

伤湿止痛热熔压敏贴膏质量标准研究

闫小平, 郑蕊*, 官仕杰, 伊博文, 黎丽

(中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 目的: 建立伤湿止痛热熔压敏贴膏的质量控制方法。方法: 采用薄层色谱法对伤湿止痛热熔压敏贴膏中颠茄流浸膏进行定性鉴别; 采用高效液相色谱法对贴膏中马钱子碱和土的宁进行含量测定。结果: 在薄层色谱中能检出颠茄流浸膏中硫酸阿托品的特征斑点; 高效液相色谱法测定贴膏中马钱子碱和土的宁的含量, 土的宁在 $0.53 \sim 53.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好 ($r = 0.9995$), 其平均回收率为 95.57%, RSD 2.91% ($n = 6$); 马钱子碱在 $0.50 \sim 50.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好 ($r = 0.9995$), 其平均回收率为 97.95%, RSD 1.43% ($n = 6$)。结论: 方法简便、专属性强、重复性好, 可用于控制伤湿止痛热熔压敏贴膏的质量。

[关键词] 伤湿止痛热熔压敏贴膏; 硫酸阿托品; 马钱子碱; 土的宁

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0066-03

[DOI] CNKI:11-3495/R.20120113.1033.009 **[网络出版时间]** 2012-01-13 10:33

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120113.1033.009.html>

Study on Quality Standard for Shangshizhitong Plaster based on Hot-Melt Pressure Sensitive Adhesives

YAN Xiao-ping, ZHENG Rui*, GUAN Shi-jie, YI Bo-wen, LI Li

(China Academy of Chinese Medical Sciences Xiyuan Hospital, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To establish the quality control standard of Shangshizhitong plaster based on hot-melt pressure sensitive adhesives. **Method:** Belladonna Liquid Extract in Shangshizhitong plaster was identified by TLC. The content of brucine and strychnine in Shangshizhitong plaster was identified by HPLC. **Result:** Atropine in belladonna liquid extract could be detected by TLC. Strychnine shows a good linear relationship in the range of $0.53 \sim 53.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($r = 0.9995$), which average recovery was 95.57% and RSD was 2.91% ($n = 6$). Brucine shows a good linear relationship in the range of $0.53 \sim 53.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($r = 0.9995$), whose average recovery was 97.95% and RSD was 1.43% ($n = 6$). **Conclusion:** The method was simple, specific and accurate. This study provide a method for the quality control of Shangshizhitong plaster based on hot-melt pressure Sensitive Adhesives.

[Key words] Shangshizhitong plaster based on hot-melt pressure sensitive adhesives; atropine; brucine; strychnine

伤湿止痛膏收载于《中国药典》2010年版(一部), 主要由伤湿止痛流浸膏(生草乌、生川乌、乳香、没药、生马钱子、丁香各1份, 肉桂、荆芥、防风、老鹤草、香加皮、积雪草、骨碎补各2份, 白芷、山奈、干姜各3份)、水杨酸甲酯、薄荷脑、冰片、樟脑、芸

香浸膏、颠茄流浸膏组成, 具有祛风湿、活血止痛的功效, 主治风湿性关节炎、关节肿痛。原剂型为橡胶膏, 其载药量小、透气性差、易过敏, 用汽油为溶媒易燃、污染环境。为提高中医外用疗法, 使其在临床上发挥更好疗效, 应用现代制剂技术, 对其基质配比进行了优选, 将其改制成以 SIS 为骨架材料的热熔压敏胶。为控制该制剂的质量, 采用 TLC 法对颠茄流浸膏进行了鉴别, 并采用 HPLC 对马钱子中的有效成分马钱子碱和土的宁含量进行测定。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国

[收稿日期] 20110414(003)

[基金项目] “十一五”中医外治特色疗法和外治技术示范研究项目(2008BAI53B076)

[通讯作者] * 郑蕊, Tel: 13811135728, Fax: 010-62869813, E-mail: zhengrui712@sina.com.cn

安捷伦公司),G1314A型可变波长检测器(美国安捷伦公司),GR-202型电子分析天平,色谱柱 Agilent SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm,5 μm)。

1.2 试药 马钱子碱对照品(批号 110706-200505);土的宁(批号 110705-200306)均购自中国药品生物制品检定所,供含量测定用;硫酸阿托品(中国药品生物制品检定所,供含量测定用,批号 100040-200510)。甲醇、乙腈(色谱纯,美国 Fisher 公司),其余所用试剂均为分析纯,均购自上海化学试剂有限公司;水为重蒸水(自制),硅胶 G 薄层板购自青岛海洋化工厂分厂。

1.3 样品 伤湿止痛热熔压敏贴膏(自制,批号 101101-1,101101-2,101101-3,规格 2.8 g/片)。

2 方法与结果

2.1 TLC 法鉴别^[1] 取本品 1 片,剪成条状,除去盖衬,置具塞锥形瓶中,加入 0.5% 盐酸溶液 30 mL,回流 2 h,倾取提取液,加浓氨试液调节 pH 9~10,用三氯甲烷振摇提取 3 次,每次 20 mL,合并三氯甲烷液,蒸干,残渣加甲醇 1 mL 溶解,作为供试品溶液;按处方比例及制备工艺,制备颠茄流浸膏的阴性对照样品,照供试品溶液的制备方法,同法制成阴性样品溶液;另取硫酸阿托品对照品,加甲醇制成每 1 mL 含 2 mg 的溶液,作为对照品溶液。吸取颠茄流浸膏阴性对照样品溶液和供试品溶液各 10 μL 对照品溶液 1 μL,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以二氯甲烷-丙酮-甲醇-浓氨试液(70:10:15:2)为展开剂,置以展开剂预饱和的展开缸内,展开,取出,晾干,喷以稀碘化铋钾试液。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点,颠茄流浸膏阴性对照无干扰。

2.2 HPLC 含量测定

2.2.1 色谱条件^[1] 采用色谱柱 Agilent SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相乙腈-0.01 mol·L⁻¹庚烷磺酸钠与 0.02 mol·L⁻¹磷酸二氢钾等量混合溶液(用 10% 磷酸调 pH 2.8)(21:79),流速 1 mL·min⁻¹,检测波长 260 nm,柱温 30 ℃。

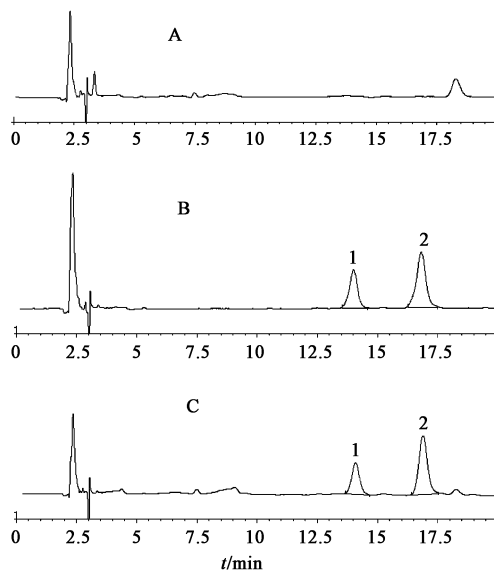
2.2.2 溶液的制备 对照品溶液:取土的宁对照品 5 mg,马钱子碱对照品 5 mg,精密称定,分别置 10 mL 量瓶中,加三氯甲烷适量使溶解并稀释至刻度,摇匀。分别精密量取 2 mL,置 10 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,即得(每 1 mL 含土的宁 106 μg,马钱子碱 100 μg)。

供试品溶液^[2,4]:取本品 6 片,剪成块状(约 0.5 cm×0.5 cm),除去盖衬,精密称定 2.8 g(固体药部

分),置具塞锥形瓶中,加入 0.5% 盐酸溶液 30 mL,回流 2 h,倾取提取液,加浓氨试液调节 pH 9~10,用三氯甲烷振摇提取 3 次,每次 20 mL,合并三氯甲烷液,蒸干,残渣加甲醇 10 mL 溶解,定容,即得。

阴性对照样品溶液:按处方比例及制备工艺,制备生马钱子的阴性对照样品,照供试品溶液的制备方法,同法制成生马钱子阴性对照样品溶液。

2.2.3 专属性试验 精密吸取生马钱子阴性对照品溶液、对照品溶液及供试品溶液各 10 μL 依次进样,色谱中土的宁和马钱子碱的保留时间分别为 16.8,14.0 min。结果表明,被测色谱峰与其他峰分离良好,生马钱子阴性对照品溶液无干扰(图 1)。



A. 阴性对照; B. 对照品; C. 供试品;
1. 马钱子碱; 2. 土的宁

图 1 伤湿止痛热熔压敏贴膏中土的宁、马钱子碱 HPLC

2.2.4 线性关系考察 精密吸取上述土的宁和马钱子碱对照品溶液 0.05,0.1,0.5,1.0,5.0 mL,分别用甲醇稀释定容至 10 mL 量瓶中,按照上述色谱条件分别进样 10 μL 进行测定;以马钱子碱、土的宁、硫酸阿托品的浓度(mg·L⁻¹)为横坐标,相应峰面积分值为纵坐标绘制标准曲线,回归方程分别为 $Y_{土的宁} = 18.723X - 13.107$ ($r = 0.9995$),线性范围为 0.53~53.0 mg·L⁻¹; $Y_{马钱子碱} = 11.032X - 6.7143$ ($r = 0.9995$),线性范围为 0.5~50.0 mg·L⁻¹。表明土的宁和马钱子碱在上述浓度范围内线性关系良好。

2.2.5 精密度试验 精密吸取同一份供试品溶液,按上述色谱条件重复进样 6 次,测定土的宁和马钱子碱的平均峰面积分别为 94.0627,35.2474,其

RSD 分别为 0.53% ,0.81% 。

2.2.6 重复性试验 取同一批伤湿止痛热熔压敏贴膏(批号 101101-1),按供试品溶液制备方法平行制备 6 份供试品溶液,按上述色谱条件测定并计算士的宁和马钱子碱的平均含量分别为 22.29,15.21 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,其 RSD 分别为 3.76% ,3.44% 。

2.2.7 稳定性试验 取同一批样品,按照供试品溶液制备方法制备溶液,分别在 0,3,6,9,12,16 h 测定,按上述色谱条件测定并计算士的宁和马钱子碱的平均含量分别为 22.43,15.32 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,其 RSD 分别为 1.53% ,3.83% 。结果表明,样品溶液在 16 h 内稳定。

2.2.8 回收率试验 取已知含量的样品,分别加入一定量的士的宁对照品和马钱子碱对照品,按供试品溶液的制备方法制备,分别进样测定,计算加样回收率,结果士的宁的加样回收率为 95.57% ,RSD 2.91% ;马钱子碱的加样回收率为 97.95% ,RSD 1.43% (表 1)。

表 1 加样回收率测定(n=6)

样品	称样量 /g	样品中 含量 / μg	加入量 / μg	测得量 / μg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
士的宁	1.579 8	34.94	28	62.49	98.39	95.57	2.91
	1.566 7	34.66	28	60.62	92.74		
	1.618 2	35.79	35	70.50	99.17		
	1.794 5	39.69	35	73.18	95.66		
	1.831 3	40.51	42	79.37	92.52		
	1.807 7	39.98	42	79.85	94.92		
马钱子碱	1.579 8	24.52	20	43.63	95.56	97.95	1.43
	1.566 7	24.32	20	43.72	97.03		
	1.618 2	25.11	25	59.73	98.47		
	1.794 5	27.85	25	52.45	98.40		
	1.831 3	28.42	30	58.17	99.16		
	1.807 7	28.06	30	57.78	99.09		

2.2.9 样品含量测定 取供试品 3 批,按 2.2.2 项下制备供试品溶液,依法测定,以外标一点法计算含

量,结果见表 2。

表 2 士的宁和马钱子碱含量测定(n=9)

批号	士的宁 / $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	RSD /%	马钱子碱 / $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	RSD /%
101101-1	22.12	1.35	15.52	1.98
101101-2	22.56	1.29	15.07	2.31
101101-3	22.93	2.04	15.84	1.45

3 讨论

伤湿止痛膏为药典收载品种,但橡胶膏剂无论在工艺制作,还是临床应用中都存在很多不足,如刺激性大、过敏性大等,而且橡胶膏剂只对颠茄流浸膏进行了鉴别,未进行定量检查,难以控制制剂的质量。我们在此基础上研制了伤湿止痛热熔压敏贴膏,并建立了质量标准,以保证产品的质量和疗效。

本试验比较了不同溶剂(乙醇、1% 盐酸乙醇、三氯甲烷、0.5% 盐酸)、不同提取方法(超声、回流)和不同回流时间(0.5,1,2 h)对士的宁和马钱子碱提取效果的影响。结果以 0.5% 盐酸回流提取的效率最高,回流 2 h 可将二者提取完全,故选用 0.5% 盐酸回流提取 2 h 作为提取条件。

通过试验,制定了伤湿止痛热熔压敏贴膏中颠茄流浸膏的 TLC 鉴别方法,并用 HPLC 测定了士的宁和马钱子碱的含量。方法简便、专属性强、重复性好,可有效的控制伤湿止痛热熔压敏贴膏的质量。

[参考文献]

[1] 中国药典. 一部[S]. 2010:47,691.

[2] 汤淮波,张令君,李湘玲. 不同溶剂提取马钱子中士的宁与马钱子碱的实验研究[J]. 中医药导报,2009,15(11):52.

[3] 秦婷,李平,郑艳春,等. 反相高效液相色谱法测定腰痛宁贴膏中士的宁及马钱子碱含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):78.

[4] 刘元,宋志钊,莫海涛,等. HPLC 法测定复方中风康复片中士的宁和马钱子碱[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):74.

[责任编辑 蔡仲德]