱峰计算, 理论板数不低于 3 000。

3.4.2 供试品溶液的制备 取本品 10 片, 精密称定, 研细, 混匀。取约 0.3 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加浓氨试液 0.5 mL 使完全润湿, 精密加入三氯甲烷 25 mL, 密塞, 称定重量, 超声处理 30 min, 取出, 放冷, 再称定重量, 用三氯甲烷补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 10 mL, 置水浴挥干, 残渣加无水乙醇适量使溶解, 并转移至 5 mL 量瓶中稀释至刻度, 摇匀, 即得。

3.4.3 阴性对照液的制备 按处方比例取除去苦参的各味药材, 按样品制备工艺制成不含苦参药材的阴性对照品, 并按供试品溶液的制备方法制成阴性对照液。

3.4.4 标准曲线的制备 配制浓度为 0.324 9 mg · mL⁻¹ 的苦参碱对照品溶液, 依次进样 1, 3, 5, 7, 9 μL, 记录色谱图, 以峰面积值为纵坐标, 苦参碱对照品进样量为横坐标, 绘制标准曲线。计算得回归方程为: $Y = 1\ 191.9X + 27\ 463$, $r = 0.999\ 9$ 。

3.4.5 精密度实验 精密吸取同一批供试品溶液 5 μL, 重复进样 5 次, 测定峰面积, 计算其 $RSD = 0.78\%$ ($n = 5$), 表明精密度符合要求。

3.4.6 稳定性实验 精密吸取同一样品溶液 5 μL, 每 2 h 进样 1 次, 测定, 结果表明二者在 24 h 内稳定性良好。其 $RSD = 1.0\%$ ($n = 5$)。

3.4.7 重现性实验 取同一批号样品 5 份, 按“3.4.2 项”下方法制成供试品溶液, 测定苦参碱含量, 其 $RSD = 0.87\%$ ($n = 5$)。结果表明, 重现性较好。

3.4.8 回收率实验 取已知含量的妇宁阴道泡腾片样品 (批号: 20050901) 约 0.15 g 共 6 份, 精密称定, 各精密加入苦参碱对照品 (1.027 mg · mL⁻¹) 1 mL, 挥干溶剂, 按“3.4.2 项”的制备方法制备加样回收用的供试品溶液。按正文样品含量测定方法进行测定, 计算回收率, 结果见表 1。结果表明: 本方法的回收率较好, 平均回收率为 99.75%, RSD 为 1.20%。

表 1 苦参碱对照品回收率实验结果

序号	样品含量/ mg	加入量/ mg	测得总量/ mg	回收率/ %	平均回收 率/%	RSD / %
1	1.043 6	1.027	2.057 2	98.7		
2	1.007 0	1.027	2.028 9	99.5		
3	1.075 5	1.027	2.100 4	99.8	99.75	1.20
4	1.047 0	1.027	2.075 0	100.1		
5	1.015 8	1.027	2.028 4	98.6		
6	1.036 8	1.027	2.082 3	101.8		

3.4.9 样品含量测定 分别取 10 批不同批号的样品, 按“3.4.2”项下方法制成供试品溶液, 按上述色谱条件, 进样测定, 计算苦参碱的含量, 结果见表 2。根据结果, 考虑药材的来

源, 以及制剂生产、贮藏等综合因素, 暂定本品每片含苦参以苦参碱计, 应 ≥ 5.0 mg。

表 2 样品含量测定结果

批号	取样量/ g	每片苦参碱		平均每片苦参 碱含量/mg	RSD / %
		含量/mg	含量/mg		
20050801	0.326 2	6.53			
20050802	0.313 8	6.61			
20050901	0.308 0	6.76	6.66		1.39
20050902	0.302 2	6.68			
20050903	0.311 2	6.77			

4 讨论

在薄层色谱实验中, 因黄柏和黄芩的提取方法及展开剂都相同, 故将两者点于同一薄层板上, 展开, 置紫外光灯下检视, 操作方便, 效果理想。

在含量测定实验中, 根据苦参碱的理化性质, 笔者曾比较以下供试品溶液的制备方法: ① 甲醇直接超声处理; ② 碱化后三氯甲烷超声处理, 蒸干后加甲醇溶解; ③ 碱化后三氯甲烷超声处理, 续滤液中加氧化铝柱, 三氯甲烷洗脱, 蒸干后加甲醇溶解。结果: ① 法较简单, 但制备的供试品杂质较多, 苦参碱无法与其达基线分离, 影响测定的准确性; ② 法制备的供试品色谱最好, 但由于操作繁琐, 测得的供试品中苦参碱含量偏低, 同时实验误差较大。因此, 实验中供试品溶液的制备方法选择为 ② 法。

在含量测定实验中, 曾试用了 C₁₈ 柱, 乙腈-0.025 mol · L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液-水 (40:15:45) 为流动相, 检测波长为 210 nm, 柱温为室温。结果由于供试品溶液中杂质成分较多, 供试品色谱中苦参碱与杂质峰不能达到基线分离; 按《中华人民共和国药典》2005 年版一部苦参项下含量测定色谱条件进行实验^[7], 结果苦参碱出峰较快, 保留时间约为 3~4 min, 供试品色谱中与杂质峰叠加、分离度不理想。经反复比较, 以正文所选流动相重复性最佳, 出峰时间较适宜, 峰形基本对称, 与杂质峰分离较好。

[参考文献]

- [1] 吕金玲, 顾德辉. 栓剂的研究发展概况[J]. 黑龙江医药, 2006, 19(3): 194-195.
- [2] 吕大玲, 席秋红. 黄连阴道泡腾片制备工艺研究[J]. 新疆中医药, 2006, 24(4): 16-18.
- [3] 苗抗立, 戚月明, 裘齐宁, 等. 三黄膏的薄层鉴别[J]. 中国现代临床医学, 2006, 5(7): 2-3.
- [4] 刘梅娟. 加替沙星阴道泡腾片的制备及质量控制[J]. 中国药房, 2006, 17(16): 1221-1223.
- [5] 王英姿, 王芳, 惠建国. 痢必灵胶囊中苦参的鉴别与苦参碱的含量[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(11): 747-748.
- [6] 郑国钢, 方宇瑾. 高效液相色谱法测定苦参碱滴眼液的含量[J]. 中成药, 2004, 26(10): 808-809.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 147.