

湿度对肾泰脾康片稳定性影响的研究

姜林¹, 郝丽², 聂继红¹ (1. 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆参茸药业有限公司业务部, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 研究湿度对片剂稳定性的影响。方法 采用漫反射光谱法测定片剂表面的颜色变化, 反相高效液相色谱法测定淫羊藿苷含量变化。结果 湿度越大, 含量下降越快, 变色越快, 变色速度大于含量下降速度。结论 控制片芯水分, 工艺中减少引湿性成分, 于干燥处存放。

关键词:片剂; 漫反射光谱法; 高效液相; 湿度

Study effects of moisture on stability of bu-sheng-jian-pi tablets

JIANG lin¹, Hao li², NIE ji-hong¹ (1. Hospital of TCM Affiliated to xinjiang medical university, wulumuqi 830000, China; 2. Medical corporation of xinjiang, wulumuq 830000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study effects of moisture on stability. **METHOD** The contents of Icariin were determined by means of HPLC. Color of tablets surface by diffuse reflectance spectroscopy. **RESULTS** The greater the moisture does, the faster the content low. so dose the colour variation, the rate of colour variation is faster than content variation. **CONCLUSION** Control water of tablets-core. Reduce contacting with humid circumstance in the process of production. Store in the dry place. **KEY WORDS:** tablets; diffuse reflectance spectroscopy; HPLC; moisture

1 实验材料及仪器设备

1.1 仪器

LC-9A 型 HPLC (日本岛津), SPD-6AV 紫外检测器 (日本岛津), C-R4 A 数据处理机 (日本岛津), TU-1221 型 UV/VIS 分光光度计 (北京 GENNERAL 公司), CSF-250-3 型超声波发生器 (济宁超声电子仪器厂) XW-80 型旋涡混合器 (上海第一医学院仪器厂), LD₄-2 型离心机 (北京医用离心机厂), FA1604 天平 (上海天平仪器厂)。

1.2 试药

淫羊藿苷对照品 (中国药品生物制品检定所); 无水乙醇、甲醇、盐酸、苯丙酮、乙酸乙酯、丁酮、甲酸、石油醚、硫酸等均为国产试剂 AR 级

2 实验方法与结果

2.1 含量测定^[1~3]

2.1.1 淫羊藿苷含量测定方法的建立

2.1.1.1 测定波长的选择: 淫羊藿苷对照品溶液 (0.1388mg/mL) 经紫外光谱扫描, 270nm 为最大波长。结果见图 1

2.1.1.2 色谱条件的选择

取本品 20 片, 除去糖衣, 研细, 取细粉约 1g 精密称定, 置 5mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 超声处理 30min, 放冷, 用甲醇补足减失的体积, 滤过, 弃去初滤液, 取续滤液作为供试品溶液。取淫羊藿苷对照品 13.88mg, 置 100mL 量瓶中, 加甲醇适量使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得 0.

1388mg/mL 的淫羊藿苷对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ L 注入液相色谱仪, 色谱条件为: 色谱柱 shimadzu ODS 柱 (15cm $\times$ 4.6mm, 粒径 5 μ m); 检测器波长 270nm; 流速 1.0mL/min; 进样量 10 μ L; 柱温 20 $^{\circ}$ C; 流动相 甲醇: 水 (55:45)。其色谱图见图 2, 从图中可知理论塔板数按淫羊藿苷计大于 2000, 淫羊藿苷峰与相邻峰的分度大于 2, 分离效果满意。

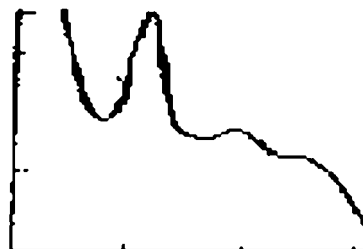


图 1 UV 光谱图



图 2 淫羊藿苷色谱图

2.1.1.3 空白试验

取 1/10 处方量的药材 (淫羊藿苷除外), 加水煎煮至

100mL,加入相应辅料,制成空白片剂颗粒,碾细,照含测方法测定,在淫羊藿苷出峰时间内未见有峰出现。

2.1.1.4 标准曲线的绘制及线性考察

取 0.1388mg/mL 的对照品溶液,精密量取 6、8、10、12、14uL 置 10mL 容量瓶中以甲醇定容,按上述色谱条件准确吸取 10uL 注入液相色谱仪,以对照品峰面积对对照品的量 c 进行线性回归,得标准曲线方程为 $Y=3296+35234X$ $r=0.9993$ 。线性范围为 0.0833~0.1943mg/mL。

2.1.1.5 加样回收率测定

取同一批号已知含量的样品(990427)6 份各 1g,其中 5 份加淫羊藿苷对照品按前述方法制备供试品液并测定含量,计算回收率。结果平均回收率为 99.0%,RSD 为 1.47%。

2.1.1.6 精密度实验

对同批制备的样品(990421),按上述方法处理后,连续进样 5 次,平均含量为 0.203mg/片,RSD 为 0.66%。

2.1.1.7 稳定性实验

日内差:同一份样品按上述方法处理后,在一天之内每隔 2h 测一次,平均含量为 0.203mg/片,RSD 为 0.70%。

日间差:同一份样品按上述方法处理后,每隔 1d 测一次,共测 5d,平均含量为 0.203mg/片,RSD 为 0.81%。

2.2 肾泰脾康片稳定性研究^[5~18]

2.2.1 漫反射光谱法(DRS)测定 remission 函数与浓度的关系。

2.2.1.1 实验方法:取糖衣片、素片(同一批号)各 20 片,放入相对湿度 91% 的干燥器中,于 $(40\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 的恒温箱中加速实验 20d,使样品完全变色,将变色样品从 230~900nm 范围内进行扫描,结果见图 3,以反射率变化最大处波长为测定波长,确定糖衣片测定波长为 320nm,素片为 450nm。然后将变色物质稀释成不同比例分别在 320nm 和 450nm 处测定反射率 r,并换算成 remission 函数值 θ ,结果见图 4。

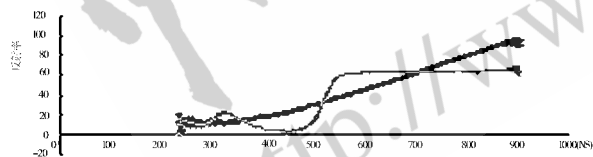


图 3 素片及糖衣片 DRS 扫描图

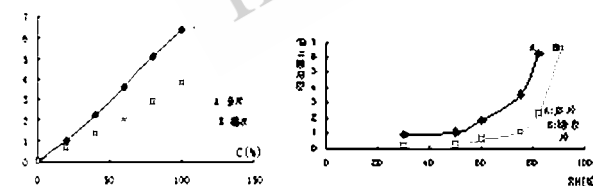


图 4 变色物质 remission 函数值与浓度关系图

2.2.1.2 结论:由图可知 remission 函数值与变色物质的浓度成直线关系,故可用 remission 函数值反映颜色的变化。

2.2.2 湿度对制剂稳定性的影响

2.2.2.1 临界相对湿度(CRH)的测定

2.2.2.1.1 实验方法:将素片和糖衣片分别放入相对湿度为 30%、50%、60%、75%、82%、91% 五个干燥器中,置于 $(37\pm 1)^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中吸湿,测定各湿度下的平衡吸湿量,以平衡

吸湿量对相对湿度作图,得吸湿平衡图,由图可测得 CRH,结果见图 5。

2.2.2.1.2 结论:由吸湿平衡图可测知糖衣片的 CRH 约为 83.5%,而素片的 CRH 约为 62%,所以素片 CRH 小,较糖衣片易吸湿,说明包糖衣是防止吸湿的有效措施之一。

2.2.2.2 不同相对湿度对两种片剂的药物含量及 remission 函数的影响

①实验方法:将同批号的素片和糖衣片各分成等重量的四份(每份 15 片),把八份样品分别放入相对湿度 50%、60%、75%、82% 的四个干燥器中,置于 $(37\pm 1)^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中吸湿,使其达到吸湿平衡,然后把不同吸湿量的样品密封于称量瓶中,置 90°C 恒温下加速反应。分别于 0、3、6、9、12hr 取样进行淫羊藿苷含量测定及反射率 r 测定,并将反射率换算成 remission 函数值 θ ,结果见表 2。

表 2 不同湿度条件下两种片剂含量及 remission 函数值数据表

湿度 (%)	加热时间 (h)	C 素 (mg/g)	C 糖 (mg/g)	θ 素	θ 糖
82	0	0.4325	0.4077	1.85	1.7067
	3	0.4195	0.3851	2.5372	2.1637
	6	0.4089	0.3648	3.3868	2.6315
	9	0.3916	0.3399	4.4401	3.1961
	12	0.3792	0.3123	5.6084	3.7221
75	0	0.4102	0.4418	1.7054	1.6769
	3	0.3901	0.4308	2.2534	2.0568
	6	0.3706	0.4188	2.8737	2.4368
	9	0.3521	0.4067	3.5882	2.8342
	12	0.3294	0.3924	4.2084	3.1495
60	0	0.4165	0.4456	1.6553	1.6528
	3	0.3979	0.4361	2.1326	1.9734
	6	0.3801	0.4283	2.6364	2.2851
	9	0.3629	0.4175	3.2335	2.6092
	12	0.3435	0.3998	3.6625	2.8766
50	0	0.4278	0.4536	1.5821	1.6181
	3	0.4102	0.4456	1.9734	1.8858
	6	0.3981	0.4363	2.3382	2.1472
	9	0.3870	0.4279	2.7129	2.3140
	12	0.3759	0.4185	3.0251	2.5704

C 素:素片中淫羊藿苷含量。 θ 素:素片的 remission 函数值。C 糖:糖衣片中淫羊藿苷含量。 θ 糖:糖衣片的 remission 函数值。

②数据处理:通过对不同湿度条件下糖衣片和素片的含量 C 取对数后,以 $\log C$ 对加热时间 t 进行线性回归,得直线方程,结果见图 6,同时将 remission 函数值 θ 取对数,以 $\log \theta$ 对加热时间 t 进行线性回归,线性关系良好,得直线方程,结果见图 7,根据直线方程,得到不同湿度条件下淫羊藿苷含量变化速度常数以及 remission 函数值 θ 变化速度常数(变色

反应速度常数),结果见表3。

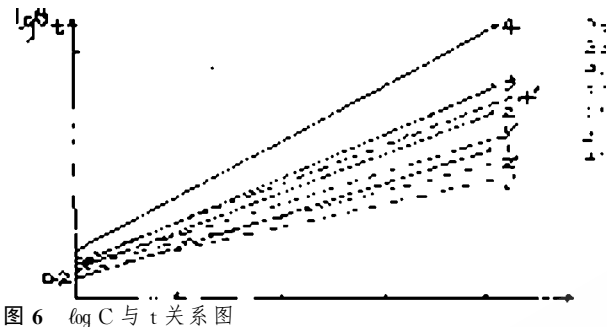


图6 $\log C$ 与 t 关系图

图6中1,2,3,4为素片湿度82%,75%,60%,50% 1',2',3',4'为糖衣片湿度82%,75%,60%,50%

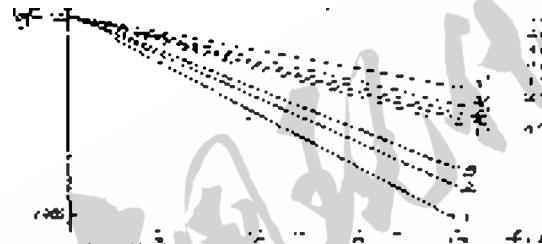


图7 $\log \theta$ 与 t 关系图

图7中1,2,3,4为素片湿度50%,60%,75%,82% 1',2',3',4'为糖衣片湿度50%,60%,75%,82%

表3 不同湿度条件下两种片剂含量变化速度常数及 remission 函数值 θ 变化速度常数

湿度 (%)	K 素 ($\times 10^{-2}$)	K 糖 ($\times 10^{-3}$)	K ⁰ 素 ($\times 10^{-2}$)	K ⁰ 糖 ($\times 10^{-2}$)
50	1.057	6.7248	5.3829	3.8537
60	1.5921	8.6823	6.6833	4.6267
75	1.8048	9.8261	7.5746	5.2708
82	2.1940	11.054	9.2596	6.4991

K 素:素片淫羊藿苷含量变化速度常数;K 糖:糖衣片淫羊藿苷含量变化速度常数;K⁰ 素:素片 remission 函数值 θ 变化速度常数;K⁰ 糖:糖衣片 remission 函数值 θ 变化速度常数

③结论:从表3可以看出无论是含量变化速度,还是 remission 函数值 θ 变化速度(变色速度),它们都随湿度的加大

(吸湿量增加)而加快,说明湿度越大(吸湿量越大)则含量下降越快,变色越快。以糖衣片与素片比较,含量下降和变色速度都较慢,说明了糖衣层的防湿作用。以含量变化速度与变色速度比较,变色速度远大于含量下降速度,含量变化不能灵敏地反映色泽的变化,而颜色明显变化,含量下降不一定很大,提示可试用测定 remission 函数值来预测有效期。

参考文献

[1] 王宜祥, HPLC 法测定延生护宝液中淫羊藿苷含量. 中成药, 1996;18(5):11.

[2] 原雪梅等. 还春口服液质量标准的实验研究. 中医药学报, 1995;(6):30.

[3] 夏新华. 五仙颗粒剂中淫羊藿总黄酮含量测定. 中成药, 1994;16(8):20.

[4] 于洪年. 大孔树脂-紫外法测定骨质增生止痛液中淫羊藿苷含量. 中成药, 1996;18(3):14.

[5] 柏燕等 漫反射光谱法研究维生素 C 与片剂辅料的相互作用 药学学报, 1988;23(21):152.

[6] 郑颖 漫反射光谱法在固体制剂稳定性研究中的应用 医药工业, 1981;(1):15.

[7] 魏树礼等 漫反射光谱法和线性变温法在研究维 C 稳定性中的应用 医药工业, 1983;(7):13.

[8] Pope D G and Lach J L: pharm Acta Helv, 1975, 50(6):171.

[9] Akers M J. pharm Sci, 1976, 11(1):1.

[10] Lach J Let. J pharm Sci, 1970, 59, 1261.

[11] Blang S M *et al.* J pharm Sci, 1972, 61(11):1771.

[12] Wen-Hung Wu *et al.* J pharm Sci, 1970, 59, 1234.

[13] Pope D G *et al.* Canad J pharm Sci, 1975, 10, 128.

[14] Fairbrother J E. pharm J, 1983, 230, 327.

[15] Turi P *et al.* J pharm Sci, 1972, 61, 181.

[16] 庞貽慧编. 药物稳定性预计测方法. 人民卫生出版社, 1984 年.

[17] 杨基森主编. 中药制剂设计学. 贵州科技出版社, 1991 年.

[18] 中华人民共和国药典 2000 版. 二部.