

陇马陆胃药片质量标准的改进

姚世霞，朱旭江，苏蕊
(甘肃省药品检验研究院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 改进陇马陆胃药片(陇马陆和颠茄浸膏)的质量标准。**方法** 显微鉴别法鉴定陇马陆, TLC 法鉴定颠茄浸膏(以硫酸阿托品为指标成分), 滴定法对制酸力和钙含有量测定进行改进。**结果** 通过显微鉴别, 可鉴别出陇马陆的横纹肌纤维、体壁碎片; TLC 斑点清晰; 制酸力显色剂改进后与原方法比较, 颜色变化明显, 终点易判断; 钙含有量测定时采用三乙醇胺作为掩蔽剂, 以掩蔽镁离子等其他金属离子存在的干扰, 并采用钙紫红素指示终点, 近终点时显色剂变色灵敏, 平均加样回收率 100.2%, RSD 1.1%。**结论** 本实验改进了陇马陆胃药片原标准, 可用于其质量控制。

关键词: 陇马陆胃药片; 陇马陆; 颠茄浸膏; 制酸力; 钙; 显微鉴别; TLC; 滴定

中图分类号: R927.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)11-2312-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.11.019

Quality improvement standard for Longmalu Stomach Tablets

YAO Shi-xia, ZHU Xu-jiang, SU Rui
(Gansu Provincial Institute for Drug Control, Lanzhou 730000, China)

KEY WORDS: Longmalu Stomach Tablets; *Kronopolites svenhedini* (Verhoeff); belladonna extract; acid-consuming capacity; calcium; microscopic identification; TLC; titration

陇马陆胃药片由陇马陆全粉和颠茄流浸膏组成, 具有健胃消食、制酸止痛的功效, 主要用于治疗胃炎、胃十二指肠溃疡见胃脘疼痛、嘈杂泛酸、食欲不振、消化不良^[1]。现行标准收载于《卫生部药品标准(中药成方制剂)》第 15 册, 包括理化鉴别、制酸力检查和钙含有量测定, 但理化鉴别专属性不强; 制酸力检查酸碱滴定时显色剂变色不灵敏, 较难判断终点; 络合滴定测定钙含有量时, 未考虑辅料硬脂酸镁所引入镁离子的干扰, 导致测定结果偏高; 滴定前供试品溶液加入缓冲液后, pH 值为 8 左右, 低于铬黑 T 指示剂变色的最佳范围^[2], 导致终点变色不灵敏。为了更好地保障陇马陆胃药片质量, 本实验拟提升相关标准, 以更好地控制该制剂质量。

1 仪器与试药

1.1 仪器 Olympus TL4 显微成像系统; Reprostar 3 薄层自动成像仪(瑞士 Camag 公司); ME204 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); KQ-500DE 超

声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); 恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司); Sartorius P8-10 酸度计、SHY-2A 双功能水浴恒温振荡器(金坛市大地自动仪器厂); 箱式电阻炉(北京科伟永兴仪器有限公司)。

1.2 试药 陇马陆胃药片(批号 16A2、14K4、14M10、16A3、16A4、14J4、14M8、14K6、14K7、14M10, 兰州佛慈制药股份有限公司)。硫酸阿托品对照品(中国食品药品检定研究院, 批号 100040-201312); CaCO₃ 基准试剂(国家标准物质中心)。氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L, *F* = 1.034)、盐酸滴定液(0.1 mol/L, *F* = 1.024)、乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05 mol/L, *F* = 1.015)、1 mol/L 盐酸溶液、0.025% 甲基红乙醇溶液、氨试液、氨—氯化铵缓冲液(pH 10.0)、稀硫酸镁试液、铬黑 T 指示剂、甲基橙指示液、溴酚蓝指示液均按《中国药典》要求制备。氨水、二氯甲烷、无水乙醇、甲苯、丙酮、次硝酸铋、碘

化钾、冰醋酸等均为分析纯，由国药集团化学试剂有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 显微鉴别 取本品 20 片，除去包衣，置于乳钵中研成粉末，作为供试品，过 4 号筛，挑取少许置于载玻片上，滴加水合氯醛试液，加热透化完全后，滴加甘油酒精，盖上盖玻片，置于显微镜下观察。结果，镜下可见横纹肌纤维无色或淡黄色，散在或附着于体壁；具明暗相间的细密横纹，横纹平直或波状弯曲；不规则体壁碎片淡黄色至红棕色；表面具密集细小孔洞，断面可见长短不一的微细孔道纵贯体壁内外。具体见图 1。

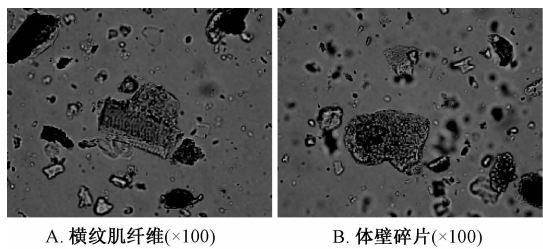
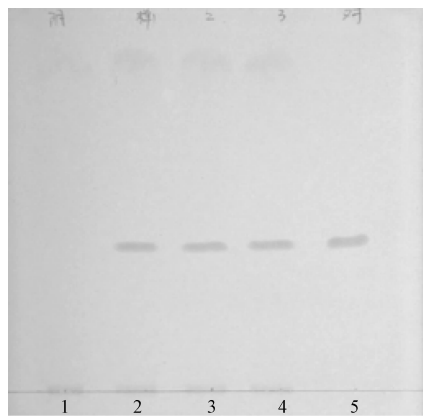


图 1 样品显微鉴别
Fig. 1 Microscopic identification of samples

2.2 颠茄浸膏 TLC 鉴别 取本品 36 片，除去糖衣，研细，置于具塞锥形瓶中，加入 10 mL 浓氨试液润湿，再加入 50 mL 二氯甲烷，超声（250 W、50 kHz）30 min，放冷，滤过，滤液蒸干，残渣加 0.5 mL 无水乙醇溶解，作为供试品溶液；取硫酸阿托品对照品适量，无水乙醇制成每 1 mL 含 1 mg 该成分的溶液，作为对照品溶液。取不含颠茄浸膏的陇马陆药材和辅料粉末各 2.5 g，研细，按供试品溶液制备方法制成阴性对照溶液。按照 2015 年版《中国药典》四部通则 0502，吸取供试品溶液 20 μL，对照品、阴性对照溶液各 5 μL，点于同一硅胶 G 薄层板上，以乙酸乙酯-甲醇-浓氨（17：2：1）为展开剂，展开，取出，晾干，喷以稀碘化铋钾试液至斑点显色清晰。结果，在与对照品色谱相应的位置上显相同颜色斑点，阴性对照无干扰，具体见图 2。

2.3 制酸力

2.3.1 指示剂选择 用酸度计测定滴定终点，当 pH 值在 3.5 左右时突跃明显，可确定此处为反应终点，一般选择甲基橙或溴酚蓝作为指示剂^[3-5]。当选择前者时，滴定终点颜色变化顺序为红色→橙色→黄色，橙色变为黄色时肉眼观察差异较大，终点突跃颜色不明显；当选择后者时，滴定终点由黄



1. 阴性对照 2. 供试品（批号 14K6） 3. 供试品（批号 14J4） 4. 供试品（批号 14M10） 5. 对照品
1. negative control 2. sample (batch number 14K6) 3. sample (batch number 14J4) 4. sample (batch number 14M10) 5. reference substance

图 2 样品 TLC 色谱图
Fig. 2 TLC chromatogram of samples

色变为蓝紫色，肉眼较易分辨，终点突跃颜色明显。因此，最终选择溴酚蓝作为指示剂，制酸力测定结果见表 1，可知 2 种方法无显著差异。

表 1 制酸力测定结果

编号	制酸力/mL	
	甲基橙指示液	溴酚蓝指示液
1	23.0	22.9
2	22.4	22.4
3	22.3	22.4
4	23.1	23.0
5	22.1	22.0
6	22.4	22.4

2.3.2 振荡时间 控温摇床设置振摇速度为 150 r/min，分别测定 0、10、20、30、45、60 min 的制酸力，结果见表 2。由表可知，在 60 min 内测定时反应已充分完成，故现行方法中设置振荡时间为 60 min 具有可行性。

表 2 振摇时间对制酸力的影响

振摇时间/min	制酸力/mL					
	0	10	20	30	45	60
制酸力/mL	23.60	23.70	24.15	24.49	24.31	24.50

2.3.3 制酸力曲线 取本品 20 片，除去糖衣，精密称取 0.6 g，置于具塞锥形瓶中，精密加入盐酸滴定液（0.1 mol/L）50 mL，于 10、15、20、30、45、60 min 测定溶液 pH，结果见图 3。由表可知，在 60 min 内 pH 无明显变化，表明中和反应已完成，与表 2 一致。

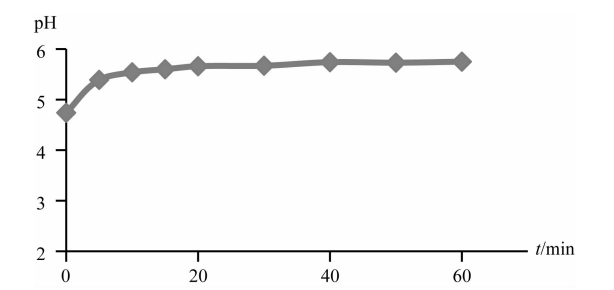


图 3 制酸力曲线

Fig. 3 Curve for acid-consuming capacity

2.4 钙含量测定

2.4.1 现行标准 精密称取适量（约相当于陇马陆全粉 0.1 g）置于瓷坩锅中，低温加热，温度缓慢升高至 600 ℃，使供试品完全灰化，25 mL 水分次洗净坩锅，洗液并入锥形瓶中，加 1 mol/L 盐酸 25 mL，加热使钙盐溶解，放冷至室温，加 0.025% 甲基红乙醇溶液 1 滴，用适量氨试液调至

溶液显微黄色。另取水和氨-氯化铵缓冲液（pH 10.0）各 10 mL、稀硫酸镁试液 1 滴、铬黑 T 指示剂少量，乙二胺四醋酸二钠液（0.05 mol/L）滴定至溶液显纯蓝色，倾入含灰化物的锥形瓶中，再滴定至溶液自紫红色转变为纯蓝色。

2.4.2 改进方法 精密称取适量（约相当于陇马陆全粉 0.1 g）置于瓷坩锅中，低温加热，温度缓慢升高至 600 ℃，使供试品完全灰化，25 mL 水分次洗净坩锅，洗液并入锥形瓶中，加 1 mol/L 盐酸 25 mL，加热使钙盐溶解，放冷至室温，加 0.025% 甲基红乙醇溶液 1 滴，适量氢氧化钠溶液调至溶液呈微黄色，加三乙醇胺（3→100）5 mL，摇匀，再加入氢氧化钠溶液 15 mL、钙紫红素指示剂 0.2 g，乙二胺四醋酸二钠液（0.05 mol/L）滴定至溶液自紫红色转变为纯蓝色。

2.4.3 指示剂用量筛选 表 3 显示，用量为 0.2 g 时显色较灵敏。

表 3 指示剂用量筛选结果

Fig. 3 Results of indicator amount screening

指示剂/g	结果
0.1	加入指示剂后,溶液呈浅粉色,终点时变为粉红→紫色,较难判断
0.2	加入指示剂后,溶液呈酒红色,终点时,变为酒红→紫色→纯蓝色,变化明显
0.3	加入指示剂后,溶液呈深酒红色,终点时,变为酒红→深紫色→深蓝色,颜色太深,影响判断

2.4.4 NaOH 加入量对滴定终点的影响 钙指示剂为紫黑色粉末，其水溶液在 pH 7 左右时显紫色，12 ~ 14 时呈蓝色，并与钙离子形成稳定的酒红色络合物，而 EDTA 与后者能形成更稳定的无色络合物，释放出钙指示剂，显蓝色^[6]。实验发现，当加入 NaOH 量不足 15 mL 时，溶液滴定终点呈浅粉色或紫色，影响结果判定，具体见表 4。

表 4 NaOH 加入量对滴定终点的影响

Tab. 4 Effect of NaOH addition amount on titration end-point

加入量/mL	10	15	20
pH	9 ~ 10	12 ~ 13	14
终点颜色变化	浅粉色	纯蓝色	纯蓝色

2.4.5 三乙醇胺加入量对结果的影响 三乙醇胺作为掩蔽剂，在 pH 6 左右时可与溶液中的 Mg²⁺ 等金属离子络合，使滴定终点变色明显^[7]，但其本身显碱性，加入过多时会影响溶液 pH 值。参照 2015 版《中国药典》二部碳酸钙咀嚼片含量测定项下三乙醇胺的浓度^[8]，并经实验确定，加入量为 5 mL。

2.4.6 加样回收率试验 结果见表 5。

表 5 样品加样回收率试验结果（n=9）

Tab. 5 Results of recovery tests for samples（n=9）

称样量/ g	原有量/ mg	加入量/ mg	滴定体 积/mL	测得量/ mg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
0.053 2	13.68	10.80	4.80	24.39	99.1		
0.050 6	13.01	11.66	4.90	24.90	101.9		
0.054 6	14.04	10.90	4.90	24.90	99.6		
0.054 2	13.94	15.22	5.80	29.47	102.0		
0.052 7	13.55	14.88	5.60	28.45	100.1	100.2	1.1
0.056 7	14.58	15.02	5.85	29.72	100.8		
0.050 9	13.09	19.19	6.35	32.26	99.9		
0.052 8	14.03	22.77	7.20	36.58	99.1		
0.054 3	14.42	20.11	6.80	34.55	100.1		

2.4.7 样品含量测定 结果见表 6。

3 讨论

本实验比较了乙酸乙酯-甲醇-浓氨（17：2：1）和甲苯-丙酮-乙醇-浓氨试液（20：20：5：1）2 种展开剂，发现两者分离度均较好，但供试品在前者中的 R_f 值大于后者，展开效果更好，而且甲苯和丙酮为易制毒试剂，故选用前者作为展开剂。

制酸力是反映药品消耗盐酸能力大小的质控指标^[9]，故常用于消化性溃疡治疗药物的质量控制。本实验对其进行了复核，并将滴定用指示剂改为溴

表 6 样品含有量测定结果			
Tab. 6 Results of content determination of samples			
序号	批号	钙/(mg·g ⁻¹)	
		现行方法	改进方法
1	16A2	310.23	257.17
2	16A3	309.46	283.41
3	16A4	320.45	271.93
4	13K7	308.98	274.53
5	14J4	322.81	298.88
6	14M8	318.78	271.85
7	14K6	328.21	275.42
8	14K7	310.11	282.89
9	14J4-1	328.19	277.94
10	14M10	342.46	275.75
11	13L9	324.24	282.8
12	13K6	314.56	277.84

酚蓝，发现终点突跃颜色明显。

陇马陆俗称掸子虫，为甘肃民间特有动物药，主要成分有碳酸钙、壳聚糖、芳香酮等^[10-12]，其中碳酸钙可与胃酸反应，用于治疗胃溃疡等疾病，为其活性成分之一，因此，选择钙作为含有量测定指标。目前，关于该元素含有量的测定方法主要有 EDTA 络合滴定法^[2]、高锰酸钾法^[13]、火焰原子吸收法^[14-15]、分光光度法^[16-17]、电感耦合等离子质谱法^[18]、离子色谱法^[19]等，其中火焰原子吸收法、电感耦合等离子质谱法和离子色谱法因仪器价格昂贵，限制了其使用范围。因此，针对目前应用范围广泛的 EDTA 法，本实验对现行标准作了改进，优选掩蔽剂以避免辅料所引入镁离子的干扰，并选择钙紫红素作为指示剂，可以灵敏地指示终点，解决了原方法测定结果偏高、不准确的问题，具有操作简便、选择性和重复性良好的优点，可用于控制陇马陆胃药片中钙含有量。

参考文献：

[1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 卫生部颁药品标准 (中药成方制剂): 第 15 册[S]. 北京: 人民卫生出版社,

1997: 102.
[2] 王 丽, 申兰慧, 陈国清. 对硫糖铝制酸力检查方法的改进建议[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(1): 87-88.
[3] 张筱红, 刘天扬. 抗酸药制酸力检验项目的规范化[J]. 中国药品标准, 2011, 12(5): 323-325.
[4] 杨 杨, 刘天扬, 于新颖, 等. 碱式碳酸铋的制酸力考察[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(6): 824-825.
[5] 田 力, 谭永放. 铬黑 T 作为络合滴定指示剂稳定性的研究[J]. 山东化工, 2009, 38(7): 14-15.
[6] 吴湘江. 碳酸钙标定 EDTA 溶液以铬黑 T 作指示剂的条件[J]. 湘潭师范学院学报, 1992, 13(3): 91-92.
[7] 刘 宇. 钙与镁含量测定的几个要点及指示剂的改进[J]. 科技情报开发与经济, 2007, 17(13): 263-264.
[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1500-1501.
[9] 张京平, 张 彬. 乌贝肠胃平胶囊制酸力的检查[J]. 临床医药实践, 2009, 18(12): 884-886.
[10] 李天赐. 从宽跗陇马陆中提取和制备甲壳质与壳聚糖[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(12): 729-731.
[11] 李天赐. 宽跗陇马陆多糖-5-氟尿嘧啶前药的研制[J]. 西北药学杂志, 1997, 10(12): 231-232.
[12] 甘肃省食品药品监督管理局. 甘肃省中药材标准: 2009 年版[S]. 兰州: 甘肃文化出版社, 2009: 338-341.
[13] 何开兵, 张淑华. 高锰酸钾法与 EDTA 法测定饲料中钙含量准确性比较[J]. 中国畜牧杂志, 1997, 33(3): 34-35.
[14] 陆 滢. 火焰原子吸收光谱法测定葡萄糖酸钙口服液的含量[J]. 中国药业, 2013, 22(8): 55-56.
[15] 邵礼梅, 王 森, 冯 敏, 等. 火焰原子吸收光谱法测定紫花地丁中钙等金属元素的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(1): 32-35.
[16] 徐春放, 靳忠欣. 钙片中钙含量测定方法的优选研究[J]. 大庆师范学院学报, 2014, 34(3): 46-48.
[17] 薛云云, 王小燕, 何邦平, 等. 分光光度法测定元素铁铜锌镁钙含量的研究概况[J]. 微量元素与健康研究, 2006, 23(5): 51-53.
[18] 赵晓冬, 佟晓波, 傅 蓉. 微波消解 ICP -MS 法测定复方氨基酸注射液 (20AA) 中钠、钙含量[J]. 中国药师, 2014, 17(7): 129-1131.
[19] 卢中明, 沈才洪, 张宿义. 离子色谱法测定白酒中钠、钾、镁、钙离子含量的研究[J]. 酿酒科技, 2009(12): 35-37.