

婴幼儿支气管炎中药洗液质量稳定性研究

黄玲¹, 王艳宁^{1*}, 吴曙粤¹, 闫莲姣²

1. 广西南宁市第一人民医院, 广西 南宁 530022

2. 南宁市迪智药业有限责任公司, 广西 南宁 530001

摘要: **目的** 通过加速实验和长期实验, 以婴幼儿支气管炎中药洗液中的主要药材麻黄及白芍的有效成分量作为主要考察指标, 考察洗液的稳定性。**方法** 根据婴幼儿支气管炎中药洗液药品质量标准指标, 通过薄层色谱法鉴别样品中的麻黄、茯苓、白芍、枳壳、淫羊藿, HPLC 法测定样品中麻黄(盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱总量)和白芍(芍药苷量)的有效成分量, 平皿法检测样品中微生物的限度, 并评定中药洗液样品的稳定性。**结果** 洗液样品经加速和长期实验测定, 性状为深褐色液体; 均可检出麻黄、茯苓、白芍、枳壳、淫羊藿; 麻黄和白芍的有效成分量分别高于 0.18、0.72 mg/mL; 需氧菌总数、霉菌酵母菌总数均未超过 100 cfu/mL, 均未检测出大肠埃希菌、铜绿假单胞菌以及金黄色葡萄球菌, 符合质量标准规定。**结论** 3 批婴幼儿支气管炎中药洗液的加速稳定性和长期稳定性良好, 可为本品的包装、运输、贮存及有效期的制订提供必要依据。

关键词: 婴幼儿支气管炎; 中药洗液; 质量评价; 稳定性研究; 麻黄; 茯苓; 白芍; 枳壳; 淫羊藿

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)16-3370-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.019

Study on quality stability of Chinese materia medica lotion for infant bronchitis

HUANG Ling¹, WANG Yan-ning¹, WU Shu-yue¹, YAN Lian-jiao²

1. The First People's Hospital of Guangxi, Nanning 530022, China

2. Nanning Dizhi Pharmaceutical Co., Ltd., Nanning 530001, China

Abstract: **Objective** Through the accelerated experiment and long-term experiment, the main contents of ephedrine and white peony root in Chinese materia medica (CMM) lotion were taken as the main indexes, and the stability of the medicine lotion of infants with bronchitis was investigated. **Methods** According to the quality standard of CMM lotion for infant bronchitis, the existence of *Ephedrae Herba*, *Poria*, *Paeoniae Radix Alba*, *Aurantii Fructus* and *Epimedii Folium* in the sample was identified by thin layer chromatography. The contents of *Ephedrae Herba* (ephedra hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride) and *Paeoniae Radix Alba* (paeoniflorin) were determined by HPLC, and the stability of CMM lotion samples was evaluated by plate method. **Results** The contents of *Ephedrae Herba*, *Poria*, *Paeoniae Radix Alba*, *Aurantii Fructus*, and *Epimedii Folium* were measured. The contents of *Ephedrae Herba* and *Paeoniae Radix Alba* were higher than 0.18 mg and 0.72 mg; The total contents of aerobic bacteria and mycorrhizal yeasts were not more than 100 cfu/mL, and *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus* were not detected, in line with quality standards. **Conclusion** The three batches of CMM lotion prepared by the First People's Hospital of Guangxi have good stability and long-term stability, for the goods packaging, transportation, and storage conditions to provide the necessary information.

Key words: infant bronchitis; Chinese materia medica lotion; quality evaluation; stability study; *Ephedrae Herba*; *Poria*; *Paeoniae Radix Alba*; *Aurantii Fructus*; *Epimedii Folium*

婴幼儿支气管炎是婴幼儿毛细支气管炎所致, 是 2 岁以下婴幼儿特有的下呼吸道感染性疾病, 多发于 2~8 月的婴儿, 发病率高达 63%, 具有一

定的致死率^[1]。临床表现为低热、流鼻涕、咳嗽、呼吸困难、憋喘、端鸣、三凹征, 严重者可进一步发展为哮喘, 致呼吸衰竭、酸中毒、心力衰竭而危

收稿日期: 2017-07-10

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会中医药科技专项 (GZBZ16-16); 南宁市科学研究与技术开发计划项目 (20163337)

作者简介: 黄玲, 主管中药师, 研究方向为中药调剂与制剂。E-mail: 464146123@qq.com

*通信作者 王艳宁, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 523657993@qq.com

及生命。目前西医主要通过抗生素、抗病毒、激素类药物进行治疗,具有一定的效果,但是婴幼儿为特殊群体,未发育完全,机体承受力较弱,易产生耐药性、毒副作用、菌群失调甚至永久性的伤害。中医主要采用口服中药汤剂、雾化吸入法、静脉滴注以及中药洗液法等,治疗以平喘止咳为主,效果显著,无毒副作用^[2]。但是考虑到患者为婴幼儿,汤剂、静脉滴注以及雾化吸入顺应性较差,易对幼儿造成损伤和痛苦,所以中药洗液以顺应性好、药物吸收快、效果显著等优势愈来愈被广大患儿家长所接受。对于中成药制剂来说,其中有效成分的稳定性对于制剂质量至关重要^[3]。婴幼儿支气管炎中药洗液源于本院吴曙粤主任医师的经验方,并取得了发明专利(专利号为ZL201210351735.X),由石膏、麻黄、白芍、枳壳、桔梗、当归、桃仁等18味中药组成,具有止咳化痰平喘功效,临床上用于咳嗽、咳痰、气喘的支气管炎婴幼儿^[4-5]。为进一步开发为医院制剂,本实验在婴幼儿支气管炎中药洗液药品质量标准基础上探讨该洗液的稳定性,为其包装、运输、贮存及有效期的制订提供必要资料。

1 仪器与试剂

LRH-400-YG 药物稳定性试验箱(韶关市泰宏医疗器械有限公司),仪器使用前已经过广西计量测试研究所进行技术检定,检定结果合格,并确认设备能控制温度在 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $\pm 5\%$,并能对真实温度与湿度进行有效监测,各部分温度均匀;LC-10A 高效液相色谱仪、UV-10A 紫外检测器(日本岛津公司)。

对照品盐酸麻黄碱(批号 171241-201007,质量分数 99.8%)、盐酸伪麻黄碱(批号 171237-201208,质量分数 99.6%)、芍药苷(批号 110736-201136,质量分数 96.0%)、柚皮苷(批号 121296-0301,质量分数 93.2%)、淫羊藿苷(批号 121296-0301,质量分数 94.2%)及茯苓对照药材(批号 120947-200405),均购自中国食品药品检定研究院,甲醇、乙腈为色谱纯,水为超纯水。婴幼儿支气管炎中药洗液(自制,批号 160701、160702、160703,规格 250 mL/瓶,质量浓度为 420 mg/mL),3 批样品均由本院配制。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 洗液的制备 将麻黄、白芍、茯苓、枳壳、淫羊藿等中药饮片放入锅内加水过药面,浸泡 1 h;

加热煮沸 30 min 后,加入鱼腥草和细辛再煮 5 min;滤取煎煮液,药渣加水再煮 2 次,每次 1 h;合并 3 次煎煮液,浓缩至 2.5 L,静置 24 h,滤除沉淀物,将提取浓缩后的药液,加水至 5 L,煮沸,分装于 250 mL 瓶中,115 $^{\circ}\text{C}$ 灭菌 40 min。制得样品 1(批号 160701)、样品 2(批号 160702)、样品 3(批号 160703)。

2.1.2 阴性洗液的制备 将缺麻黄的配方洗液按“2.1.1”项方法,配制成缺麻黄阴性洗液。同理制成相应的缺白芍阴性洗液、缺茯苓阴性洗液、缺枳壳阴性洗液、缺淫羊藿阴性洗液。

2.1.3 薄层色谱鉴别中各对照溶液的制备

(1) 盐酸麻黄碱对照品溶液:取盐酸麻黄碱对照品适量,加甲醇制成质量浓度为 0.5 mg/mL 的对照品溶液。

(2) 茯苓对照药材溶液:取茯苓对照药材 1 g,加乙醚 40 mL,超声提取 20 min,滤过,滤渣加乙醚 40 mL 再超声提取 20 min,滤过,滤液低温挥干,残渣加甲醇 1 mL 使溶解,即得。

(3) 芍药苷对照品溶液:取芍药苷对照品适量,加乙醇制成质量浓度为 1 mg/mL 的对照品溶液。

(4) 柚皮苷对照品溶液:取柚皮苷对照品适量,加甲醇制成质量浓度为 1 mg/mL 的对照品溶液。

(5) 淫羊藿苷对照品溶液 取淫羊藿苷对照品适量,加甲醇制成质量浓度为 0.5 mg/mL 的对照品溶液。

2.1.4 薄层色谱鉴别中各供试品溶液的制备

(1) 鉴别麻黄的供试品溶液:取“2.1.1”项下洗液 20 mL,加硅藻土 8 g,拌匀,水浴蒸干,转移至蒸馏瓶中,加浓氨水 5 滴,再加三氯甲烷 40 mL,加热回流 1 h,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇 1 mL 充分溶解,作为供试品溶液;另取缺麻黄阴性洗液 20 mL,同法制得缺麻黄阴性供试品溶液。

(2) 鉴别茯苓的供试品溶液:取“2.1.1”项下洗液 20 mL,加硅藻土 8 g,拌匀,水浴蒸干后,加乙醚 40 mL,超声提取 20 min,滤过,滤渣加乙醚 40 mL 再超声提取 20 min,滤过,滤液低温挥干,残渣加甲醇 1 mL 使溶解,作为供试品溶液;另取缺茯苓阴性供洗液 20 mL,同法制得缺茯苓阴性供试品溶液。

(3) 鉴别白芍的供试品溶液:取“2.1.1”项下洗液 5 mL,加乙醇 20 mL,振摇 5 min,滤过,取滤液浓缩至 5 mL,作为供试品溶液;另取缺白芍阴

性洗液 5 mL, 同法制得缺白芍阴性供试品溶液。

(4) 鉴别枳壳的供试品溶液: 取“2.1.1”项下洗液 5 mL, 加乙醇 20 mL, 振摇 5 min, 滤过, 取滤液浓缩至 5 mL, 作为供试品溶液; 另取缺枳壳阴性洗液 5 mL, 同法制得缺枳壳阴性供试品溶液。

(5) 鉴别淫羊藿的供试品溶液: 取“2.1.1”项下洗液 10 mL, 加乙醇 40 mL, 超声提取 30 min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加乙醇 1 mL 使溶解, 作为供试品溶液。另取缺淫羊藿阴性洗液 10 mL, 同法制得缺淫羊藿阴性供试品溶液。

2.1.5 定量测定用对照品溶液的制备

(1) 麻黄总碱对照品溶液: 精密称取盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱对照品适量, 加甲醇制成各质量浓度均为 40 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

(2) 芍药苷对照品溶液: 精密称取芍药苷对照品适量, 加甲醇制成含芍药苷 60 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。

2.1.6 定量测定用供试品溶液的制备

(1) 测麻黄总碱供试品溶液: 取“2.1.1”项下洗液, 摇匀, 精密量取 5.0 mL, 置分液漏斗中, 加氯仿缓慢摇动萃取 3 次, 每次 20 mL, 弃去氯仿层, 剩余水层加浓氨水 3 滴(调节 pH 值约为 10), 摇匀, 加氯仿提取 3 次, 每次 20 mL, 合并氯仿液, 加水洗涤 2 次, 每次 30 mL, 弃去洗涤液, 氯仿液加入盐酸乙醇溶液(1 $\rightarrow$ 20, 盐酸 1 份加入到 19 份乙醇中制得) 10 滴, 摇匀, 置水浴上蒸干, 残渣加流动相溶液使溶解, 转移至 25 mL 量瓶中并定容至刻度, 摇匀, 用微孔滤膜(0.45 μm) 滤过, 取续滤液, 即得。

(2) 测芍药苷供试品溶液: 取“2.1.1”项下洗液, 摇匀, 精密量取 2.0 mL, 置 25 mL 量瓶中, 加稀乙醇适量, 超声处理 30 min, 放冷, 加稀乙醇至刻度, 摇匀, 用微孔滤膜(0.45 μm) 滤过, 取续滤液, 即得。

2.2 中药洗液质量评价

根据申报医院制剂建立的婴幼儿支气管炎中药洗液药品质量标准指标^[6]中的评定项目规定对中药洗液样行质量评价。

2.2.1 性状 中药洗液样品为褐色液体, 味略苦, 符合标准。

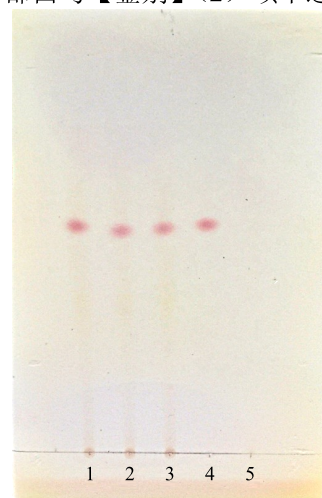
2.2.2 薄层色谱鉴别

(1) 麻黄薄层色谱鉴别: 吸取“2.1.3 (1)”项及“2.1.4 (1)”项下溶液各 5 μL , 按《中国药典》2015 年版一部麻黄【鉴别】(3) 项下方法进行操作。结果供试品薄层色谱中, 在与对照品色谱相应的位置上, 显相同的红色斑点, 阴性供试品无干扰。

结果见图 1。

(2) 茯苓薄层色谱鉴别: 吸取“2.1.3 (2)”项下溶液 5 μL , “2.1.4 (2)”项下溶液各 10 μL , 按《中国药典》2015 年版一部茯苓【鉴别】(3) 项下方法进行操作。结果, 在与对照药材薄层色谱相应的位置上, 显 2 个相同颜色的主斑点, 阴性供试品无干扰。结果见图 2。

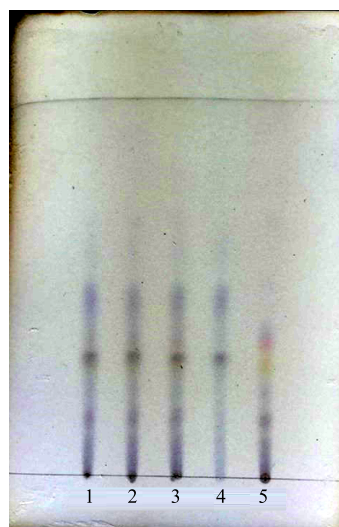
(3) 白芍薄层色谱鉴别: 吸取“2.1.3 (3)”项及“2.1.4 (3)”项下溶液各 10 μL , 按《中国药典》2015 年版一部白芍【鉴别】(2) 项下进行操作。结



1~3-供试品 4-盐酸麻黄碱对照品 5-缺麻黄阴性供试品
1-samples 4-ephedrine hydrochloride control 5-negative control without Ephedrae Herba

图 1 麻黄薄层色谱图

Fig. 1 TLC of Ephedrae Herba



1~3-供试品 4-茯苓对照药材 5-缺茯苓阴性供试品
1-samples 4-Poria control 5-negative control without Poria

图 2 茯苓薄层色谱图

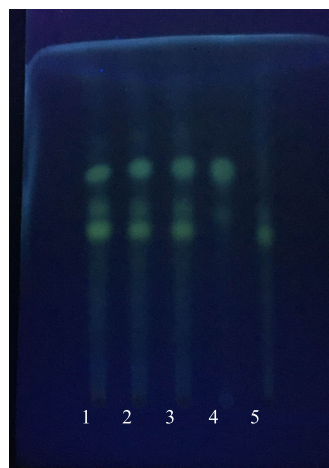
Fig. 2 TLC of Poria

果供试品薄层色谱中,在与对照品色谱相应位置上,显相同蓝紫色斑点,阴性供试品无干扰。结果见图3。

(4) 枳壳薄层色谱鉴别:吸取“2.1.3 (4)”项及“2.1.4 (4)”项下溶液各 10 μ L,按《中国药典》2015 年版一部枳壳【鉴别】(2)项下进行操作。结果供试品薄层色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点,阴性供试品无干扰。结果见图4。

(5) 淫羊藿薄层色谱鉴别:吸取“2.1.3 (5)”项及“2.1.4 (5)”项下溶液各 5 μ L,按《中国药典》

2015 年版一部淫羊藿【鉴别】(2)项下进行操作。结果供试品薄层色谱与对照品色谱在相同位置上有相同颜色的主斑点,阴性供试品无干扰。结果见图5。



1~3-样品 4-淫羊藿苷对照品 5-缺淫羊藿阴性供试品

1—3-samples 4-icraiin control 5-negative control without *Epimedium Folium*

图5 淫羊藿薄层色谱图

Fig. 5 TLC of *Epimedium Folium*

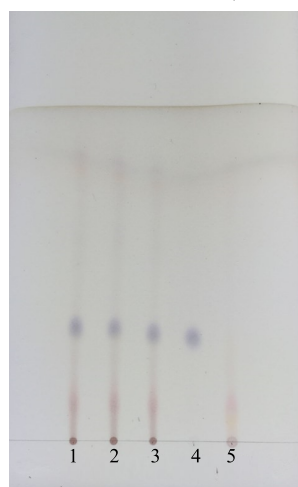
2.2.3 定量测定 按婴儿支气管炎中药洗液药品质量标准指标^[6]规定,每 1 mL 中药洗液中的麻黄(盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱总量)和白芍(芍药苷量)的有效分量需分别不得少于 0.18、0.72 mg 方达到标准。

(1) 麻黄定量测定:通过 HPLC 法测定其量,色谱柱 AElichrom Pclar-Phenyl (极性乙醚连接苯基键合硅胶柱,250 mm $\times$ 4.6 mm,5 μ m);流动相为乙腈-0.2%磷酸溶液(1:99);检测波长 210 nm,柱温 30 $^{\circ}$ C。分别精密吸取“2.1.5 (1)”项与“2.1.6 (1)”项下溶液各 10 μ L,注入液相色谱仪,进行测定。

(2) 白芍定量测定:通过 HPLC 法测定其量,采用色谱柱为 Inertsil ODS-3 柱(C₁₈,250 mm $\times$ 4.6 mm,5 μ m);乙腈-0.1%磷酸溶液(14:86)为流动相;检测波长 230 nm,柱温 30 $^{\circ}$ C,分别精密吸取“2.1.5 (2)”项与“2.1.6 (2)”项下溶液各 10 μ L,注入液相色谱仪,进行测定。

3 个批次样品经上述方法定量测定后,均符合标准。结果见表1。

2.2.4 微生物限度 通过平皿法测定中药洗液微生物限度。按照《中国药典》2015 年版四部通则 1105、1106、1107 检查法、采用稀释法(1:20)

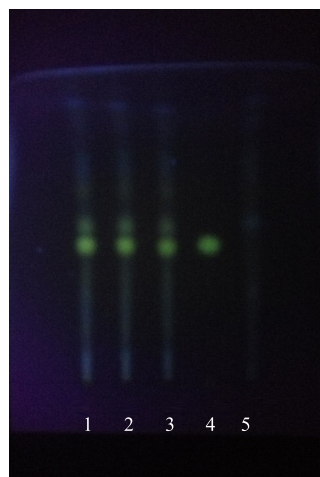


1~3-供试品 4-芍药苷对照品 5-缺白芍阴性供试品

1—3-samples 4-paeoniflorin control 5-negative control without *Paeoniae Radix Alba*

图3 白芍薄层色谱图

Fig. 3 TLC of *Paeoniae Radix Alba*



1~3-供试品 4-柚皮苷对照品 5-缺枳壳阴性供试品

1—3-samples 4-naringin control 5-negative control without *Aurantii Fructus*

图4 枳壳薄层色谱图

Fig. 4 TLC of *Aurantii Fructus*

表1 3批样品中麻黄碱与芍药苷定量测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 1 Results of content determination of efedrina and peoniflorin ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品批号	$\rho/(\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$		是否符合标准
	麻黄碱总量	芍药苷	
160701	0.227 3 $\pm$ 0.007 5	0.850 7 $\pm$ 0.008 5	符合标准
160702	0.210 2 $\pm$ 0.004 6	0.947 8 $\pm$ 0.007 6	符合标准
160703	0.231 0 $\pm$ 0.013 2	1.017 9 $\pm$ 0.010 3	符合标准

对中药洗液微生物限度依法进行检查,需氧菌总数不超过 100 cfu/mL、霉菌和酵母菌总数不超过 100 cfu/mL,并且不得检出大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌。结果表明 3 个批次样品均符合微生物限度要求。

2.3 稳定性放样

2.3.1 加速稳定性放样 根据《中国药典》2015 年版四部通则 9001“原料药物与制剂稳定性试验指导原则”中的放样原则^[7],将受试的婴儿支气管炎中药洗液样品 3 批,按市售包装,放置在 LRH-400-YG 药物稳定性试验箱中,控制温度在 (40 $\pm$ 2) °C,相对湿度 (75 $\pm$ 5) %,连续放置 6 个月。在试验期间的第 1、2、3、6 个月末分别取样 1 次,检测样品的性状、鉴别、麻黄总碱质量分数、芍药苷质量分数、微生物限度等项目。

由上述样品质量评价方法并参照样品质指标

得到结果见表 2。婴儿支气管炎中药洗液 3 批样品经在温度 (40 $\pm$ 2) °C、相对湿度 (75 $\pm$ 5) %条件下放置 6 个月后,其性状、鉴别、检查、定量测定、微生物限度等项目均没有超过标准规定范围,麻黄总碱和芍药苷的量分别为 0.216 5、0.221 6、0.224 8 和 0.890 2、0.939 5、0.993 9 mg/mL,均不低于标准规定的限度 (≥ 0.18 和 ≥ 0.72 mg/mL);所有检测指标均仍符合婴儿支气管炎中药洗液质量标准的规定。

2.3.2 长期稳定性放样 将受试的 3 批婴儿支气管炎中药洗液样品 (每批 100 瓶),按市售包装,在温度 (25 $\pm$ 2) °C,相对湿度 (60 $\pm$ 10) %的条件下,放置 24 个月。并分别在试验期间的第 0、3、6、9、12、18、24 个月各取样 1 次,检测样品的性状、鉴别、麻黄总碱总量、芍药苷总量、微生物限度等规定应测试项目,将结果与 0 月时的结果比较以确定有效期。观察满 24 个月后,继续进行考察。

表2 婴儿支气管炎中药洗液稳定性加速实验结果

Table 2 Results of accelerated stability tests

时间	批号	性状	鉴别	$\rho/(\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$		微生物限度
				麻黄碱总量	芍药苷	
0 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.227 3	0.850 7	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.210 2	0.947 8	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.231 0	1.017 9	符合规定
1 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.222 9	0.862 5	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.214 6	0.966 0	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.231 3	1.004 7	符合规定
2 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.224 8	0.897 8	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.213 4	0.987 6	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.235 8	1.011 5	符合规定
3 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.218 5	0.874 1	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.217 1	0.910 6	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.238 5	0.985 1	符合规定
6 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.216 5	0.890 2	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.221 6	0.939 5	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.224 8	0.993 9	符合规定

由上述样品质量评价方法并参照样品质量指标的结果见表 3。婴儿支气管炎中药洗液 3 批样品在温度 (25±2) °C、相对湿度 (60±10) % 条件下,

放置 24 个月, 其性状、鉴别、检查、定量测定、微生物限度等项目指标均符合质量标准规定, 与 0 个月相比较, 各项指标基本一致。

表 3 婴儿支气管炎中药洗液稳定性长期试验结果

Table 3 Results of stability long-term tests

时间	批号	性状	鉴别	$\rho/(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$		微生物限度
				麻黄碱总量	芍药苷	
0 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.227 3	0.850 7	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.210 2	0.947 8	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.231 0	1.017 9	符合规定
3 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.217 8	0.846 9	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.205 7	0.947 9	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.217 8	0.988 0	符合规定
6 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.223 8	0.848 0	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.219 1	0.861 7	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.220 4	1.021 6	符合规定
9 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.216 2	0.824 4	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.213 6	0.930 6	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.222 5	1.090 0	符合规定
12 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.219 3	0.834 7	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.220 5	0.919 7	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.232 0	1.012 3	符合规定
18 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.226 5	0.836 5	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.213 1	0.952 4	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.229 0	1.007 7	符合规定
24 月	160701	深褐色液体	符合规定	0.209 3	0.830 1	符合规定
	160702	深褐色液体	符合规定	0.219 0	0.935 8	符合规定
	160703	深褐色液体	符合规定	0.225 2	0.999 9	符合规定

3 讨论

中医认为婴幼儿支气管炎属于咳嗽肺炎范畴, 病因为风寒闭肺、肺气闭郁、气道阻塞, 治疗以平喘止咳为主。洗液中麻黄和白芍为君药, 具有外解风寒、内散水饮、温肺化痰、宣肺平喘的功效^[8]。现代药理学表明麻黄具有解除支气管痉挛、抗过敏、平喘、减少支气管分泌物的作用。与其他制剂类型相比, 中药洗液避免了首关效应, 增加顺应性, 减少药物峰值变化, 维持长时间有效血药浓度, 减少个体差异和毒副作用, 吸收快, 使用方便, 优势明显, 在治疗婴幼儿支气管炎方面具有很大的潜力。

药物必须制成一定的剂型才能投入临床使用, 而制剂的稳定性又是决定研发的制剂能否进入市场的关键因素之一, 所以制剂稳定性的研究尤为重要。

制剂稳定性是从制剂制备到使用期间质量发生变化的速度和程度, 做好制剂稳定性的研究可以保证药品质量, 做到安全、有效、稳定, 减少损失, 创造经济效益^[9]。对于中药液体制剂而言, 其存在澄清度低、颜色易发生变化、易发生分层絮凝沉淀现象, 甚至发生变质等稳定性问题, 解决中药洗液稳定性问题是控制其质量的关键所在^[10-11]。

由表 2 和 3 结果可知, 3 个批次的中药洗液 0 日时为深褐色液体, 经过加速长期稳定性实验后, 液体依旧保持澄清, 无絮凝沉淀物产生, 颜色没有发生变化, 表明液体制剂原辅料之间相容性良好, 悬浮剂抗凝剂效果良好, 不相互产生聚集沉淀, 稳定性良好。通过薄层色谱法, 3 个批次的样品均可检测出麻黄、茯苓、白芍、枳壳、淫羊藿, 表明在

稳定性放样条件下, 药物没有发生反应和降解, 稳定性良好。有效成分量的多少直接决定制剂的疗效, 所以在洗液样品放置过程中有效成分(麻黄和白芍)的量不能降低, 需保持在标准规定的范围内, 3批样品经 HPLC 法定量测定, 其中麻黄碱总量均在 0.2 mg/mL 以上, 明显高于标准中的 0.18 mg/mL, 皂苷总量均在 0.9 mg/mL 左右, 明显高于标准中的 0.72 mg/mL, 说明中药洗液中君药的量一直保持在有效浓度内, 洗液稳定性良好。微生物生长需要一定的水分、无机盐以及碳水化合物等, 而中药洗液作为中成药的一种, 里面含有大量微生物生存需要的营养物质, 再加以合适的环境温度和 pH 值, 会存在很多微生物, 其中大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的存在会引起严重的感染性疾病, 甚至危及婴幼儿生命, 所以液体制剂中微生物限度的控制至关重要。该洗液中微生物限度检查符合标准规定, 表明婴幼儿支气管炎中药洗液稳定性良好。

综上所述, 婴幼儿支气管炎中药洗液加速和长期稳定性样品的性状、鉴别、定量测定及微生物限度均符合质量标准中的规定, 表明婴幼儿支气管炎中药洗液稳定性良好, 可为本品后期的包装、运输、贮存及有效期的制订提供依据。

参考文献

- [1] 孙平平, 曲书强. 毛细支气管炎的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2014(7): 1312-1314.
- [2] 陈皆兵, 罗汉清. 毛细支气管炎中西医治疗研究进展 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(24): 28-29.
- [3] 陈彪, 黄宇虹, 钟慧, 等. 婴幼儿支气管炎的中药熏洗研究进展 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2197-2201.
- [4] 陈彪, 高桂娥, 王艳宁, 等. 中药外洗治疗婴幼儿支气管炎 43 例的疗效观察 [J]. 广西医学, 2009, 31(9): 1263.
- [5] 陈彪, 钟慧, 高桂娥. 中药外洗与头孢拉定治疗婴幼儿支气管炎的经济学分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(15): 1411-1413.
- [6] 王艳宁, 赵翠红, 吴曙粤. 婴幼儿支气管炎中药外洗液质量标准的建立 [J]. 中国药师, 2017, 20(2): 368-371.
- [7] 霍秀敏, 魏农农, 何伍, 等. 解读《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014(10): 974-978.
- [8] 王清华. 温肺化痰合剂治疗风寒闭肺型毛细支气管炎的临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [9] 张志华, 冯燕, 毕秀丽. 持续稳定性考察工作对制剂质量管理的重要性 [J]. 药学研究, 2012, 31(7): 429-431.
- [10] 李平. 提高中药制剂稳定性方法的研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(4): 383-384.
- [11] 陈宏杰. 影响药物制剂稳定性的因素及解决办法研究 [J]. 中国医药指南, 2013(19): 749-750.
- [12] 张南生, 胡卢丰, 郭虹, 等. 伪三元相图研究人参皂苷 Rg₃ 自微乳释药系统的处方组成 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 955-957.
- [13] 赵惠茹, 张鹏, 刘少静, 等. 伪三元相图研究芦丁自微乳化释药系统的制备工艺 [J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1257-1259.
- [14] 叶蕾, 胡容峰, 王晓华, 等. 星点设计-效应面法优化葛根素自微乳工艺 [J]. 中成药, 2014, 36(3): 514-519.
- [15] Hironobu K, Akihiro N, Mikuo A. The effect of mixing of surfactants on solubilization in a microemulsion systems [J]. *ColloidInterface Sci*, 1995, 170(1): 78-84.
- [16] 徐小燕, 邱碧菡, 潘林梅. 微乳透皮给药载体的制备及透皮影响因素研究进展 [J]. 中国药房, 2011, 22(37): 3528-3530.
- [17] (上接第 3365 页)
及机制 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(12): 1407-1410.
- [18] 辛卫云, 苗明三. 泽兰的化学、药理及临床应用 [J]. 中医学报, 2015, 30(3): 418-420.
- [19] Nazzari S, Khan M A. Controlled release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage Form: stability assessment and optimization of some processing parameters [J]. *Int J Pharm*, 2006, 315(1/2): 110-121.
- [20] Abdalla A, Mäder K. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66(2): 220-226.
- [21] 宋笑丹, 唐景玲, 吴琳华. 自乳化释药系统的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(22): 1954-1956.