

• 药剂学 •

宣肺止咳糖浆的制备与质量控制标准

苏开仲¹, 魏文树², 魏炜明³, 欧阳爱军², 戴西湖⁴ (1. 福州市海洋生物工程研究开发中心药理室, 福州 350026; 2. 解放军福州医学高等专科学校, 福州 350003; 3. 第二军医大学一旅四队, 上海 200433; 4. 解放军南京军区福州总医院, 福州 350001)

摘要: 目的: 确定宣肺止咳糖浆剂的制备工艺及其质量控制指标。方法: 采用 3 种不同制备工艺(水煎煮法、水煎醇沉法、分别煎煮醇沉法)制成宣肺止咳糖浆样品 I、II、III。利用麻黄碱成色定性分析和黄芩苷定量分析的方法, 比较样品 I、II、III 中的麻黄碱和黄芩苷含量。结果: 宣肺止咳糖浆样品 III 中的麻黄碱和黄芩苷的含量最高。结论: 第 3 种工艺(分别煎煮醇沉法)制备工艺最佳, 所制备的宣肺止咳糖浆样品中的黄芩苷含量应不低于 0.2mg/ml, 麻黄碱、黄酮类、皂苷类检测应为阳性反应。

关键词: 宣肺止咳糖浆; 制剂工艺; 麻黄碱; 黄芩苷; 质量标准

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)04-0209-03

Preparation technique and quality standards of Xuan-fei-zhi-ke syrup

SU Kai-zhong¹, WEI Wen-shu², WEI Wei-ming³, OU-YANG Ai-jun², DAI Xi-hu⁴ (1. Dept of Pharmacology, Fuzhou Marine Bioengineering Research & Development Center, Fuzhou 350026, China; 2. Fuzhou Medical College of PLA, Fuzhou 350003, China; 3. Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 4. Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To determine the technique and quality standards of Xuan-fei-zhi-ke syrup. **METHODS:** Three techniques (decocting, decocting+ ethanol-precipitating, separate decocting + ethanol-precipitating) were adopted to prepare the syrup sample I, II, and III respectively. The 3 samples were evaluated by qualitative and quantitative analysis. **RESULTS:** The ephedrine and baicalin in sample III were the highest among the 3 samples. **CONCLUSION:** The separate decocting plus ethanol-precipitating is the best preparation technique for Xuan-fei-zhi-ke syrup. The quality standards for Xuan-fei-zhi-ke syrup are that baicalin content must be more than 0.2mg/ml, and the qualitative analysis of ephedrine, flavonoids and saponins must be positive reaction.

KEY WORDS: Xuan-fei-zhi-ke syrup; preparation technique; ephedrine; baicalin; quality standard

宣肺止咳糖浆原为汤剂, 通过数十年的临床应用证明其对外感风寒、入里化热、热蕴于肺所致的咳嗽、痰多、气喘有较明显的治疗作用。但由于汤剂在煎煮过程中有诸多不便, 且处方中多数药性味苦寒, 不利于口服及其推广应用。另由于汤剂煎煮过程中条件不可能一致, 因而对治疗效果会有一定的影响。为了提高疗效、方便患者服用, 本实验将其制成糖浆剂, 并对 3 种不同的制备工艺及其质控标准进行了实验研究。

1 实验材料

1.1 药材

荆芥、桑叶、桔梗、杏仁、麻黄、黄芩、甘草等十余味中药。实验所用药材由福州市中药中成药采购站

提供, 并经生药鉴定。

1.2 试剂

10% 氨水、1mol/L 盐酸、醋酸铅试剂、氯化铁试剂、硫酸铜试剂、二硫化碳等均按药典法(1995 版)配制, 以上试剂及苯甲酸钠、乙醇、三氯甲烷、正丁醇、丙酮等均为分析纯。

1.3 仪器

高速离心机(北京医疗仪器修理厂)、超级恒温器(上海市第二五金厂)、DU-650 分光光度计(美国 Beckman 公司)。

2 方法与结果

2.1 制备方法

2.1.1 水煎煮法 分别称取处方规定的各味中药

共 256g, 混合后粉碎成粗粉, 加水 1 600ml, 浸泡 16h 后煎煮 1h, 用 4 层纱布过滤得滤液约 700ml, 药渣再加水 800ml, 煎煮 30min, 用纱布过滤得滤液约 500ml, 合并两次煎煮液, 浓缩至 150ml 左右备用。另称取蔗糖 250g 加水 300ml 加热浓缩制成糖浆。将以上浓缩液与糖浆混合加热制成含药糖浆, 冷却, 加冷开水至 400ml, 用 1mol/L 的盐酸调节 pH 值在 3.5~ 4.0 之间, 加苯甲酸钠约 0.5g, 保存备用^[1]。此样品为棕褐色粘稠液体, 比重为 1.30~ 1.32, 此为宣肺止咳糖浆 I。

2.1.2 水煎醇沉法 称取处方规定的中药 256g, 按 2.1.1 法操作得浓缩液约 150ml, 加入 95% 乙醇 400ml 沉淀, 静置 24h, 抽滤回收乙醇浓缩至 100ml 左右备用^[2]。称取蔗糖 300g 加水 300ml 加热浓缩制成糖浆。将以上浓缩液与糖浆混合加热制成 400ml 的含药糖浆, 用 1mol/L 的盐酸调节 pH 值在 3.5~ 4.0 之间, 加苯甲酸钠约 0.5g, 保存备用, 此样品为棕黄色液体, 比重为 1.09~ 1.12 左右, 此样品为宣肺止咳糖浆 II。

2.1.3 分别煎煮醇沉法 称取处方规定的中药(除麻黄、荆芥外) 222g, 按 2.1.1 法操作得浓缩液约 150ml 左右, 加 95% 乙醇 400ml 后按 2.1.2 法醇沉、静置、抽滤、浓缩得浓缩液约 100ml 左右备用。再分别称取麻黄、荆芥共 34g, 水蒸汽蒸馏, 收集馏出液另器保存。药渣加水煎煮 2 次, 合并煎煮液, 过滤浓缩至 10ml 备用。称取蔗糖 300g 加水 300ml 加热浓缩制成糖浆后与前面浓缩液混合制成含药糖浆。馏出液分取挥发油后加适量吐温-80, 缓缓加入到含药糖浆中, 用冷开水稀释至 400ml, 用 1mol/L 盐酸调节 pH 值在 3.5~ 4.0 之间, 加苯甲酸钠 0.5g, 保存备用。此

表 2 药典法测定不同工艺样品中黄芩苷含量(mg/ml)的比较(取样量 4ml)

样品	A1	A2	A3	A4	A5	$\bar{x} \pm s$	黄芩苷含量
I	0.2683	0.2683	0.2675	0.2677	0.2672	0.2678 ± 0.0002	0.1243
II	0.2145	0.2141	0.2142	0.2157	0.2153	0.2148 ± 0.0003	0.0997
III	0.4997	0.4990	0.5004	0.4985	0.4994	0.4994 ± 0.0003	0.2319

2.3 制剂的质量控制标准

比较 3 种工艺制备的结果, 我们采用第 3 种工艺制备宣肺止咳糖浆样品 4 批, 对其质量标准进行了实验研究。

2.3.1 性状 成品为棕褐色澄明液体, 气香、味甜、微苦, 久置有少量沉淀, 比重在 1.20 左右, 含糖量为 75%, pH 值为 3.5~ 4.0。

2.3.2 定性检测 麻黄碱的检测: 取 5ml 成品用氨水碱化的硫酸铜-二硫化碳试液检测, 其在氯仿中

样品为黄棕色液体, 味甜、微苦, 比重 1.19~ 1.21, 有芳香气味, 口感好, 为宣肺止咳糖浆 III。

2.2 定性定量比较

2.2.1 麻黄碱的定性比较^[3] 精密吸取不同工艺制成的宣肺止咳糖浆样品 I、II、III 各 40、20、10ml, 分别置于小烧杯中, 用氨水(10%) 调节至 pH 10, 加氯仿 10ml 萃取, 分取氯仿层于三角烧瓶中保存备用, 各取 2ml 加入试管中, 每管加 6 滴浓氨水溶液、6 滴 CuSO₄ 试液、8 滴 CS₂ 试液, 振摇, 30s 后观察其反应。结果, 宣肺止咳糖浆 II 的麻黄碱含量最高(表 1)。

2.2.2 黄芩苷的含量比较^[4] 取样品 I、II、III 各 4ml 置刻度离心管中, 滴加 1mol/L 稀盐酸并迅速摇匀, 调节 pH 值为 1~ 2, 离心 15min, 倾去上清液, 沉淀部分用 0.5ml 蒸馏水洗涤一次, 离心 10min, 倾去上清液。以上沉淀每次用 0.5ml 丙酮洗涤, 离心, 弃去丙酮液至丙酮洗涤液无色为止。用 95% 乙醇将沉淀移入 25ml 容量瓶中, 加热溶解, 放冷至室温, 加乙醇稀释至刻度摇匀。用移液管吸取 2ml 置于 10ml 的容量瓶中, 用乙醇稀释至刻度摇匀。按分光光度法^[3] 在 279nm 波长处测定吸收度, 每种样品均测定 5 次, 每隔 24h 测定 1 次。根据黄芩苷吸收系数 $E = 673$, 按公式 $A = ECL$ 计算黄芩苷的含量。结果, 宣肺止咳糖浆 III 中黄芩苷含量最高(表 2)。

表 1 3 种不同工艺制备的样品中麻黄碱的定性比较

样品	宣肺止咳糖浆 I			宣肺止咳糖浆 II			宣肺止咳糖浆 III		
取样量(ml)	40	20	10	40	20	10	40	20	10
反应结果	8	+	-	+	-	-	+	+	+

* 表示深黄色; + 表示黄色; + 表示淡黄色; - 表示不明显

显黄色为阳性反应。黄酮类检测^[5]: 取本品 5ml 加 1mol/L 盐酸调节 pH 值至 1~ 2 之间, 加 95% 乙醇 15ml 置水浴上回流 20min, 滤过。取 2ml 滤液至带刻度的试管中加少量的盐酸镁粉振摇, 溶液呈紫红色阳性反应。取 2ml 滤液置有刻度的试管中加新制的醋酸铅试液 1~ 2 滴立即产生橘黄色沉淀为阳性反应。皂苷类检测^[5]: 用带刻度的试管取 2ml 样品用力振摇产生持久性泡沫。取样品 10ml 加正丁醇 10ml 萃取 2 次(每次 5ml), 在水浴上蒸干正丁醇

后加 1ml 醋酐、2 滴浓硫酸, 呈桔绿色为阳性反应。

2.3.3 黄芩苷含量测定精密取成品液 2ml 按 2.2.2 法进行黄芩苷含量测定。每批样品均测定 4 次, 每隔 24h 测定一次。结果见表 3。由于上述所测样

表 3 宣肺止咳糖浆 III 黄芩苷含量 (mg/ml) 测定结果 (取样量 2ml)

批次	A1	A2	A3	A4	$\bar{x} \pm S$	黄芩苷含量
1	0.2302	0.2301	0.2315	0.2306	0.2306 ± 0.0003	0.2142
2	0.2498	0.2495	0.2502	0.2492	0.2497 ± 0.0002	0.2319
3	0.2246	0.2247	0.2249	0.2250	0.2248 ± 0.0001	0.2087
4	0.2220	0.2218	0.2221	0.2217	0.2219 ± 0.0001	0.2061

3 讨论

3.1 第 3 种工艺即分离煎煮醇沉法最合理

从各工艺制备的样品性状来看, 宣肺止咳糖浆样品 I 的颜色太深且比较粘稠, 成品下层有沉淀产生; 宣肺止咳糖浆样品 II、II 在制备过程中采用了醇沉, 故颜色较淡, 澄明度及感观度较好。另外, 第 3 种工艺对挥发油另行提取, 因此成品 III 具有芳香性气味。

本实验对 3 种不同工艺制备的样品, 采用等级剂量对麻黄碱进行定性鉴别。结果样品 II 麻黄碱含量高于样品 I 和 II。虽然定性实验不够精确, 但实验稳定, 结果可靠, 根据等级剂量定性分析的结果也能证明第三种工艺制备的样品中麻黄碱的含量大于其他两种工艺制备的样品。

对 3 种不同工艺制备的样品中黄芩苷的定量比较, 经统计表明宣肺止咳糖浆 III 中黄芩苷含量高于样品 I 和 II。有文献^[5]提出麻黄与黄芩 2 味中药各自的有效成分麻黄碱及黄芩苷配伍时会产生棕黑色沉淀。另有文献作了进一步的实验研究, 表明麻黄碱与黄芩苷配伍确会产生棕黑色沉淀, 取上清液分别做麻黄碱及黄芩苷定性试验, 结果为阴性反应; 过滤前将沉淀用人工胃液溶解, 沉淀消失, 再分别取少量溶液进行麻黄碱及黄芩苷的定性试验, 结果为阳性反应^[6]。第 1、2 种工艺制备的样品中麻黄碱与黄芩苷含量较低的原因, 可能是在实验过程中产生沉淀而被过滤除去的结果。我们也进行了跟踪实验分析。样品 I 放置过程中有分层现象, 取下层液离心后用沉淀作麻黄碱检测, 结果呈阳性反应。同样, 用第 2 种工艺抽滤后的残渣作麻黄碱检测, 也呈强阳性反应。这些结果进一步证实有效成分在沉淀中被除去, 造成最后有效成分损失, 与文献报道的结果一致。

本实验确定的宣肺止咳糖浆制备工艺是把麻黄和黄芩分开提取有效成分后混合, 故成品久置后产

品的少量沉淀是药物的有效成分, 在服用过程中不应除去, 只需摇匀服下即可, 并不影响其在体内的吸收。由于条件有限, 作者没有进一步解决其沉淀等问题, 还有待于进一步研究加以解决。

品为不同时间制得的糖浆, 成品中每毫升含黄芩苷都在 0.2061mg 以上, 故拟定宣肺止咳糖浆 III 成品中黄芩苷含量不得低于 0.2mg/ml。

生的少量沉淀是药物的有效成分, 在服用过程中不应除去, 只需摇匀服下即可, 并不影响其在体内的吸收。由于条件有限, 作者没有进一步解决其沉淀等问题, 还有待于进一步研究加以解决。

3.2 所定质控标准实用合理

麻黄在本方中为一主药。近代药理研究证明, 麻黄碱对支气管平滑肌的解痉作用持久, 尤其在支气管处于痉挛状态, 作用更明显。因此检测麻黄碱也很重要^[7]。桔梗具有开宣肺气、祛痰排脓和治疗外感咳嗽, 咽喉肿痛等功效, 是祛痰的主要药物之一, 药理研究证明, 祛痰作用主要由于其中所含的皂苷所引起, 故检测皂苷存在是必要的。

黄芩是本品中清热解毒的主要药物。有试验表明黄芩具有较广的抗菌谱和抗炎、抗变态反应、解热、镇静及解痉等作用^[8]。测定黄芩苷的含量, 对保证本品质量具有重要意义。由于当时没有黄芩苷标准品, 故根据 1990 版药典的公式计算结果, 但与最近我们用黄芩苷对照表所作的测定结果是一致的。

参考文献:

- [1] 王北婴. 中药新药研制与申报[M]. 北京: 中国中医出版社, 1995. 118.
- [2] 孙怀臣, 杨永波, 李明道, 等. 利肺口服液的制备及临床疗效观察[J]. 中成药, 1992, 14(3): 8.
- [3] 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[S]. 广州: 广东科技出版社, 1995. 271, 285.
- [4] 余世春, 刘信顺, 尹双表, 等. 小柴胡汤口服液黄芩苷含量测定研究[J]. 中草药, 1992, 23(5): 239.
- [5] 赵作连, 傅乃华. 杏仁止咳糖浆的质量研究[J]. 中成药研究, 1987, (6): 41.
- [6] 孙启明. 麻黄碱与黄芩苷的沉淀反应[J]. 中草药通讯, 1977, (10): 25.
- [7] 嵇文明, 吴观根, 包如才, 等. 痰喘平口服液工艺质量标准实验研究[J]. 中草药, 1990, 21(1): 14.
- [8] 江苏新医学院. 中药大辞典[S]. 上海: 上海人民出版社, 1975. 1776.

收稿日期: 2000-12-11