

妇科止带胶囊的稳定性考察^Δ

谢元春^{1*}, 郑林², 李勇军², 刘丽娜², 袁野^{1#} (1.重庆市渝北区人民医院药剂科, 重庆 401120; 2.贵州医科大学药学院, 贵阳 550004)

中图分类号 R927.11; R286.0 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1661-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.26

摘要 目的: 考察妇科止带胶囊在加速和室温条件下的稳定性。方法: 采用高效液相色谱法测定制剂中盐酸小檗碱的含量; 色谱柱为 Diamonsil C₁₈, 流动相为甲醇-0.7% 三乙胺(磷酸调 pH 至 3)(50:50, V/V), 流速为 1 ml/min, 检测波长为 265 nm, 柱温为 45 ℃, 进样量为 5 μl。按 2015 年版《中国药典》方法考察制剂的水分、崩解时限、加速稳定性、长期稳定性。结果: 盐酸小檗碱检测质量浓度线性范围为 0.021 7~0.173 6 mg/ml($r=0.999\ 9$); 精密性、稳定性、重复性试验的 RSD<2%; 加样回收率为 97.24%~101.73%(RSD=1.72%, $n=6$)。结论: 该制剂水分、崩解时限、加速稳定性、长期稳定性均符合质量标准。

关键词 妇科止带胶囊; 盐酸小檗碱; 加速稳定性试验; 长期稳定性试验; 稳定性

Study on the Stability of Fuke Zhidai Capsule

XIE Yuanchun¹, ZHENG Lin², LI Yongjun², LIU Li'na², YUAN Ye¹ (1. Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Chongqing Yubei District, Chongqing 401120, China; 2. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the stability of Fuke zhidai capsule at accelerated testing and room temperature. METHODS: HPLC was conducted to determine the content of berberine hydrochloride in the preparation: the column was Diamonsil C₁₈ with mobile phase of B methanol-0.7% triethylamine (pH adjusted to 3 by phosphate) (50:50, V/V) at a flow rate of 1 ml/min; detection wavelength was 265 nm, with a column temperature at 45 ℃, and the injection volume was 5 μl; its moisture, disintegration time, accelerated stability and long-term stability were studied according to the 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*. RESULTS: The linear range of berberine hydrochloride was 0.0217-0.1736 mg/ml ($r=0.999\ 9$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 2%; recovery was 97.24%-101.73% (RSD=1.72%, $n=6$). CONCLUSIONS: The moisture, disintegration time, accelerated stability and long-term stability were all in line with the quality standards.

KEYWORDS Fuke zhidai capsule; Berberine hydrochloride; Accelerated testing; Long-term testing; Stability

用一阶导数联合矢量归一化法, 平滑点数为 25, CI 值设为 5.6, 建立了香砂平胃丸(水丸)(李时珍医药集团有限公司)近红外光谱一致性检验模型; 采用一阶导数联合矢量归一化法, 平滑点数为 13, CI 值设为 4.7, 建立了香砂平胃丸(水丸)(商丘市金马药业有限公司)近红外光谱一致性检验模型。所建 2 家企业样品模型均能将所有样品准确识别, 既可将不同企业的样品准确区分, 亦可将同一厂家样品归为一类。故将该条件确定为建模条件。

本试验除了建立适用于不同企业的近红外光谱一致性检验模型外, 还尝试建立香砂平胃丸(水丸)的近红外光谱定量模型。但因该品种组成药味所含成分较为复杂, 且各厂家在原料、生产工艺、辅料添加等方面存在较大差异, 造成其定量模型结果不理想, 有待日后进一步研究。

本试验首次建立了李时珍医药集团有限公司、商丘市金马药业有限公司 2 家企业的香砂平胃丸(水丸)近红外光谱一致性检验模型, 此法不破坏样品、方便、快捷, 可作为区分不同

企业香砂平胃丸(水丸)的快速分类鉴别方法, 极大缩短了分析时间, 提高了分析效率, 为该品种的快检及初筛提供了质控依据, 并为该品种的分析研究提供了新的思路。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 第二增补本[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 58.
- [2] 田华, 黄开合, 袁胜浩. 近红外光谱技术及其在中药质量分析中的应用[J]. 中国药房, 2011, 22(3): 281.
- [3] 胡咏川, 田晓鑫, 刘蕾, 等. 近红外光谱技术鉴定中药的进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(8): 1 065.
- [4] 聂黎行, 戴忠, 鲁静, 等. 近红外光谱技术在活血止痛胶囊质量控制中的应用[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(1): 115.
- [5] 桑育黎, 于世海, 朱璐, 等. 近红外光谱技术在中药鉴别中的应用[J]. 辽宁大学学报: 自然科学版, 2014, 41(2): 142.
- [6] 王耀鹏, 顾志荣, 孙宇靖, 等. 近红外光谱快速定量技术在中药分析中的最新应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 223.
- [7] 曲佳, 王秋珍, 王杰. 近红外光谱法快速鉴别不同厂家的天王补心丸: 小蜜丸[J]. 药物评价研究, 2014, 34(4): 346.

(收稿日期: 2015-05-10 修回日期: 2015-09-07)

(编辑: 张 静)

Δ 基金项目: 重庆市医学科研计划项目(No.2012-2-377)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 023-61802573。E-mail: erman0119@hotmail.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 023-61802573。E-mail: yuanyecq@aliyun.com

妇科止带胶囊临床用于治疗慢性宫颈炎、子宫内膜炎、阴道黏膜炎等妇科常见、多发病^[1-3],具有清热燥湿、收敛止带的功效和坚实的临床应用基础。本品处方来源于原国家卫生部药品标准《中药成方制剂》^[4],由椿皮、山药、黄柏、五味子、龟板、茯苓、阿胶等药味组成,疗效确切,无明显毒副作用。本方中黄柏有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮的功效,其主要成分盐酸小檗碱具有抗微生物及原虫、抗炎等作用^[5-6]。新药申报时常以制剂6个月内的稳定性为指标,为更好地保证妇科止带胶囊临床应用安全性和有效性,为其生产、包装、贮存、运输提供科学依据,本研究建立了该制剂中盐酸小檗碱的高效液相色谱(HPLC)测定方法,并以加速稳定性试验和长期稳定性(24个月)试验^[7]考察了不同批号市售制剂的稳定性。

1 材料

1.1 仪器

LC-10Avp型HPLC仪,包括二级管阵列检测器(日本Shimadzu公司);WML色谱工作站(广西威玛龙色谱科技公司);WD-A型药物稳定性检查仪(天津药典标准仪器厂);TCQ250型超声波清洗器(北京医疗设备厂);AL104型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司)。

1.2 药品与试剂

妇科止带胶囊(贵州宏奇药业有限公司,批号:20120901、20120906、20120913,规格:0.46 g/粒);盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110713-200910,纯度 $\geq 98\%$);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 盐酸小檗碱的含量测定^[8-11]

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Diamonsil C₁₈(250 mm \times 4.6 mm,5 μ m);流动相:甲醇-0.7%三乙胺(磷酸调pH至3)(50:50,V/V);流速:1 ml/min;检测波长:265 nm;柱温:45 $^{\circ}$ C;进样量:5 μ l。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取盐酸小檗碱对照品适量,置于50 ml量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀,制成每1 ml含0.217 mg盐酸小檗碱的对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取样品装量差异项下的内容物,混匀,取约0.25 g,精密称定,置于磨口烧瓶中,精密加甲醇25 ml,称定质量,加热回流2 h,放冷,再次称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,精密量取续滤液5 ml,置于25 ml量瓶中,加甲醇定容,摇匀,用0.45 μ m滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.1.4 阴性对照溶液的制备 按妇科止带胶囊处方和制备工艺制备缺黄柏的阴性样品,并按“2.1.3”项下方法制成阴性对照溶液。

2.1.5 系统适用性试验 取“2.1.2”“2.1.3”“2.1.4”项下对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液各5 μ l,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。结果表明,阴性对照不干扰测定,供试品色谱与对照品色谱上保留时间一致的峰可确定

为盐酸小檗碱,保留时间约5.7 min,理论板数以盐酸小檗碱峰计应不低于3 000,分离度 >1.5 。

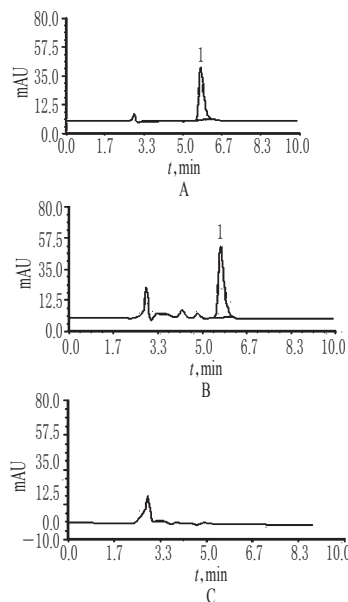


图1 高效液相色谱图

A.对照品;B.供试品;C.阴性对照;1.盐酸小檗碱

Fig 1 HPLC chromatograms

A.reference substance; B.test sample; C.negative control; 1.berberine hydrochloride

2.1.6 线性关系考察 分别精密量取“2.1.2”项下对照品溶液1、2、4、6、8 ml,分别置于10 ml量瓶中,加甲醇定容,制成系列对照品溶液。精密量取上述系列对照品溶液各5 μ l,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以盐酸小檗碱质量浓度(x, mg/ml)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $y=13\ 775\ 351x-1\ 838$ ($r=0.999\ 9$)。结果表明,盐酸小檗碱检测质量浓度线性范围为0.021 7~0.173 6 mg/ml。

2.1.7 精密度试验 取“2.1.2”项下对照品溶液适量,按“2.1.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,盐酸小檗碱峰面积的RSD=0.52%($n=6$),表明仪器精密密度良好。

2.1.8 稳定性试验 取“2.1.3”项下供试品溶液(批号:20120901)适量,分别于室温下放置0、1、2、4、8 h时进样测定,记录峰面积。结果,盐酸小檗碱峰面积的RSD=0.51%($n=5$),表明供试品溶液在8 h内基本稳定。

2.1.9 重复性试验 精密称取同一批样品(批号:20120901)适量,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,共6份,再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定并计算含量。结果,盐酸小檗碱含量平均值为35.26 mg/g, RSD=1.12%($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.1.10 加样回收率试验 取已知含量样品(批号:20120901)适量,共6份,分别加入一定质量的盐酸小檗碱对照品,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定含量并计算加样回收率,结果见表1。

2.2 水分考察

按2015年版《中国药典》(四部)制剂通则中胶囊剂^[1]项下的规定检查,结果见表2。

表1 加样回收率试验结果(n=6)

Tab 1 Results of recovery test(n=6)

取样量,g	样品含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
0.125 6	4.428 7	4.425 0	8.805 1	98.90	98.97	1.72
0.126 7	4.467 4	4.425 0	8.805 4	98.02		
0.124 7	4.396 9	4.425 0	8.722 7	97.74		
0.127 1	4.481 5	4.425 0	8.983 6	101.73		
0.124 2	4.379 3	4.425 0	8.682 5	97.24		
0.125 9	4.439 2	4.425 0	8.873 0	100.20		

表2 加速稳定性试验结果

Tab 2 Results of accelerated testing

样品批号	检查项目	0个月	1个月	2个月	3个月	6个月
20120901	水分,%	4.65	4.73	4.43	4.37	4.48
	崩解时限,min	20	18	19	19	18
	含量,mg/粒	17.45	17.63	17.12	17.08	17.11
20120906	水分,%	4.76	4.66	4.52	4.41	4.38
	崩解时限,min	19	19	18	18	19
	含量,mg/粒	17.02	16.66	16.34	16.23	16.16
20120913	水分,%	4.59	4.66	4.43	4.18	4.10
	崩解时限,min	19	20	18	19	20
	含量,mg/粒	17.70	17.55	17.20	17.32	17.10

2.3 崩解时限考察

按2015年版《中国药典》(四部)制剂通则中胶囊剂^[1]项下的规定检查,结果见表2。

2.4 稳定性考察^[11]

2.4.1 加速稳定性试验 取样品置于温度(40±2)℃、相对湿度(75±5)%条件下放置6个月,分别于放置0、1、2、3、6个月时取样测定并计算含量,结果见表2。

2.4.2 长期稳定性试验 取样品置于室温条件下贮藏24个月,分别于放置0、3、6、9、12、18、24个月时取样测定并计算含量,结果见表3(0个月结果见表2)。

表3 长期稳定性试验结果

Tab 3 Results of long-term testing

样品批号	检查项目	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
20120901	水分,%	4.61	4.67	4.74	4.81	4.92	4.73
	崩解时限,min	20	18	18	17	19	21
	含量,mg/粒	17.27	17.52	17.20	17.09	17.17	17.14
20120906	水分,%	4.81	4.73	4.85	4.94	4.98	4.92
	崩解时限,min	18	20	19	20	18	20
	含量,mg/粒	16.91	16.56	16.52	16.26	16.25	16.38
20120913	水分,%	4.61	4.70	4.81	4.84	4.96	4.89
	崩解时限,min	18	18	19	17	19	18
	含量,mg/粒	17.28	17.15	17.24	17.09	17.12	17.17

3 讨论

笔者在预试验中考察了超声处理、回流提取、索式提取等

不同提取方法,甲醇、乙醇等不同提取溶剂及不同提取溶剂质量浓度对盐酸小檗碱测定的影响。结果表明,以甲醇加热回流提取2 h测定效果较好,操作简便。

同时,本试验采用加速和长期稳定性试验方法对妇科止带胶囊的稳定性进行考察,按2015年版《中国药典》(四部)制剂通则中胶囊剂^[12]项下的规定,结合产品质量标准,对样品的水分、崩解时限、含量进行测定。结果,各项检查指标均符合质量标准要求[样品每粒含黄柏以盐酸小檗碱(C₂₀H₁₇NO₄·HCl)计不得少于13.0 mg,崩解时限不得过30 min,水分不得过9%]。说明妇科止带胶囊在24个月内质量稳定,市售包装对药品质量无影响。因此,妇科止带胶囊说明书中有效期定为24个月是科学、合理的,在有效期内能够保证药品在常规贮存条件下的质量。

参考文献

- [1] 李谦,郑林,王永林,等.妇科止带胶囊的薄层鉴别方法研究[J].贵阳医学院学报,2012,37(1):27.
- [2] 王晖,刘良玉,陈梅荣,等.高效液相色谱法测定妇科止带胶囊中盐酸小檗碱的含量[J].时珍国医国药,2005,16(10):1 001.
- [3] 廖伟英.妇科止带胶囊结合硝呋太尔胶囊治疗慢性盆腔炎临床观察[J].数理医药学杂志,2011,24(3):343.
- [4] 卫生部.中药成方制剂:第一册[S].2002:79.
- [5] 杨庆珍,郑司浩,黄林芳,等.小檗碱提取方法和药理活性研究进展[J].中国新药杂志,2015,24(5):519.
- [6] 李丹丹,江培,杨书美,等.黄柏的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].黑龙江医药,2014,27(3):601.
- [7] 薛敏强,刘显锋.HPLC-ELSD法检测消癌平丸中通关藤苷H的含量及稳定性考察[J].中国药房,2014,25(19):1 777.
- [8] 何迅,李勇军,王爱民,等.高效液相色谱法测定妇科止带胶囊中盐酸小檗碱的含量[J].贵阳医学院学报,2006,31(1):49.
- [9] 叶光明,王丹,章杰兵,等.HPLC法测定复方紫黄乳膏中盐酸小檗碱的含量[J].解放军药学学报,2013,29(4):360.
- [10] 周旭,刘峰群,张诗龙,等.HPLC法测定复方茵陈注射液中间体盐酸小檗碱[J].解放军药学学报,2012,28(6):1 033.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:6,354.

(收稿日期:2015-09-02 修回日期:2015-11-24)

(编辑:张 静)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅