

银花清咽片的稳定性研究

孙艳*,徐风华,王欢欢(解放军总医院药品保障中心,北京 100853)

中图分类号 R283.1;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)39-3700-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.39.19

摘要 目的:考察银花清咽片的稳定性,为制定银花清咽片的有效期提供参考。方法:按2010年版《中国药典》(二部)附录中对薄膜衣片稳定性试验的有关要求,对银花清咽片进行影响因素试验、加速试验和长期试验,考察其不同条件下的性状、崩解时间和主要成分含量的变化;采用高效液相色谱法测定制剂中绿原酸、木犀草苷、连翘苷和连翘酯苷A的含量。结果:样品分别在60℃、相对湿度(90±5)%、照度为(4500±500)lx的条件下放置10d,在温度(40±2)℃、相对湿度(75±5)%的条件下放置6个月,在温度(25±2)℃、相对湿度(60±10)%的条件下放置12个月,各项考察指标均未见明显变化,符合2010年版《中国药典》(二部)的质量标准规定。结论:银花清咽片稳定性较好,建议有效期暂定为1年。

关键词 银花清咽片;稳定性;影响因素试验;加速试验;长期试验

Stability Study of Yinhua Qingyan Tablet

SUN Yan, XU Feng-hua, WANG Huan-huan (Medicine Guarantee Center, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the stability of Yinhua Qingyan tablet, and to provide reference for the formulation of validity period of it. METHODS: According to the requirements of stability test for film-coated tablet stated in part II of Chinese Pharmacopoeia, influential factor test, accelerated test and long-term test were carried out to investigate the property, disintegration time of and the content of the active ingredients. The content of chlorogenic acid, galuteolin, forsythin and forsythoside were determined by HPLC. RESULTS: Yinhua qingyan tablet did not show obvious change in above index after setting at 60℃, relative humidity of (90±5)% and illumination of (4500±500)lx for 10 d; at (40±2)℃, relative humidity of (75±5)% for 6 months or at (25±2)℃, relative humidity of (60±10)% for 12 months. The indicators varied in the range of quality standards stated in part II of Chinese Pharmacopoeia. CONCLUSIONS: Yinhua qingyan tablet is relatively stable and its shelf-life is tentatively set up as 1 year.

KEYWORDS Yinhua qingyan tablet; Stability; Influential factor test; Accelerated test; Long-term test

表3 大罗伞叶的挥发油化学成分分析

Tab 3 Chemical constituents and relative content of volatile oil in leaves of *P. rubra*

编号	保留时间, min	化合物名称	分子式	匹配度, %	质量分数, %	KI
1	19.422	肉豆蔻酸 Tetradecanoic	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	99	2.7	1767
2	21.566	植醇 2,-Pentadecanoic, 6,10, 14-trimethyl	C ₁₈ H ₃₆ O	99	7.6	1860
3	21.770	十五烷酸 Pentadecanoic acid	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	99	2.0	1869
4	23.874	3,5,11,15-四甲基十六烯-3-醇 (叶绿醇) 1-Hexadecen-3-ol, 3, 5,11,15-tetramethyl	C ₁₈ H ₃₆ O	91	1.3	1964
5	24.078	棕榈酸 n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	99	71.8	1973

24.078 min,故本试验使用分流比计算KI。

由于贮存时间对植物挥发油的含量有显著影响^[11],故本试验选用采摘12h内的大罗伞作为样品。

综上所述,本试验采用GC-MS联用技术分析大罗伞根、茎、叶的挥发油,方法精密、稳定性和重复性均良好,可作为大罗伞质量分析和鉴别的科学依据。

参考文献

[1] 谢宗万.全国中草药汇编[M].2版.北京:人民卫生出版社,1996:100,810.

[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年

* 副主任医师。研究方向:医院药学。电话:010-66939674。

E-mail:301sunyan@sina.cn

版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录63.

[3] 苏越,刘素红,王呈仲,等.谱图相似度分析结合保留指数对单萜烯同分异构体的GC-MS定性分析[J].分析测试学报,2009,28(5):525.

[4] 尹昌海,魏远隆,左海根,等.GC-MS结合保留指数分析南丰蜜桔挥发性成分[J].分析实验室,2012,11(31):58.

[5] 杨帅,杨文文,胡金芳,等.GC-MS结合保留指数分析白花蛇舌草挥发性成分[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):93.

[6] 杨帅,杨文文,吕青涛,等.GC-MS结合保留指数分析半枝莲挥发性成分[J].现代仪器,2012,3(18):47.

[7] 刘朋,徐琳琳,吕青涛,等.顶空进样GC-MS结合保留指数分析补骨脂挥发性成分[J].中国实验方剂学杂志,2011,10(17):74.

[8] 吴彩霞,刘广河,康文艺.桉柳花挥发性成分研究[J].中国药房,2010,21(15):1406.

[9] 刘朋,张莹,吕青涛,等.气-质联用结合保留指数分析厚朴挥发性成分[J].食品与药品,2011,13(1):39.

[10] 张莹,刘朋,容荣,等.顶空进样GC-MS结合保留指数分析墨旱莲挥发性成分[J].化学分析计量,2010,19(5):32.

[11] 吴宇锋,吕圭源,张志茹,等.贮存时间对柳叶蜡梅挥发油及桉油精含量的影响[J].中国中药杂志,2013,28(17):2803.

(收稿日期:2014-04-28 修回日期:2014-07-30)

银花清咽方是解放军总医院临床应用的经验方,处方含有连翘、金银花、射干、玄参等8味中药^[1],主治急、慢性咽炎。多年的临床应用表明,该方起效快、疗效确切,能明显改善急、慢性咽炎的症状,缩短治疗周期,并且无毒副作用^[1]。为方便该方的临床应用,我院制剂室将其制成薄膜衣片,前期已完成本品提取工艺、制备工艺和质量标准的初步研究,建立了君药金银花中绿原酸、木犀草苷和连翘中连翘苷、连翘酯苷A的含量测定方法。现根据2010年版《中国药典》(二部)附录中对薄膜衣片稳定性试验的有关要求,对银花清咽片在不同条件下的性状、崩解时间和主要成分的含量变化进行考察,以期确定银花清咽片的有效期提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1100型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);AR2140型分析天平(美国Adventure公司);KQ 5200型超声波清洗器(昆山市超声仪器公司);DP/30单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);隔水式培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);SGSP-02型电热恒温隔水式培养箱(黄石恒丰医疗器械有限公司)

1.2 药品与试剂

银花清咽片(解放军总医院,批号:20130128、20130129、20130130,规格:0.5 g/片);绿原酸、木犀草苷、连翘苷、连翘酯苷A对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为110753-200413、111720-201106、110821-201112、111810-201304);中性氧化铝(国药集团化学试剂有限公司,批号:F20100511),乙腈(美国Fisher公司,批号:1002041);甲醇(美国Fisher公司,批号:1001419);冰醋酸(国药集团化学试剂有限公司,批号:20120808)均为分析纯;水为重蒸去离子水。

2 方法与结果

2.1 含量测定

色谱条件和样品制备方法参考文献^[2]。

2.1.1 色谱条件与系统适用性试验 (1)绿原酸。色谱柱: Venusil MP C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.4% 磷酸(10:90, V/V); 检测波长: 327 nm; 柱温: 25 ℃; 流速: 1 ml/min。理论板数按绿原酸峰计算应不低于1 000。(2)木犀草苷。色谱柱: Zorbax SB(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈(A)-0.5% 冰醋酸(B), 梯度洗脱(0~15 min, 10%→18% A; >15~30 min, 18% A; >30~40 min, 18%→30% A; >40~45 min, 30%→40% A); 检测波长: 350 nm; 柱温: 30 ℃; 流速: 1 ml/min。理论板数按木犀草苷峰计算应不低于20 000。(3)连翘苷。色谱柱: Agilent ZORBAX ODS(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水(24:76, V/V); 检测波长: 277 nm; 柱温: 30 ℃; 流速: 1 ml/min。理论板数按连翘苷峰计算应不低于3 000。(4)连翘酯苷A。色谱柱: Agilent ZORBAX ODS(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.2% 冰醋酸(15:85, V/V); 检测波长: 330 nm; 柱温: 30 ℃; 流速: 1 ml/min。理论板数按连翘酯苷A计算应不低于5 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸、木犀草苷、连翘苷、连翘酯苷A对照品各适量,分别置于25 ml棕色量瓶中,加甲醇使溶解,定容,分别制成质量浓度依次为0.300、0.012、0.260和0.171 mg/ml的绿原酸、木犀草苷、连翘苷和连翘酯苷A对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 (1)绿原酸。取银花清咽片30片,研细,精密称取2.0 g,置于50 ml磨口三角瓶中,精密加入流动相[乙腈-0.4%磷酸(10:90, V/V)]30 ml,称定质量,超声处理(功率:250 W,频率:40 kHz)30 min,放冷,再次精密称定,用流动相补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液过0.45 μm微孔滤膜,即得。(2)木犀草苷。取样品适量,研细,精密称取2.0 g,置于100 ml磨口三角瓶中,精密加入70%乙醇50 ml,称定质量,超声处理(功率:250 W,频率:40 kHz)45 min,放冷,再次精密称定,用70%乙醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液20 ml,蒸干,残渣加70%乙醇定容至5 ml量瓶中,经0.45 μm微孔滤膜滤过,即得。(3)连翘苷。取样品适量,研细,精密称取4.0 g,置于100 ml磨口三角瓶中,精密加入甲醇50 ml,称定质量,超声处理(功率:250 W,频率:40 kHz)45 min,放冷,再次精密称定,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,精密量取续滤液30 ml,蒸至近干,加中性氧化铝0.5 g拌匀,加在中性氧化铝柱(100~120目,3.0 g,内径:1 cm)上,用70%乙醇100 ml洗脱,收集洗脱液,浓缩至干,残渣用50%甲醇溶解,转移至5 ml量瓶中,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜滤过,即得。(4)连翘酯苷A。取样品适量,研细,精密称取4.0 g,置于50 ml磨口三角瓶中,精密加入甲醇30 ml,称定质量,超声处理(功率:250 W,频率:40 kHz)30 min,放冷,再次精密称定,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液过0.45 μm微孔滤膜,即得。

2.2 影响因素试验^[3-5]

2.2.1 高温试验 取样品(批号:20130128,泡罩包装)适量,置适宜的洁净容器中,于60 ℃下放置10 d,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目(包括性状、崩解时间,绿原酸、木犀草苷、连翘苷和连翘酯苷A的含量)进行检测,结果见表1。

2.2.2 高湿试验 取样品(批号:20130128,泡罩包装)适量,置恒湿密闭容器中,在25 ℃、相对湿度(90±5)%的条件下放置10 d,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测,结果见表1。

2.2.3 强光照射试验 取样品(批号:20130128,泡罩包装)适量,置装有日光灯的光照箱或其他适宜的光照箱内,在照度(4 500±500)lx条件下放置10 d,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测,结果见表1。

2.3 加速试验

分别取3批样品(批号:20130128、20130129、20130130,市售包装)各适量,在(40±2)℃、相对湿度(75±5)%的条件下放置6个月,分别于0、1、2、3、6个月时取样,按稳定性重点考察项目进行检测,结果见表2。

表1 影响因素试验结果

Tab 1 Results of influential factor test

影响因素	时间,d	外观颜色	崩解时间,min	含量,mg/g			
				绿原酸	木犀草苷	连翘苷	连翘酯苷A
高温	0	未变色	<10	7.419	0.331	72.210	4.082
	5	未变色	<9	7.408	0.325	72.203	4.074
	10	未变色	<10	7.391	0.323	72.188	4.071
高湿	0	未变色	<10	7.419	0.331	72.210	4.082
	5	未变色	<11	7.416	0.325	72.203	4.009
	10	未变色	<11	7.411	0.318	72.201	3.927
强光	0	未变色	<10	7.419	0.331	72.210	4.082
	5	未变色	<11	7.401	0.324	72.204	4.063
	10	未变色	<10	7.339	0.320	72.179	4.039

表2 加速试验结果

Tab 2 Results of accelerated test

批号	时间,月	外观颜色	崩解时间,min	含量,mg/g			
				绿原酸	木犀草苷	连翘苷	连翘酯苷A
20130128	0	未变色	<10	7.419	0.331	72.210	4.082
	1	未变色	-	7.318	0.327	72.165	4.033
	2	未变色	-	7.263	0.324	72.136	4.008
	3	未变色	-	7.237	0.315	72.150	4.004
20130129	0	未变色	<10	6.751	0.305	70.701	3.889
	1	未变色	-	6.710	0.302	70.522	3.825
	2	未变色	-	6.657	0.301	70.501	3.675
	3	未变色	-	6.575	0.296	70.465	3.642
20130130	0	未变色	<10	6.437	0.292	70.439	3.582
	1	未变色	<10	7.327	0.286	71.974	3.741
	2	未变色	-	7.285	0.284	71.447	3.674
	3	未变色	-	7.166	0.283	71.376	3.606
	4	未变色	-	7.138	0.280	71.350	3.421
	6	未变色	<11	7.106	0.277	71.199	3.403

2.4 长期试验

分别取3批样品(批号:20130128、20130129、20130130,市售包装)各适量,在(25±2)℃、相对湿度(60±10)%的条件下放置12个月,每3个月取样一次,分别于0、3、6、9、12个月时取样,按稳定性重点考察项目进行检测,结果见表3。

3 讨论

由本试验结果可见,样品在高温、高湿、强光照射条件下,且经加速试验和长期试验考察,各项指标均未见显著变化,符合2010年版《中国药典》(二部)中的质量标准规定。

处方中金银花和连翘为君药,由于金银花中绿原酸不稳定,因此其含量可作为考察制剂稳定性的重要指标。在本品的研发过程中,笔者发现连翘药材的主要成分连翘苷和连翘酯苷A在许多情况下含量偏低,不能达到2010年版《中国药典》(一部)的规定,因此有必要将连翘苷和连翘酯苷A的含量测定作为该制剂质量控制的指标。

表3 长期试验结果

Tab 3 Results of long-term test

批号	时间,月	外观颜色	崩解时间,min	含量,mg/g				
				绿原酸	木犀草苷	连翘苷	连翘酯苷A	
20130128	0	未变色	<10	7.419	0.331	72.210	4.082	
	3	未变色	-	7.411	0.328	72.111	4.073	
	6	未变色	-	7.389	0.324	72.163	4.054	
	9	未变色	-	7.280	0.319	72.109	3.918	
	12	未变色	<10	7.205	0.307	71.975	3.877	
	20130129	0	未变色	<10	6.751	0.305	70.701	3.889
	3	未变色	-	6.643	0.301	70.683	3.832	
	6	未变色	-	6.601	0.300	70.643	3.819	
	9	未变色	-	6.547	0.295	70.621	3.578	
	12	未变色	<12	6.524	0.292	70.518	3.543	
	20130130	0	未变色	<10	7.327	0.286	71.794	3.741
	3	未变色	-	7.298	0.283	71.704	3.723	
	6	未变色	-	7.214	0.281	71.506	3.710	
	9	未变色	-	7.186	0.280	71.411	3.578	
	12	未变色	<12	7.028	0.276	71.372	3.400	

中药制剂的稳定性对产品质量至关重要。由于中药制剂成分复杂且具有不确定性,往往含有较多的易吸湿成分,因此中药制剂常具有较强的吸湿性,影响其质量稳定。为此,笔者在剂型研究时将本品设计为薄膜包衣片,并采用铝塑泡罩包装,外包复合铝箔袋。本试验结果表明,该制剂在现有工艺和包装条件下,稳定性良好。

综上所述,根据本试验的稳定性考察结果,笔者建议可将银花清咽片的有效期暂定为1年,贮藏条件为密闭,室温保存。目前,室温留样考察仍在进行中。

参考文献

- [1] 王欢欢,徐风华.HPLC法测定银花清咽含片中绿原酸、木犀草苷、连翘苷含量[J].解放军药学学报,2013,29(1):49.
- [2] 王欢欢,徐风华.综合评分法优选银花清咽片处方[J].中国药房,2012,23(19):1762.
- [3] 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199.
- [4] 朱兴年,王震,景荣芳.复方替硝唑栓剂的稳定性研究[J].药物鉴定,2007,16(21):27.
- [5] 樊春艳.市售复方甘草酸苷注射液稳定性重复试验[J].实用医药杂志,2011,28(07):610.

(收稿日期:2014-07-17 修回日期:2014-09-11)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅