

复方茵陈注射液处方中增溶剂的选择

李正明*,袁海龙,张诗龙,周燕萍,易毛,张瑞新,吴素体(解放军第302医院,北京 100039)

中图分类号 R284.2;R283.61 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)07-0611-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.07.13

摘要 目的:选择增溶效果好而不良反应少的药用辅料。方法:分别采用泊洛沙姆188、吐温80作为增溶剂制备复方茵陈注射液,检查药物微粒数量、栀子苷含量、药液pH值、溶血与凝聚等指标变化。结果:2种复方茵陈注射液的栀子苷含量、pH值、微粒数、溶血与凝聚指标均合格。结论:泊洛沙姆188与吐温80具有同等增溶效果,可选择泊洛沙姆作为新一代增溶辅料。

关键词 泊洛沙姆188;吐温80;复方茵陈注射液

Solubilizer Selection of Compound Yinchen Injection Prescription

LI Zheng-ming, YUAN Hai-long, ZHANG Shi-long, ZHOU Yan-ping, YI Mao, ZHANG Rui-xin, WU Su-ti (No. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To select pharmaceutical adjuvant with sound solubilizing effect and little ADR. METHODS: Compound yinchen injection was prepared with poloxamer-188 and tween-80 as solubilizer. The number of drug microparticle, the content of jasminoidin, pH value of drug solution, hemolysis and coacervation were determined. RESULTS: The content of jasminoidin, pH value, the number of drug microparticle, hemolysis and coacervation of 2 kinds of Compound yinchen injection were all qualified. CONCLUSION: Poloxamer-188 has the same solubilizing effects as tween-80. Poloxamer-188 is an appropriate choice in the new generation of solubilizing adjuvant.

KEY WORDS Poloxamer-188; Tween-80; Compound yinchen injection

我院医院制剂复方茵陈注射液[批准文号:总制字(2011)G80104号],是以茵陈、栀子、黄芩等为原料,经提取、配制而成的供患者静脉滴注使用的制剂^[1-2]。主要用于治疗各型肝炎、胆道感染、胆石症属湿热内蕴之阳黄者。一直以来,均以吐温80作为增溶剂,其增溶效果确凿,未发生过安全事件。近年来,随着各类中药制剂,特别是中药注射剂使用增多,相关不良反应报道有所增加,与增溶剂吐温80相关的不良反应时有发生^[3-4]。故笔者将吐温80与泊洛沙姆188的增溶效果进行比较,为今后中药制剂辅料的选择、使用、更新提供依据。

1 材料

1.1 仪器

HP-1100高效液相色谱(HPLC)仪(美国惠普公司);pH酸度计(德国Beckman公司);yB-2澄明度检测仪、Cwj-3型智能微粒检测仪(天津大学精密仪器厂);UV-2550紫外分光光度计(日本岛津公司);SSW-600-2S电热恒温水槽(上海金宏公司)。

1.2 药品与试剂

复方茵陈注射液(解放军第302医院制剂室自制,批号:20110419、20110531、20110601);栀子苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:071229);泊洛沙姆188(注射级,德国BASF公司,批号:20091020);吐温80(上海申宇医药化工有限公司,批号:100410M);甲醇为色谱纯,水为超纯水。

1.3 动物

大耳白兔(普通级,北京兴旺动物养殖场提供,动物生产许可证号:SCXK2006-0006)。

2 方法与结果

2.1 栀子苷含量测定^[5]

*副主任药师。研究方向:制剂剂型及质量控制。电话:010-66933229。E-mail:1137778481@qq.com

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Microsor-MV C₁₈(250 mm×4 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(25:75, V/V);流速:1.2 ml/min;检测波长:242 nm;柱温:室温。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取栀子苷对照品5 mg,置5 ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备液;精密量取此贮备液1 ml,置10 ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得每1 ml含栀子苷100 μg的对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 量取3批复方茵陈注射液(批号:20110419、20110531、20110601)各1 000 ml,每个批号取2份,每个批号分别加入泊洛沙姆188或吐温80适量,使泊洛沙姆188或吐温80的质量分数均为0.1%,搅拌均匀,过滤,按临床使用量分装、灭菌,得到每瓶50 ml的供试品溶液。

2.1.4 含量测定结果 分别精密量取对照品溶液和各供试品溶液适量,分别在0、1、2、4、6、8 h按上述色谱条件进样测定,计算栀子苷质量浓度,并以0 h对照品溶液的质量浓度为100%,计算其他时间的相对质量分数,结果见表1。

表1 栀子苷相对质量分数测定结果(%)

Tab 1 Results of relative mass fraction determination of jasminoidin (%)

批号	增溶剂	t, h					
		0	1	2	4	6	8
20110419	泊洛沙姆188	99.65	99.60	99.61	99.55	99.62	99.55
	吐温80	99.53	99.60	99.58	99.59	99.66	99.64
20110531	泊洛沙姆188	99.55	99.63	99.63	99.68	99.66	99.67
	吐温80	99.68	99.81	99.72	99.65	99.64	99.66
20110601	泊洛沙姆188	99.66	99.56	99.64	99.67	99.55	99.64
	吐温80	99.86	99.55	99.65	99.55	99.61	99.66

2.2 pH值测定

取“2.1.3”项下供试品溶液(批号:20110419、20110531、20110601)适量,分别在0、1、2、4、6、8 h用pH酸度计测量pH值,结果见表2。

表2 pH值测定结果
Tab 2 Results of pH value

增溶剂	t, h					
	0	1	2	4	6	8
泊洛沙姆188	8.23	8.09	8.07	8.07	8.05	8.05
吐温80	8.25	8.05	8.08	8.03	8.00	8.00

2.3 不溶性微粒的测定

取“2.1.3”项下供试品溶液(批号:20110419、20110531、20110601)适量,分别于0、1、2、4、6、8 h在净化条件下按《中国药典》方法^[5]进行不溶性微粒检测。记录微粒数的平均值的10倍数,为每瓶溶液微粒数,结果见表3。

表3 微粒数检测结果(个)

Tab 3 Results of the number of drug microparticle (number)

增溶剂	微粒粒径, μm	t, h					
		0	1	2	4	6	8
泊洛沙姆188	≥ 10	2 100	2 085	2 085	2 085	2 085	2 085
	≥ 25	200	200	200	200	200	200
吐温80	≥ 10	2 500	2 500	2 500	2 500	2 500	2 500
	≥ 25	195	193	193	195	193	193

2.4 溶血试验

2.4.1 2%红细胞混悬液与0.5%红细胞的溶血液制备^[4] 从健康大耳白兔耳动脉采血10 ml,放入含玻璃珠的锥形瓶中振荡10 min,除去纤维蛋白原,使成脱纤血。加入0.9%氯化钠溶液约10倍量,摇匀,1 500 r/min离心15 min,除去上清液,沉淀的红细胞再用0.9%氯化钠溶液按上述方法洗涤2~3次,至上清液不显红色为止。将所得红细胞用0.9%氯化钠溶液、蒸馏水分别配成2%的混悬液、0.5%的溶血液,备用。

2.4.2 供试品溶液的制备 ①供试品溶液1:复方茵陈注射液原液,即本底液(批号:20110419、20110531、20110601)。②供试品溶液2:取“2.1.2”项下以吐温80或泊洛沙姆188为增溶剂的供试品溶液(批号:20110419、20110531、20110601)1 ml,加入10 ml 10%葡萄糖注射液中混匀,备用。

2.4.3 比色测定 采用紫外分光光度法,以生理盐水为空白,分别将温育后的供试品溶液1、2以3 000 r/min速度离心10 min,取上清液在545 nm波长处测定吸光度,结果分别见表4、表5[表中,A0为阴性管的吸光度;A1为样品管的吸光度;A2为样品本底管的吸光度;A3为样品加5%溶血阳性参比管的吸光度;A4为5%溶血阳性管吸光度;A(吐温)为以吐温80为增溶剂;A(泊)为以泊洛沙姆188为增溶剂]。

由表4、表5可知,样品管与相对应样品本底管的吸光度差值均小于阴性管吸光度的1.1倍,表明3批复方茵陈注射液溶血检查结果均符合规定。特别是采用10%葡萄糖注射液(10 g/100 ml)稀释11倍后,样品管与相对应样品本底管的吸光度差值均小于阴性管,这可能与加入的葡萄糖可影响红细胞渗透压,进而影响红细胞脆性有关,这可进一步降低溶血的发生。

3 讨论

本试验考察了复方茵陈注射液以泊洛沙姆188或吐温80为增溶剂的增溶效果、稳定性、安全性。结果表明,分别加入两种增溶剂后,8 h内的物理变化(颜色变化、有无沉淀产生)及

表4 复方茵陈注射液原液溶血检查结果

Tab 4 Hemolysis test of Compound yinchen injection

批号	样品加入量, ml	A1	A2	A3	A1-A2	
110419	0.1	0.078	0.021	0.140	0.057	
	0.2	0.094	0.044	0.158	0.050	
	0.3	0.116	0.062	0.179	0.054	
	0.4	0.146	0.078	0.198	0.068	
	0.5	0.174	0.105	0.215	0.069	
	0	0.064(A0)	0	0.116(A4)	0.064	
	110531	0.1	0.072	0.027	0.140	0.045
		0.2	0.099	0.051	0.158	0.048
		0.3	0.118	0.079	0.179	0.039
		0.4	0.152	0.107	0.198	0.045
0.5		0.189	0.133	0.215	0.056	
0		0.064(A0)	0	0.116(A4)	0.064	
110601		0.1	0.079	0.017	0.140	0.062
		0.2	0.101	0.049	0.158	0.052
		0.3	0.129	0.076	0.179	0.053
		0.4	0.155	0.103	0.198	0.052
	0.5	0.191	0.129	0.215	0.062	
	0	0.064(A0)	0	0.116(A4)	0.064	

表5 复方茵陈注射液稀释后溶血检查结果

Tab 5 Hemolysis test of Compound yinchen injection after diluted

样品加入量, ml	A1(吐温)	A1(泊)	A2(吐温)	A2(泊)	A1(吐温)-A2(吐温)	A1(泊)-A2(泊)
0.1	0.019	0.011	0.005	0.008	0.014	0.003
0.2	0.018	0.012	0.008	0.007	0.010	0.005
0.3	0.019	0.011	0.011	0.007	0.008	0.004
0.4	0.020	0.014	0.012	0.010	0.008	0.004
0.5	0.033	0.021	0.017	0.016	0.016	0.005
0	0.020(A0)	0.020(A0)	0	0	0.020	0.020
0.1	0.016	0.010	0.003	0.007	0.013	0.003
0.2	0.019	0.012	0.007	0.008	0.012	0.004
0.3	0.020	0.011	0.010	0.008	0.010	0.003
0.4	0.025	0.013	0.013	0.010	0.012	0.003
0.5	0.027	0.015	0.017	0.012	0.010	0.003
0	0.020(A0)	0.020(A0)	0	0	0.020	0.020
0.1	0.016	0.011	0.006	0.008	0.010	0.003
0.2	0.018	0.013	0.008	0.009	0.010	0.004
0.3	0.021	0.013	0.010	0.010	0.011	0.003
0.4	0.034	0.014	0.015	0.010	0.019	0.004
0.5	0.030	0.018	0.017	0.012	0.013	0.006
0	0.020(A0)	0.020(A0)	0	0	0.020	0.020

pH值、微粒数、栀子苷质量浓度等的变化均符合规定要求,说明该制剂是稳定的。

有研究表明^[9],中药注射液选择泊洛沙姆188为辅料的安全性较吐温80更好。本文讨论了泊洛沙姆188在复方茵陈注射液中的增溶情况,结果以泊洛沙姆188为增溶剂是可行的,但国内尚无供静脉注射用泊洛沙姆原料,其相关质量考察还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 吴卓,郭伟英.HPLC法测定导赤丸中黄芩苷和大黄素的含量[J].中国药房,2011,22(4):373.
- [2] 黄其春,涂文升.RP-HPLC法测定甘露扶正口服液中黄芩苷的含量[J].中国药房,2011,22(3):253.
- [3] Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharma-

山楂叶总黄酮分散片的处方研究

代文婷^{1*}, 张毅^{2#}, 柏俊², 刘建军¹, 金灵泰¹, 张典瑞³ (1. 合肥市第二人民医院药学部, 合肥 230011; 2. 安徽省药物研究所, 合肥 230011; 3. 山东大学药学院, 济南 250031)

中图分类号 R284.2; R283.64 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)07-0613-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.07.14

摘要 目的: 优选山楂叶总黄酮分散片的处方。方法: 以表面形态和崩解时限为指标, 采用单因素试验优选填充剂和黏合剂; 以压片黏冲情况为指标, 采用单因素试验优选润滑剂; 以崩解时限为指标, 采用正交试验优选崩解剂。结果: 优选的处方以200片投料量计算, 选取90 g微晶纤维素为填充剂, 以交联聚乙烯吡咯烷酮(2 g)和羧甲基淀粉钠(6 g)为崩解剂, 以80 ml水为黏合剂, 以1.6 g十二烷基硫酸钠为润滑剂。结论: 所选处方合理、可行, 可为山楂叶总黄酮分散片的制备提供理论依据。

关键词 山楂叶总黄酮; 分散片; 处方

Study on Prescription of Crataegi Folium Flavonoids Dispersible Tablets

DAI Wen-ting¹, ZHANG Yi², BO Jun², LIU Jian-jun¹, JIN Ling-tai¹, ZHANG Dian-rui³ (1. Dept. of Pharmacy, Hefei Second People's Hospital, Hefei 230011, China; 2. Anhui Institute of Drug Research, Hefei 230011, China; 3. College of Pharmacy, Shandong University, Jinan 250031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the prescription of Crataegi Folium flavonoids dispersible tablets. METHODS: Using morphology and disintegration time as index, the filler and binder were optimized in single factor test; single factor test was also used to optimize the lubricant with tablet compressing and sticking as index; the disintegrating agent was optimized by orthogonal experiments with disintegration time as index. RESULTS: By inventory of 200 pieces, microcrystalline cellulose (90 g) was used as filler, crospolyvinylpyrrolidone (2 g) and sodium carboxymethyl starch (6 g) as disintegrating agent, 80 ml water as binder and 1.6 g sodium dodecylsulfate as lubricant. CONCLUSION: The prescription is reasonable and feasible, and it provides reference for the preparation of Crataegi Folium flavonoids dispersible tablets.

KEY WORDS Crataegi Folium flavonoids; Dispersible tablets; Prescription

山楂叶总黄酮是山楂叶的有效活性成分, 具有活血化瘀、宣通血脉、理气舒络之功能。临床上用于治疗气结血瘀、胸闷憋气、心悸健忘、眩晕耳鸣等证以及冠心病、心绞痛、高脂血症、脑动脉供血不足属上述证候者。山楂叶总黄酮对心脑血管、肝脏、脂肪、血脂及血液流变学有显著的药理作用, 是一种极具临床应用价值的药物^[1-4]。

分散片是一种新型固体制剂, 既可口服, 也可分散于水中作为溶液剂服用, 尤其对吞咽困难的儿童和老人更加方便。分散片具有口服方便、崩解时间短、分散均匀、药物溶出迅速、吸收快、生物利用度高、不良反应小等优点^[5-7]。因此, 将山楂

叶总黄酮制成分散片, 既可充分发挥药物疗效, 提高生物利用度, 又能方便患者服用, 提高患者服药的依从性。

山楂叶总黄酮分散片以山楂叶中的有效成分山楂叶总黄酮为原料, 采用现代药剂学手段制成分散片。山楂叶总黄酮虽可溶于水, 但黏度较大, 因此筛选合适的辅料及适宜的生产条件是该制剂成功的关键。

1 材料

1.1 仪器

HP1100型高效液相色谱仪, 包括四元泵、DAD检测器、HP化学工作站(美国惠普公司); ZRS-8C智能溶出试验仪(天

ceutical Excipients[M]. fifth ed. Washington DC: Pharmaceutical Press and American pharmacists Association,

* 药师, 硕士。研究方向: 药物新剂型、临床药学。电话: 0551-2965403。E-mail: dwt2008@yahoo.cn

通信作者: 副研究员, 硕士。研究方向: 中药制剂研发。电话: 0551-3669425。E-mail: yanzhang0312@126.com

2006: 584.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 231.

[5] 丛英, 张明令, 苏柘僮. 中药注射剂药用辅料“吐温80”的增溶适应性研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 429.

(收稿日期: 2012-02-26 修回日期: 2012-08-02)