

复方白头翁结肠靶向片的稳定性考察

汤瑾, 刘文*, 冯果, 杜清

(贵阳中医学院第一附属医院, 贵阳 550001)

[摘要] 目的: 考察复方白头翁结肠靶向片的稳定性。方法: 采用 HPLC 测定白头翁皂苷 B₄ 的含量, 按 2010 年版《中国药典》中方法考察复方白头翁结肠靶向片的外观性状、脆碎度、释放度、质量差异; 采用经典恒温试验计算制剂的有效期。结果: 样品经高温、高湿、强光照射、加速试验后, 各项指标均无明显变化。结论: 复方白头翁结肠靶向片在室温 (25 ℃) 条件下, 有效期为 2.69 年。

[关键词] 复方白头翁结肠靶向片; 稳定性; 白头翁皂苷 B₄

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0017-03

Stability Investigation of Compound Baitouweng Colon Targeting Tablet

TANG Jin, LIU Wen*, FENG Guo, DU Qing

(The First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate stability of compound Baitouweng colon targeting tablet. **Method:** The content of anemoside B₄ was determined by HPLC, appearance characteristics, friability, release and weight variation of compound Baitouweng colon targeting tablet were investigated according to methods from the 2010 edition of Chinese Pharmacopoeia; Validity period of this preparation was determined by classical isothermal test. **Result:** After high temperature, high humidity, high light, acceleration tests, there was no significant change of each indicators in sample. **Conclusion:** Validity period of this product was 2.69 years at room temperature (25 ℃) conditions.

[Key words] compound Baitouweng colon targeting tablet; stability; anemoside B₄

白头翁汤来源于张仲景的《伤寒论》, 由白头翁、黄柏、黄连、秦皮组成, 具有清热解毒, 凉血止痢之功, 临床常用于治疗痢疾、慢性溃疡性结肠炎、结肠炎等疾病^[1-3]。该方口服给药后, 药物在到达结肠和直肠之前易被吸收或降解。因此, 本课题组拟将其改制成结肠靶向片, 为确保制成的结肠靶向片的稳定、安全、有效, 本试验对其稳定性进行考察, 以

确定药品的有效期^[4], 为复方白头翁结肠靶向片的生产、包装和贮存提供试验依据。

1 材料

LC-20A 型液相色谱仪 (日本岛津), LRH-150 型恒温恒湿培养箱 (广州市医疗器械厂), 300-BS-II 型电热恒温干燥箱 (上海实验仪器总厂)。

白头翁皂苷 B₄ 对照品 (中国药品生物制品检验所, 批号 111766-200601), 复方白头翁结肠靶向片 (贵阳中医学院新制剂开发中心提供, 批号分别为 100201, 100202, 100203), 乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 白头翁皂苷 B₄ 的含量测定^[4]

2.1.1 色谱条件与系统适用性 Diamonsil C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm, 北京迪科马科技有限公司), 流动相乙腈-0.1% 磷酸水溶液 (29:71), 检

[收稿日期] 20120826(005)

[基金项目] 贵州省科学技术基金项目 (黔科合 J 字 [2009] 2144)

[第一作者] 汤瑾, 硕士, 药师, 从事中药新制剂及新机型研究及开发, Tel: 13678501383, E-mail: tangjin115@sina.com

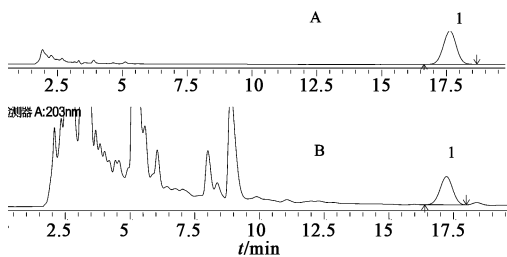
[通讯作者] * 刘文, 硕士, 教授, 从事中药新制剂及新机型研究及开发, Tel: 13984416258, E-mail: Liuwen16258@sina.com

测波长 203 nm, 柱温 30 °C, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 理论塔板数以白头翁皂苷 B₄ 计算不低于 4 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取白头翁皂苷 B₄ 对照品 5.08 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加流动相溶解至刻度, 摇匀, 即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取复方白头翁结肠靶向片除去结肠包衣层, 研细, 精密称定 0.1 g, 加流动相适量, 密塞, 超声处理 30 min, 放冷, 加流动相定容至 10 mL, 滤过, 弃去初滤液, 精密量取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得。

2.1.4 样品测定 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 20 μL, 注入液相色谱仪进行测定, 见图 1。



A. 对照品; B. 供试品; 白头翁皂苷 B₄

图 1 复方白头翁结肠靶向片 HPLC

2.2 释放度测定 取复方白头翁结肠靶向片, 按《中国药典》2010 年版二部附录 X C 溶出度测定法中第二法浆法测定。转速 50 r·min⁻¹, 温度 (37 ± 0.5) °C, 释放介质参照《中国药典》2010 年版二部附录 X D 及 XIX D 规定。选择人工胃液 (0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液)、人工肠液 (pH 6.8 磷酸盐缓冲液)、人工结肠液 (pH 7.8 ~ 8.0 磷酸盐缓冲液) 各 900 mL。根据食物在人体内的转运时间, 将本品分别于人工胃液 2 h, 人工肠液 4 h, 人工结肠液 3 h (于 0.5, 1.0, 1.5, 3.0 h 时取样), 分别在不同时间间隔内取样 1 mL (同时补足等量溶出介质) 过 0.45 μm 微孔滤膜, 测定溶出液中白头翁皂苷 B₄ 的含量, 计算累积释放度^[5-6]。

2.3 稳定性考察

2.3.1 经典恒温加速试验 取复方白头翁结肠靶向片, 分装入干燥洁净的具塞玻璃瓶中, 分成 4 组, 依次置入到 60, 70, 80, 90 °C 恒温箱中, 按表 1 中时间依次定时取样。迅速冷却, 测定白头翁皂苷 B₄ 含量, 计算出不同时间的相对含量及其对数值, 根据各恒温条件下, 不同加热时间与相对浓度的对数数据进行线性回归得回归方程, 结果见表 1。

表 1 不同温度下白头翁皂苷 B₄ 的相对含量及回归方程

温度 / °C	取样时间 / h	相对含量 (C) / %	lgC	回归方程	r
60	0	100.00	2.000 0	$lgC = -0.000 2t + 1.999 7$	-0.978 2
	4	99.74	1.998 9		
	8	99.58	1.998 2		
	12	99.55	1.998 0		
	20	99.26	1.996 8		
70	0	100.00	2.000 0	$lgC = -0.000 7t + 1.999 5$	-0.983 2
	2	99.60	1.998 3		
	4	99.06	1.995 9		
	8	98.77	1.994 6		
	12	98.13	1.991 8		
80	0	100.00	2.000 0	$lgC = -0.002 9t + 2.003 1$	-0.956 8
	2	99.48	1.997 7		
	4	98.91	1.995 2		
	8	96.24	1.983 4		
	10	93.31	1.969 9		
90	0	100.00	2.000 0	$lgC = -0.005 0t + 1.997 4$	-0.981 5
	1	97.33	1.988 2		
	3	96.16	1.983 0		
	5	94.32	1.974 6		
	7	91.44	1.961 1		

由表 1 可知, 各回归方程线性关系良好, 其变化过程符合一级降解反应。根据表 1 各回归方程得到各条直线的斜率, 通过各直线的斜率, 求得相应温度反应速度常数 (K), $K = -2.303 \times \text{斜率}$, 结果见表 2。

按 Arrhenius 定律, 对表 2 中各温度的 lgK 与相应温度的倒数 (1/T) 进行线性回归, 得回归方程 $lgK = -5 833.7/T + 14.210$ ($r = -0.988 9$), 说明室温 25 °C (298.2 K) 条件下, $t_{0.9} = 0.105 4/K = 2.69$ 年。故暂定复方白头翁结肠靶向片的有效期为 2 年。

表 2 不同温度条件下复方白头翁结肠靶向片的反应速度常数

T/°C	T(K)	1/T(10 ⁻³)	K/h ⁻¹	lgK
60	333.2	3.001	0.000 46	-3.336 3
70	343.2	2.914	0.001 61	-2.792 6
80	353.2	2.831	0.006 68	-2.175 3
90	363.2	2.753	0.011 52	-1.938 7

2.3.2 影响因素试验

2.3.2.1 高温试验 取复方白头翁结肠靶向片, 分装入干燥洁净的开口称量瓶中, 于 60 °C 恒温箱中放置 10 d, 于第 5, 10 d 取样, 按稳定性考察项目进行

检测。结果复方白头翁结肠靶向片经 10 d 高温 (60 ℃) 放置后,其性状考察项目均符合规定,白头翁皂苷 B₄ 的相对含量变化不大,说明该制剂在高温条件下稳定。

2.3.2.2 高湿试验 取复方白头翁结肠靶向片,置于恒湿密闭洁净容器中,于 25 ℃ 分别于相对湿度 92.5% (硝酸钾饱和水溶液) 和相对湿度 75% (氯化钠饱和溶液) 条件下放置 10 d,于第 5,10 d 取样,按稳定性考察项目进行检测。同时准确称量试验前后供试品的质量,以考察供试品的吸湿潮解性能,并与 0 d 的数据进行比较。结果与 0 d 相比,复方白头翁结肠靶向片放置 10 d 后具有一定吸湿性,但均 ≤ 5%,白头翁皂苷 B₄ 含量、性状等均合格。说明该制剂应尽量采用防潮包装。

2.3.2.3 强光照射试验 取复方白头翁结肠靶向片,置于平面皿内,于照度 4 500 Lx 条件下放置 10 d,于第 5,10 d 取样,按稳定性考察项目进行检测。注意外观变化,并与 0 d 数据进行比较。结果与 0 d 比较,复方白头翁结肠靶向片光照 10 d 后,白头翁皂苷 B₄ 含量均无明显变化,但片剂的表面变粗糙,可能是片剂中少部分水分蒸发所致,使片剂的硬度稍有降低,但片剂的脆碎度及质量差异均符合规定。说明该制剂在强光照射条件下较为稳定。

2.3.3 加速试验 将连续 3 批复方白头翁结肠靶向片,置于 (40 ± 2) ℃,相对湿度 (75 ± 5)% 的恒温恒湿箱中 6 个月,分别于 1,2,3,6 月末取样,按稳定性考察项目进行检测。结果与 0 d 比较,复方白头翁结肠靶向片中白头翁皂苷 B₄ 含量基本不变,外观性状、脆碎度、质量差异检查均合格。

3 讨论

口服中药复方靶向制剂的研究和开发已成为当今医药工业发展的一个重要方面。由于它能弥补传

统口服药物的不足之处,提高药物的疗效和生物利用度,使药物更大程度的浓集于病变部位,越来越被广大的医务人员和患者所青睐,是国内外医药工业发展的一个重要方向,其市场前景很好。

复方白头翁结肠靶向片是在传统经方白头翁汤的基础上,以中医药理论为指导,采用现代药用高分子材料、新工艺、新方法、新技术以及新的给药系统对“白头翁汤”的提取工艺、制剂成型工艺、包衣工艺、质量标准、体内外的释放评价、药代动力学等方面进行研究,研制成具有结肠靶向定位给药的新制剂。为确保制成的片剂质量稳定、安全有效,本文以方中的君药(白头翁)所含的有效成分(白头翁皂苷 B₄) 作为定量考察指标,对该制剂的稳定性进行考察,为贮存和使用该药提供了参考依据。

[参考文献]

- [1] 呼军珍. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(9): 29.
- [2] 曹克勇, 韦丽. 柳氮磺吡啶联合白头翁汤灌肠治疗溃疡性结肠炎 32 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(6): 407.
- [3] 唐尚友, 王捷虹, 任海勇, 等. 白头翁汤加味治疗溃疡性结肠炎 68 例临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(11): 848.
- [4] 汤瑾, 刘文, 冯果, 等. 复方白头翁结肠片的质量标准研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(2): 28.
- [5] 谢兴亮, 杨明, 韩丽, 等. pH 敏感型苦参结肠靶向微丸的处方筛选及其释药性能评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 2.
- [6] 晋苗苗, 郭庆明, 蒋鸣, 等. 银杏内酯缓释片的制备工艺筛选及体外释放度评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 14.

[责任编辑 仝燕]