

# 黄槐片质量标准的研究

刘 涛<sup>1,2</sup>, 张文文<sup>1</sup>, 李鹏程<sup>1</sup>, 杨俊莉<sup>2</sup>, 曾 立<sup>2</sup>, 彭晓宇<sup>2</sup>, 李 彬<sup>2</sup>  
(1. 成都大学四川抗菌素工业研究所, 四川 成都 610052; 2. 成都大学药学与生物工程学院, 四川 成都 610106)

**摘要:** **目的** 建立黄槐片(黄芩、槐米)的质量标准。**方法** TLC法定性鉴别黄芩、槐米; HPLC法测定黄芩苷、芦丁含量; 以磷酸盐缓冲液(pH=6.8)为溶出介质, 桨法测定黄芩苷、芦丁溶出度。**结果** TLC斑点清晰, 阴性无干扰; 黄芩苷、芦丁分别在0.165 0~5.775 0 μg ( $r=0.999\ 0$ )、0.088 6~3.101 0 μg ( $r=0.999\ 0$ )范围内线性关系良好, 平均加样回收率分别为98.43% (RSD=2.84%)、95.64% (RSD=2.64%); 2种成分120 min内溶出度80%以上。**结论** 该方法合理可行, 可用于黄槐片的质量控制。  
**关键词:** 黄槐片; 黄芩苷; 芦丁; 溶出度; TLC; HPLC; 桨法  
**中图分类号:** R927.2      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2019)06-1237-05  
**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.06.008

## Quality standard for Huanghuai Tablets

LIU Tao<sup>1,2</sup>, ZHANG Wen-wen<sup>1</sup>, LI Peng-cheng<sup>1</sup>, YANG Jun-li<sup>2</sup>, ZENG Li<sup>2</sup>, PENG Xiao-yu<sup>2</sup>, LI Bin<sup>2</sup>  
(1. Sichuan Industrial Institute for Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052, China; 2. College of Pharmacy and Biotechnology Industry, Chengdu University, Chengdu 610106, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To establish the quality standard for Huanghuai Tablets (*Scutellariae Radix* and *Sophorae Flos*). **METHODS** TLC was adopted in the qualitative identification of *Scutellariae Radix* and *Sophorae Flos*. HPLC was used for the content determination of baicalin and rutin. The dissolution rates of baicalin and rutin were determined by paddle method, with phosphate buffer solution (pH=6.8) as a dissolution medium. **RESULTS** The clear TLC spots were observed without negative interference. Baicalin and rutin showed good linear relationships within the ranges of 0.165 0–5.775 0 μg ( $r=0.999\ 0$ ) and 0.088 6–3.101 0 μg ( $r=0.999\ 0$ ), whose average recoveries were 98.43% (RSD=2.84%) and 95.64% (RSD=2.64%), respectively. These two constituents demonstrated the dissolution rates of more than 80% within 120 min. **CONCLUSION** This reasonable and feasible method can be used for the quality control of Huanghuai Tablets.  
**KEY WORDS:** Huanghuai Tablets; baicalin; rutin; dissolution rate; TLC; HPLC; paddle method

黄槐复方为《济阴纲目》中的传统经典方<sup>[1]</sup>, 制备方法为“槐花半两(炒)黄芩二两(去皮)此二味共为细末。每服五钱, 好酒一碗, 用铜秤锤一枚, 桑柴火烧红, 浸入酒内, 调服, 不拘时。忌生冷、油腻之物”, 其中黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血的作用, 临床常用于热迫血溢之咳血、便血、崩漏下血、胎动漏血等证; 槐花为豆科植物槐 *Sophora japonica* L. 的干燥花及花蕾, 夏季花开放或花蕾形成时采收, 前者习称“槐花”, 后者习称“槐米”, 具有清肝泻火的功效, 常用于便血、痔血、血痢、崩漏等<sup>[2]</sup>, 两者合用共奏泻火解毒、凉血止血之功效。

现代中医妇科将“崩漏”定义为妇女不在行

收稿日期: 2018-07-10  
基金项目: 成都大学教改项目(cdjgy2017010)  
作者简介: 刘 涛(1976—), 男, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中成药质量再评价研究。Tel: 13378118375, E-mail: liutao0578@sina.com

经期间阴道大量出血，或淋漓不断者，前者称为“崩中”，后者称为“漏下”，崩与漏出血情况虽然不同，但两者常交替出现，故统称“崩漏”<sup>[3]</sup>。溶出度测定是一种模拟口服固体制剂在胃肠道中崩解和溶出过程的体外实验方法，在一定条件下与制剂的生物利用度有相关性<sup>[4]</sup>，在多种溶出介质中测定溶出曲线是国家药物审评机构评价口服固体制剂内在质量的重要手段<sup>[5]</sup>。课题组前期已完成黄槐片工艺研究，并通过药效学实验表明它具有明显的凝血活性<sup>[6-7]</sup>，并有一定镇痛作用，本实验将建立其质量标准。

1 材料

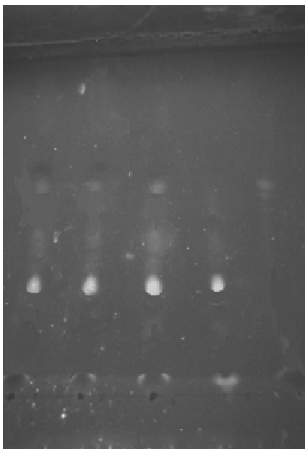
iChrom 5100 型高效液相色谱仪（大连依利特分析仪器有限公司）；FA2004 型电子分析天平（上海良平仪器仪表有限公司）；SY-2D 型片剂四用测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）；ZRD-8 型智能溶出度测试仪（北京北研科仪仪器有限责任公司）；HS-3120 型超声波清洗器（天津市恒奥科技发展有限公司）；UV-8 型三用紫外分析仪（无锡科达仪器厂）。

黄芩苷（批号 150718）、芦丁（批号 150622）对照品购自四川省维克奇生物科技有限公司。黄芩（批号 120955-201309）、槐米（批号 121270-201403）对照药材购自中国食品药品检定研究院。黄槐精制中间体（批号 20170525，自制）；黄槐片（批号 201705213、201707013、201707023，自制，每片重 0.27 g）。聚酰胺薄膜（成都科隆化学品有限公司）；甲醇、乙腈均为色谱纯；其他试剂均为分析纯；水为纯净水。

2 方法与结果

2.1 性状 本品为棕黄色片。气微，味微苦。

2.2 TLC 定性鉴别 取片剂适量，研细，精密称取 0.2 g，置于锥形瓶中，加 5 mL 甲醇超声（100 W、40 kHz）溶解，滤过，取续滤液，作为供试品溶液；精密称取黄芩 0.2 g，置于锥形瓶中，加 5 mL 甲醇超声（100 W、40 kHz）30 min，滤过，取续滤液，作为相应对照药材溶液；精密称取槐米 0.2 g，同法制得相应对照药材溶液。吸取供试品、对照药材溶液各 10 μL，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，展开，取出，晾干，紫外灯（365 nm）下检视，结果见图 1。由图可知，供试品色谱在对照药材相应位置上显相同颜色荧光斑点，而且清晰，分离度好，阴性无干扰。



1~3. 供试品 4. 黄芩对照药材 5. 槐米对照药材  
1~3. samples 4. *Scutellariae Radix* control medicinal material  
5. *Sophorae Flos* control medicinal material

图 1 黄槐片 TLC 色谱图

Fig. 1 TLC chromatogram of Huanghuai Tablets

2.3 检查

2.3.1 重量差异 按照 2015 年版《中国药典》制剂通则中的片剂指导原则（通则 0101）<sup>[8]</sup>，取 3 批片剂，每批 20 片，精密称定总质量，求得平均片重，再分别精密称定每片的片重，与平均片重进行比较。结果，3 批重量差异范围分别为 -2.48% ~ -1.37%、-2.12% ~ 3.61%、-1.96% ~ 1.96%，均小于 ±7.5%。

2.3.2 脆碎度 取 3 批片剂，每批约 6.5 g，去除片剂表面粉末，精密称定质量，置于片剂四用测定仪中转动 100 次，取出，吹风机吹去片剂表面的粉末，精密称定质量，计算减失质量和脆碎度。结果，3 批减失质量分别为 0.000 3、0.059 2、0.020 5 g，脆碎度分别为 0.004%、0.890%、0.310%，并且均未检出裂片。

2.3.3 崩解时限 取 3 批片剂，每批 6 片，置于装有吊篮的玻璃管中，盖上挡板，开启崩解仪。结果，3 批崩解时限分别为 28、27、31 mim，符合药典规定（1 h 内全部崩解）。

2.3.4 硬度 取 3 批片剂，每批 6 片，置于硬度仪中进行检查。结果，3 批硬度平均值分别为 11.31、3.76、5.60 kg，表明硬度良好。

2.4 HPLC 含有量测定

2.4.1 色谱条件 Hypersil ODS-2 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相甲醇-1% 冰醋酸（40：60）；检测波长 257 nm；进样量 10 μL。

2.4.2 对照品溶液制备 精密称取黄芩苷、芦丁对照品适量，加适量甲醇制成每 1 mL 分别含黄芩

苷 0.107 2 mg、芦丁 0.138 4 mg 的溶液，即得。

2.4.3 供试品溶液制备 取重量差异项下片剂，研细，精密称取约 0.27 g，精密加入 100 mL 甲醇，超声（100 W、40 kHz）使其溶解，放冷，甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，精密移取 1.0 mL 续滤液于 5 mL 量瓶中，甲醇定容至刻度，摇匀，即得。

2.4.4 阴性对照溶液制备 按处方比例分别去除黄芩、槐米，按“2.4.3”项下方法制备，即得。

2.4.5 专属性试验 吸取“2.4.2”~“2.4.4”项下溶液，在“2.4.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 2。由图可知，阴性无干扰，表明方法专属性强。

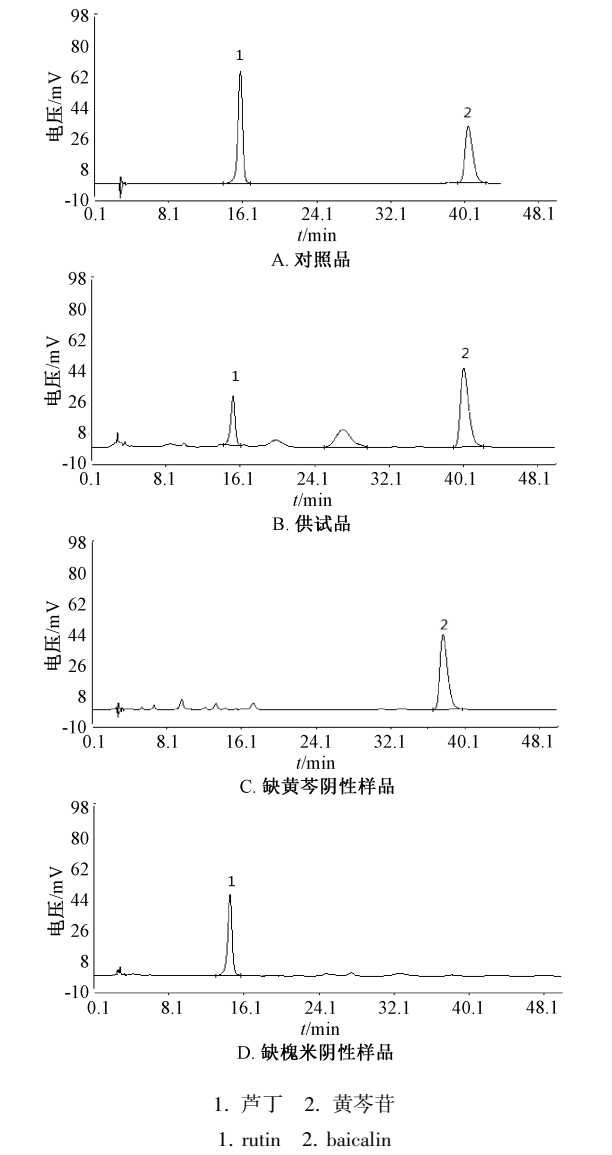


图 2 各成分 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of various constituents

2.4.6 线性关系考察 配制含黄芩苷 0.016 5、

0.082 5、0.165 0、0.330 0、0.495 0、0.577 5 mg/mL，芦丁 0.008 86、0.044 30、0.088 60、0.177 20、0.265 80、0.310 10 mg/mL 的对照品溶液，在“2.4.1”项色谱条件下进样测定。以进样量为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y）进行回归，得方程分别为黄芩苷  $Y=12\,548X+34.68$ （ $r=0.999\,0$ ）、芦丁  $Y=18\,211X-7.928$ （ $r=0.999\,0$ ），分别在 0.165 0~5.775 0、0.088 6~3.101 0  $\mu\text{g}$  范围内呈良好的线性关系。

2.4.7 精密度试验 取同一对照品溶液，在“2.4.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得黄芩苷、芦丁峰面积 RSD 分别为 1.54%、1.22%，表明仪器精密度良好。

2.4.8 重复性试验 取片剂（批号 201705213）适量，按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液，平行 6 份，在“2.4.1”项色谱条件下进样测定，测得黄芩苷、芦丁含有量 RSD 分别为 2.18%、2.56%，表明该方法重复性良好。

2.4.9 稳定性试验 取片剂（批号 201705213）适量，按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液，于 0、2、4、8、12、24 h 在“2.4.1”项色谱条件下进样测定，测得黄芩苷、芦丁峰面积 RSD 分别为 1.74%、3.10%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.10 加样回收率试验 取片剂（批号 201705213）适量，研细，精密称取约 0.13 g，平行 6 份，精密加入黄芩苷、芦丁对照品适量，按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.4.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率，结果见表 1。

表 1 各成分加样回收率试验结果（ $n=6$ ）

Tab. 1 Results of recovery tests for various constituents（ $n=6$ ）

| 成分  | 原有量/<br>mg | 加入量/<br>mg | 测得量/<br>mg | 回收率/<br>% | 平均回收<br>率/% | RSD/% |
|-----|------------|------------|------------|-----------|-------------|-------|
| 黄芩苷 | 37.17      | 39.12      | 76.41      | 100.30    | 98.43       | 2.84  |
|     | 37.20      | 39.12      | 76.68      | 100.92    |             |       |
|     | 37.14      | 39.12      | 74.80      | 96.26     |             |       |
|     | 37.31      | 39.12      | 77.05      | 101.57    |             |       |
|     | 38.71      | 39.12      | 75.95      | 95.18     |             |       |
|     | 39.51      | 39.12      | 77.21      | 96.36     |             |       |
| 芦丁  | 12.77      | 13.80      | 25.70      | 93.68     | 95.64       | 2.64  |
|     | 12.78      | 13.80      | 25.92      | 95.20     |             |       |
|     | 12.76      | 13.80      | 25.54      | 92.59     |             |       |
|     | 12.92      | 13.80      | 26.28      | 96.81     |             |       |
|     | 13.30      | 13.80      | 27.07      | 99.77     |             |       |
|     | 13.58      | 13.80      | 26.80      | 95.82     |             |       |

2.4.11 样品含有量测定 取 3 批片剂，每批 2 份，按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液，在

“2.4.1”项色谱条件下进样测定，结果见表2。考虑到所用药材的差异，拟规定黄芩苷、芦丁含量按其平均值下浮30%，即分别不低于58.85、12.59 mg/片。

表2 各成分含有量测定结果 (n=2)  
Tab.2 Results of content determination of various constituents (n=2)

| 批号        | 黄芩苷/(mg·片 <sup>-1</sup> ) | 芦丁/(mg·片 <sup>-1</sup> ) |
|-----------|---------------------------|--------------------------|
| 201705213 | 77.73                     | 28.68                    |
|           | 76.46                     | 24.32                    |
| 201707013 | 86.47                     | 12.78                    |
|           | 86.87                     | 13.27                    |
| 201707023 | 89.09                     | 14.06                    |
|           | 87.83                     | 14.80                    |

2.5 溶出度检测

2.5.1 溶解度测定<sup>[9]</sup> 按照饱和溶液法，分别测定黄槐精制中间体在0.5%十二烷基硫酸钠溶液、pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5磷酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、水中的溶解度，结果见表3，最终选择pH 6.8磷酸盐缓冲液作为溶出介质，此时符合“漏槽条件”。

表3 各成分溶解度测定结果  
Tab.3 Results of solubility determination of various constituents

| 溶出介质          | 黄芩苷溶解度/(μg·mL <sup>-1</sup> ) | 芦丁溶解度/(μg·mL <sup>-1</sup> ) |
|---------------|-------------------------------|------------------------------|
| 0.5%十二烷基硫酸钠溶液 | 1 019.84                      | 1 429.99                     |
| pH 1.2盐酸溶液    | 170.96                        | 466.81                       |
| pH 4.5磷酸盐缓冲液  | 472.51                        | 594.89                       |
| pH 6.8磷酸盐缓冲液  | 2 497.50                      | 2 096.76                     |
| 水             | 541.75                        | 1226.36                      |

2.5.2 溶液介质稳定性考察 取片剂(批号201705213)适量，研细，加入500 mL pH 6.8脱气缓冲液中，于0、2、4、8、12、24 h取样，在“2.4.1”项色谱条件下进样测定。结果，黄芩苷、芦丁峰面积RSD分别为2.20%、2.38%，表明24 h内两者在pH 6.8缓冲溶液中的稳定性良好。

2.5.3 转速考察 参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》，按制剂工艺制备原处方(处方1)及更改处方(处方2)后的片剂，组成见表4。再采用浆法，溶出介质采用500 mL pH 6.8脱气缓冲液，水温(37±0.5)℃，于15、30、45、60、90 min取样2 mL，0.45 μm微孔滤膜过滤，分别绘制50、75 r/min时的溶出曲线<sup>[9-11]</sup>，见图3。

然后，对2个处方采用相似性分析，参数相似因子(f<sub>2</sub>)能表征2条溶出曲线相似度，公式为1240

表4 黄槐片2种处方  
Tab.4 Two prescriptions of Huanghuai Tablets

| 成分          | 处方1    | 处方2    |
|-------------|--------|--------|
| 主药/g        | 250.00 | 250.00 |
| 交联羧甲基纤维素钠/g | 17.50  | 21.15  |
| 滑石粉/g       | 5.00   | 1.35   |

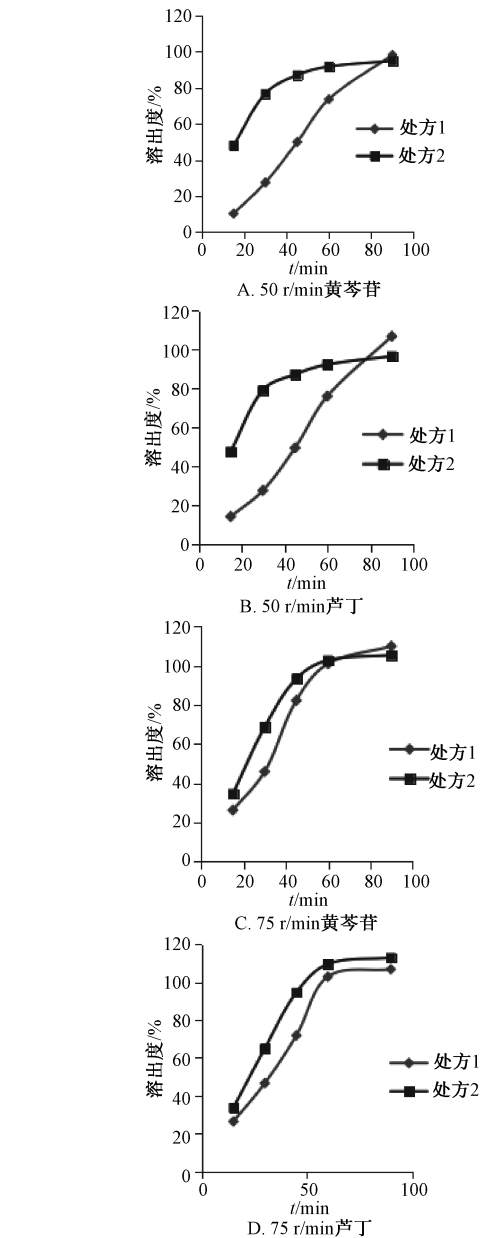


图3 各成分溶出曲线  
Fig.3 Dissolution curves for various constituents

$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100 \}$ ，其中n为取样时间点个数，R<sub>i</sub>为参比样品(或变更前样品)在t时刻的溶出度，T<sub>i</sub>为试验批次(变更后样品)在t时刻的溶出度；f<sub>2</sub>在0~100之间，大于50时表示2条曲线相似，而小于50表示不相似。转速为50 r/min时，处方1、2中黄芩苷、芦丁的相似因子均为19；为75 r/min时，分别为



38、41，可知 50 r/min 时  $f_2$  更小，差别更大，故选择该转速。

2.5.4 色谱条件 Hypersil ODS-2 色谱柱(250 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相甲醇-1%冰醋酸(40：60)；检测波长 257 nm；进样量 10 μL。

2.5.5 方法学考察 取片剂适量，研细，精密称取 0.27 g，加入 500 mL pH 6.8 脱气缓冲液，超声(100 W、40 kHz)溶解，放冷，缓冲液补足减失的质量，取续滤液，过 0.45 μm 微孔滤膜，在“2.4.1”项色谱条件下进样 10 μL 测定。结果，方法阴性无干扰，专属性良好；精密度、稳定性、

重复性试验中黄芩苷峰面积或含有量 RSD 分别为 1.71%、1.69%、0.61%，芦丁分别为 1.53%、2.38%、1.53%；溶液在 24 h 内稳定性良好；黄芩苷平均加样回收率、RSD 分别为 97.82%、2.73%，芦丁分别为 100.57%、3.79%。

2.5.6 溶出度测定 采用桨法。取 3 批片剂，每批 6 片，置于溶出杯中，加入 500 mL pH 6.8 脱气缓冲液作为溶出介质，转速 50 r/min，于 15、30、45、60、90、120 min 各取样 2 mL，按“2.5.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.4.1”项色谱条件下进样测定，结果见表 5。

表 5 各成分溶出度测定结果

Tab. 5 Results of dissolution rate determination of various constituents

| 取样时间/min | 黄芩苷溶出度/%  |           |           | 芦丁溶出度/%   |           |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|          | 201705213 | 201707013 | 201707023 | 201705213 | 201707013 | 201707023 |
| 15       | 10.30     | 10.38     | 7.53      | 14.16     | 13.57     | 8.32      |
| 30       | 27.46     | 35.65     | 10.15     | 27.56     | 34.28     | 11.56     |
| 45       | 49.87     | 74.20     | 15.98     | 49.46     | 66.68     | 18.63     |
| 60       | 73.57     | 104.56    | 29.85     | 75.89     | 88.44     | 32.00     |
| 90       | 98.09     | 113.83    | 70.71     | 106.66    | 100.39    | 63.90     |
| 120      | 99.74     | 114.09    | 91.67     | 108.12    | 101.04    | 87.04     |

3 讨论

崩漏是妇科常见病，当前临床应用的化学药物有缩宫素、前列腺素等<sup>[12]</sup>，但都有程度不同的副作用。中医药治疗妇科出血症有悠久的历史，疗效确切，无明显副作用，临床应用广泛，常用药物有益母草颗粒、乌鸡白凤丸、固本止血汤、当归红枣颗粒、云南白药、宫血宁胶囊等。黄槐复方中黄芩的主要有效成分为黄芩苷，槐米的主要有效成分为芦丁，在前期体外凝血活性测定实验中，将该方与宫血宁胶囊等 7 个上市品种的体外凝血功能进行了比较，发现其活血功能较强，具有较好的开发价值<sup>[6]</sup>。

本实验按照前期研究确定工艺路线制得黄槐片，其中批号 201705213 为小试成品，201707013、201707023 为中试成品，对其重量差异、脆碎度、崩解时限、硬度等进行检查，发现均符合 2015 年版《中国药典》制剂通则中片剂指导原则项下相关要求；对其 TLC 定性鉴别、HPLC 含有量测定、体外溶出度进行研究，建立了质量标准。另外，3 批样品脆碎度、含有量、体外溶出度均有一定差异，可能是由于实验室小试、中试成品的重量差异所致，故应在后续中试或放大生产中继续积累数据，拟定更合理的含有量限度和体外溶出度评价指标。

参考文献：

[ 1 ] 武之望. 济阴纲目[M]. 北京：人民卫生出版社，2006.

[ 2 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015.

[ 3 ] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2002.

[ 4 ] 姚俊娜，杜茂波，易 红，等. 复方蒿甲醚本苈醇片溶出度的一致性评价[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(15)：43-50.

[ 5 ] 周海钧. 药品注册的国际技术要求[M]. 北京：人民卫生出版社，2001：43.

[ 6 ] 李鹏程，刘 涛，伍 月，等. 基于凝血活性和星点设计-效应面法的黄槐复方提取工艺研究[J]. 中国中药杂志，2017，42(2)：290-297.

[ 7 ] 李鹏程，刘 涛，张文文，等. 基于 QbD 理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究[J]. 中草药，2018，49(7)：1576-1582.

[ 8 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015.

[ 9 ] 何 燕. 灯盏花素骨架缓释片和双层渗透泵控释片的研究[D]. 沈阳：沈阳药科大学，2004.

[10] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志，2009，40(4)：308-311.

[11] 谢沐风，张启明，陈 洁，等. 国外药政部门采用溶出曲线评价口服固体制剂内在品质情况简介[J]. 中国药事，2008，22(3)：257-261.

[12] Enakpene C A, Morhason-Bello I O, Enakpene E O, *et al.* Oral misoprostol for the prevention of primary postpartum hemorrhage during third stage of labor[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007，33(6)：810-817.