

# 小儿腹泻外敷凝胶膏剂的制备及质量控制

刘慧敏, 刘莉\*, 刘强, 宋路瑶

(南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

**[摘要]** **目的:** 制备小儿腹泻外敷凝胶膏剂, 并建立其质量控制方法。**方法:** 以吴茱萸、胡椒、丁香、肉桂提取物为主药, 聚丙烯酸钠和卡波姆为凝胶骨架成分制备凝胶膏剂; 采用 TLC 鉴别方中胡椒、丁香、肉桂, HPLC 测定吴茱萸碱含量。**结果:** 制备的凝胶膏剂成型性好, 具有适宜的机械强度和黏附性。TLC 中检出胡椒、丁香、肉桂, 分离度好、专属性强, 阴性对照无干扰。HPLC 吴茱萸碱在 0.05 ~ 0.4  $\mu\text{g}$  与峰面积呈良好线性关系, 平均回收率 99.3% (RSD 1.01%)。**结论:** 该制备工艺稳定合理, 建立的质量控制方法准确、可靠、专属性强, 可用于该制剂的质量评价。

**[关键词]** 小儿腹泻外敷凝胶膏剂; 质量标准; 高效液相色谱

**[中图分类号]** R283.6, R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0042-03

**[doi]** 10.11653/syfy2013130042

## Preparation and Quality Control of Xiaoer Fuxie Topical Gel Ointments

LIU Hui-min, LIU Li\*, LIU Qiang, SONG Lu-yao

(College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare Xiaoer Fuxie topical gel ointments, and establish its quality control standards. **Method:** Gel ointments was prepared with extract of Fructus Evodiae, Fructus Piperis, Flos Caryophylli and Cortex Cinnamomi as materials, sodium polyacrylate and carbomer as gel skeleton matrix. Fructus Piperis, Flos Caryophylli and Cortex Cinnamomi were identified by TLC. The content of evodiamine was determined by HPLC. **Result:** Moldability of prepared gel ointments was good with a suitable mechanical strength and adhesion. Fructus Piperis, Flos Caryophylli and Cortex Cinnamomi were detected by TLC, characteristic identification was distinct and highly specific. Evodiamine showed a good linear relationship in the range of 0.05 ~ 0.4  $\mu\text{g}$  ( $r = 0.9999$ ) with an average recovery of 99.3% (RSD 1.01%). **Conclusion:** This preparation technology was stable and reasonable. This established quality control method was reliable, accurate and specific, which could be used for quality evaluation of Xiaoer Fuxie topical gel ointments.

**[Key words]** Xiaoer Fuxie topical gel ointments; quality standards; HPLC

小儿腹泻外敷凝胶膏剂由吴茱萸、肉桂、丁香、胡椒 4 味药组成, 是在 2010 年版《中国药典》收载品种“小儿腹泻外敷散”基础上<sup>[1]</sup>, 经现代研究开发的一种采用穴位贴敷治疗腹泻的水凝胶剂。脐眼属

脾, 脐位居中焦, 又交互五脏六腑。药物敷于脐处, 可疏肝、健脾、温肾, 增强脾胃机能, 使清阳得升、浊阴得降, 从而达到治疗小儿腹泻的目的<sup>[2]</sup>。为有效控制该制剂质量, 本实验采用 TLC 对方中胡椒、丁香、肉桂进行定性鉴别, 通过 HPLC 测定制剂中吴茱萸碱含量, 为有效控制该制剂的质量提供实验依据。

### 1 材料

1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), G1316A 型紫外检测器(美国 Agilent 公司)。卡波姆 981 和 980(美国 Neveon 公司), 聚丙烯酸钠(郑州艺东科贸), 明胶(广州市新港化工), 聚乙烯吡咯烷酮 K-30(上海润捷化学试剂有限公司), 丁香酚、

**[收稿日期]** 20121213(028)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81102823)

**[第一作者]** 刘慧敏, 本科, 学士, 从事临床与制剂学研究, Tel: 13430359298, E-mail: sysLL@fimmu.com

**[通讯作者]** \*刘莉, 博士, 副教授, 从事中药外用制剂的研究与开发, Tel: 13430359298, E-mail: shyshLL@163.com

胡椒碱、桂皮醛、吴茱萸碱(均购于中国药品生物制品检定所,批号分别为10725-200209,0775-200203,110710-200513,110801-200505),乙腈、四氢呋喃、冰乙酸为色谱纯,水为双蒸水,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 小儿腹泻外敷凝胶膏剂的制备** 该制剂处方为吴茱萸90 g,胡椒60 g,丁香60 g,肉桂60 g。称取处方量吴茱萸、胡椒,加8倍量70%乙醇回流提取2次,每次1.5 h,滤过,滤液减压回收乙醇(60℃,0.08 MPa),得溶液I;取丁香、肉桂,加10倍量水提取挥发油5 h,收集挥发油,蒸馏后的水溶液浓缩至相对密度1.25(60℃),加乙醇使乙醇体积分数至60%,冷藏24 h,滤过,减压回收(60℃,0.08 MPa),得溶液II;合并溶液I和II,浓缩成相对密度约1.32(60℃)的稠浸膏。

将聚丙烯酸钠用适量甘油分散,加适量水搅拌均匀,加入明胶,加热至70~100℃溶化,搅拌均匀,得I相;取卡波姆980和卡波姆981加15倍量水溶胀12 h,用三乙醇胺调pH至8.0,加甘油搅匀,得II相;取聚乙烯吡咯烷酮K30,加适量水,加热至70~100℃使溶解,得III相;将甘氨酸铝分散至水中,得IV相;将II和III相加至I相中,搅拌均匀,加入IV相,搅拌均匀,加入柠檬酸(50%)调节pH至6~6.5,即得。

### 2.2 TLC定性鉴别<sup>[1]</sup>

**2.2.1 胡椒** 取样品10 g,加甲醇50 mL回流提取2 h,水浴蒸干,残渣加无水乙醇10 mL溶解,滤过,制成供试品溶液;另取胡椒碱对照品适量,加甲醇制成4 g·L<sup>-1</sup>的对照品溶液;取对照药材粉末1 g,加乙醇10 mL超声30 min,滤过,制成对照药材溶液;取缺胡椒的样品10 g,按供试品制备方法制成阴性溶液。照TLC(2010年版《中国药典》附录VI B)试验,吸取上述4种溶液各2 μL,分别点于同一块硅胶G薄层板,以甲苯-乙酸乙酯-丙酮(7:2:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇试液,加热至斑点显色清晰,置紫外光灯(365 nm)下检视。结果发现,供试品色谱在与对照药材、对照品色谱相应位置上,显相同颜色的斑点,且阴性无干扰。

**2.2.2 丁香** 取样品10 g,加甲醇50 mL回流提取2 h,水浴蒸干,残渣加乙醚10 mL,充分搅拌后,取上清液作为供试品溶液;取丁香酚对照品适量,加乙醚制成16 mL·L<sup>-1</sup>的对照品溶液;取对照药材粉末1 g,加10 mL乙醚振摇,取上清液制成对照药材溶液;取缺丁香的样品10 g,按供试品制备方法制成阴性

溶液。分别吸取上述4种溶液5~10 μL,点于同一块硅胶G薄层板,以石油醚(60~90℃)-乙酸乙酯(9:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以5%香草醛硫酸溶液,于105℃加热烘干显色清晰。结果发现,供试品色谱在与对照药材和对照品色谱相应位置上,显相同颜色的斑点,且阴性无干扰。

**2.2.3 肉桂** 取样品10 g,加甲醇50 mL回流提取2 h,挥干,加乙醇10 mL溶解,滤过,作为供试品溶液;取桂皮醛对照品适量,加乙醇制成1 mL·L<sup>-1</sup>的对照品溶液;取对照药材粉末1 g,加乙醇20 mL,静置20 min,振摇,滤过,制成对照药材溶液;取缺肉桂的样品10 g,按供试品制备方法制成阴性溶液。吸取上述4种溶液各5 μL,分别点于同一块硅胶G薄层板,以石油醚(60~90℃)-乙酸乙酯(17:3)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以二硝基苯胍乙醇溶液,显色清晰。结果发现,供试品色谱在与对照药材和对照品色谱相应位置上,显相同颜色的斑点,且阴性无干扰。

### 2.3 吴茱萸碱的含量测定

**2.3.1 色谱条件** ODSC<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 150 mm,5 μm),流动相乙腈-水-四氢呋喃-冰乙酸(35:65:1:0.2),流速1 mL·min<sup>-1</sup>,柱温25℃,检测波长225 nm,见图1。

**2.3.2 对照品溶液的制备** 取吴茱萸碱对照品适量,精密称定,加甲醇制成25 mg·L<sup>-1</sup>的溶液,即得。

**2.3.3 线性关系考察** 取2.3.2项下对照品溶液适量,分别进样2,4,8,12,16 μL,测定峰面积。以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y=9.0228X-14.94$ ( $r=0.9999$ ),表明吴茱萸碱在0.05~0.4 μg与峰面积呈良好线性关系。

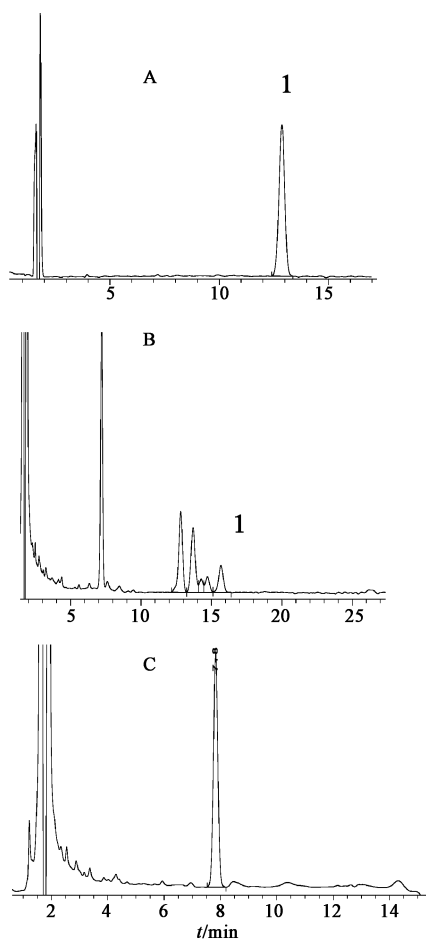
**2.3.4 供试品溶液的制备** 取样品1 g,精密称定,加甲醇30 mL,超声30 min,滤过,滤液减压挥干甲醇,残渣用乙醇溶解,定容至10 mL,即得。

**2.3.5 阴性溶液的制备** 按处方比例称取药材,制得缺吴茱萸的制剂,按2.3.4项下方法制备阴性样品。

**2.3.6 精密度试验** 精密吸取同一对照品溶液连续进样5次,进样量10 μL,结果峰面积的RSD 1.04%,表明仪器精密度良好。

**2.3.7 稳定性试验** 精密吸取供试品溶液,于室温下在8 h内每隔1 h测定1次,结果峰面积的RSD 1.55%,表明供试品溶液在8 h内稳定。

**2.3.8 重复性试验** 取样品5份,按2.3.4项下方法制备样品,测定峰面积,计算吴茱萸碱的平均提取



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性样品; 1. 吴茱萸碱

图 1 吴茱萸 HPLC

量  $0.87 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ , RSD 1.21%, 表明该方法重复性良好。

**2.3.9 加样回收率试验** 取样品 6 份, 分别加入吴茱萸碱对照品适量, 按 2.3.4 项下方法制备供试品溶液, 按上述色谱条件进行测定, 结果见表 1, 说明该测定方法准确可靠。

表 1 吴茱萸碱加样回收率试验

凝胶膏剂 质量/g	样品中 质量/mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回 收率/%	RSD /%
1.002 7	0.852 3	1.742 5	98.91	99.3	1.01
1.114 0	0.946 9	1.830 2	98.14		
0.998 7	0.848 9	1.754 6	100.6		
1.089 3	0.925 9	1.829 0	100.3		
1.123 0	0.954 6	1.849 6	99.44		
0.097 8	0.831 3	1.716 8	98.39		

注: 吴茱萸碱对照品加入量均为 0.9 mg

**2.3.10 样品测定** 取 3 批样品, 分别按 2.2.4 项下方法制备供试品溶液, 按上述色谱条件进行测定, 结果吴茱萸碱的平均质量分数  $0.90 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

### 3 讨论

药材提取工艺依据处方中药物的药效与理化性质而定。吴茱萸、胡椒主要成分为醇溶性, 丁香、肉桂采用双提法, 以最大限度地提取有效成分。成型工艺中凝胶骨架成分采用聚丙烯酸钠和卡波姆联用, 以使凝胶膏剂具有良好的刚性和黏附性, 明胶和聚乙烯吡咯烷酮可增加机械强度, 丙二醇具有保湿和促透双重作用<sup>[3,4]</sup>。该制备工艺可为中药凝胶膏剂的辅料选择和制剂成型提供参考。

凝胶膏剂中含有多种高分子化合物, 溶于水后黏度较大, 曾尝试 50% 甲醇超声、甲醇超声、硅藻土拌合后甲醇回流等方法, 结果以甲醇超声法提取率最高。流动相筛选了乙腈-0.1% 磷酸 (50:50)<sup>[5]</sup>; 乙腈-水 (55:45),<sup>[6]</sup>; 乙腈-水-四氢呋喃-乙酸 (35:65:1:0.2)<sup>[7]</sup>, 其中以乙腈-水-四氢呋喃乙酸分离度高、重复性好。

### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 501.
- [2] 狄忠, 姜硕, 马玉侠, 等. 《理渝骈文》脐疗法浅析[J]. 河南中医, 2009, 29(3): 244.
- [3] 郑俊民. 经皮给药新剂型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 366.
- [4] 刘莉, 穆晓敏, 沈亦妙, 等. 穴敷喘平凝胶贴剂提取工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 4.
- [5] 张欣, 靳风云, 梁光义, 等. 左金丸传统汤剂、复方颗粒剂、配方颗粒剂吴茱萸碱及吴茱萸次碱的含量比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 67.
- [6] 张捷, 张锋, 姜莉, 等. HPLC 测定左金丸中吴茱萸碱和吴茱萸次碱含量[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(12): 1193.
- [7] 周臻, 孟繁妹, 曹高. 高效液相色谱法测定左金胃内滞留漂浮型缓释片中吴茱萸碱和吴茱萸次碱含量[J]. 中医学报, 2012, 27(6): 711.

[责任编辑 全燕]