

化学动力学法考察中药灌肠剂的稳定性

李春花^{*}, 由会玲, 高艳芝, 张继红
(河北医科大学中医学院, 河北 石家庄 050091)

[摘要] 采用高温加速实验法研究中药复方中黄芩苷的分解变化规律, 结果表明: 小儿清热解毒微型灌肠剂加速试验经计算, 25℃的 $t_{0.9} = 1.648a$, 室温条件下自然存放 18 个月后, 黄芩苷含量仍在合格范围内。

[关键词] 黄芩苷; 高温加速实验; 小儿清热解毒微型灌肠剂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)03-0003-02

小儿清热解毒微型灌肠剂主要由黄芩、金银花、荆芥、薄荷等中药组成, 具有辛凉解表、清热解毒之功效。方中主药黄芩的有效成分黄芩苷具有邻二酚羟基结构, 久置会氧化降解, 且温度可加速这一变化过程。本研究以 HPLC 法测定黄芩苷的含量, 按照化学动力学原理, 采用高温加速实验法对中药复方中黄芩苷的分解变化进行了研究, 为制定有效期提供试验依据。

1 材料和方法

1.1 仪器和色谱条件 Waters-515 高效液相色谱仪。HW-2000 色谱工作站(南京千谱软件有限公司)。CQ250 超声波清洗器(上海必能信超声有限公司)。501 型超级恒温水浴箱(上海市上海县实验仪器厂)。色谱柱: 美国 Allrechr-C₁₈ 柱; 流动相: 甲醇-

0.4% 磷酸(53: 47); 检测波长: 278nm; 柱温: 25℃; 流速: 0.5mL/min; 进样量 10 μ L。

1.2 药品和试剂 黄芩苷对照品(715-200010)(中国药品生物制品检定所); 小儿清热解毒微型灌肠剂(20021015 20021020 20021028)由本课题组提供。所用甲醇、磷酸均为色谱醇(南京化学试剂厂); 双蒸水(自制)。

1.3 样品处理

1.3.1 对照品溶液的制备 将黄芩苷对照品于 105℃干燥 6h, 精密称取 10.1mg 至 25mL 容量瓶中, 用 50% 甲醇超声使溶解, 并稀释至刻度, 用微孔滤膜过滤后备用。

1.3.2 供试品溶液的制备 精密量取小儿清热解毒微型灌肠剂 0.5mL, 加甲醇稀释至 50mL, 再精密量取稀释液 1mL, 加甲醇稀释至 10mL, 摇匀, 微孔滤膜过滤, 取续滤液备用。

1.3.3 空白溶液的制备 按照处方比例称取除黄芩外各药材, 依制备工艺及样品液处理方法制得空

[收稿日期] 2005-03-18

[基金项目] 河北卫生厅资助课题(No: 95039)

[通讯作者] 李春花, Tel: (0311) 83816436

白溶液。

1.3.4 稳定性实验 取同一批号小儿清热解毒微型灌肠剂(20021015) 4 支(每组),在同一温度下,按不同的时间间隔放入超级恒温水浴箱中,到时间后一同取出,立即冷却至室温,按 1.3.2 项下处理方法制成供试品溶液,在本文色谱条件下,进行含量测定。

2 结果

2.1 HPLC 方法及评价 色谱条件: Allmchr-C₁₈ 柱(4.6mm × 200mm, 10μm); 流动相: 甲醇-0.4% 磷酸(53: 47); 检测波长: 278nm; 柱温: 25℃; 流速: 0.5mL/min。该方法主要参数评价结果:(1) 标准曲线方程: $Y = 53996X + 62022, r = 0.9991 (n = 5)$ 。其中 Y 为峰面积, X 为黄芩苷的浓度(μg/mL), 在 0.0808 ~ 0.404μg 范围内线性关系良好。(2) 精密密度: RSD = 1.02% ($n = 5$)。(3) 稳定性: RSD = 1.09% ($n = 5$)。(4) 重复性: RSD = 1.16% ($n = 5$)。(5) 回收率: 101.9% ($n = 5$)。通过以上数据表明,该 HPLC 法是可靠的。

表 1 小儿清热解毒微型灌肠剂各温度下含量测定结果

温度 (°C)	恒温时间 (h)	含量 (mg/mL)	相对浓度 C(%)	浓度的对数 (lgC)	回归方程
60	0	3.412	100.00	2.000	$lgC = 1.9992 - 0.000330t$
	20	3.345	98.04	1.991	$r = -0.9962$
	40	3.285	96.28	1.984	$K = 0.00076$
	60	3.222	94.43	1.975	
	80	3.184	93.32	1.970	
70	0	3.412	100.00	2.000	$lgC = 2.0002 - 0.001130t$
	10	3.327	97.51	1.989	$r = -0.9983$
	20	3.234	94.78	1.977	$K = 0.002602$
	30	3.168	92.85	1.968	
	40	3.069	89.94	1.954	
80	0	3.412	100.00	2.000	$lgC = 2.00056 - 0.003398t$
	5	3.273	95.93	1.982	$r = -0.9970$
	10	3.184	93.32	1.970	$K = 0.007826$
	15	3.038	89.04	1.950	
	20	2.911	85.32	1.931	
90	0	3.412	100.00	2.000	$lgC = 1.99844 - 0.008880t$
	3	3.170	92.91	1.968	$r = -0.9976$
	6	3.029	88.77	1.948	$K = 0.02045$
	9	2.812	82.42	1.916	
	12	2.669	78.22	1.893	

2.2 黄芩苷的稳定性 各组温度设为: 60℃、70℃、80℃、90℃共 4 组。每个浓度测 3 次,取其平均值。实验数据见表 1。

将表中各试验温度下 $lgC-T$ 作图,显示为直线,说明黄芩苷的降解为典型的一级反应。

2.3 预测有效期 将各温度下的反应速度常数 K 的对数 lgK 对各绝对温度的倒数回归,见表 2。

表 2 $logK-1/T$ 表

T	$1/T \times 10^3$	$K(h^{-1})$	$logK$
333	3.0030	0.00076	- 3.0092
343	2.9154	0.002602	- 2.5847
353	2.8329	0.007826	- 2.1065
363	2.7545	0.020451	- 1.6893

根据 Arrhenius 公式 $lgK = lgA - E/2.303 \times T$, 以 lgK 对 $1/T$ 作线性回归,得回归方程 $lgK = 14.201 - 5762.63/T, r = 0.995$, 则室温时的反应速度常 $K_{25} = 0.0000073$, 有效期 $t_{0.9} = 0.1054/K_{25} = 14438.4h = 1.648a$

2.4 留样观察实验 取供试品 3 批。室温条件下自然贮存,分别于 0、1、2、3、6、12、18 个月取样检测黄芩苷含量,每个浓度测 3 次,取其平均值。结果见表 3。

表 3 小儿清热解毒微型灌肠剂各时间下黄芩苷含量测定结果(mg/mL)

批号	0 月	1 月	2 月	3 月	6 月	12 月	18 月
20021015	3.422	3.420	3.312	3.316	3.212	3.210	3.172
20021020	3.416	3.416	3.302	3.312	3.205	3.218	3.148
20021028	3.413	3.414	3.312	3.292	3.265	3.189	3.137

3 结论

通过对黄芩苷的稳定性实验、预测有效期及留样观察实验等研究结果表明:小儿清热解毒微型灌肠剂室温条件下自然存放 18 个月后,黄芩苷含量仍在合格范围内。