



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1958003 B

(45) 授权公告日 2011.04.13

(21) 申请号 200610137910.X

(22) 申请日 2006.10.30

(66) 本国优先权数据
200510117470.7 2005.10.31 CN

(73) 专利权人 北京奇源益德药物研究所
地址 100070 北京市丰台区丰台科技园航丰
路 8 号 317 室 (园区)

(72) 发明人 于文凤

- (51) Int. Cl.
- A61K 36/74 (2006.01)
 - A61K 9/00 (2006.01)
 - A61K 9/06 (2006.01)
 - A61K 9/08 (2006.01)
 - A61K 9/10 (2006.01)
 - A61K 9/14 (2006.01)
 - A61K 9/16 (2006.01)
 - A61K 9/19 (2006.01)
 - A61K 9/20 (2006.01)
 - A61K 9/48 (2006.01)
 - A61K 9/50 (2006.01)
 - A61P 11/02 (2006.01)
 - G01N 30/02 (2006.01)
 - G01N 30/90 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1586584 A,2005.03.02, 说明书第 1 页第 4 段—第 2 页最后 1 段 .

CN 1634263 A,2005.07.06, 说明书第 2 页第 3-5 段, 第 3 页第 4 段 .

CN 1660348 A,2005.08.31, 说明书第 4 页最后 1 段, 第 5 页第 1 段 .

CN 1586584 A,2005.03.02, 说明书第 1 页第 4 段—第 2 页最后 1 段 .

CN 1634263 A,2005.07.06, 说明书第 2 页第 3-5 段, 第 3 页第 4 段 .

CN 1660348 A,2005.08.31, 说明书第 4 页最后 1 段, 第 5 页第 1 段 .

国家药典委员会 . 中华人民共和国药典 2005 版一部 第 1 版 . 化学工业出版社 ,2005, 第 111-112 页, 第 162 页, 第 219 页 .

胡东梅 . 高效液相色谱法测定鼻炎 胶囊中绿原酸含量 . 锦州医学院学报 26 2.2005,26(2),51-52.

罗杰等 . 野菊花颗粒的质量标准研究 . 中成药 25 5.2003,25(5),363-365.

审查员 谢京晶

权利要求书 1 页 说明书 27 页

(54) 发明名称

治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂及其制法和检测方法

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂及其制法和质控方法,属于中药的技术领域。本发明制剂由苍耳子、金银花、野菊花、辛夷、茜草等中药或其提取物组成,经提取精制后加入辅料分别制成滴丸、分散片、微丸剂等药剂学上允许的剂型。本发明制剂具有清热毒、通鼻窍的功效,用于慢性鼻炎与慢性鼻窦炎等病症;本发明制剂稳定性好,生物利用度高,服用方便,外观美洁,易于患者接受;本发明所提供的制备方法能够有效制备需要的制剂、保证得到的制剂生产工艺科学合理;本发明所提供的质

量控制方法,能够向相关的生产、检测机构提供检测标准与技术方法,能更好的控制制剂的生产工艺与质量。

1. 治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂，它由苍耳子 285.7g、金银花 17.9g、野菊花 17.9g、辛夷 53.6g、茜草 17.9g 制作而成，其特征在于：所述剂型为滴丸，其制备方法为取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3 ~ 5ml/min · kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30 ~ 1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油，按照药物：基质 = 1 : 2 的重量比例加入聚乙二醇 4000，混匀，采用内径为 4.0mm、外径为 5.0mm 的滴管，滴制温度 80 ~ 90℃、滴速为 30 ~ 40d/min、滴距为 4 ~ 6cm，再以 10℃ ~ 20℃的甲基硅油为冷却液，制丸，即得。

2. 如权利要求 1 所述的治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂的检测方法，其特征在于：鉴别方法包括以下内容：

a. 制剂中苍耳子药材的薄层色谱法鉴别

取本品粉末适量，加水提取，提取液用水饱和的正丁醇振摇提取，正丁醇液蒸干，残渣加甲醇溶解，作为供试品溶液；另取苍耳子对照药材，加甲醇提取，制成对照药材溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材与供试品溶液适量，点于同一硅胶 G 薄层板上，以正丁醇 - 甲酸 - 水 = 5 : 1 : 6 的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置氨蒸汽中熏至斑点清晰；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；

b. 制剂中野菊花药材、蒙花苷中一种或两种的薄层色谱法鉴别

取本品粉末适量，加水提取，提取液用水饱和的正丁醇振摇提取，正丁醇液蒸干，残渣加甲醇溶解，作为供试品溶液；另取野菊花对照药材，加甲醇提取，制成对照药材溶液；取蒙花苷对照品，制成对照品溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材、对照品溶液中的一种或两种及供试品溶液适量，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以三氯甲烷 - 甲醇 - 甲酸 = 8 : 2.5 : 0.3 为展开剂，展开，取出，晾干，喷以三氯化铝乙醇溶液，在 110℃加热 10 分钟，置紫外光灯下检视。供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

3. 如权利要求 1 所述的治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂的检测方法，其特征在于：制剂中蒙花苷的高效液相色谱法含量测定：

取本品粉末适量，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇，称定重量，超声提取，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液；精密称取蒙花苷对照品适量，加甲醇制成对照品溶液；照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇 - 水 - 冰醋酸 = 48 : 50 : 2 为流动相，检测波长为 334nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μl，注入液相色谱仪，测定，以外标一点法计算；本品一日用剂量含蒙花苷不得少于 0.8mg。

治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂及其制法和质控方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂及其制法和质控方法，属于中药的技术领域。

背景技术

[0002] 鼻塞，是慢性鼻炎与慢性鼻窦炎最常见的症状。由于鼻塞，患者只能张口呼吸，时间久了，口干舌燥、头昏眼花、精神恍惚、彻夜不能入眠，并由此诱发慢性咽喉炎等诸多疾病，危害十分严重。鼻塞虽是普通症状，却反复发作，顽疾难除，医生棘手，病人痛苦。中医对慢性鼻炎与慢性鼻窦炎有着系统的认识，中药治疗该类疾病病具疗效好、副作用小、费用低等优势。鼻渊胶囊是治疗慢性鼻炎与慢性鼻窦炎的中药之一，由苍耳子、金银花、野菊花、辛夷、茜草等制成，具有清热毒、通鼻窍的功效。该药临床上治疗慢性鼻炎与慢性鼻窦炎疗效确切，深受广大患者欢迎，但在长期的临床应用中也发现了一些问题，比如剂型落后，服用不便，产品质量不够稳定，剂型品种不够丰富，适用人群范围窄等。鉴于这些情况，优化工艺、改进剂型、提高质量控制方法成为鼻渊胶囊急需解决的事情。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于：提供一种治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂及其制法和质控方法；本发明针对现有技术，提供的滴丸、分散片等剂型，不仅解决了胶囊剂服用不便、剂型不够丰富的问题，而且崩解性好，生物利用度高；本发明所提供的制备方法能够有效制备需要的制剂、保证得到的制剂生产工艺科学合理；所提供的质量控制方法，能够向相关的生产、检测机构提供了检测的指标、检测的手段、技术方法等，以便更好的控制该制剂的质量，保证用药的安全性，能够更好的指导生产，使生产工艺控制更加严格合理，使消费者能全面认识产品质地。

[0004] 本发明是这样构成的：它主要用苍耳子 285.7g、金银花 17.9g、野菊花 17.9g、辛夷 53.6g、茜草 17.9g 或用相应重量份的提取物制作成泡腾片、注射液、粉针、冻干粉针、凝胶剂、分散片、胶囊剂、软胶囊剂、微囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸、散剂、滴丸剂、缓释制剂、控释制剂、凝胶剂、口服液体制剂、煎膏剂、浸膏剂或膜剂。

[0005] 准确的说：所述制剂为滴丸、微丸、软胶囊。

[0006] 所述的治疗慢性鼻炎及鼻窦炎的制剂的制法：取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70% 乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3 ~ 5ml/min · kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃ 时相对密度为 1.30 ~ 1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油，然后分别制成不同的制剂。

[0007] 本发明所述的滴丸是这样制备的：取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3 ~ 5ml/min · kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30 ~ 1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油；加入聚乙二醇 4000，混合均匀，加热熔融，搅拌均匀，转移至滴丸机，滴制，收集滴丸，除去表面的甲基硅油，包装，即得。

[0008] 本发明所述的滴丸是这样制备的：取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3 ~ 5ml/min · kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30 ~ 1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油，按照药物：基质 = 1 : 2 的重量比例加入聚乙二醇 4000，混匀，采用内径为 4.0mm、外径为 5.0mm 的滴管，滴制温度 80 ~ 90℃、滴速为 30 ~ 40d/min、滴距为 4 ~ 6cm，再以 10℃ ~ 20℃的甲基硅油为冷却液，制丸，即得。

[0009] 本发明所述的软胶囊是这样制备的：取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3 ~ 5ml/min · kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30 ~ 1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油，再按药物：基质 = 1 : 1.2，加入大豆油、大豆卵磷脂的混合基质，加热熔融，混匀，得软胶囊内容物；胶液的制备：以明胶：甘油：水 = 1 : 0.2 : 0.5，取明胶加适量蒸馏水使其吸水膨胀，另将甘油及余下的水置煮胶锅中加热至 70 ~ 80℃，混合均匀，加入膨胀的明胶搅拌，使之熔融成均匀的胶液，于 70℃保温 1 ~ 2 小时，静置，除去上浮泡沫，用布袋滤过，于软胶囊机中压制成软胶囊，压制成软胶囊，置滚桶干燥机中定型，整丸，干燥，即得。

[0010] 本发明所述的微丸是这样制备的：取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3 ~ 5ml/min · kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30 ~ 1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，按药粉：辅料 = 1 : 2 的比例加入微晶纤维素、按药粉：辅料 = 1 : 2 的比例加入乳糖，过 60 目筛充分混匀，加入浓度为 50%的乙醇为润湿剂制成软材，采用挤出 - 滚圆造粒机，挤出转速 35r · min⁻¹，滚圆 6min，滚圆转速 650r · min⁻¹，喷入上述挥发油，包衣，即得。

[0011] 鉴别方法包括以下部分或全部内容：

[0012] a. 制剂中茜草药材、大叶茜草素中一种或两种的薄层色谱法鉴别

[0013] 取本品粉末适量，加水超声提取，提取液用醋酸乙酯振摇提取，醋酸乙酯液蒸干，残渣加甲醇溶解，作为供试品溶液；另取茜草对照药材，加甲醇超声提取，制成对照药材溶液；再取大叶茜草素对照品，制成对照品溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材、对照品溶液中的一种或两种及供试品溶液适量，点于同一硅胶 G 薄层板上，以石油醚 - 丙酮 = 3 ~ 5 : 0.8 ~ 1.2 为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0014] b. 制剂中苍耳子药材的薄层色谱法鉴别

[0015] 取本品粉末适量，加水提取，提取液用水饱和的正丁醇振摇提取，正丁醇液蒸干，残渣加甲醇溶解，作为供试品溶液；另取苍耳子对照药材，加甲醇提取，制成对照药材溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材与供试品溶液适量，点于同一硅胶 G 薄层板上，以正丁醇 - 甲酸 - 水 = 4 ~ 6 : 0.8 ~ 1.2 : 5 ~ 7 的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置氨蒸汽中熏至斑点清晰；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0016] c. 制剂中野菊花药材、蒙花苷中一种或两种的薄层色谱法鉴别

[0017] 取本品粉末适量，加水提取，提取液用水饱和的正丁醇振摇提取，正丁醇液蒸干，残渣加甲醇溶解，作为供试品溶液；另取野菊花对照药材，加甲醇提取，制成对照药材溶液；取蒙花苷对照品，制成对照品溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材、对照品溶液中的一种或两种及供试品溶液适量，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以三氯甲烷 - 甲醇 - 甲酸 = 7 ~ 9 : 2 ~ 3 : 0.2 ~ 0.4 为展开剂，展开，取出，晾干，喷以三氯化铝或氯化铁溶液，加热后置紫外光灯下检视。供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0018] d. 制剂中绿原酸的高效液相色谱法鉴别

[0019] 取本品粉末适量，加 30 ~ 100% 甲醇或 30 ~ 100% 乙醇提取，提取液调整浓度，作为供试品溶液；另取绿原酸对照品，制成对照品溶液；照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；乙腈 - 0.1 ~ 0.5% 磷酸溶液 = 11 ~ 15 : 89 ~ 85 为流动相；检测波长为 324 ~ 330nm；分别吸取上述两种溶液适量，分别注入液相色谱仪，供试品色谱中，应呈现与对照品色谱保留时间相同的色谱峰。

[0020] 准确的说：鉴别方法包括以下部分或全部内容：

[0021] a. 制剂中茜草药材、大叶茜草素中一种或两种的薄层色谱法鉴别

[0022] 取本品粉末适量，加水超声提取，提取液用醋酸乙酯振摇提取，醋酸乙酯液蒸干，残渣加甲醇溶解，作为供试品溶液；另取茜草对照药材，加甲醇超声提取，制成对照药材溶液；再取大叶茜草素对照品，制成对照品溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材、对照品溶液中的一种或两种及供试品溶液适量，点于同一硅胶 G 薄层板上，以 60 ~ 90℃ 石油醚 - 丙酮 = 4 : 1 为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0023] b. 制剂中苍耳子药材的薄层色谱法鉴别

[0024] 取本品粉末适量，加水提取，提取液用水饱和的正丁醇振摇提取，正丁醇液蒸

干，残渣加甲醇溶解，作为供试品溶液；另取苍耳子对照药材，加甲醇提取，制成对照药材溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材与供试品溶液适量，点于同一硅胶 G 薄层板上，以正丁醇-甲酸-水=5:1:6 的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置氨蒸汽中熏至斑点清晰；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0025] c. 制剂中野菊花药材、蒙花苷中一种或两种的薄层色谱法鉴别

[0026] 取本品粉末适量，加水提取，提取液用水饱和的正丁醇振摇提取，正丁醇液蒸干，残渣加甲醇溶解，作为供试品溶液；另取野菊花对照药材，加甲醇提取，制成对照药材溶液；取蒙花苷对照品，制成对照品溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材、对照品溶液中的一种或两种及供试品溶液适量，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以三氯甲烷-甲醇-甲酸=8:2.5:0.3 为展开剂，展开，取出，晾干，喷以三氯化铝乙醇溶液，在 110℃ 加热 10 分钟，置紫外光灯下检视。供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0027] d. 制剂中绿原酸的高效液相色谱法鉴别

[0028] 取本品粉末适量，加 50% 甲醇超声提取，提取液调整浓度，作为供试品溶液；另取绿原酸对照品，制成对照品溶液；照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；乙腈-0.4% 磷酸溶液=13:87 为流动相；检测波长为 327nm；分别吸取上述两种溶液适量，注入液相色谱仪，供试品色谱中，应呈现与对照品色谱保留时间相同的色谱峰。

[0029] 含量测定方法包括以下部分或全部内容：

[0030] a. 制剂中大叶茜草素的高效液相色谱法含量测定

[0031] 取本品粉末适量，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇，称定重量，超声提取，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液；精密称取大叶茜草素对照品适量，加甲醇制成对照品溶液；照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-四氢呋喃=300~320:80~100:2~4 为流动相，检测波长为 245~255nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液适量，注入液相色谱仪，测定，以外标一点法或标准曲线法计算；本品一日用剂量含大叶茜草素不得少于 0.2mg。

[0032] b. 制剂中蒙花苷的高效液相色谱法含量测定

[0033] 取本品粉末适量，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇，称定重量，超声提取，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液；精密称取蒙花苷对照品适量，加甲醇制成对照品溶液；照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-冰醋酸=46~52:50~54:0.5~4 为流动相，检测波长为 330~338nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液适量，注入液相色谱仪，测定，以外标一点法或标准曲线法计算；本品一日用剂量含蒙花苷不得少于 0.4mg。

[0034] 准确的说：含量测定方法包括以下部分或全部内容：

[0035] a. 制剂中大叶茜草素的高效液相色谱法含量测定

[0036] 取本品粉末适量，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇，称定重量，超

声提取，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液；精密称取大叶茜草素对照品适量，加甲醇制成对照品溶液；照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-四氢呋喃=310：90：3为流动相，检测波长为250nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10 μ l，注入液相色谱仪，测定，以外标一点法计算；本品一日用剂量含大叶茜草素不得少于0.4mg。

[0037] b. 制剂中蒙花苷的高效液相色谱法含量测定

[0038] 取本品粉末适量，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇，称定重量，超声提取，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液；精密称取蒙花苷对照品适量，加甲醇制成对照品溶液；照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-冰醋酸=48：50：2为流动相，检测波长为334nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10 μ l，注入液相色谱仪，测定，以外标一点法计算；本品一日用剂量含蒙花苷不得少于0.8mg。

[0039] 与现有剂型与技术相比，本发明解决了剂型适用人群范围窄，服用不便、药物稳定性不理想的问题。其制剂剂型服用方便、生物利用度高、稳定性好、携带方便、口感良好、吸收快、适用人群广；所提供的制备方法能够有效制备需要的制剂、保证得到的制剂品种效果显著，生产工艺科学合理，克服了现有产品存在的问题；所提供的质量控制方法，能够更全面的控制该制剂的质量；达到了本发明的目的。

[0040] 本申请人在研制过程中发现，为保证产品质量，辅料、工艺条件的筛选，以及质量控制方法诸条件的筛选至关重要。本申请人进行了一系列实验，以选择本发明提供的药物制剂的制备工艺、使用的辅料种类及用量与比例、质量控制的方法与参数等；以保证发明的科学性、合理性、可行性。

[0041] 实验例1 提取工艺研究

[0042] 1. 挥发油提取条件筛选

[0043] (1) 因素选择 挥发油提取效果受到加水量、提取时间等因素的影响。因此选取加水量与提取时间作为因素，重点考察因素的不同水平对挥发油提取效果的影响。

[0044] (2) 指标确定 选择出油量为评价指标，测定方法如下：

[0045] 金银花89.5g、辛夷268g、野菊花89.5g加水煎煮，同时收集挥发油，每隔1小时记录收油量。

[0046] (3) 试验：试验安排及结果见下表。

[0047] 挥发油提取考察结果表

[0048]

提取时间(h)								
出油量(ml)	1	2	3	4	5	6	7	8
8	1.2	1.8	2.5	3.7	4.8	5.4	5.8	6.0
10	1.6	2.0	3.3	4.3	5.1	6.6	6.6	6.7
12	1.8	2.3	3.5	4.6	5.3	6.6	6.7	6.7

[0049] 由上表可见，加水量10倍和12倍提油量相差不大，提取6小时后挥发油基本提尽，从节约时间和能源的角度出发，选择加10倍水提取6小时。并根据此工艺条件进行

验证试验。

[0050] 2. 水煎煮提取条件的筛选

[0051] (1) 因素选择：苍耳子药材和金银花、辛夷、野菊花提取挥发油后的药渣进行煎煮条件考察时，选取加水量作为因素，重点考察因素的不同水平对煎煮提取效果的影响。结合生产成本、能源等方面进行综合考虑，选择因素水平。

[0052] (2) 指标确定：选择浸膏收得率作为评价指标。浸膏是固体制剂发挥疗效的物质基础，其收率高低直接影响制剂工艺，故选择为提取指标是合理、有效的控制手段。

[0053] (3) 煎煮试验：分别称取金银花 17.9g、辛夷 53.6g、野菊花 17.9g、苍耳子 285.7g 各 3 份，其中金银花、辛夷、野菊花提取挥发油后的药渣与苍耳子加水煎煮二次，每次三小时，合并煎液，滤过，滤液减压浓缩，干燥，称定膏重，试验结果见下表。

[0054] 加水量考察结果表

[0055]

试验号	加水量(倍)	浸膏收得率(%)
1	6	9.31
2	8	10.88
3	10	11.04

[0056] 由上表可见：加水量为 10 倍和 8 倍量时浸膏收得率较高，而两者之间没有明显的区别，在保证有效成分提取充分的前提下，为了节约成本和缩短工时，确定提取加水量为 8 倍量。

[0057] 3. 渗漉提取条件的筛选

[0058] (1) 因素选择：在茜草渗漉提取中选取渗漉溶剂用量和渗漉液流速为因素，重点考察因素的不同水平对提取效果的影响。结合生产成本、能源等方面进行综合考虑，选择因素水平。

[0059] (2) 指标确定：选择浸膏收得率和大叶茜草素含量作为评价指标。

[0060] ①浸膏收得率：浸膏是固体制剂发挥疗效的物质基础，其收率高低直接影响制剂工艺，故选择为提取指标是合理、有效的控制手段。

[0061] ②含量测定：浸膏收得率高低并不能完全反映有效成份提取情况，故同时测定茜草所含的大叶茜草素含量作为茜草渗漉提取筛选指标，参考有关文献，采用高效液相色谱法测定大叶茜草素的含量。

[0062] (3) 渗漉试验：分别考察渗漉液用量和渗漉液流速对渗漉的提取效果的影响。

[0063] ①渗漉液用量筛选试验：称取茜草 179g，共称 3 份，分别加入 70%乙醇作为溶剂，浸渍 24 小时后进行渗漉，收集渗漉液，渗漉液减压回收乙醇，浓缩成稠膏状，65℃真空干燥成干膏，称定膏重，试验安排及结果见下表。

[0064] 提取溶剂用量考察

[0065]

试验号	溶剂用量(倍)	膏重(g)	浸膏收得率(%)	大叶茜草素含量(mg/g)
1	10	7.09	3.96	0.12
2	12	8.95	5.00	0.15
3	14	9.00	5.03	0.16

[0066] 从上面的试验结果可以看出，加 14 倍溶剂和加 12 倍溶剂所得浸膏量及大叶茜草素含量比较接近，说明采用 12 倍量即可将药材提取充分，为了节约成本确定提取溶剂用量为 12 倍。

[0067] ②渗漉液流速筛选试验：称取茜草 179g，共称 3 份，分别加入 70%乙醇作为溶剂，浸渍 24 小时后进行渗漉，收集渗漉液，渗漉液减压回收乙醇，浓缩成稠膏状，65℃真空干燥成干膏，称定膏重，试验安排及结果见下表。

[0068] 渗漉液流速考察

[0069]

试验号	渗漉液流速 (ml/min·kg)	膏重 (g)	浸膏收得率 (%)	大叶茜草素含量 (mg/g)
1	3	9.02	5.04	0.16
2	5	8.97	5.01	0.16
3	7	8.38	4.68	0.15

[0070] 从上面的试验结果可以看出，以上三种渗漉液流速下大叶茜草素含量都比较接近，但流速过大影响浸膏收得率，结合生产实际，选择渗漉液流速为 3~5ml/min·kg。

[0071] 4. 验证实验：按以上提取工艺条件进行验证实验，实验结果列表如下：

[0072] (1) 挥发油提取验证试验

[0073] 称取金银花 89.5g、辛夷 268g、野菊花 89.5g，加 10 倍水提取 6 小时，收集挥发油，结果见下表。

[0074] 挥发油提取条件验证

[0075]

试验号	药材量(g)	收油量 (ml)
1	447	6.8
2	447	6.6
3	447	6.7

[0076] 由重复性验证实验的结果可见挥发油优化组合条件提取结果收油量波动不大，可见该提取工艺条件是合理、可行及稳定的。

[0077] (2) 水煎煮提取验证试验

[0078] 分别称取金银花 17.9g、辛夷 53.6g、野菊花 17.9g、苍耳子 285.7g 各 3 份，其中金银花、辛夷、野菊花提取挥发油后的药渣与苍耳子加 8 倍水煎煮二次，每次三小时，合并煎液，滤过，滤液减压浓缩，干燥，称定膏重，试验结果见下表。

[0079] 水煎煮验证实验结果

[0080]

试验号	药材量 (g)	膏重 (g)	浸膏收得率 (%)
1	375.1	40.77	10.87
2	375.1	40.96	10.92
3	375.1	39.91	10.64

[0081] 由验证实验的结果可见该条件提取结果浸膏收得率（平均为 10.81%）比较稳定，说明该提取工艺条件是合理、稳定可行的。

[0082] (3) 渗漉提取验证试验：称取茜草 179g，共称 3 份，分别加入 70%乙醇作为溶剂，浸渍 24 小时后进行渗漉，渗漉流速为 3~5ml/min·kg，收集 12 倍药材量渗漉液，渗漉液减压回收乙醇，浓缩成稠膏状，65℃真空干燥成干膏，称定膏重，试验结果见下表。

[0083] 渗漉提取验证实验结果

[0084]

试验号	药材量 (g)	膏重 (g)	浸膏收得率 (%)
1	179	8.88	4.96
2	179	9.00	5.03
3	179	9.04	5.05

[0085] 由验证实验的结果可见该条件提取结果浸膏收得率比较稳定，平均为 5.01%，说明该提取工艺条件是合理、稳定可行的。

[0086] 实验例 2 分离、浓缩工艺研究

[0087] 分离选择：均采用 200 目滤布滤过。

[0088] 浓缩工艺条件：结合工厂现有的生产设备，滤液采用三效浓缩罐浓缩，浓缩至相对密度约为 1.30(60℃)的稠膏，备用。浓缩条件为：温度为一效 84℃、二效 80℃、三效 69℃，真空度为一效 0.025Mpa、二效 0.046Mpa、三效 0.068Mpa。

[0089] 综上所述，提取条件确定为：金银花、辛夷、野菊花加十倍水提取 6 小时，收集挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，照流浸膏剂和浸膏剂项下的渗漉法，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后进行渗漉，渗漉液流速为 3~5ml/min·kg，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至相对密度为 1.30~1.35(80℃)的稠膏，减压干燥，粉碎。

[0090] 实验例 3：成型工艺筛选

[0091] 3.1 滴丸

[0092] 3.1.1 制剂处方设计和筛选

[0093] 滴丸水溶性基质有聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000 等，由于我们提取的药膏大部

分为水溶性成分，因此我们决定也采用聚乙二醇为基质，并对这两者进行比较试验。将不同型号的聚乙二醇置小烧杯内，加热至 80-90℃，待全部熔融后，加入浸膏粉，考察基质与浸膏粉的融合情况，选择融合情况较好的处方进行滴制（滴制条件：料温 80℃，冷却剂为二甲基硅油，滴距 6cm，滴速 30 ~ 40 滴 / 分），结果见下表。

[0094] 基质与主药的融合情况比较

[0095]

处方号	处方 1	处方 2	处方 3	处方 5	处方 6	处方 7
浸膏粉 (g)	10	10	10	10	10	10
聚乙二醇 4000 (g)	10	15	20	-----	-----	-----
聚乙二醇 6000 (g)	-----	-----	-----	10	15	20
主药: 基质	1: 1	1: 1.5	1: 2	1: 1	1: 1.5	1: 2
主药与基质的融合情况	主药能与基质融合，但体系无流动性	主药能与基质融合，体系流动性很好	主药能与基质融合，体系流动性很好	主药与基质融合较差	主药能与基质融合，但体系无流动性	主药能与基质融合，体系流动性较好
滴丸外观	-----	光滑，圆整度好	光滑，圆整度好	-----	圆整度差，严重拖尾	圆整度差，拖尾
滴丸硬度	-----	硬度较好	硬度较好	-----	硬度较好	硬度较好
丸重差异	-----	7.0%	4.6%	-----	-----	18%
溶散时限 (min)	-----	7~9	6~8	-----	-----	12~18

[0096] 上述结果表明，处方 3 熔融药液的流动性好，滴丸成型性好，光滑、圆润，丸重差异小，溶散较快，故选 3 号处方。

[0097] 3.1.2 冷却剂选择

[0098] 取药材的浸膏粉 10g，聚乙二醇 4000 20g，混合均匀，加热至 80-90℃，待全部熔融后，取适量，分别滴入二甲硅油和液体石蜡冷却剂中，以滴丸的成型情况为指标，结果见下表。

[0099] 冷却剂选择

[0100]

冷却剂种类	冷却剂温度	滴距	滴速	料温	滴丸成型情况
二甲硅油	15℃	6cm	30~40d/min	80℃	圆整度好，成型好
液体石蜡	15℃	6cm	30~40d/min	80℃	滴丸拖尾，形状较差

[0101] 上表表明，以二甲硅油为冷却剂滴丸圆整度好，成型好。

[0102] 3.1.3 冷却剂温度选择

[0103] 取三种药材的浸膏粉 10g，聚乙二醇 4000 20g，混合均匀，加热至 80-90℃，待全部熔融后，取适量，分别滴入不同温度的二甲硅油冷却剂中，观察滴丸成型情况，结

果见下表。

[0104] 冷却剂温度选择

[0105]

冷却剂温度	滴距	滴速	料温	滴丸成型情况
10℃	6cm	30~40d/min	80℃	圆整度好, 成型好
20℃	6cm	30~40d/min	80℃	圆整度好, 成型好
梯度冷却	6cm	30~40d/min	80℃	圆整度好, 成型好

[0106] 注: 梯度冷却方法为: 上部为 10~20℃, 下部为 5~10℃。

[0107] 上表表明, 在上述三种冷却温度下, 本品的成型性均良好, 为简便操作, 故选择冷却剂温度为 10~20℃。

[0108] 3.1.4 滴头口径选择

[0109] 取药材的浸膏粉 10g, 聚乙二醇 4000 20g, 按制法制得熔融药液, 分别选择不同口径的滴管, 滴制成丸, 以丸型圆整度, 硬度、拖尾为指标, 结果见下表。

[0110] 滴头口径选择

[0111]

口径 (内/外 mm/mm)	丸重 (mg)	圆整度	硬度	拖尾
3.5/4.5	40	+++	+	不托尾
4.0/5.0	60	+++	+++	不托尾
4.5/5.5	75	-	+	托尾

[0112] 注: +++ 示很好; ++ 示较好; + 示一般; - 示差

[0113] 上述结果表明, 滴头口径为 4.0/5.0 (内/外 mm/mm) 的滴头所滴制的滴丸圆整度和硬度等外观指标较好, 故选择滴头口径为 4.0/5.0 (内/外 mm/mm)。

[0114] 3.1.5 滴距选择

[0115] 取药材的浸膏粉 10g, 聚乙二醇 4000 20g, 按制法制得熔融药液, 分别以不同的滴距滴制, 考察所得滴丸的丸重差异和外观形状, 结果见下表。

[0116] 滴距选择

[0117]

滴距 (cm)	重量差异	滴丸外观
2	-----	滴丸粘连, 圆整度差
4	6%	滴丸外观圆整, 表面光滑
6	8%	滴丸外观圆整, 表面光滑
8	17%	滴丸外观圆整, 表面光滑

[0118] 上表表明, 当滴距在 4~6cm 时, 滴丸外观圆整, 表面光滑, 重量差异小, 故选择滴距为 4~6cm。

[0119] 3.1.6 熔融药液温度 (料温)、滴制速度选择

[0120] 取药材的浸膏粉 10g, 聚乙二醇 4000 20g, 按制法制得熔融药液, 按下表的料温

和滴制速度（其余条件按制法）进行滴制，结果见下表。

[0121] 熔融药液温度（料温）、滴制速度选择

[0122]

序 号	滴速 (d/min)	料温 (°C)	平均丸重 (mg)	平均丸重-60 (mg)	滴丸外观
1	20~30	60~70	57.6	-2.4	圆整、美观
2	20~30	70~80	58.1	-1.9	圆整、美观
3	20~30	80~90	56.8	-3.2	圆整、美观
4	30~40	60~70	61.7	1.7	圆整、美观
5	30~40	70~80	60.8	0.8	圆整、美观
6	30~40	80~90	60.4	0.4	圆整、美观
7	40~50	60~70	66.3	6.3	圆整度稍差
8	40~50	70~80	64.4	4.4	圆整度稍差
9	40~50	80~90	65.1	5.1	圆整度稍差

[0123] 从上表可知，当选用滴速 30 ~ 40d/min、料温 80 ~ 90°C 时，所得丸重与目标丸重最接近，滴丸外观圆整、美观。故选择滴速 30 ~ 40d/min、料温 80 ~ 90°C。

[0124] 3.2 微丸

[0125]

组别	乙醇浓度%	滚圆时间min	滚圆转速 $r \cdot \text{min}^{-1}$	圆整度%
1	30	6	650	69.5
2	30	4	600	74.0
3	40	6	650	73.6
4	40	4	600	72.8
5	50	6	650	89.2
6	50	4	600	75.1

[0126] 结果表明，本发明制备微丸的工艺为加入浓度为 50% 的乙醇为润湿剂制成软材，采用挤出-滚圆造粒机，挤出转速 $35r \cdot \text{min}^{-1}$ ，滚圆 6min，滚圆转速 $650r \cdot \text{min}^{-1}$ 。

[0127] 3.3 软胶囊

[0128] 3.3.1 吸附基质率考察

[0129]

药粉：基质	混悬液情况
1：1	不均匀混悬液
1：1.2	均匀混悬液
1：1.4	均匀混悬液

[0130] 3.3.2 辅料对成分的影响：

[0131] 组别 大叶茜草素 (mg/g)

[0132] 药粉 10.18

[0133] 加入基质后 10.12

[0134] 结果表明，最佳工艺条件为按药粉：基质 = 1 : 1.2，药粉加入基质后大叶茜草素含量无明显变化。

[0135] 实验例 4：治疗慢性鼻炎的药理实验研究

[0136] 4.1 消炎作用

[0137] 4.1.1 对醋酸所致小白鼠腹腔伊文斯兰渗出量的影响

[0138] 取体重 18-22g 健康小白鼠，雌雄不拘，随机分组，按体重灌胃给药 0.3ml/10g 体重，Bid×1 天，药后 30 分钟尾静脉注入 1%伊文斯兰 4mg/10g 体重，并立即腹腔注射 0.25%醋酸 0.4ml/10g 体重，30 分钟后，处死动物、剖开腹腔，将动物腹部下垂，用适量 1%硫酸氢钠溶液反复冲洗腹腔 3 次，收集洗出液至刻度试管 10ml，用日立 200-10 型 VS-UV 分光光度计 590nm 波长比色处测定，读出吸收值，结果见下表。

[0139]

组别	例数	伊文斯兰渗出量 X±SD
模型组	8	0.221±0.088
本发明滴丸	10	0.115±0.001
本发明微丸	10	0.102±0.025
本发明软胶囊	10	0.110±0.008
鼻渊胶囊	10	0.123±0.005
氢化可的松	8	0.140±0.031

[0140] 结果提示：本发明制剂能显著减少醋酸所致小鼠腹腔伊文斯兰的渗出量，有良好的消炎作用，其抗炎作用优于鼻渊胶囊。

[0141] 4.1.2 对二甲苯所致小鼠耳朵炎症反应的影响

[0142] 选取体重为 18-22g 健康小白鼠，雌雄不拘，随机分组，按体重灌胃给药 0.3ml/10g 体重，Bid×1 天，药后 30 分钟，给小鼠左耳滴二甲苯 0.1ml 致炎，15 分钟后将小鼠断颈椎处死，沿耳根剪下双耳，用打孔器（直径 7-8mm）沿耳薄缘将耳打下，然后用扭力天平称重，两耳重量差值为炎症肿胀程度，结果见下表。

[0143]

组别	例数	耳重差值 (mg) X±SD
模型组	12	3.12±0.22
本发明滴丸	12	1.13±0.45
本发明微丸	12	1.15±0.29
本发明软胶囊	12	1.14±0.27
鼻渊胶囊	12	1.29±1.12
氢化可的松	12	0.87±0.23

[0144] 结果提示：本发明制剂能显著抑制二甲苯致小鼠耳朵炎症反应的肿胀度，效果优于鼻渊胶囊。

[0145] 4.2 镇痛作用实验（扭体法）

[0146] 选取 18-22 克健康小白鼠，雌雄不拘，随机分组，按体重灌胃给药 0.3ml/10g 体重，Bid×1 天，末次药后 30 分钟腹腔注射 1% 醋酸 0.16ml/10g 体重，观察小鼠扭体反应出现时间，结果见下表。

[0147]

组别	例数	扭体反应时间 $\bar{x} \pm SD$ (秒)
模型组	15	170.65 ± 21.33
本发明滴丸	15	257.27 ± 26.89
本发明微丸	15	250.05 ± 18.53
本发明软胶囊	15	251.08 ± 13.85
鼻渊胶囊	15	242.33 ± 24.07
吗啡	15	550 ± 10.27

[0148] 结果提示：本发明制剂能显著延长醋酸所致的小鼠扭体反应出现的时间，有良好的镇痛作用，效果优于鼻渊胶囊。

[0149] 实验例 5 滴丸剂中茜草药材、大叶茜草素的薄层色谱鉴别方法研究：

[0150] 为了突出茜草的特征，选择了以大叶茜草素为特征斑点，但是由于制剂中存在较多与大叶茜草素结构相近或极性相似的成分，例如金银花中的咖啡酸，辛夷中的木兰脂素等成分。只有排除这些成分的干扰，才能获得理想的色谱效果。

[0151] 在供试品溶液的制备中，试验曾用甲醇为溶剂直接提取样品，但薄层效果表明杂质干扰较多，后试验采用以水提取、提取液用醋酸乙酯再提取的方法制备供试品溶液，薄层效果理想。除供试品溶液的制备外，薄层色谱法效果优劣的关键因素为展开条件，特别是展开剂的组成。因此，试验筛选了多种展开剂，部分展开剂与结果如下：

[0152] 滴丸剂中茜草药材、大叶茜草素的薄层色谱鉴别方法研究

[0153]

展开剂	结果
石油醚（30~60℃）-三氯甲烷=15：4	阴性有干扰
苯-醋酸乙酯=15：2	分离不清晰
三氯甲烷-甲醇=10：7	分离不清晰
醋酸乙酯-乙醇=13：7	阴性有干扰
石油醚（60~90℃）-乙酸乙酯=5：3	分离不清晰
石油醚（60~90℃）-丙酮=5：0.8	分离较清晰，Rf 值稍低，阴性无干扰
石油醚（30~60℃）-丙酮=3：1.2	分离较清晰，Rf 值稍高，阴性无干扰
石油醚（60~90℃）-丙酮=4：1	分离最清晰，Rf 值适中，阴性无干扰

[0154] 经过筛选，确定了最佳薄层条件：以硅胶 G 薄层板为固定相，以石油醚（60 ~

90℃)-丙酮=4:1为展开剂,在此条件下,大叶茜草素特征斑点的Rf值适中,和其它斑点分离清晰,阴性无干扰。

[0155] 实验例6分散片剂中苍耳子药材的薄层色谱鉴别方法研究:

[0156] 为了突出苍耳子的特征,选择了以苍耳子药材的特征成分斑点为对照,但是由于制剂中存在较多与苍耳子药材的特征成分结构相近或极性相似的成分,例如野菊花中的野菊花苷、蒙花苷等成分。只有排除这些成分的干扰,才能获得理想的色谱效果。

[0157] 在供试品溶液的制备中,试验曾用甲醇为溶剂直接提取样品,但薄层效果表明杂质干扰较多,后试验采用以水提取、提取液用正丁醇再提取的方法制备供试品溶液,薄层效果理想。除供试品溶液的制备外,薄层色谱法效果优劣的关键因素为展开条件,特别是展开剂的组成。因此,试验筛选了多种展开剂,部分展开剂与结果如下:

[0158] 分散片剂中苍耳子药材的薄层色谱鉴别方法研究

[0159]

展开剂	结果
石油醚(30~60℃)-三氯甲烷=15:4	Rf值太低
甲醇-醋酸乙酯=7:2	阴性有干扰
三氯甲烷-甲醇=10:7	分离不清晰
正丁醇-醋酸乙酯=10:7	阴性有干扰
石油醚(60~90℃)-乙酸乙酯=5:3	分离不清晰
正丁醇-甲酸-水=6:1.2:6的上层溶液	分离较清晰,Rf值稍低,阴性无干扰
正丁醇-甲酸-水=4:0.8:7的上层溶液	分离较清晰,Rf值稍高,阴性无干扰
正丁醇-甲酸-水=5:1:6的上层溶液	分离最清晰,Rf值适中,阴性无干扰

[0160] 经过筛选,确定了最佳薄层条件:以硅胶G薄层板为固定相,以正丁醇-甲酸-水=5:1:6的上层溶液为展开剂,在此条件下,大叶茜草素特征斑点的Rf值适中,和其它斑点分离清晰,阴性无干扰。

[0161] 实验例7微丸剂中野菊花药材、蒙花苷的薄层色谱鉴别方法研究:

[0162] 为了突出野菊花的特征,选择了以蒙花苷作为特征成分斑点,但是由于制剂中存在较多与蒙花苷结构相近或极性相似的成分,例如金银花与苍耳子中的苷类。只有排除这些成分的干扰,才能获得理想的色谱效果。

[0163] 在供试品溶液的制备中,试验曾用甲醇为溶剂直接提取样品,但薄层效果表明杂质干扰较多,后试验采用以水提取、提取液用正丁醇再提取的方法制备供试品溶液,薄层效果理想。除供试品溶液的制备外,薄层色谱法效果优劣的关键因素为展开条件,特别是展开剂的组成。因此,试验筛选了多种展开剂,部分展开剂与结果如下:

[0164] 微丸剂中野菊花药材、蒙花苷的薄层色谱鉴别方法研究

[0165]

展开剂	结果
正己烷-三氯甲烷=9:4	分离不清晰
三氯甲烷-甲醇=5:1	阴性有干扰
三氯甲烷-甲醇-冰醋酸=10:7:0.2	分离不清晰
正丁醇-醋酸乙酯-水=10:7:0.5	阴性有干扰
石油醚(60~90℃)-乙酸乙酯=5:3	分离不清晰
三氯甲烷-甲醇-甲酸=9:2:0.4	分离较清晰, Rf 值稍低, 阴性无干扰
三氯甲烷-甲醇-甲酸=7:3:0.2	分离较清晰, Rf 值稍高, 阴性无干扰
三氯甲烷-甲醇-甲酸=8:2.5:0.3	分离最清晰, Rf 值适中, 阴性无干扰

[0166] 经过筛选, 确定了最佳薄层条件: 以硅胶 G 薄层板为固定相, 以三氯甲烷-甲醇-甲酸=8:2.5:0.3 为展开剂, 在此条件下, 蒙花苷特征斑点的 Rf 值适中, 和其它斑点分离清晰, 阴性无干扰。

[0167] 实验例 8 滴丸剂中绿原酸的高效液相色谱法鉴别研究:

[0168] 为了突出金银花的特征, 选择了以绿原酸为特征斑点, 但是由于制剂中存在较多与绿原酸结构相近或极性相似的成分, 例如苍耳子与辛夷中的酚酸类成分。只有排除这些成分的干扰, 才能获得理想的色谱效果。高效液相色谱法效果优劣的关键因素为洗脱条件, 特别是流动相的组成。因此, 试验筛选了多种流动相, 部分流动相与色谱效果如下:

[0169] 滴丸剂中绿原酸的高效液相色谱法鉴别研究

[0170]

流动相	结果
甲醇-水=15:85	分离不清晰
乙腈-水=15:85	峰形不对称
甲醇-0.4%磷酸溶液=12:88	分离不清晰
乙腈-0.3%磷酸溶液=10:90	出峰时间过长
乙腈-0.5%磷酸溶液=20:80	分离不清晰
乙腈-0.5%磷酸溶液=15:85	分离清晰, 保留时间适中, 阴性无干扰
乙腈-0.1%磷酸溶液=11:89	分离清晰, 保留时间稍长, 阴性无干扰
乙腈-0.4%磷酸溶液=13:87	分离最清晰, 保留时间适中, 阴性无干扰

[0171] 经过筛选, 确定了最佳色谱条件: 以十八烷基键合硅胶为填充剂, 以乙腈-0.4%磷酸溶液=13:87 为展开剂, 在此条件下, 绿原酸特征斑点的保留时间适中, 和其它斑点分离清晰, 阴性无干扰。

[0172] 实验例 9 滴丸剂中大叶茜草素的高效液相色谱法含量测定研究:

[0173] 1 仪器与试药

[0174] 1.1 主要仪器

[0175]

高效液相色谱仪	Agileng	1100
电子分析天平	BP211D	SARTORIUS
紫外/可见分光光度仪	TU-1810SPC	北京普析通用仪器有限责任公司
超声波清洗仪	KQ250DB	昆山超声仪器有限公司

[0176] 1.2 试药

[0177]

大叶茜草素	含量测定用	中国药品生物制品检定所
无水甲醇	分析纯	北京化工厂
四氢呋喃	分析纯	
纯净水	娃哈哈	

[0178] 2 检测波长的选择 取大叶茜草素对照品适量，加甲醇制成每 1ml 含 10 μg 的溶液，在 400 ~ 200nm 波长范围内扫描，结果表明，大叶茜草素在 250nm 处有最大吸收，根据检测结果，选择 250nm 作为测定鼻渊滴丸中大叶茜草素含量的检测波长。

[0179] 3 色谱条件

[0180] 色谱柱：DIKMAD C₁₈ 250×4.6mm 5 μm；

[0181] 流动相：甲醇：水：四氢呋喃 (310 : 90 : 3)；

[0182] 检测波长：250nm；

[0183] 柱温：30℃；

[0184] 流速：1.0ml/min；

[0185] 为了突出大叶茜草素的特征，选择了以大叶茜草素为特征斑点，但是由于制剂中存在较多与大叶茜草素结构相近或极性相似的成分，例如金银花中的咖啡酸，辛夷中的木兰脂素等成分。只有排除这些成分的干扰，才能获得理想的色谱效果。高效液相色谱法效果优劣的关键因素为洗脱条件，特别是流动相的组成。因此，试验筛选了多种流动相，部分流动相与色谱效果如下：

[0186] 流动相的考察

[0187]

流动相	结果
甲醇-水=50：50	分离不清晰
乙腈-水=15：85	分离不清晰
甲醇：水：四氢呋喃=150：80：4	出峰时间过长
甲醇：水：四氢呋喃=400：90：3	分离不清晰
乙腈-水=20：80	分离不清晰
甲醇：水：四氢呋喃=320：90：4	分离清晰，保留时间适中，阴性无干扰
甲醇：水：四氢呋喃=300：80：2	分离清晰，保留时间稍长，阴性无干扰
甲醇：水：四氢呋喃=310：90：3	分离最清晰，保留时间适中，阴性无干扰

[0188] 经过筛选, 确定了最佳色谱条件: 以十八烷基键合硅胶为填充剂, 以甲醇: 水: 四氢呋喃 = 310 : 90 : 3 为展开剂, 在此条件下, 大叶茜草素特征斑点的保留时间适中, 和其它斑点分离清晰, 阴性无干扰。

[0189] 4 测定法 对照品溶液的制备 取大叶茜草素对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成每 1ml 含 80 μ g 的溶液, 即得。

[0190] 供试品溶液的制备 取本品适量, 研细, 从中取约 6g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25ml, 称定重量, 超声处理 15 分钟, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足缺失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

[0191] 5 线性关系的考察 精密称取大叶茜草素对照品适量, 加甲醇制成每 1ml 含 0.794mg 的溶液, 从中精密量取 0.2ml、0.4ml、0.6ml、0.8ml、1.0ml, 分置 5ml 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 配制成 0.03176mg/ml、0.06352mg/ml、0.09528mg/ml、0.12704mg/ml、0.1588mg/ml 的对照品溶液, 分别从中精密吸取 10 μ l, 注入液相色谱仪, 照高效液相色谱法测定。以峰面积为横坐标, 大叶茜草素的量 (μ g) 为纵坐标做图, 绘制标准曲线。结果如下:

[0192] 大叶茜草素线性关系

[0193]

编号	峰面积	大叶茜草素量 (μ g)
1	1407.51	0.3176
2	2829.32	0.6352
3	4229.00	0.9528
4	5676.54	1.2704
5	7023.07	1.588

[0194] 回归方程: $Y = 0.0002X + 0.0021$

[0195] 相关系数: $r = 0.9999$

[0196] 结果表明, 大叶茜草素进样量在 0.3176 μ g ~ 1.588 μ g 之间线性关系良好。

[0197] 经过计算, 大叶茜草素标准曲线为一过原点的直线, 因此选择外标一点法测定鼻渊滴丸中大叶茜草素的含量。

[0198] 6 精密度试验 精密吸取同一份对照品溶液 10 μ l, 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 重复测定 5 次, 考察对照品溶液精密度, 测定结果如下:

[0199] 精密度试验

[0200]

试验次数	1	2	3	4	5	均值	RSD(%)
峰面积	3516.62	3527.84	3590.1	3547.28	3508.76	3535.83	1.05

[0201] 结果表明, 对照品溶液精密度良好。

[0202] 7 供试品溶液稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液 10 μ l, 注入液相色谱仪, 分别在 0、2、4、6、8 小时进样测定, 测定结果如下:

[0203] 供试品溶液稳定性试验结果

[0204]

时间(h)	0	2	4	6	8	平均值	RSD(%)
-------	---	---	---	---	---	-----	--------

峰面积	3440.04	3419.25	3397.17	3459.53	3423.44	3427.89	0.68
-----	---------	---------	---------	---------	---------	---------	------

[0205] 结果表明, 供试品溶液在 8 小时内稳定性良好。

[0206] 8 重复性试验 取同一批本品, 研细, 从中取约 6g(共 5 份), 精密称定, 依色谱条件与测定方法操作, 测定。结果如下:

[0207] 重复性试验

[0208]

编号	1	2	3	4	5	均值	RSD(%)
----	---	---	---	---	---	----	--------

含量(μg/粒)	18.397	18.368	18.075	18.182	18.451	18.295	0.88
----------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	------

[0209] 结果表明, 重复性良好。

[0210] 9 加样回收率试验 取同一批本品粉末约 3g(共 6 份), 精密称定, 分置具塞锥形瓶中; 精密量取大叶茜草素对照品 (0.896mg/ml) 1.0ml(共 6 份), 分置上述具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25ml, 称定重量, 超声处理 15 分钟, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。测定结果如下:

[0211] 大叶茜草素加样回收率试验

[0212]

编号	供试品称量 (g)	供试品中纯品量 (mg)	大叶茜草素加入 量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)
1	2.92147	0.8829	0.896	1.7848	100.66
2	3.01102	0.9099	0.896	1.8057	99.98
3	2.99167	0.9041	0.896	1.7964	99.59
4	3.02175	0.9132	0.896	1.8016	99.15
5	2.92257	0.8832	0.896	1.7821	100.33
6	2.97530	0.8991	0.896	1.7886	99.27

[0213] 平均回收率 = 99.83%, RSD = 0.60%。

[0214] 10 样品含量测定 取十批样品, 依色谱条件与测定方法操作, 测定样品, 结果如下:

[0215] 十批样品含量测定结果

[0216]

批号	大叶茜草素 (μg /粒)
1	18.504
2	15.016
3	16.508
4	19.630
5	17.262
6	16.876
7	19.146
8	17.904
9	18.432
10	18.702

[0217] 实验例 10 分散片剂中蒙花苷的高效液相色谱法含量测定研究：

[0218] 1 仪器与试药

[0219] 1.1 主要仪器

[0220]

高效液相色谱仪	Agileng	1100
电子分析天平	BP211D	SARTORIUS
紫外/可见分光光度仪	TU-1810SPC	北京普析通用仪器有限责任公司
超声波清洗仪	KQ250DB	昆山超声仪器有限公司

[0221] 1.2 试药

[0222]

蒙花苷	含量测定用	中国药品生物制品检定所
无水甲醇	分析纯	北京化工厂
冰醋酸	分析纯	
纯净水	娃哈哈	

[0223] 2 检测波长的选择 取蒙花苷对照品适量，加甲醇制成每 1ml 含 $20\mu\text{g}$ 的溶液，在 $400 \sim 200\text{nm}$ 波长范围内扫描，结果表明，蒙花苷在 334nm 处有最大吸收，根据检测结果，选择 334nm 作为测定鼻渊滴丸中蒙花苷含量的检测波长。

[0224] 3 色谱条件

[0225] 色谱柱：DIKMAD C_{18} $250 \times 4.6\text{mm}$ $5\mu\text{m}$ ；

[0226] 流动相：甲醇 - 水 - 冰醋酸 = 48 : 50 : 2；

[0227] 检测波长： 334nm ；

[0228] 流速： $1.0\text{ml}/\text{min}$ ；

[0229] 为了突出蒙花苷的特征，选择了以蒙花苷为特征斑点，但是由于制剂中存在较多与蒙花苷结构相近或极性相似的成分，例如金银花与苍耳子中的苷类成分。只有排除这些成分的干扰，才能获得理想的色谱效果。高效液相色谱法效果优劣的关键因素为洗

脱条件，特别是流动相的组成。因此，试验筛选了多种流动相，部分流动相与色谱效果如下：甲醇-水-冰醋酸=46~52：50~54：0.5~4

[0230] 流动相的考察

[0231]

流动相	结果
乙腈-水=20：80	分离不清晰
甲醇：水：四氢呋喃=50：40：10	阴性无干扰
甲醇-水-冰醋酸=60：30：1	分离不清晰
乙腈-0.1%磷酸=20：80	分离不清晰
甲醇-水-冰醋酸=52：50：4	分离清晰，保留时间稍短，阴性无干扰
甲醇-水-冰醋酸=46：54：0.2	分离清晰，保留时间稍长，阴性无干扰
甲醇-水-冰醋酸=48：50：2	分离最清晰，保留时间适中，阴性无干扰

[0232] 经过筛选，确定了最佳色谱条件：以十八烷基键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-冰醋酸=48：50：2为展开剂，在此条件下，蒙花苷特征斑点的保留时间适中，和其它斑点分离清晰，阴性无干扰。

[0233] 4 测定法 对照品溶液的制备 取蒙花苷对照品适量，精密称定，加甲醇制成每1ml含20 μ g的溶液，即得。

[0234] 供试品溶液的制备 取本品适量，研细，从中取约1.2g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇25ml，称定重量，超声处理15分钟，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

[0235] 5 线性关系的考察 分别精密吸取不同浓度的蒙花苷对照品溶液各10 μ l，注入液相色谱仪，照高效液相色谱法测定。以蒙花苷的量(ng)为横坐标，峰面积为纵坐标做图，绘制标准曲线。结果如下：

[0236] 蒙花苷线性关系

[0237]

编号	蒙花苷量 (ng)	峰面积
1	105.84	680.602
2	158.76	1018.36
3	211.68	1361.14
4	264.61	1711.34
5	317.52	2038.62

[0238] 回归方程： $y = 6.4418x - 1.596$

[0239] 相关系数： $r = 0.9999$

[0240] 结果表明，蒙花苷进样量在105.84ng~317.52ng之间线性关系良好。

[0241] 经过计算，蒙花苷标准曲线为一过原点的直线，因此选择外标一点法测定鼻渊滴丸中蒙花苷的含量。

[0242] 6 精密度试验 精密吸取同一份对照品溶液10 μ l，注入液相色谱仪，记录峰面

积，重复测定 5 次，考察对照品溶液精密度，测定结果如下：

[0243] 精密度试验

[0244]

试验次数	1	2	3	4	5	均值	RSD(%)
峰面积	1302.5	1311.8	1328.9	1308.7	1295.2	1309.4	0.86

[0245] 结果表明，对照品溶液精密度良好。

[0246] 7 供试品溶液稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液 10 μ l，注入液相色谱仪，分别在 0、2、4、6、8 小时进样测定，测定结果如下：

[0247] 供试品溶液稳定性试验

[0248]

时间(h)	0	2	4	6	8	平均值	RSD(%)
峰面积	1358.4	1369.7	1335.7	1385.6	1347.2	1359.32	1.28

[0249] 结果表明，供试品溶液在 8 小时内稳定性良好。

[0250] 8 重复性试验 取同一批本品，研细，从中取约 6g(共 5 份)，精密称定，依色谱条件与测定方法操作，测定。结果如下：

[0251] 重复性试验

[0252]

编号	1	2	3	4	5	均值	RSD(%)
含量 (μ g/片)	85.4	89.6	87.8	89.3	85.2	87.5	2.13

[0253] 结果表明，重复性良好。

[0254] 9 加样回收率试验 取同一批本品粉末约 0.6g(共 6 份)，精密称定，分置具塞锥形瓶中；精密量取蒙花苷对照品溶液，使加入的蒙花苷与样品实际所含蒙花苷的量相当。精密加入甲醇 25ml，称定重量，超声处理 15 分钟，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。结果平均回收率 = 99.5%，RSD = 1.84%。

[0255] 10 样品含量测定 取十批样品，依色谱条件与测定方法操作，测定样品，结果如下：

[0256] 十批样品含量测定结果

[0257]

批号	蒙花苷 (μg /片)
1	87.5
2	90.5
3	81.5
4	87.6
5	90.2
6	79.8
7	83.2
8	87.7
9	88.9
10	90.5

[0258] 具体的实施方式

[0259] 本发明的实施例 1：苍耳子 285.7g、金银花 17.9g、野菊花 17.9g、辛夷 53.6g、茜草 17.9g

[0260] 取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3~5ml/min·kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30~1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油；加入聚乙二醇 4000，混合均匀，加热熔融，搅拌均匀，转移至滴丸机，滴制，收集滴丸，除去表面的甲基硅油，包装，即得滴丸，口服，一日三次，60mg/粒，28-42 粒/次。

[0261] 本发明的实施例 2：苍耳子 285.7g、金银花 17.9g、野菊花 17.9g、辛夷 53.6g、茜草 17.9g

[0262] 取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3~5ml/min·kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30~1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油，按照药物：基质=1：2 的重量比例加入聚乙二醇 4000，混匀，采用内径为 4.0mm、外径为 5.0mm 的滴管，滴制温度 80℃、滴速为 30d/min、滴距为 4cm，再以 10℃的甲基硅油为冷却液，制丸，即得滴丸。

[0263] 本发明的实施例 3：苍耳子 285.7g、金银花 17.9g、野菊花 17.9g、辛夷 53.6g、茜草 17.9g

[0264] 取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，

滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3~5ml/min·kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30~1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油，按照药物：基质=1：2 的重量比例加入聚乙二醇 4000，混匀，采用内径为 4.0mm、外径为 5.0mm 的滴管，滴制温度 90℃、滴速为 40d/min、滴距为 6cm，再以 20℃的甲基硅油为冷却液，制丸，即得滴丸。

[0265] 本发明的实施例 4：苍耳子 285.7g、金银花 17.9g、野菊花 17.9g、辛夷 53.6g、茜草 17.9g

[0266] 取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3~5ml/min·kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30~1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，喷入挥发油，再按药物：基质=1：1.2，加入大豆油、大豆卵磷脂的混合基质，加热熔融，混匀，得软胶囊内容物；胶液的制备：以明胶：甘油：水=1：0.2：0.5，取明胶加适量蒸馏水使其吸水膨胀，另将甘油及余下的水置煮胶锅中加热至 70~80℃，混合均匀，加入膨胀的明胶搅拌，使之溶融成均匀的胶液，于 70℃保温 1~2 小时，静置，除去上浮泡沫，用布袋滤过，于软胶囊机中压制成软胶囊，压制成软胶囊，置滚桶干燥机中定型，整丸，干燥，即得软胶囊。

[0267] 本发明的实施例 5：苍耳子 285.7g、金银花 17.9g、野菊花 17.9g、辛夷 53.6g、茜草 17.9g

[0268] 取金银花、辛夷、野菊花，加 10 倍量水煎煮 6 小时，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加 8 倍量水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后以 3~5ml/min·kg 的速度进行渗漉，收集 12 倍量渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并减压浓缩至 80℃时相对密度为 1.30~1.35 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，按药粉：辅料=1：2 的比例加入微晶纤维素、按药粉：辅料=1：2 的比例加入乳糖，过 60 目筛充分混匀，加入浓度为 50%的乙醇为润湿剂制成软材，采用挤出-滚圆造粒机，挤出转速 35r·min⁻¹，滚圆 6min，滚圆转速 650r·min⁻¹，喷入上述挥发油，包衣，即得微丸。

[0269] 本发明的实施例 6：苍耳子 285.7g、金银花 17.9g、野菊花 17.9g、辛夷 53.6g、茜草 17.9g

[0270] 取金银花、辛夷、野菊花提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣加苍耳子，加水煎煮二次，每次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，合并液浓缩至适量，加乙醇使含醇量达 60%，搅匀，静置，滤过，滤液备用；另取茜草，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后进行渗漉，收集渗漉液，与上述滤液合并，回收乙醇并浓缩至相对密度 65~70℃时为 1.30 的清膏，干燥，粉碎成细粉，喷入上述挥发油，以聚乙二

醇 4000 为基质，按照药物：基质 = 1 : 3 的重量比例加入聚乙二醇 6000，混匀，制丸，即得滴丸剂。

[0271] 实施例 7 滴丸剂中茜草药材、大叶茜草素的薄层色谱法鉴别

[0272] 取本品适量，研细，从中取 3g，加水 10ml 超声提取 15 分钟，滤过，滤液用醋酸乙酯振摇提取 3 次，每次 10ml，合并醋酸乙酯液，蒸干，残渣加甲醇 1ml 溶解，作为供试品溶液；另取茜草对照药材 0.5g，加甲醇 10ml，超声提取 15 分钟，滤过，滤液浓缩至 1ml，作为对照药材溶液；再取大叶茜草素对照品，加甲醇制成每 ml 含 2.5mg 的对照品溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取供试品溶液 10 μ l、对照药材与对照品溶液各 2 μ l，点于同一硅胶 G 薄层板上，以石油醚 (60 ~ 90 $^{\circ}$ C) - 丙酮 = 4 : 1 为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯 365nm 下检视；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0273] 实施例 8 分散片剂中茜草药材、大叶茜草素的薄层色谱法鉴别

[0274] 取本品粉末 2g，加水 20ml 振摇提取，滤过，滤液用醋酸乙酯 30ml 振摇提取，醋酸乙酯液蒸干，残渣加甲醇 1ml 溶解，作为供试品溶液；另取茜草对照药材 0.3g，加甲醇 20ml，超声提取 15 分钟，滤过，滤液浓缩至 1ml，作为对照药材溶液；再取大叶茜草素对照品，加甲醇制成每 ml 含 1mg 的对照品溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取供试品溶液、对照药材与对照品溶液各 5 μ l，点于同一硅胶 G 薄层板上，以石油醚 (60 ~ 90 $^{\circ}$ C) - 丙酮 = 3 : 1.2 为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯 365nm 下检视；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0275] 实施例 9 微囊剂中大叶茜草素的薄层色谱法鉴别

[0276] 取本品粉末 2g，加水 20ml 振摇提取，滤过，滤液用醋酸乙酯 30ml 振摇提取，醋酸乙酯液蒸干，残渣加甲醇 1ml 溶解，作为供试品溶液；再取大叶茜草素对照品，加甲醇制成每 ml 含 1mg 的对照品溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取供试品溶液、对照品溶液各 5 μ l，点于同一硅胶 G 薄层板上，以石油醚 (30 ~ 60 $^{\circ}$ C) - 丙酮 = 5 : 0.8 为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯 254nm 下检视；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0277] 实施例 10 微丸剂中苍耳子药材的薄层色谱法鉴别

[0278] 取本品粉末 1g，加水 20ml 超声提取 10 分钟，滤过，滤液用水饱和的正丁醇 30ml 振摇提取，正丁醇液蒸干，残渣加甲醇 1ml 溶解，作为供试品溶液；另取苍耳子对照药材 1g，加甲醇 20ml 超声提取 10 分钟，滤过，滤液浓缩至 1ml，作为对照药材溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材与供试品溶液各 5 μ l，点于同一硅胶 G 薄层板上，以正丁醇 - 甲酸 - 水 = 5 : 1 : 6 的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置氨蒸汽中熏至斑点清晰；供试品色谱中，在与对照色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

[0279] 实施例 11 滴丸剂中苍耳子药材的薄层色谱法鉴别

[0280] 取本品粉末 1g，加水 20ml 超声提取 10 分钟，滤过，滤液用水饱和的正丁醇 30ml 振摇提取，正丁醇液蒸干，残渣加甲醇 1ml 溶解，作为供试品溶液；另取苍耳子对照药材 0.5g，加甲醇 20ml 超声提取 10 分钟，滤过，滤液浓缩至 1ml，作为对照药材溶液；照薄层色谱法试验，分别吸取上述对照药材与供试品溶液各 5 μ l，点于同一硅胶 G 薄层板

上,以正丁醇-甲酸-水=4:1.2:5的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,置氨蒸汽中熏至斑点清晰;供试品色谱中,在与对照色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点。

[0281] 实施例 12 分散片剂中苍耳子药材的薄层色谱法鉴别

[0282] 取本品粉末 2g,加水 20ml 超声提取 10 分钟,滤过,滤液用水饱和的正丁醇振摇提取 2 次,每次 20ml,合并正丁醇液,蒸干,残渣加甲醇 1ml 溶解,作为供试品溶液;另取苍耳子对照药材 0.5g,加甲醇 20ml 超声提取 10 分钟,滤过,滤液浓缩至 1ml,作为对照药材溶液;照薄层色谱法试验,分别吸取上述对照药材与供试品溶液各 3 μ l,点于同一硅胶 G 薄层板上,以正丁醇-甲酸-水=6:0.8:7 的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,置氨蒸汽中熏至斑点清晰;供试品色谱中,在与对照色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点。

[0283] 实施例 13 滴丸剂中野菊花药材、蒙花苷的薄层色谱法鉴别

[0284] 取本品粉末 3g,加水 20ml 超声提取 20 分钟,滤过,滤液用水饱和的正丁醇振摇提取 2 次,每次 20ml,合并正丁醇液,蒸干,残渣加甲醇 1ml 溶解,作为供试品溶液;另取野菊花对照 0.5g,加甲醇 20ml 超声提取 10 分钟,滤过,滤液浓缩至 1ml,作为对照药材溶液;再取蒙花苷对照品,加甲醇制成每 ml 含 1mg 的对照品溶液;照薄层色谱法试验,分别吸取上述对照药材、对照品溶液及供试品溶液各 5 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以三氯甲烷-甲醇-甲酸=7:3:0.2 为展开剂,展开,取出,晾干,喷以三氯化铝乙醇溶液,在 105 $^{\circ}$ C 加热 10 分钟,置紫外光灯 365nm 下检视。供试品色谱中,在与对照色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点。

[0285] 实施例 14 分散片剂中野菊花药材的薄层色谱法鉴别

[0286] 取本品粉末 3g,加水 20ml 超声提取 20 分钟,滤过,滤液用水饱和的正丁醇振摇提取 2 次,每次 20ml,合并正丁醇液,蒸干,残渣加甲醇 1ml 溶解,作为供试品溶液;另取野菊花对照 0.5g,加甲醇 20ml 超声提取 10 分钟,滤过,滤液浓缩至 1ml,作为对照药材溶液;照薄层色谱法试验,分别吸取上述对照药材、对照品溶液及供试品溶液各 5 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以三氯甲烷-甲醇-甲酸=9:2:0.4 为展开剂,展开,取出,晾干,喷以三氯化铁乙醇溶液,在 105 $^{\circ}$ C 加热 10 分钟,置紫外光灯 254nm 下检视。供试品色谱中,在与对照色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点。

[0287] 实施例 15 滴丸剂中野菊花药材的薄层色谱法鉴别

[0288] 取本品粉末 2g,加水 20ml 超声提取 10 分钟,滤过,滤液用水饱和的正丁醇振摇提取 2 次,每次 20ml,合并正丁醇液,蒸干,残渣加甲醇 1ml 溶解,作为供试品溶液;另取野菊花对照 0.5g,加甲醇 20ml 超声提取 10 分钟,滤过,滤液浓缩至 1ml,作为对照药材溶液;再取蒙花苷对照品,加甲醇制成每 ml 含 1mg 的对照品溶液;照薄层色谱法试验,分别吸取上述对照药材溶液、对照品溶液及供试品溶液各 3 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以三氯甲烷-甲醇-甲酸=8:2.5:0.3 为展开剂,展开,取出,晾干,喷以三氯化铝乙醇溶液,在 110 $^{\circ}$ C 加热 10 分钟,置紫外光灯 365nm 下检视。供试品色谱中,在与对照色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点。

[0289] 实施例 16 滴丸剂中绿原酸的高效液相色谱法鉴别

[0290] 取本品粉末适量,从中取 3g,加 50% 甲醇 50ml 超声提取 10 分钟,滤过,取续

滤液 5ml, 置 25ml 棕色量瓶中, 加 50% 甲醇至刻度, 混匀, 作为供试品溶液; 另取绿原酸对照品, 加 50% 甲醇制成每 ml 含 40 μ g 的对照品溶液, 作为对照品溶液; 照高效液相色谱法试验, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 乙腈-0.4% 磷酸溶液 = 13 : 87 为流动相; 检测波长为 327nm; 分别吸取上述两种溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪, 供试品色谱中, 应呈现与对照品色谱保留时间相同的色谱峰。

[0291] 实施例 17 分散剂中绿原酸的高效液相色谱法鉴别

[0292] 取本品粉末适量, 从中取 2g, 加 30% 甲醇 50ml 超声提取 10 分钟, 滤过, 取续滤液 5ml, 加甲醇稀释 5 倍, 作为供试品溶液; 另取绿原酸对照品, 加甲醇制成每 ml 含 50 μ g 的对照品溶液, 作为对照品溶液; 照高效液相色谱法试验, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 乙腈-0.1% 磷酸溶液 = 11 : 89 为流动相; 检测波长为 324nm; 分别吸取上述两种溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪, 供试品色谱中, 应呈现与对照品色谱保留时间相同的色谱峰。

[0293] 实施例 18 微丸剂中绿原酸的高效液相色谱法鉴别

[0294] 取本品粉末适量, 从中取 2g, 加 80% 乙醇 50ml 超声提取 10 分钟, 滤过, 取续滤液 5ml, 加 80% 乙醇稀释 5 倍, 作为供试品溶液; 另取绿原酸对照品, 加 80% 乙醇制成每 ml 含 50 μ g 的对照品溶液, 作为对照品溶液; 照高效液相色谱法试验, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 乙腈-0.5% 磷酸溶液 = 15 : 85 为流动相; 检测波长为 330nm; 分别吸取上述两种溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪, 供试品色谱中, 应呈现与对照品色谱保留时间相同的色谱峰。

[0295] 实施例 19 滴丸剂中大叶茜草素的高效液相色谱法含量测定

[0296] 取本品适量, 研细, 取 6g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25ml, 称定重量, 超声处理 15 分钟, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 作为供试品溶液; 精密称取大叶茜草素对照品适量, 加甲醇制成每 ml 含 80 μ g 的对照品溶液; 照高效液相色谱法试验, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以甲醇-水-四氢呋喃 = 310 : 90 : 3 为流动相, 检测波长为 250nm, 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪, 测定, 以外标一点法计算; 本品一日用剂量含大叶茜草素不得少于 0.4mg。

[0297] 实施例 20 微丸剂中大叶茜草素的高效液相色谱法含量测定

[0298] 取本品适量, 研细, 取 3g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 30ml, 称定重量, 超声处理 15 分钟, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 作为供试品溶液; 精密称取大叶茜草素对照品适量, 加甲醇制成每 ml 含 50 μ g 的对照品溶液; 照高效液相色谱法试验, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以甲醇-水-四氢呋喃 = 300 : 100 : 2 为流动相, 检测波长为 255nm, 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 5 μ l, 注入液相色谱仪, 测定, 以标准曲线法计算; 本品一日用剂量含大叶茜草素不得少于 0.2mg。

[0299] 实施例 21 分散剂中大叶茜草素的高效液相色谱法含量测定

[0300] 取本品适量, 研细, 取 2g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25ml, 称定重量, 超声处理 20 分钟, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 作为供试品溶液; 精密称取大叶茜草素对照品适量, 加甲醇制成每 ml 含

50 μg 的对照品溶液；照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-四氢呋喃=320：80：4为流动相，检测波长为245nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各15 μl ，注入液相色谱仪，测定，以外标一点法计算；本品一日用剂量含大叶茜草素不得少于0.4mg。

[0301] 实施例22分散剂中蒙花苷的高效液相色谱法含量测定

[0302] 取本品适量，研细，从中取约1.2g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇25ml，称定重量，超声处理15分钟，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液。取蒙花苷对照品适量，精密称定，加甲醇制成每1ml含20 μg 的溶液，作为对照品溶液。照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-冰醋酸=48：50：2为流动相，检测波长为334nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10 μl ，注入液相色谱仪，测定，以外标一点法计算；本品一日用剂量含蒙花苷不得少于0.8mg。

[0303] 实施例23滴丸剂中蒙花苷的高效液相色谱法含量测定

[0304] 取本品粉末1g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇25ml，称定重量，超声处理20分钟，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液。取蒙花苷对照品适量，精密称定，加甲醇制成每1ml含15 μg 的溶液，作为对照品溶液。照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-冰醋酸=46：54：4为流动相，检测波长为330nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各5 μl ，注入液相色谱仪，测定，以外标一点法计算；本品一日用剂量含蒙花苷不得少于0.4mg。

[0305] 实施例24微囊剂中蒙花苷的高效液相色谱法含量测定

[0306] 取本品粉末2g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇50ml，称定重量，超声处理20分钟，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液。取蒙花苷对照品适量，精密称定，加甲醇制成每1ml含30 μg 的溶液，作为对照品溶液。照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-水-冰醋酸=52：50：0.5为流动相，检测波长为338nm，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各15 μl ，注入液相色谱仪，测定，以标准曲线计算；本品一日用剂量含蒙花苷不得少于0.4mg。