

复方天宁滴丸稳定性考察

王友芳^{1*}, 朱善岚¹, 洪清¹, 袁曦¹, 陈庆伟²

(1. 福建医科大学附属第一医院, 福州 350005; 2. 福州市药品检验所, 福州 350001)

[摘要] 目的: 考察复方天宁滴丸中阿魏酸的热降解动力学过程。方法: 以阿魏酸含量为指标, 采用经典恒温加速法和留样观察法考察复方天宁滴丸的有效期, 通过 HPLC 测定阿魏酸含量。结果: 阿魏酸的含量变化符合一级动力学过程, 预测有效期 20.8 个月。结论: 经典恒温加速法和留样观察法的结果基本一致, 经典恒温加速法可快速确定有效期, 缩短新药开发周期。

[关键词] 经典恒温加速法; 留样观察法; 稳定性; 阿魏酸; 滴丸

[中图分类号] R283.6, R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0046-03

[doi] 10.11653/syjf2013150046

Stability Investigation of Compound Tianning Dripping Pills

WANG You-fang^{1*}, ZHU Shan-lan¹, HONG Qing¹, YUAN Xi¹, CHEN Qing-wei²

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China;
2. Fuzhou Institute for Drug Control, Fuzhou 350001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate pyrolytic degradation kinetic characteristics of ferulic acid in compound Tianning dripping pills. **Method:** With the content of ferulic acid as index, which was determined by HPLC, classic constant temperature acceleration test and sample observation method were adopted for investigating validity period of compound Tianning dripping pills. **Result:** Content change of ferulic acid was in line with first-order kinetics, validity period of compound Tianning dripping pills was 20.8 months. **Conclusion:** Results of classic constant temperature acceleration test and sample observation method were basically the same, classic constant temperature acceleration test could quickly determine validity period and shorten development cycle of new drugs.

[Key words] classic constant temperature acceleration method; sample observation method; stability; ferulic acid; dripping pills

复方天宁滴丸来源于我院医院制剂复方头痛口服液^[1], 由川芎、天麻经现代工艺加工而成, 具有活血化瘀、解痉止痛等功效, 用于治疗血管神经性头痛等症。本实验以阿魏酸含量为指标, 按化学动力学原理, 采用经典恒温加速试验法考察该制剂的稳定性, 预测有效期, 同时按中药新药研究要求, 对复方天宁滴丸进行长期稳定性考察。

1 材料

2996 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司, 包括 510 泵 7725i 进样器, 996 二极管阵列检测器), AE-240 型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司), 766-3 型远红外辐射干燥箱(上海阳光实验仪器有限公司), W-201B 型数控恒温浴锅(上海申胜生物技术有限公司), DW-5 型滴丸机(江苏省泰州市制药机械二厂)。

阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 0773-200102), 天麻、川芎(均购自福建同春药业股份有限公司中药分公司, 经福建中医学院药学系卢伟副教授鉴定为兰科植物天麻 *Gastrodia elata* Bl. 的干燥块茎和伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎), 复方天宁滴丸(福建

[收稿日期] 20121125(002)

[基金项目] 福建省卫生厅青年科学研究课题(2003-2-12)

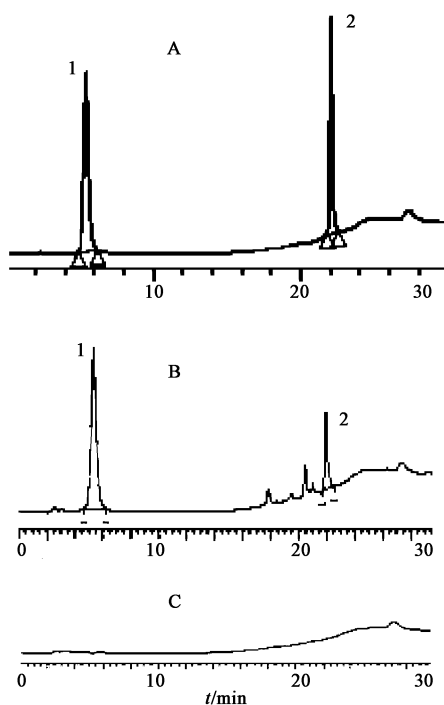
[通讯作者] * 王友芳, 本科, 主管药师, 从事医院药学及药物质量控制研究, Tel: 13385917303, E-mail: hqwyl2002@163.com

医科大学附属第一医院制剂室,批号 20080711, 20080712, 20080713), 甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 阿魏酸含量测定

2.1.1 色谱条件^[2-3] Spherisorb-ODS C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相 0.1% 磷酸溶液 (A)-0.1% 磷酸甲醇 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 10 min, 97% ~ 93% A; 10 ~ 20 min, 93% ~ 50% A; 20 ~ 30 min, 50% A), 检测波长 221 nm, 柱温 30 °C。



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性对照溶液;

1. 天麻素; 2. 阿魏酸

图1 复方天宁滴丸 HPLC

2.1.2 对照品储备液的制备 取阿魏酸对照品 5 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.1.3 线性试验考察 精密量取对照品储备液 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 取上清液适量, 1 万 r·min⁻¹ 离心 5 min, 精密吸取 20 μL 进样分析, 以质量浓度为纵坐标, 峰面积为横坐标, 得回归方程 $Y = 1.632X + 0.128$ ($r = 0.9996$), 表明阿魏酸在 0.0048 ~ 0.048 g·L⁻¹ 与峰面积呈良好线性关系。

2.1.4 供试品溶液的制备 取供试品 0.2 g, 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 超声 30 min 使溶解, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 1 万 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液, 即得。

2.1.5 精密度试验 取同一供试品溶液, 于 1 d 内进样 5 次, 结果阿魏酸日内精密度 RSD 1.50%; 连续测定 5 d, 日间精密度 RSD 1.80%。

2.1.6 加样回收率试验 取已知含量的样品 4 g, 研细, 称取 6 份, 每份 0.3 g, 精密称定, 各加入阿魏酸对照品 3 mg, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 按 2.1.4 项下方法制备供试品溶液, 结果阿魏酸平均回收率 98.10%, RSD 2.26%。

2.2 经典恒温加速试验^[4-5] 取复方天宁滴丸样品, 研细, 过 60 目筛, 分装于 10 mL 安瓿中, 封口, 分组, 即时取样作为零时刻 100% 浓度, 并依次置于 90, 100, 110, 120 °C 恒温箱中, 按试验设计的时间点定时取样, 及时冷却, 分别测定阿魏酸含量, 计算阿魏酸相对质量分数, 将各温度下阿魏酸相对质量分数的常用对数对时间进行回归性计算^[6-7], 结果见表 1。

相对质量分数 = 供试品中阿魏酸质量浓度 / 零时刻阿魏酸质量浓度 × 100%

表1 复方天宁滴丸在不同温度下恒温加速试验

T/°C	取样时间 /h	阿魏酸质量分数 /mg·g ⁻¹	相对质量分数 /%	回归方程
90	0	0.960 1	100	$\lg C = -0.00192t + 2.000$
	24	0.864 3	90.02	$r = 0.9998$
	48	0.776 8	80.91	
	72	0.703 6	73.28	
	96	0.624 6	65.06	
	120	0.565 7	58.92	
100	0	0.960 1	100	$\lg C = -0.00413t + 2.002$
	12	0.859 5	89.52	$r = 0.9998$
	24	0.769 0	80.10	
	36	0.690 2	71.89	
	48	0.608 8	63.41	
	70	0.494 3	51.49	
110	0	0.960 1	100	$\lg C = -0.00873t + 1.9996$
	6	0.846 3	88.15	$r = 0.9999$
	12	0.756 2	78.76	
	18	0.669 8	69.76	
	24	0.590 5	61.50	
	36	0.465 1	48.44	
120	0	0.960 1	100	$\lg C = -0.01834t + 1.9985$
	6	0.736 7	76.73	$r = 0.9996$
	8	0.675 7	70.38	
	12	0.587 5	61.19	
	18	0.446 6	46.52	
	24	0.346 3	36.07	

由表 1 可知,复方天宁滴丸中阿魏酸降解遵循一级动力学过程,由 4 个温度下回归方程的直线斜率计算相应温度分解常数(K)分别为 4.427×10^{-3} , 9.503×10^{-3} , 20.11×10^{-3} , 42.23×10^{-3} 。以 $\lg K$ 对绝对温度(T)的导数进行回归,得回归方程 $\lg K = 10.464 - 4.655.08/T$ ($R^2 = 0.9999$),求得室温 25℃ 时 $K = 6.92 \times 10^{-6}$,计算室温 25℃ 时分解 10% 所需时间 20.8 个月。

2.3 长期稳定性试验^[8] 取 3 批复方天宁滴丸样品,在温度 (25 ± 2)℃、相对湿度 (60 ± 10)% 条件下进行留样观察,分别于 0,3,6,9,12,18,24 月取样测定,结果表明 3 批样品在 12 个月内与 0 月相比均无明显改变。但第 24 个月与 0 月阿魏酸含量采用自身配对设计的秩和检验发现,二者 P 均 < 0.05 ,差异有统计学意义,表明阿魏酸含量在考察期内下降,虽在合格范围内,但考虑其稳定性,将复方天宁滴丸有效期暂定 20 个月。

3 讨论

川芎为复方天宁滴丸的君药,具有活血化瘀等功效,是治疗心脑血管疾病的常用药,其主要有效成分为阿魏酸,相对不稳定,因此以阿魏酸的含量变化为指标来预测该制剂有效期比较合理。在光照条件下,阿魏酸减少速度较快,因此复方天宁滴丸制备及测定时应避光操作。

确定中药保质期的传统方法是室温留样观察

法,该法虽能客观反应实际情况但耗时太长。经典恒温法计算药物贮存期采用点→线→点→线→点→线→点的方法,速度快,还可推测有效期,但与药品实际贮存环境又有所不同。故本实验采用经典恒温加速试验法和留样长期试验法相结合来考察中药制剂的稳定性,预测制剂保质期。

[参考文献]

- [1] 黄涛. 复方头痛口服液治疗偏头痛 200 例[J]. 福建医药杂志,1996,18(5):7.
- [2] 洪清,袁曦,林功舟,等. 综合评分法优选天宁滴丸提取工艺[J]. 中国现代应用药学,2010,27(1):27.
- [3] 洪清,袁曦,刘亦伟,等. 天宁滴丸体外溶出度研究[J]. 中国药房,2008,19(9):678.
- [4] 屠锡德,张钧寿,朱家璧. 药剂学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:328.
- [5] 刘振丽,乔淑珍,宋志前. 痛风颗粒热稳定性考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2003,9(6):3.
- [6] 林秋英,李枝端. Excel 在经典恒温法热稳定性试验数据处理中的应用[J]. 中国药房,2003,14(5):281.
- [7] 王建明,王和平,于鹤丹. 数理统计学在中药提取规范化中的运用[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(5):59.
- [8] 郭宪清,张丽香,李艳秋. 肝康口服液的稳定性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(1):19.

[责任编辑 全燕]

欢迎订阅 2014 年度《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中药研究所和中国中西医结合学会中药专业委员会主办的学术刊物,已成为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、“中国中文核心期刊”;“中国学术期刊综合评价数据库来源”期刊、“中国期刊网、中国学术期刊光盘版”全文收录期刊;并被评为“中国中医药优秀期刊”及“中国学术期刊优秀期刊”。本刊创刊于 1995 年 10 月,本着提高为主,提高与普及相结合的办刊方针,主要设置:工艺与制剂、化学与分析、资源与鉴定、药物代谢、药理、毒理、临床、综述、学术交流、信息等栏目,交流方剂的药效学、毒理学、药物动力学、药物化学、制剂学、质量标准、配伍研究、临床研究、学术专论以及方剂主要组成药物的研究结果与最新进展。本刊的读者对象是从事中医药,尤其是方剂教学、科研、医疗、生产的高、中级工作者,以及中医药院校的高年级学生等。

本刊现为半月刊,16 开本,350 页,标准刊号:ISSN1005-9903;CN11-3495/R。每期定价 35 元,全年 840 元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号:2-417;国外由中国国际图书贸易总公司办理发行,代号:SM4655。欢迎订阅。本刊编辑部也办理邮购。地址:北京市东直门内南小街 16 号,《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编:100700,联系电话:(010)84076882,电子邮件:syfjx_2010@188.com,网址:www.syfjxzz.com。