

· 药剂与工艺 ·

冰片 β -环糊精包合物的稳定性考察

沈阳军区总医院药剂科(110015) 秦冬彦* 宋洪涛 郭涛 张跃新 张汝华

摘要 采用气相色谱法,以冰片含量测定为指标,分别对冰片 β -环糊精包合物和混合物进行强光照射、高温、高湿、挥发性试验及恒温加速实验。结果,在光、热、湿等因素影响下,包合物中冰片含量没有明显变化,而混合物中冰片含量均明显下降。包合物的热失重百分率比混合物小。实验表明,冰片 β -环糊精包合物具有一定的抗光照性、热稳定性和湿稳定性,其稳定性明显优于单纯冰片。

关键词 冰片 β -环糊精 包合物 稳定性

Studies on the Stability of Borneol β -Cyclodextrin Inclusion Complex

Department of Pharmacy, the General Hospital of Shenyang Military Region (Shenyang 110015) Qin Dongyan, Song Hongtao, Guo Tao, Zhang Yuexin and Zhang Ruhua

Abstract The stability of borneol β -cyclodextrin inclusion complex toward light, heat and humidity was studied by determining the changes of borneol contents by GC, after subjected to various drastic changes of conditions. Results showed that there were no obvious changes under the influences of light, heat and humidity in comparison with that of a simple mixture containing borneol, which showed an obvious weightloss. It was concluded that borneol in β -cyclodextrin inclusion complex is more stable than borneol alone.

Key words borneol β -cyclodextrin inclusion complex stability study

冰片作为芳香开窍性中药,在很多种中成药处方中配伍使用。但由于其极易升华,制备成的成药中的冰片在贮存期内极不稳定^[1],影响了药物的疗效。 β -环糊精(β -CD)具有增加药物稳定性、防止挥发、降低药物刺激性、增大药物溶解度等作用,故将冰片与 β -CD制成包合物,并对其稳定性进行了考察。

1 仪器与试药

GC-8A型气相色谱仪(日本岛津);C-R3A型色谱数据处理仪(日本岛津);YKHH型液体快速混合器(江西医疗器械厂);AS 5150A型超声波清洗机(天津奥特塞恩斯仪器有限公司);LX II型离心沉淀机(上海医疗器械三厂);JB52-D型增力电动搅拌机(上海标本模型厂)。

冰片(沈阳市药材公司); β -CD(广东省郁南县环糊精厂,纯度>98%);冰片对照品、正十八烷内标物(中国药品生物制品检定所);试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 包合物的制备:将 β -CD加入20℃的适量蒸馏水中搅拌至溶解,制成 β -CD饱和溶液,固定转速为800 r/min,缓慢滴加用乙醇溶解的冰片(β -CD与冰片的投料重量比为7.4:1),20℃下搅拌1 h,然

后置冰箱内冷藏24 h,抽滤,以少量蒸馏水洗涤,以洗去部分未包合 β -CD,低温真空干燥24 h,研碎,过80目筛,用乙酸乙酯洗涤3次后晾干,即得白色疏松状包合物粉末。根据下式求得包合物收率为88.12%。

$$\text{包合物收率}(\%) = \frac{\text{包合物收量}}{\beta\text{-CD投入量} + \text{冰片投入量}} \times 100\%$$

2.2 包合物中冰片的含量测定方法

2.2.1 色谱条件:固定液:10% PEG-20 M;担体:chromosorb W(AW) 80~100目;柱:螺旋形玻璃柱2.6 mm $\times$ 3 m;柱温:145℃;气化室温度:210℃;检测器:FID;检测温度:210℃;氮气压力:0.1 MPa;氢气压力:0.07 MPa;空气压力:0.05 MPa。

2.2.2 对照品溶液的制备:精密称取冰片对照品206 mg,加无水乙醇溶解后,转移至100 mL容量瓶中,用无水乙醇稀释至刻度,混匀,作为对照品溶液。

2.2.3 内标溶液的制备:精密称取正十八烷内标物200 mg,加无水乙醇溶解后,转移至100 mL容量瓶中,用无水乙醇稀释至刻度,混匀,作为内标溶液。

2.2.4 线性关系考察及校正因子的测定:精密吸取对照品溶液1.0,0.5,0.2,0.1,0.05 mL于5 mL容

* Address Qin Dongyan, Department of Pharmacy, Shenyang Army General Hospital, Shenyang

量瓶中,各加入内标溶液 0.2 mL,用无水乙醇稀释至刻度,混匀,进样 1μL,在拟定色谱条件下进行测定,以被测组分与内标的峰面积比为纵坐标,以被测组分与内标的质量比为横坐标,绘制标准曲线,结果冰片在 20.6~412μg/mL 范围内线性关系良好,回归方程为: $Y=0.9633X-0.0216$, $r=0.9999$ 冰片(以异龙脑与龙脑的峰面积和计算)的相对校正因子为 1.0702, $RSD=1.1\%$ ($n=5$).

2.2.5 加样回收率:精密称取冰片约 20 mg,置 100 mL 容量瓶中,加入适量 β-CD(按 β-CD 与冰片的重量比为 7.4:1),加入无水乙醇振摇并稀释至刻度,振荡混匀,密封,超声 15 min 后放置过夜,次日离心 10 min (2 500 r/min),取上清液备用.精密吸取上清液 3 mL 置 5 mL 容量瓶内,加入内标溶液 0.2 mL,加无水乙醇至刻度,混匀,进样 1μL 测定,计算回收率,结果冰片的平均回收率为 98.6%, $RSD=1.2\%$ ($n=6$).

2.2.6 包合物中冰片的含量测定:精密称取包合物约 20 mg,置入 15 mL 具塞离心管中,加入无水乙醇 10 mL,混匀,密封,超声振荡 15 min 后放置过夜,次日离心 10 min (2 500 r/min),精密吸取上清液 3 mL 置 5 mL 容量瓶内,加内标溶液 0.2 mL,加无水乙醇至刻度,混匀,进样 1μL 测定,求得包合物中冰片的平均含量为 12.22%,求得冰片的平均包含率为 93.08% ($n=3$).

2.3 包合物的稳定性考察

2.3.1 抗光解性实验:分别称取冰片 β-CD 包合物和按制备投料比所制得的混合物各若干份,照射 10 d(强度 3 000 lx),于第 0,1,3,5,10 d 时取样,测定冰片含量,结果见表 1 表明,包合物抗光解性优于混合物.

表 1 冰片 β-CD 包合物和混合物的抗光解性实验结果

光照时间 (d)	冰片含量 (%)	
	包合物	混合物
0	12.22	12.04
1	12.20	10.28
3	12.21	8.83
5	12.19	7.68
10	12.16	4.38

2.3.2 热稳定性实验:分别称取包合物和混合物各若干份,密封于玻璃瓶中,分别于 40℃,60℃,80℃ 恒温干燥箱内放置 10 d,于第 0,1,3,5,10 d 时取样,测定冰片含量,结果见表 2 结果表明,包合物的热稳定性明显优于混合物.

2.3.3 湿稳定性实验:分别称取包合物和混合物各

若干份,置入两个密闭器皿中,相对湿度分别为 75% (NaCl)和 92.5% (KNO₃),室温放置 10 d,于第 0,1,3,5,10 d 时取样测定冰片含量,结果见表 3 结果表明,在高湿条件下,包合物较混合物稳定.

表 2 冰片 β-CD 包合物和混合物的热稳定性实验结果

温 度 (℃)	受热时间 (d)	冰片含量 (%)	
		包合物	混合物
40	0	12.22	12.04
	1	12.20	7.44
	3	12.18	4.76
	5	12.19	2.96
	10	12.17	1.55
60	0	12.22	12.04
	1	12.18	3.78
	3	12.10	1.89
	5	12.01	0.48
	10	11.86	0.02
80	0	12.22	12.04
	1	12.11	2.44
	3	17.78	0.66
	5	11.35	0.05
	10	11.00	0.00

表 3 冰片 β-CD 包合物和混合物的湿稳定性实验结果

湿 度 (%)	取样时间 (d)	冰片含量 (%)	
		包合物	混合物
75	0	12.22	12.04
	1	12.21	11.97
	3	12.19	10.78
	5	12.17	9.11
	10	12.13	8.87
92.5	0	12.22	12.04
	1	12.20	11.58
	3	12.16	10.78
	5	12.17	9.42
	10	12.11	8.64

2.3.4 挥发性实验:分别称取包合物和混合物各若干份,于 80℃ 恒温干燥箱内放置 10 d,于第 0,1,3,5,10 d 时取样称重,求得失重百分率,结果见表 4 结果表明:冰片制成包合物后,其挥发性降低.

表 4 冰片 β-CD 包合物和混合物的挥发性实验结果 (%)

受热时间 (d)	失重 (%)	
	包合物	混合物
0	0	0
1	7.08	15.61
3	7.41	18.71
5	7.80	18.95
10	8.15	19.03

2.3.5 恒温加速实验:分别称取包合物和混合物适量,置玻璃瓶中,在 40℃ 恒温箱内,相对湿度 75% 条件下放置 3 个月,于第 0,1,2,3 个月各取样测定

一次,结果见表 5 结果表明,包合物比混合物稳定,由此推测包合物室温有效期 2 年。

表 5 冰片 β -CD 包合物和混合物的恒温加速实验结果

时 间 (月)	包 合 物		混 合 物	
	冰片 (%)	相对 (%)	冰片 (%)	相对 (%)
0	12.22	100	12.04	100
1	12.09	98.94	0.59	4.90
2	11.84	96.89	0.07	0.01
3	11.41	93.37	0.00	0.00

3 讨论

关于冰片 β -CD 包合物中冰片的含量测定方法,曾有报道采用将包合物用水溶解后加乙酸乙酯萃取的方法^[2],该法操作繁杂,回收率较低(90.1%),又有文献报道乙醇对包合物具有很强的破坏作用^[3],故本实验采用无水乙醇直接提取包合物中的冰片,结果表明:平均回收率达 98.6%

($RSD=1.2\%$)。采用 GC 法测定包合物中冰片的含量,方法简便灵敏,准确可行。

采用饱和水溶液电动搅拌法制备冰片 β -CD 包合物,包合物收得率为 88.12%,冰片包合率为 93.08%,经 X 射线衍射法、红外光谱法及差热分析法鉴定,冰片与 β -CD 已形成一种新的物相,包合物确已形成。

稳定性实验表明,冰片被 β -CD 包合后增加了对光、热、湿的稳定性,降低了其挥发性,包合物的抗光解性、热稳定性和湿稳定性明显高于混合物,可见 β -CD 可有效地防止冰片的挥发,提高其稳定性。

参 考 文 献

1 马琳,周庆华. 中医药学报, 1994, (3): 38
2 徐小平,宋玉如. 华西药杂志, 1989, 4(1): 55
3 Josef P, Teruhiko H. J Pharm 1992, 80: 243

(1999-08-23 收稿)

“大承气汤”颗粒质量标准的研究

天津市中西医结合急腹症研究所 (300100) 魏峻峰* 刘俊红 伍孝先 王洪志

摘 要 对“大承气汤”颗粒进行了定性定量研究。通过薄层色谱法鉴别大黄、厚朴、枳实;反相高效液相色谱法测定方中君药大黄游离型蒽醌和总蒽醌的含量,采用 ODS(3) $5\mu\text{m}$ 色谱柱, $4.6\text{mm}\times 250\text{mm}$,流动相: 甲醇-1% 高氯酸水溶液 (85: 15),流速为 $1.0\text{mL}/\text{min}$,检测波长: 254nm ;测定回收率: 游离型蒽醌以大黄素、大黄酚为指标,回收率为 101.97%, $RSD=3.44\%$,总蒽醌以大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚为指标,回收率为 98.99%, $RSD=1.53\%$ 。测定结果: 3 批样品的平均含量,游离型蒽醌为 $0.0303\text{mg}/\text{g}$,总蒽醌为 $13.614\text{mg}/\text{g}$

关键词 大承气汤颗粒 游离型蒽醌 大黄素 大黄酚

Studies on the Quality Standard of Dachengqitang Granule

Tianjin Institute of Acute Abdominal Diseases (Tianjin 300100) Wei Junfeng, Liu Junhong, Wu Xiaoxian and Wang Hongzhi

Abstract The identity and contents of *Radix et Rhizoma Rhei*, *Cortex Magnoliae Officinalis* and *Fructus Aurantii Immaturus* in Dachengqitang Granule were determined by TLC. The “monarch” ingredients including free anthraquinones and total anthraquinones were determined by RP-HPLC. The average recovery rate of free anthraquinones (emodin and chrysophanol) was 101.97%, $RSD=3.44\%$; and that of total anthraquinones (rhein, physcion, emodin, etc.) was 98.99%, $RSD=1.53\%$.

Key words Dachengqitang Granule free anthraquinones emodin chrysophanol

“大承气汤”由大黄、厚朴、枳实、芒硝组成。我所在中西医结合治疗腹部疾病临床 20 多年,用于感染、血运障碍、预防和治疗内毒素血症等疾病。为控制制剂质量,对方中君药大黄所含蒽醌类成分进行定性鉴别和含量测定的研究,对厚朴、枳实进行了定

性鉴别的研究,结果满意。

1 仪器与试药

仪器: 岛津高效液相色谱仪, LC-10ATvp 输液泵, SPD-10Avp 紫外-可见检测器, Rheodyne 7725i 进样器,数据处理采用 SSI 分析之星色谱工作站。

* Address: Wen Junfeng, Tianjin Institute of Acute Abdominal Diseases, Tianjin