

齐墩果酸生物黏附型缓释胶囊的稳定性评价[△]

刘跃^{1,2*}, 唐丽¹, 张晶¹, 郑林^{2#} (1.贵州省药物制剂重点实验室, 贵阳 550004; 2.贵阳医学院药学院/民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 贵阳 550004)

中图分类号 R927.11; R944.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1966-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.16

摘要 目的:研究齐墩果酸生物黏附型缓释胶囊的稳定性。方法:以主药含量、累积释放度、水分、有关物质为指标,对齐墩果酸生物黏附型缓释胶囊进行影响因素试验[高温(避光,60℃)、高湿(25℃,相对湿度90%)、光照(4 500 lx)条件下放置10 d]、加速试验(40℃,相对湿度75%放置6个月)、长期试验(30℃,相对湿度65%放置12个月)。结果:本品在高温、光照条件下和加速试验、长期试验中各指标无明显变化,在高湿条件下胶囊颗粒湿质量增加。结论:本品应放置于干燥、密闭的环境中,其有效期暂定为1年。

关键词 齐墩果酸;生物黏附型缓释胶囊;含量测定;稳定性

Stability Evaluation of Oleanolic Acid Bioadhesive Sustained-release Capsules

LIU Yue^{1,2}, TANG Li¹, ZHANG Jing¹, ZHENG Lin² (1.Guizhou Key Laboratory of Pharmaceutics, Guiyang 550004, China; 2.School of Pharmacy, Guiyang Medical College/Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicines and TCM, Ministry of Education, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the stability of Oleanolic acid bioadhesive sustained-release capsules. METHODS: Using the content of main component, accumulative release rate, moisture and related substance as index, influential factor test [high temperature (away from light, 60 °C) and humidity (25 °C, relative humidity of 90%), light (4 500 lx), setting for 10 days], accelerated test (40 °C, relative humidity of 75%, setting for 6 months) and long-term test (30 °C, relative humidity of 65%, setting for 12 months). RESULTS: The indexes had no significant change in accelerated test and long-term test under high temperature and light; wet weight of capsule particle increased under high humidity. CONCLUSIONS: The preparation period is tentatively scheduled for one year in dry and closed place.

KEYWORDS Oleanolic acid; Bioadhesive sustained-release capsules; Content determination; Stability

客观;并以体外的释放度为主要指标,将实验结果进行线性回归,取得了较好的结果。

3.4 生物黏附材料的选择及评价

卡波姆和HPMC不仅均是缓释制剂的骨架材料,同时还具有生物黏附性能。这些高分子材料与胃肠组织之间的黏附力可以减小胃肠蠕动对药物颗粒的推动作用,同时可能保护胃溃疡或胃炎创面免受药物的刺激。选用这两种生物黏附材料制备氯波必利生物黏附缓释片,主药可以在3 h内缓慢释放,其生物黏附作用能增加药物与吸收膜之间的接触,促进药物吸收,因而有助于提高氯波必利的生物利用度。生物黏附性能的体外评价方法有测定最小剥离力、组织留存率、Rarga's法等。本研究采用的Rarga's法是在文献的基础上进一步改进而来,以自制的黏附力测定装置测定氯波必利生物黏附缓释片的生物黏附力,方法简单,且重现性较好。

[△] 基金项目:贵州省科技计划项目(No.黔科合SY字[2013]3057);贵阳市科技计划项目(No.筑科合同[2013204]4-3);贵州省中药现代化科技产业研究开发专项(No.黔科合中药字[2011]5081)

* 硕士研究生。研究方向:制剂新剂型新技术及新药开发。电话:0851-6908468。E-mail:575858344@qq.com

通信作者:副教授。研究方向:制剂新剂型新技术及新药开发。电话:0851-6908468。E-mail:mailofzl@126.com

本制剂制备工艺简单,所研制的氯波必利生物黏附缓释片能够达到快速起效、缓慢释放的目的,具有重要的科学意义和临床应用前景。

参考文献

- [1] 韩远源.门诊患者消化道疾病流行病学调查[J].现代医学,2013,13(9):150.
- [2] 贾红生.氯波必利的临床应用及不良反应[J].社区医学杂志,2009,7(9):55.
- [3] 王颖,范颖,金方.抗病毒药物新型给药系统的研究进展[J].中国医药工业杂志,2013,44(5):502.
- [4] 赵丽萍,刘丽涛.正交试验筛选伊曲康唑微乳凝胶处方[J].山西医药杂志,2013,42(7):817.
- [5] 张多,徐启安.磷酸可待因缓释片处方正交设计法研究[J].中国中医药咨讯,2011,3(23):413.
- [6] 张毕奎,苏芬丽,向大雄,等.格列齐特生物黏附缓释片的研制及其体内体外评价[J].中国药理学杂志,2007,42(12):910.
- [7] Rao KVR, Buri P. A novel in situ method to test polymers and coated microparticles for bioadhesion[J]. *Int J Pharm*, 1989, 52(3):265.

(收稿日期:2013-08-02 修回日期:2013-11-22)

齐墩果酸(Oleanolic acid, OA)是一种以游离形式存在于天然植物、食物中的不饱和五环三萜类物质,几乎不溶于水,易溶于有机溶剂。OA具有保肝、抑肿瘤、抗病毒、抗菌消炎、抗溃疡、降血糖和降血脂等多种药理作用^[1],但临床上主要用于治疗急慢性肝炎,且应用剂型较少。目前市售制剂生物利用度较低,满足不了临床需求。为了提高其疗效,笔者将其制备成生物黏附剂——OA生物黏附型缓释胶囊,为考察外界条件对该胶囊稳定性的影响及为其合理储存提供科学依据,笔者研究了OA生物黏附型缓释胶囊的稳定性,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A型超快速液相色谱(UFLC)仪(日本岛津公司);CQ250A-TS超声波清洗机(上海跃进医用光学机械厂);RC806溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);101B-1型电热恒温干燥箱(萧山永发电器有限公司沪南实验仪器厂);EL204电子分析天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);PHS-3C酸度计(上海精密科学仪器有限公司);WD-A型药物稳定性检查仪(天津药典标准仪器厂)。

1.2 药品与试剂

OA对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110709-200505,纯度:≥98%);OA生物黏附型缓释胶囊(贵州省药物制剂重点实验室制备,批号:20120422、20120423、20120424,含量:每粒30 mg);十二烷基硫酸钠(SDS,上海运宏化工制剂辅料技术有限公司,批号:20110910);甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂为国产分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与测定方法^[2-4]

色谱柱:Onyx Monolithic C₁₈(100 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.1%甲酸(85:15),流速:1.0 ml/min;检测波长:205 nm;柱温:35 ℃;进样量:10 μl。理论板数按OA峰计算应不少于2 500,按外标法以峰面积计算OA的含量。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取干燥至恒质量的OA对照品适量,加甲醇溶解后,稀释至每1 ml含OA 0.1 mg的对照品溶液,即得。

2.3 供试品溶液的制备

取样品内容物适量,研细后精密称取约相当于OA 10 mg的量,置于100 ml量瓶中,加甲醇超声溶解后,冷却,定容至刻度,摇匀,滤过,取续滤液即得供试品溶液。

2.4 阴性样品溶液的制备

按处方量制备不含OA的空白胶囊,取内容物适量,加甲醇溶解后,滤过,取续滤液即得阴性样品溶液。

2.5 方法专属性考察

分别吸取对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液各10 μl,注入UFLC色谱仪,按“2.1”项下色谱条件进样检测,记录色谱。结果表明,OA峰形良好,阴性样品不干扰OA的测定,色谱图见图1。

2.6 标准曲线的制备

精密量取OA对照品贮备液(1.055 mg/ml)适量,加甲醇适量并分别稀释成0.01、0.025、0.05、0.1、0.2、0.3 mg/ml的对照品溶液,分别进样检测,记录色谱。以OA的质量浓度(*c*)为横坐标、峰面积(*A*)为纵坐标进行线性回归分析,得回归方程为: $A=2\ 919\ 205.50c-1\ 064.13$ ($r=0.999\ 8$)。结果表明,OA检测质量浓度的线性范围为0.01~0.3 mg/ml。

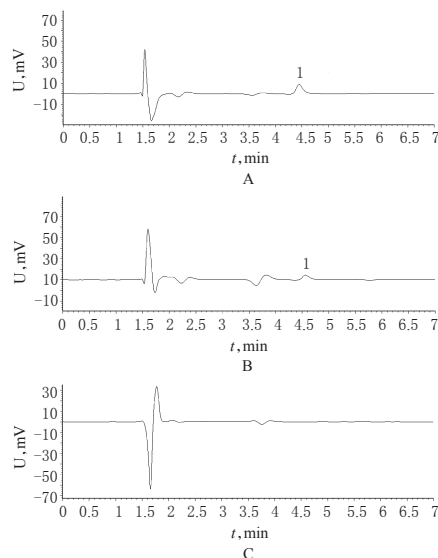


图1 超快速液相色谱图

A.对照品;B.供试品;C.阴性样品;1.OA

Fig 1 UFLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; C. negative sample; 1. OA

2.7 精密度考察

精密吸取OA对照品溶液适量,连续进样6次,每次10 μl,记录色谱,计算峰面积的RSD<2.7%($n=6$),表明本方法精密度良好。

2.8 稳定性考察

取供试品溶液6份,分别放置0、1、2、4、6、8、10、12 h取样,进样检测,记录色谱,计算峰面积的RSD<2%($n=8$),表明本品在12 h内稳定性良好。

2.9 加样回收率试验

精密量取低、中、高水平的供试品溶液各3份,再精密加入OA对照品溶液适量,按“2.3”项下方法制备成溶液,进样测定,记录色谱,计算加样回收率。结果平均回收率为99.63%,RSD为1%($n=3$)。

2.10 释放度的测定

采用篮法^[5],以脱气0.5%SDS 900 ml(pH 7.00±0.05)为溶出介质,转速:100 r/min,温度:(37±0.5) ℃。分别于1、6、12 h取样,每次5 ml,同时补充等体积同温溶出介质,0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液测定,计算释放度。

2.11 有关物质及水分的测定

按照2010年版《中国药典》“原料药及药物制剂稳定性试验指导原则”^[6]进行试验,考察样品中的有关物质和水分。

2.12 影响因素试验

2.12.1 高温试验。取样品(批号:20120422)适量,避光置于60 ℃恒温烘箱中10 d,分别于0、5、10 d取样,观察其性状变化,测定其含量、累积释放度、有关物质和水分,结果见表1。

表1 高温试验结果

Tab 1 Results of high temperature test

时间, d	性状	含量, %	累积释放度, %			有关物质, %	水分, %
			1 h	6 h	12 h		
0	白色颗粒	96.39	15.34	72.06	92.27	1.12	0.53
5	白色颗粒	97.69	15.26	71.74	93.11	1.63	0.82
10	白色颗粒	99.01	16.70	72.12	93.53	2.12	1.31

由表1结果可知,样品在高温条件下各项检测指标并没有明显的改变,说明样品在高温下稳定性良好。

2.12.2 高湿试验。取样品(批号:20120422)适量,置于恒温密闭容器中,于25℃和相对湿度(RH)90%条件下放置10d,分别于0、5、10d取样,观察其性状变化,测定其含量、累积释放度、有关物质和增质量情况;另外,同法检测RH75%条件下样品的增质量情况。高湿试验结果见表2。

表2 高湿试验结果

Tab 2 Results of humidity tests

时间, d	性状	含量, %	累积释放度, %			有关物质, %	增质量, %	
			1 h	6 h	12 h		RH75%	RH90%
0	白色颗粒	97.29	14.21	70.89	90.27	0.98		
5	白色颗粒,少部分粘连	97.54	13.34	70.49	91.11	1.82	1.65	2.63
10	白色颗粒,部分粘连	98.05	13.78	70.90	91.53	2.89	2.58	5.44

由表2结果可知,样品在RH90%条件下10d增质量5%以上,存在吸湿现象;而在RH75%条件下10d增质量较小。所以,样品应避免湿、密封保存。

2.12.3 光照试验。取样品(批号:20120422)适量,置于光照箱中,强光(4500 lx)照射,室温下放置10d,分别于0、5、10d取样,观察其性状变化,测定其含量、累积释放度、有关物质和水分。光照试验结果见表3。

表3 光照试验结果

Tab 3 Results of lighting test

时间, d	性状	含量, %	累积释放度, %			有关物质, %	水分, %
			1 h	6 h	12 h		
0	白色颗粒	98.34	13.11	70.58	92.27	0.89	1.26
5	白色颗粒	97.24	13.38	70.39	93.11	1.31	2.89
10	白色颗粒	97.05	13.70	70.12	93.53	1.97	3.67

由表3结果可知,样品在光照条件下各项检测指标并没有明显的改变,说明样品对光的稳定性良好。

2.12.4 加速试验。取样品3批,于40℃、RH75%的恒温恒湿培养箱中放置6个月,于0、1、2、3、6个月末分别取样,观察其性状变化,测定其含量、累积释放度、有关物质和水分。加速试验结果见表4。

表4 加速试验结果

Tab 4 Results of accelerated test

批号	时间,月	性状	含量, %	累积释放度, %			有关物质, %	水分, %
				1 h	6 h	12 h		
20120422	0	白色颗粒	97.83	13.31	68.49	93.45	0.92	1.63
	1	白色颗粒	97.56	14.78	69.69	92.34	2.31	3.11
	2	白色颗粒	98.35	13.54	70.38	93.75	2.93	3.21
	3	白色颗粒	98.25	15.32	69.29	93.03	3.22	4.25
	6	白色颗粒	99.01	14.73	71.59	92.98	3.51	4.95
	20120423	0	白色颗粒	99.35	12.67	69.88	93.78	1.17
1		白色颗粒	99.14	12.98	70.34	93.35	2.03	3.76
2		白色颗粒	98.87	13.47	70.48	92.98	2.32	3.85
3		白色颗粒	99.01	13.87	71.36	93.12	3.68	4.23
6		白色颗粒	98.45	14.06	70.39	93.99	3.81	4.32
20120424		0	白色颗粒	97.68	13.69	71.83	95.38	1.86
	1	白色颗粒	97.04	13.68	69.94	95.15	2.39	3.18
	2	白色颗粒	98.85	13.97	70.58	94.95	2.99	3.21
	3	白色颗粒	98.61	13.48	71.09	95.12	3.86	3.82
	6	白色颗粒	98.43	14.02	71.78	94.95	3.99	4.81

2.12.5 长期试验。取样品3批,在30℃、RH65%的恒温恒湿培养箱中放置12个月,分别于0、3、6、9、12个月取样,观察其性状变化,测定其含量、累积释放度、有关物质和水分。长期试验结果见表5。

表5 长期试验结果

Tab 5 Results of long-term test

批号	时间,月	性状	含量, %	累积释放度, %			有关物质, %	水分, %
				1 h	6 h	12 h		
20120422	0	白色颗粒	99.98	13.45	68.98	95.11	0.87	2.12
	3	白色颗粒	98.38	13.78	68.99	94.08	1.12	3.43
	6	白色颗粒	99.56	14.67	70.87	95.65	2.32	4.56
	9	白色颗粒	98.47	15.85	68.87	95.66	3.21	4.78
	12	白色颗粒	99.67	15.53	69.99	93.74	3.89	4.86
20120423	0	白色颗粒	99.86	12.45	70.67	93.88	1.32	2.32
	3	白色颗粒	98.37	12.56	69.32	94.64	2.45	3.31
	6	白色颗粒	98.13	13.47	71.23	93.58	3.54	4.56
	9	白色颗粒	99.77	13.54	70.25	94.37	4.65	4.73
	12	白色颗粒	99.45	14.79	69.99	95.05	4.32	4.88
20120424	0	白色颗粒	99.88	13.67	69.98	92.23	1.43	2.76
	3	白色颗粒	97.89	14.27	70.53	92.75	2.45	3.43
	6	白色颗粒	99.42	13.41	71.88	92.63	3.23	3.82
	9	白色颗粒	98.88	14.72	71.47	92.85	4.32	4.09
	12	白色颗粒	98.68	14.89	71.47	92.92	4.89	4.96

由表4和表5结果可知,3批样品经过6个月的加速试验及12个月的长期试验后,样品的各项指标均符合规定。

3 讨论

本品在高湿条件下溶出度有所降低,主要原因是胶囊壳易吸潮变软,在溶液中长时间不崩解,与处方工艺无太大关联。通过各项稳定性指标考察后,可看出该胶囊稳定性较好,释放度较均一。所建立的UFLC法用于检测OA的含量,方法简便、灵敏、可靠。

OA生物黏附胶囊的初步稳定性研究,包括影响因素试验、加速试验和长期试验。本研究参考《化学药物稳定性研究技术指导原则》与《中国药典》(2010年版)试验,结果表明,该胶囊在生产、运输、贮藏时应保存于干燥、密封的环境中,避免吸潮,有效期暂定为1年。

参考文献

- [1] 陈志辉,徐良梅,李建平.齐墩果酸研究进展[J].饲料博览,2010,10(6):7.
- [2] 唐芳,徐虹,赵绪元,等.齐墩果酸滴丸的质量控制[J].中国医院药学杂志,2008,28(16):1416.
- [3] 何峰,刘跃,唐丽,等.齐墩果酸生物黏附型缓释胶囊的质量控制评价[J].贵州医药,2013,37(11):979.
- [4] 纵伟,夏文水.大叶紫薇叶和果实中三萜酸的HPLC/UV/MS指纹图谱比较[J].中成药,2005,27(7):754.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录85-87、199-201.

(收稿日期:2013-08-06 修回日期:2013-12-16)