

# 桃核承气缓释片的稳定性研究<sup>△</sup>

杜清\*, 刘文#, 徐剑, 汤瑾(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

中图分类号 R283.64;R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)07-0634-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.07.21

**摘要** 目的:考察桃核承气缓释片的稳定性,预测其有效期;了解影响其稳定性的因素,为加速试验和长期试验提供依据。方法:通过经典恒温加速试验和影响因素试验法考察稳定性,采用高效液相色谱法测定制剂中大黄酸和大黄素的含量。结果:大黄酸的有效期为2.42年,大黄素的有效期为2.40年;强光照射对桃核承气缓释片的稳定性有一定影响,高温和高湿度对其稳定性影响很小。结论:桃核承气缓释片室温下的有效期为2年。为了有利于制剂的质量、安全性和有效性,生产和贮藏过程中应采用适当的避光措施。

**关键词** 桃核承气缓释片;大黄酸;大黄素;经典恒温加速试验;稳定性

## Study on the Stability of Taohe Chengqi Sustained-release Tablets

DU Qing, LIU Wen, XU Jian, TANG Jin (Guiyang College of TCM, Guiyang 550002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the stability of Taohe chengqi sustained-release tablets, predict period of validity; to investigate the influential factors of the stability, and to provide reference for accelerated test and long-term test. METHODS: The stability of it was investigated with classical constant temperature accelerated experiment and influential factor test, and the contents of rhein and emodin were determined by HPLC. RESULTS: The validity of rhein was 2.42 years, and that of emodin was 2.40 years; strong light exposure could affect the stability of Taohe chengqi sustained-release tablets, and high temperature and humidity had little influence. CONCLUSION: At room temperature, the period of validity of Taohe chengqi sustained-release tablets is 2 years. In order to ensure the quality, safety and validity, lucifuge measures should be adopted during the production and stroage.

**KEY WORDS** Taohe chengqi sustained-release tablets; Rhein; Emodin; Classical constant temperature accelerated experiment; Stability

桃核承气汤出自张仲景《伤寒论》,是活血化瘀的名方。现代药理研究表明,桃核承气汤具有降低血黏度、血胆固醇、纤维蛋白原<sup>[1]</sup>,扩张血管,改善微循环的作用<sup>[2]</sup>;方中大黄能降低血管阻力、增加血流量、阻滞细胞钙内流、提高心肌对氧的利用率、防止血栓形成、改善体循环功能<sup>[3]</sup>,适用于预防和治疗血栓性疾病。本课题组将原剂型改为缓释制剂后,提高了药物的疗效和生物利用度,并采用经典恒温加速试验法对其有效期进行预测,了解影响其稳定性的因素,为制剂生产工艺、包装和贮藏条件提供科学依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-20A型高效液相色谱(HPLC)仪、SPD-20A型紫外-可见检测器、Auy220型电子天平(日本岛津公司);HT-20型柱温箱(天津恒奥科技发展有限公司);LRH-150S型恒温恒湿培养箱(广东省医疗器械厂);RC8D型智能式溶出仪(天津天光光学仪器有限公司);DZ-28C型真空干燥箱(天津泰斯特仪器有限公司);JZX-DH.300-BS-II型电热恒温干燥箱(上海跃进医疗仪器厂);HH-4型数显恒温水浴锅(常州澳华仪器有限公

司);TDL-5A型低速自动平衡离心机(湖南星科科学仪器有限公司);SK8210HP型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

桃核承气缓释片(笔者自制);大黄酸、大黄素对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为200206、200110);甲醇(色谱纯,江苏汉邦科技有限公司);水为纯净水。

## 2 方法与结果

### 2.1 含量测定方法

2.1.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱:迪马Diamondsil C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(85:15, V/V);检测波长:431 nm<sup>[4]</sup>;流速:1.0 ml/min;柱温:30 ℃;理论板数按大黄酸或大黄素峰计算均不低于7 000。

2.1.2 溶液的制备 ①对照品溶液的制备:精密称取对照品大黄酸2.61 mg、大黄素3.12 mg,分别置于25 ml量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得质量浓度分别为0.104 4、0.124 8 mg/ml的大黄酸对照品溶液、大黄素对照品溶液。分别吸取大黄酸对照品溶液3 ml、大黄素对照品溶液1 ml,置于同一10 ml量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得质量浓度分别为0.031 32、0.012 48 mg/ml的混合对照品溶液。②供试品溶液的制备:取本品适量,置乳钵中研细,精密称定0.5 g,置25 ml量瓶中,加甲醇20 ml,超声处理(功率:500 W,频率:53 kHz)20 min使溶解,加甲醇定容,摇匀,即得。进样前过0.45 μm微孔滤膜。③阴性对照溶液的制备:按处方比例及工艺取不含大黄的其他药材制

<sup>△</sup> 基金项目:贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(黔中医药发[2009]79号)

\* 助教,硕士。研究方向:药物新剂型和新制剂。电话:0851-5652903。E-mail:632249497@qq.com

# 通信作者:教授,硕士。研究方向:药物新剂型和新制剂。电话:0851-5652136。E-mail: Liuwen16258@sina.com

成阴性制剂,再按供试品溶液的制备方法制备成阴性对照溶液。

2.1.3 专属性考察 取对照品溶液、供试品溶液与阴性对照溶液各 10  $\mu$ l,注入 HPLC 仪测定。结果表明,供试品溶液在与大黄酸、大黄素对照品溶液相同出峰时间处出峰,阴性对照无干扰。色谱见图 1。

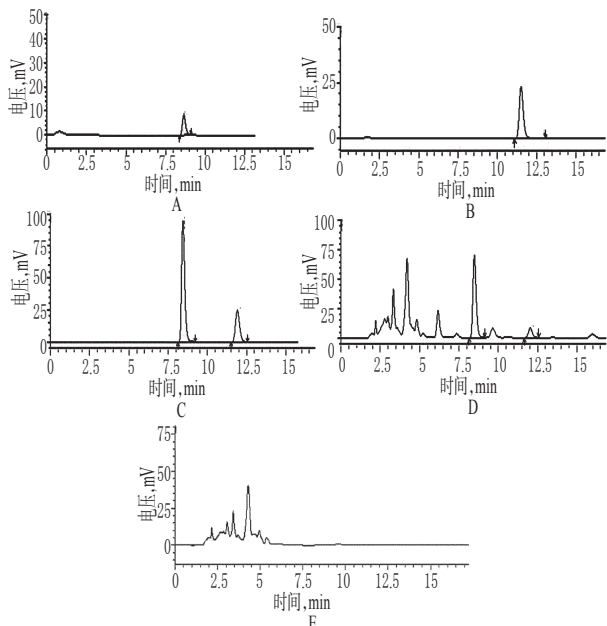


图 1 高效液相色谱图

A. 大黄酸对照品; B. 大黄素对照品; C. 混合对照品; D. 供试品; E. 阴性对照

Fig 1 HPLC chromatograms

A. rhein control; B. emodin control; C. mixed control; D. test samples; E. negative control

2.1.4 标准曲线的制备 分别精密吸取混合对照品溶液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 ml,置于 1 ml 量瓶中,用甲醇定容,摇匀,即得系列质量浓度的混合对照品溶液。取各混合对照品溶液 10  $\mu$ l 注入 HPLC 仪,按上述色谱条件测定峰面积。以峰面积积分值(y)为纵坐标,进样量(x)为横坐标,进行线性回归,得大黄酸、大黄素的回归方程分别为  $y=73\ 533x+7\ 859.3$  ( $r=0.999\ 9, n=5$ )、 $y=24\ 352x+806.1$  ( $r=0.999\ 9, n=5$ )。结果表明,大黄酸和大黄素的进样量分别在 0.062 64~0.313 20、0.024 96~0.124 80  $\mu$ g 范围内与各自峰面积积分值呈良好线性关系。

2.1.5 精密性试验 精密吸取混合对照品溶液 10  $\mu$ l,重复进样 6 次,测定峰面积。结果,大黄酸和大黄素的 RSD 分别为 0.88% 和 0.84% ( $n$  均为 6),表明仪器精密性良好。

2.1.6 稳定性试验 取同一份供试品溶液适量,分别于 0、2、4、6、8、12 h 进样测定。结果,大黄酸和大黄素的 RSD 分别为 1.35% 和 1.33% ( $n$  均为 6),表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.1.7 重复性试验 取同一批样品适量,共 6 份,分别按“2.1.2 ②”项下方法制备供试品溶液,测定大黄酸和大黄素的峰面积并计算含量。结果,每 1 g 样品平均含大黄酸 1.245 1 mg, RSD=1.82% ( $n=6$ ); 每 1 g 样品平均含大黄素 0.338 2 mg, RSD=1.50% ( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

2.1.8 加样回收率试验 精密称取已知大黄酸(1.254 3 mg/g)和大黄素(0.342 1 mg/g)含量的本品细粉 0.25 g,共 9 份,分别置 25 ml 量瓶中。每 3 份为一组,3 组之间按照低质量浓度:中质量浓度:高质量浓度=0.8:1.0:1.2 的比例分别加入大黄酸(0.104 4 mg/ml)和大黄素(0.124 8 mg/ml)的对照品溶液,按“2.1.2 ②”项下方法制备供试品溶液,依法测定含量,计算加样回收率。结果,大黄酸和大黄素的平均加样回收率分别为 99.35%、99.06%,RSD 分别为 1.25%、1.47% ( $n$  均为 9)。

## 2.2 经典恒温加速试验

取桃核承气缓释片适量,分装入干燥洁净的称量瓶中,封口,分成 4 组,分别置 60、70、80、90  $^{\circ}$ C 恒温水浴中,按设定时间依次定时取样,分别测定含量<sup>[6]</sup>,计算不同时间的相对百分含量及其对数值(lgc),结果见表 1。

表 1 经典恒温加速试验结果

Tab 1 Results of classical constant temperature accelerated test

温度( $t$ ), $^{\circ}$ C	取样时间, h	相对百分含量, %		lgc	
		大黄酸	大黄素	大黄酸	大黄素
60	0	100.00	100.00	2.000 0	2.000 0
	4	99.84	99.87	1.999 3	1.999 4
	8	99.74	99.75	1.998 9	1.998 9
	16	99.44	99.39	1.997 6	1.997 3
	24	99.03	99.10	1.995 8	1.996 1
70	0	100.00	100.00	2.000 0	2.000 0
	2	99.43	99.48	1.997 5	1.997 7
	4	99.08	99.07	1.996 0	1.995 9
	8	98.48	98.51	1.993 4	1.993 5
	12	97.46	97.54	1.988 8	1.989 2
80	0	100.00	100.00	2.000 0	2.000 0
	1	99.20	99.27	1.996 5	1.996 8
	2	98.75	98.83	1.994 5	1.994 9
	4	97.36	97.21	1.988 4	1.987 7
	6	95.72	95.21	1.981 0	1.978 7
90	0	100.00	100.00	2.000 0	2.000 0
	1	98.91	98.40	1.995 2	1.993 0
	2	97.87	97.88	1.990 6	1.990 7
	3	96.52	96.61	1.984 6	1.985 0
	4	95.39	95.28	1.979 5	1.979 0

根据表 1 中的数据,以 lgc 对  $t$  进行线性回归,得各温度下的回归方程,详见表 2。

表 2 经典恒温加速试验线性回归考察结果

Tab 2 Linear regression of classic constant temperature test

成分	$t, ^{\circ}$ C	回归方程	$r$
大黄酸	60	$lgc = -0.000\ 2t + 2.000\ 1$	-0.993 3
	70	$lgc = -0.000\ 9t + 1.999\ 7$	-0.993 3
	80	$lgc = -0.003\ 1t + 2.000\ 1$	-0.997 0
	90	$lgc = -0.005\ 2t + 2.000\ 3$	-0.998 9
大黄素	60	$lgc = -0.000\ 2t + 2.000\ 1$	-0.997 9
	70	$lgc = -0.000\ 9t + 1.999\ 7$	-0.994 3
	80	$lgc = -0.003\ 5t + 2.000\ 7$	-0.992 9
	90	$lgc = -0.005\ 0t + 1.999\ 5$	-0.991 3

表 2 结果表明,各回归方程线性关系良好,大黄酸和大黄素的降解变化过程为一级反应。由此得到相应温度的反应速度常数( $K$ ),结果见表 3。

表3 样品在不同温度中的K

Tab 3 Reaction rate constant of samples at different temperatures

成分	t, °C	T, K	1/T (× 10 <sup>-3</sup> )	K, h <sup>-1</sup>	lgK
大黄酸	60	333.2	3.001 2	0.000 460 6	-3.336 7
	70	343.2	2.913 8	0.002 072 7	-2.683 5
	80	353.2	2.831 3	0.007 139 3	-2.146 3
	90	363.2	2.753 3	0.011 975 6	-1.921 7
大黄素	60	333.2	3.001 2	0.000 460 6	-3.336 7
	70	343.2	2.913 8	0.002 072 7	-2.683 5
	80	353.2	2.831 3	0.008 060 5	-2.093 6
	90	363.2	2.753 3	0.011 515	-1.938 7

根据 Arrhenius 指数定律,将各温度下 K 的对数 lgK 对各热力学温度的倒数 1/T 作线性回归,分别得到回归方程:  $\lg K = -5.813.8/T + 14.192$  ( $r = -0.9844$ ) 及  $\lg K = -5.820.6/T + 14.22$  ( $r = -0.9766$ )。则室温(25 °C)下,大黄酸的有效期  $t_{0.9} = 0.1054/K_{25\text{ °C}} = 2.42$  年;大黄素的有效期  $t_{0.9} = 0.1054/K_{25\text{ °C}} = 2.40$  年。因此,暂定桃核承气缓释片的有效期为 2 年。

### 2.3 稳定性考察

2.3.1 稳定性考察项目 包括性状、脆碎度、溶出度、相对百分含量。其中,相对百分含量(=样品 t 时刻的含量/样品 0 时刻的含量×100%)作为重点考察项目。

2.3.2 强光照射试验 取桃核承气缓释片适量,分装入干燥洁净的开口称量瓶中,于温度为 25 °C、光照度为 4 500 lx 条件下放置 10 d,于第 5、10 天取样,按稳定性考察项目进行检测,特别要注意外观变化,结果见表 4。

表4 强光照射试验结果

Tab 4 Results of strong light experiment

时间,d	性状	脆碎度	溶出度	相对百分含量,%	
				大黄酸	大黄素
0	深棕色片	符合规定	符合规定	100.00	100.00
5	深棕色片	符合规定	符合规定	98.73	99.26
10	深棕色片	符合规定	符合规定	97.67	98.27

表 4 结果表明,桃核承气缓释片经 10 d 强光照射后,外观与 0 d 比较无明显变化,脆碎度和溶出度均符合规定,而有效成分大黄酸和大黄素的相对百分含量有下降趋势。因此,在生产和贮藏过程中应采用避光措施,将其装于棕色瓶中,更有利于药物的稳定。

2.3.3 高温试验 取桃核承气缓释片适量,分装入干燥洁净的开口称量瓶中,在 60 °C 的恒温箱中放置 10 d,于第 5、10 天取样,按稳定性考察项目进行检测,结果见表 5。

表5 高温试验结果

Tab 5 Results of high-temperature experiment

时间,d	性状	脆碎度	溶出度	相对百分含量,%	
				大黄酸	大黄素
0	深棕色片	符合规定	符合规定	100.00	100.00
5	深棕色片	符合规定	符合规定	99.64	99.72
10	深棕色片	符合规定	符合规定	99.13	99.28

表 5 结果表明,桃核承气缓释片经 10 d 高温(60 °C)放置后,其性状考察项目均符合规定,大黄酸和大黄素的相对百分含量变化不大,说明高温对其稳定性影响很小。

2.3.4 高湿度试验 取桃核承气缓释片适量,分装入干燥洁净的开口称量瓶中,放置在底部为 KNO<sub>3</sub> 饱和溶液(相对湿度约 92.5% RH)的干燥器中 10 d,于第 5、10 天取样,按稳定性考察项目进行检测,结果见表 6(实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)。

表6 高湿度试验结果

Tab 6 Results of high humidity experiment

时间,d	性状	脆碎度	溶出度	质量增加百分比,%	相对百分含量,%	
					大黄酸	大黄素
0	深棕色片	符合规定	符合规定	0	100.00	100.00
5	深棕色片	符合规定	符合规定	0.38	99.56	99.72
10	深棕色片	符合规定	符合规定	0.79	99.21	99.43

表 6 结果表明,桃核承气缓释片经 10 d 高湿度(相对湿度约 92.5%)放置后,大黄酸和大黄素的相对百分含量均无明显变化,性状等考察项目均符合规定,说明高湿度对其稳定性影响很小。

## 3 讨论

本试验通过测定桃核承气缓释片中大黄酸和大黄素的相对百分含量,发现其相对百分含量的对数和时间呈线性关系,说明大黄酸和大黄素的降解遵从一级动力学方程,由此得到相应温度的 K;再根据 Arrhenius 指数定律,推得大黄酸的有效期为 2.42 年,大黄素的有效期为 2.40 年,故暂定桃核承气缓释片在室温下的有效期为 2 年。

各种影响稳定性的因素试验结果表明,强光照射对桃核承气缓释片的稳定性有一定的影响,高温和高湿度对其稳定性影响不大。因此,为了有利于该制剂的质量、安全性和有效性,生产和贮藏过程中应采用适当的避光措施。

本试验为桃核承气缓释片的加速试验和长期试验应采用的温度和湿度等条件提供了依据。

## 参考文献

- [1] 龚传英.桃核承气汤对动物血液系统的影响[J].中成药,1997,19(11):29.
- [2] 沈映君.中药药理学[M].北京:人民卫生出版社,2000:629.
- [3] 郭志伟,刘琳娜.大黄及其有效成分的药理研究概况[J].中国药房,2006,17(22):1741.
- [4] 澜兰·艾则,布爱杰尔·阿不来提,翟科峰.高效液相色谱法测定通便宁胶囊中大黄酸的含量[J].新疆医科大学学报,2008,31(12):1681.
- [5] 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.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-08-16)