

## · 药剂学 ·

## 胆胰康泰胶囊的研制及质量控制

苗立成, 巫朝伦, 韩伟佳, 聂凤文, 许 越 (解放军第 211 医院, 黑龙江 哈尔滨 150080)

**[摘要]** 目的 研制胆胰康泰胶囊并建立其质量控制方法。方法 选用最佳处方, 并通过鉴别、含量测定等进行质量控制, 其中含量测定采用高效液相色谱法, 检测波长为 280 nm。结果 胆胰康泰胶囊符合胶囊剂的质量要求。结论 胆胰康泰胶囊处方工艺简单, 成品质量稳定, 质量控制方法简便快捷。

**[关键词]** 胆胰康泰胶囊; 研制; 质量控制

**[中图分类号]** R944.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)01-0034-03

## Preparation and quality control of danyi kangtai capsule

MIAO Li-cheng, WU Chao-lun, HAN Wei-jia, NIE Feng-wen, XU Yue (The 211th Hospital, PLA, Haerbin 150080, China)

**[Abstract]** **Objective** To develop Danyi Kangtai capsule and establish of its quality control methods **Methods** The best prescription was determined, and the quality control was established through the identification, determination of content, etc. And the content was determined by HPLC, with the detection wavelength 280 nm. **Results** Danyi Kangtai capsule was in line with quality requirements. **Conclusion** The prescription process of Danyi Kangtai capsule was simple, products quality was stable, quality control method was simple and fast.

**[Key words]** Danyi Kangtai capsule; development; quality control

胆囊炎、胰腺炎是临床常见病, 目前市场上对此病治疗的药物较多, 疗效不一。该病病程长, 不易治愈, 严重危害人们的身体健康。我院自行研制的胆胰康泰是治疗胆囊炎与胰腺炎的纯中药制剂。本品具有舒肝理气、利胆消炎、止痛及抑制胰腺分泌作用, 用于慢性胆囊炎、急慢性胰腺炎。自 1992 年应用于临床以来, 取得了满意的治疗效果。

## 1 仪器与试药

LC-10UV 液相色谱仪 (大连江申分离科学技术公司), 胆胰康泰胶囊 (自制, 批号 20090107), 延胡索乙素对照品 (中国药品生物制品鉴定所, 110726-200409)、绿原酸对照品 (中国药品生物制品鉴定所, 110735-200413)、黄芩苷对照品 (中国药品生物制品鉴定所, 110715-200815)、黄芩素对照品 (中国药品生物制品鉴定所, 111595-200604)、汉黄芩素对照品 (中国药品生物制品鉴定所, 111514-200403), 胆胰康泰胶囊处方中所用中药材均购于哈尔滨市中药材市场新恒康药材站, 甲醇为色谱纯, 其余试剂为分析纯。

## 2 方法

**[作者简介]** 苗立成 (1963-), 男, 副主任药师。Tel: (0451) 57752461, E-mail: 211-yjk@163.com.

## 2.1 处方和制备工艺

**2.1.1 处方** 茵陈 4 kg, 枳实 3 kg, 蒲公英 3 kg, 黄芩 3 kg, 白芍 3 kg, 甘草 1.8 kg, 金银花 4 kg, 清半夏 4 kg, 金钱草 1.8 kg, 香附 3 kg, 柴胡 3 kg, 元胡 4 kg, 川楝子 3 kg, 黄连 2 kg, 郁金 4 kg, 赤芍 4 kg, 丹参 4 kg, 龙胆草 4 kg, 玄明粉 4 kg, 大黄粉 16 kg, 共制成 15 万粒胆胰康泰胶囊。

**2.1.2 制备工艺** 将枳实、黄芩、白芍、清半夏、香附、柴胡、元胡、川楝子、黄连、郁金、赤芍、玄明粉、大黄粉十三味药材烘干粉碎成 100 目以上细粉 50 kg 备用。另取茵陈、金银花、蒲公英、甘草、金钱草、丹参、龙胆草, 煎汁提取 3 次, 滤过、合并滤液后浓缩制成 5 000 g 浸膏, 用洁净的周转桶密封备用。称取 25 kg 细粉置搅拌机中, 另取 2 500 g 浸膏制成 8% 的淀粉浆加入搅拌机中混合 20 min, 置 14 目颗粒机中制粒, 颗粒置烘箱中 80 ℃ 烘干, 烘干后置 14 目颗粒机中选粒。同上操作 2 次, 选粒后称重备用。在 30 万级生产区内, 用胶囊机进行胶囊充填, 药粉制粒后流动性非常好, 胶囊填充速度较快, 装量为 0.33 g/粒进行充填。

## 2.2 质量控制

**2.2.1 性状** 本品为胶囊剂, 内容物为棕色的粉末。

## 2.2.2 鉴别

**2.2.2.1 元胡中延胡索的鉴别**<sup>[1]</sup> 取本品 15 g, 加

甲醇 50 ml,超声处理 30 min,滤过,滤液蒸干,残渣加水溶解,加浓氨试液调至碱性,用乙醚提取 3次,每次 10 ml,合并乙醚液,蒸干,残渣加甲醇 1 ml使溶解,作为供试品溶液。另取延胡索对照药材 1 g,同法制成对照品药材溶液。再取延胡索乙素对照品,加甲醇制成每 1 ml含 1 mg的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(中国药典 2005年版一部附录

B)试验,吸取上述 3种溶液各 2~3  $\mu$ l,分别点于同一用 1%氢氧化钠溶液制备的硅胶 G薄层板上,以正己烷-氯仿-甲醇(7.5:4.1:1)为展开剂,置以展开剂预饱和的层析缸内,展开,取出,晾干,以碘蒸气熏至斑点清晰,日光下检视,供试品色谱中在与对照药材和对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点,在空气中挥尽板上吸附的碘后,置紫外灯(365 nm)下检视,供试品色谱中,在与对照药材和对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点。

**2.2.2.2 茵陈中绿原酸的鉴别<sup>[2]</sup>** 取本品 20 g,乙醚 60 ml,加热回流 30 min,放冷,滤过,滤液蒸干,残渣加乙醇 5 ml溶解,滤过,滤液作为供试品溶液。加取绿原酸对照品,加乙醇制成每 1 ml含 1 mg的溶液,作为对照品溶液,照薄层色谱法(中国药典 2005年版一部附录 B)试验,吸取上述溶液各 10  $\mu$ l,分别点于同一硅胶 G薄层板上,以醋酸乙酯-甲酸水(7:2.5:2.5)为展开剂,展开,取出,晾干,置紫外灯(365 nm)下检视。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显蓝绿色的斑点。

**2.2.2.3 黄芩中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素的鉴别<sup>[3]</sup>** 取本品粉末 15 g,加乙酸乙酯-甲醇(3:1)的混合溶液 50 ml,加热回流 30 min,放冷,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇 5 ml使溶解,取上清液作为供试品溶液。另取黄芩对照药材 1 g,同法制成对照药材溶液。再取黄芩苷对照品、黄芩素对照品、汉黄芩素对照品,加甲醇制成每 1 ml含 1、0.5、0.5 mg的对照品溶液。照薄层色谱法(中国药典 2005年版一部附录 B)试验,吸取上述供试品溶液、对照药材溶液各 2  $\mu$ l以及上述三种对照品溶液各 1  $\mu$ l,分别点于同一聚酰胺薄膜上,以甲苯-乙酸乙酯-甲醇-甲酸(10:3:1:2)为展开剂,预饱和 30 min,展开,取出,晾干,置紫外光灯(365 nm)下检视。供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点;在与对照品色谱相应的位置上,显 3个相同的暗绿色斑点。

### 2.2.3 含量测定

**2.2.3.1 色谱条件与系统适用性试验<sup>[4]</sup>** 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;甲醇-水-磷酸(47:53:0.2)为流动相;检测波长为 280 nm。理论板数

按黄芩苷峰计算应不低于 2500。

**2.2.3.2 对照品溶液的制备** 精密称取在 60 减压干燥 4 h的黄芩苷对照品适量,加甲醇制成每 1 ml含 60  $\mu$ g的溶液,即得。

**2.2.3.3 供试品溶液的制备** 取本品中粉约 8 g,精密称定,加 70%乙醇 60 ml,加热回流 3 h,放冷,滤过,滤液置 100 ml量瓶中,用少量 70%乙醇分次洗涤容器和残渣,洗液滤入同一量瓶中,加 70%乙醇至刻度,摇匀。精密量取 1 ml,置 10 ml量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得。

**2.2.3.4 测定法** 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10  $\mu$ l,注入液相色谱仪,测定,即得。本品按干燥品计算,含黄芩苷( $C_{21}H_{18}O_{11}$ )不得少于 0.5%。

### 2.2.4 检查

**2.2.4.1 水分** 照水分测定法(中国药典 2005年版一部附录 IX H一法)测定,含水分不得过 9%。

**2.2.4.2 装量差异** 取供试品 10粒,分别精密称定重量,倾出内容物(不得损失囊壳),囊壳用小刷或其他适宜的用具拭净。分别精密称定囊壳重量,求出每粒内容物的重量。每粒装量与标示重量相比较,应在  $\pm 10\%$ 以内,超出装量差异限度的不得多于 2粒,并不得有 1粒超出限度一倍。

**2.2.4.3 崩解时限** 取供试品 6粒,照崩解时限检查法(中国药典 2005年版一部附录 XII A)检查。应在 30 min内全部崩解。

### 3 讨论

胆胰康泰胶囊中大黄、黄芩、黄连、柴胡、白芍、蒲公英、金银花、玄明粉清泻胆腑郁火,重用大黄并配以玄明粉,以使热从大便去;郁金、元胡、香附、川楝子、赤芍、丹参行气活血,解郁止痛;茵陈、龙胆草、金钱子清利肝胆湿热;积实、清半夏和胃降逆止呕;甘草调和药性。胆胰康泰胶囊主要功效是清泻肝胆之火,解郁止痛。

胆胰康泰胶囊是采用十三味原料药粉碎,过筛;其他七味原料药材煎汁提取制浸膏,将前十三味原料粉碎的药粉与浸膏搅拌均匀过 100目筛后装胶囊制备而得。胆胰康泰胶囊崩解时限在 30 min之内,水分小于 9%,符合胶囊剂的药典标准。建立了高效液相法测定胆胰康泰胶囊中黄芩苷含量:选择甲醇-水-磷酸(47:53:0.2)为流动相;检测波长为 280 nm,黄芩苷分离效果较好。通过高效液相法测定胆胰康泰胶囊中黄芩苷含量,结果准确,数据可靠,可以控制胆胰康泰胶囊的临床用药质量,确保用药安全及疗效稳定。

(下转第 39页)

表 8 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂样品细菌内毒素检查 ( )

样品批号	样品稀释倍数	NPC	PPC	阳性	阴性
EK502	200倍	- -	++	++	- -
EJ276	200倍	- -	++	++	- -
EK499	200倍	- -	++	++	- -

注:鲎试剂批号: 0807220, =0.06 EU/ml

表 9 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂样品细菌内毒素检查 ( )

样品批号	样品稀释倍数	NPC	PPC	阳性	阴性
EK502	200倍	- -	++	++	- -
EJ276	200倍	- -	++	++	- -
EK499	200倍	- -	++	++	- -

注:鲎试剂批号: 0710171, =0.03EU/ml

### 3 讨论

近年来随着制剂学的发展,越来越多的微球制剂和植入剂应用到注射剂中<sup>[4,5]</sup>。上述两种剂型的内毒素检查与传统的输液或粉针有很大不同,因为需要采用特殊试剂来破坏微球或溶解植入剂,才能检测微球内或植入剂内的内毒素含量。选用的特殊试剂进行内毒素检查,我们认为必须考虑以下几点: 必须能够破坏微球或溶解植入剂,以准确检测微球或植入剂内的内毒素; 尽量选用能与水互溶的试剂,否则需要用水来进行萃取,步骤繁琐且试验误差大; 特殊试剂和制剂本身的赋型剂、辅料等的量远远大于传统注射剂,有可能对鲎试剂与内毒素的反应造成干扰,因此应先进行干扰试验; 破坏微球或溶解植入剂的过程,必须进行内毒素回收率的测定。因为赋型剂和辅料的量比较大,经特殊试剂处理可能不能完全提取出微球或植入剂内的内毒素;或者特殊试剂对内毒素有破坏作用;或者特殊试剂与水不能互溶,需要用内毒素检查用水萃取特殊试剂溶液中的内毒素;因此必须测定特殊试剂处理微球或植入剂过程的内毒素回收率,根据回收率数据制定最终测试溶液中内毒素量与样品中的内毒素量的计算关系,才能正确地测定微球或植入剂中的

内毒素含量; 尽量选用无毒的试剂,以免试验对人健康的影响大。

本研究考察的醋酸戈舍瑞林缓释植入剂,选用 100%乙腈先溶解制成混悬液,然后用水稀释混悬液成为透明水溶液。因乙腈与水互溶,不需进行萃取而可直接稀释后进行实验,经干扰试验结果可以发现,醋酸戈舍瑞林缓释植入剂乙腈溶解液在稀释 200倍及 200倍以上时对鲎试剂与内毒素凝集反应无干扰。建议在其他的微球制剂或植入剂的内毒素测定时,应尽量采用这种可以与水互溶的试剂来进行处理。

内毒素回收率试验结果表明,在乙腈溶解液中加入内毒素,其回收率仅为 25% ~ 35%。尽管本研究采用的不是定量测定方法,但其回收率也超出了中国药典要求的凝胶法误差在 50% ~ 200%之间的要求。根据本文测定的回收率数据,我们将缓释植入剂乙腈溶解液 1ml对应的缓释植入剂比例降低一倍,由 1/6调整为 1/12,以保证内毒素的理论回收率达 50%以上,从而符合中国药典凝胶法检查的要求。

根据本研究,醋酸戈舍瑞林缓释植入剂采用凝胶法进行内毒素检查是可行的,按照拟订的质量标准检验,3批样品均符合规定,其内毒素限值低于 300EU 剂。

### 【参考文献】

- [1] Perry CM, Brogden RN. Goserelin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in benign gynaecological disorders[J]. Drugs, 1996, 51 (2): 319.
- [2] 中国药典 2005年版. 二部 [S]. 2005:附录 XIE.
- [3] 黄清泉,夏振民. 药品细菌内毒素检查的实验设计 [J]. 中国药理学杂志, 1997, 032 (2): 72.
- [4] 任海霞,朱家璧,汤 玥. 微球制剂的应用研究进展 [J]. 药学进展, 2007, 31 (2): 59.
- [5] 王 馨,黄 华. 植入剂的研究与应用 [J]. 中国药业, 2006, 15 (6): 3.

[收稿日期] 2009-11-04

[修回日期] 2009-11-30

(上接第 35 页)

### 【参考文献】

- [1] 马忠杰,马志力. 长矩延胡索的显微与薄层鉴别 [J]. 解放军药学报, 1998, (04): 13.
- [2] 中国人民解放军医疗机构制剂规范 1991年版 [S]. 北京:人

民军医出版社, 1991: 84.

- [3] 中国药典 2005年版 [S]. 一部. 2005: 211.
- [4] 邓筱华,王 建. HPLC法测定清热除湿剂中黄芩苷的含量 [J]. 中国药师, 2004, 6 (7): 446.

[收稿日期] 2009-06-19

[修回日期] 2009-07-15