

三七叶甙胶囊的稳定性研究

陈海珊 梁小燕 李典鹏 文永新 陈秀珍

(广西壮族自治区广西植物研究所, 桂林 541006)
中国科学院

摘要 根据化学动力学原理, 采用经典恒温加速实验结合溴加成法测定三七叶甙胶囊中皂甙的含量, 通过线性回归分析, 求出其在室温 ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 下的有效期 $\tau_{0.9}^{25\text{ }^{\circ}\text{C}} = 5.3\text{ a}$ 。

关键词 经典恒温加速; 溴加成法; 三七叶甙胶囊; 有效期

Study on stability of the saponin of notoginseng leaves in capsules

Chen Haishan Liang Xiaoyan Li Dianpeng Wen Yongxin Chen Xiuzhen

(Guangxi Institute of Botany, Guangxi Zhuangzu Autonomous Region and Academia Sinica, Guilin 541006)

Abstract According to chemical kinetics principle, we have determined the contents of the total saponin of notoginseng leaves in capsules by the methods of classic constant temperature acceleration experiments and addition of bromine titration. The term of validity under room temperature ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$) is 5.3 year.

Key words classic constant temperature acceleration; addition of bromine process; capsule of saponin of notoginseng leaves; term of validity

三七 (*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen) 为五加科人参属植物, 其茎叶中含丰富的原人参二醇系列皂甙^[1]。三七叶甙胶囊是以三七叶中总皂甙为原料药, 制成胶囊剂, 主要用于治疗和预防各种类型高脂血症, 并可用于治疗失眠、神经衰弱等症, 经多家医院临床试验, 疗效显著。

本实验采用经典恒温加速实验^[2]和部颁标准溴加成法^[3]测定含量。将各恒温条件下的含量通过回归计算法得出药品含量随时间变化的规律, 并据此得出各温度下的降解速率常数 k 。根据 Arrhenius 定律^[2]总结出降解速率常数 k 随温度变化的规律, 由此规律向低温外推即可得到室温下的 k 值, 从而求出三七叶甙胶囊在室温 ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 条件下分解 10% 所需的时间即为此药品的有效期 $\tau_{0.9}^{25\text{ }^{\circ}\text{C}}$ 。

1998-05-30 收稿

第一作者简介: 陈海珊, 男, 1970 年出生, 助理工程师, 从事植物化学研究工作。

1 药品与仪器

三七叶甙：本所自制。

实验中所用的试剂均为分析纯。

CQ-50 超声波清洗器：上海必能信超声有限公司。

2 方法与结果

2.1 溶液配制

实验所用溶液配制及标定均根据《中华人民共和国药典》1990年版二部附录中规定的方法^[4]。

2.2 恒温加速试验

将 160 粒胶囊以每 40 粒为一组，分别置于不同恒温条件的恒温烘箱中加热，间隔一定时间取出胶囊 10 粒，迅速冷却至室温。胶囊去壳，精密称定，将内容物拌匀，精密称取相当于 4 粒

胶囊囊重的药粉，置 100 mL 容量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀，用干燥滤纸过滤，弃去初滤液，精密量取续滤液 25 mL 两份，分置于 250 mL 碘量瓶中。精密加入溴液 (0.1 mol/L) 5 mL，加盐酸 5 mL，立即超声振荡 30 min (超声时水温保持在 15 ~ # 020 °C)，取出，立即加碘化钾试液 5 mL，放置暗处 15 min，加氯仿 2 mL，用硫代硫酸钠标准溶液 (0.1 mol/L) 滴定至近终点时，加入淀粉指示液 2 mL，继续滴定至蓝色消失，并将滴定的结果用空白试验校正，每 mL 的硫代硫酸钠标准溶液 (0.1 mol/L) 相当于 26.98 mg 的人参皂甙 R_{b3} ($C_{53}H_{90}O_{22}$) (表 1)。

2.3 数据处理

将表 1 中 4 种恒温条件下以含量 C (mg/粒) 的对数 $\log C$ 对时间 t (h) 作图可得一直线，由此可判断三七叶甙胶囊分解失效属于一级反应。根据线性回归方程 $\log C = \log C_0 - kt/2.303$ ，求出各温度下的回归方程及相关系数 r (表 2)。由此可见，其结果呈良好的线性关系 ($|r| > 0.99$)，再依据方程 $k = -2.303 \times \text{斜率}$ ，求出降解速率常数 k 及 $\log k$ 。

根据 Arrhenius 定律，将表 2 中以 $\log k$ 对 $1/T$ 作线性回归，得出线性回归方程，将室温 (298 K) 代入方程可求出 $K^{25^\circ\text{C}}$ ，进而得出三七叶

表 1 恒温加速试验的条件与数据

Table 1 Condition and data of constant temperature acceleration experiments

温度 (°C)	恒温时间 (h)	胶囊皂甙含量 (mg/粒)	$\log C$
65	0	107.10	2.0298
	24	106.46	2.0272
	48	105.75	2.0243
	72	104.91	2.0208
	96	104.09	2.0174
75	0	106.73	2.0283
	12	105.56	2.0235
	24	104.26	2.0181
	36	103.35	2.0143
85	0	107.55	2.0316
	6	106.10	2.0257
	12	104.81	2.0204
	18	103.42	2.0146
95	0	106.59	2.0277
	3	104.45	2.0189
	6	103.25	2.0139
	9	101.20	2.0052
	12	98.90	1.9952

注：表中胶囊皂甙含量项中的数据为两次平行试验的平均值

甙胶囊在室温下的有效期 $\tau_{0.9}^{25\text{ }^{\circ}\text{C}}$ 。计算结果如下:

$$\log k = -5.341.02 \frac{1}{T} + 12.281.5 \quad |r| = 0.999.2$$

$$K^{25\text{ }^{\circ}\text{C}} = 2.283.7 \times 10^{-6} \text{ h}^{-1}$$

$$\tau_{0.9}^{25\text{ }^{\circ}\text{C}} = 0.105.4 / K^{25\text{ }^{\circ}\text{C}} = 46.154 \text{ h} = 5.3 \text{ a}$$

依据以上计算结果,可得出三七叶甙胶囊在室温(25 $^{\circ}\text{C}$)下的有效期为 5.3 a。

表 2 热稳定性动力学数据

Table 2 The kinetics data of stability of heat

温度 T (K)	1/T	回归方程	r	k	lg k
338	$2.958.6 \times 10^{-3}$	$\lg C = 2.030.1 - 0.000.13 t$	0.998.1	$2.993.9 \times 10^{-4}$	3.523.8
348	$2.873.6 \times 10^{-3}$	$\lg C = 2.028.1 - 0.000.39 t$	0.998.8	$8.981.7 \times 10^{-4}$	3.046.6
358	$2.793.3 \times 10^{-3}$	$\lg C = 2.031.5 - 0.000.94 t$	0.999.9	$2.153.3 \times 10^{-3}$	2.666.9
368	$2.717.4 \times 10^{-3}$	$\lg C = 2.027.9 - 0.002.62 t$	0.994.7	$6.040.8 \times 10^{-3}$	2.218.9

3 三七叶甙胶囊的初步稳定性试验

3.1 光照影响因素试验 将样品置于灯下照射,约 3 000 lx,分别于 1, 3, 5, 10 d 取样考察,并与 0 d 数据比较(表 3)。

3.2 高温影响因素试验 将样品分别置于 40 $^{\circ}\text{C}$, 60 $^{\circ}\text{C}$, 80 $^{\circ}\text{C}$ 的恒温烘箱中,分别于 1, 3, 5, 10 d 取样考察,并与 0 d 数据比较(表 3)。

表 3 三七叶甙胶囊的初步稳定性考察

Table 3 The preliminary stability review of the saponin of notoginseng leaves in capsules

批号	天数	光照		高温($^{\circ}\text{C}$)			高湿度(相对湿度)				室温空气		
		崩解时限 (min)	含量 (mg/粒)	崩解时限 (min)	40	60	80	75%		92.5%		崩解时限 (min)	含量 (mg/粒)
					含量 (mg/粒)	含量 (mg/粒)	含量 (mg/粒)	崩解时限 (min)	含量 (mg/粒)	崩解时限 (min)	含量 (mg/粒)		
I	0	10	102.8	10	102.8	102.8	102.8	10	102.8	10	102.8	10	102.8
	1	10	102.2	10	104.1	101.3	103.4	10	104.0	10	104.0	10	103.1
	3	10	100.8	10	100.5	100.7	105.1	10	100.3	12	101.9	10	101.9
	5	10	103.4	10	105.3	105.2	98.8	10	106.2	15	103.2	10	105.2
	10	10	104.2	10	101.9	103.5	103.5	12	103.7	15	105.7	10	103.5
II	0	10	99.3	10	99.3	99.3	99.3	10	99.3	10	99.3	10	99.3
	1	10	98.1	10	100.7	97.6	98.7	10	97.2	10	99.5	10	99.5
	3	10	99.2	10	97.2	97.6	100.1	10	100.6	12	100.3	10	97.2
	5	10	97.9	10	103.4	101.3	97.2	10	99.7	15	97.2	10	101.3
	10	10	100.3	10	101.8	102.9	102.3	12	101.3	15	101.3	10	100.5
III	0	10	108.7	10	108.7	108.7	108.7	10	108.7	10	108.7	10	108.7
	1	10	108.7	10	105.4	105.5	103.0	10	110.1	10	108.1	10	108.0
	3	10	106.2	10	109.1	107.4	108.5	10	107.3	12	106.7	10	106.2
	5	10	107.5	10	104.5	109.8	108.5	10	105.9	15	110.0	10	107.5
	10	10	109.9	10	107.5	104.7	104.9	12	107.0	15	107.9	10	107.5

1) 在高温项下三种温度的崩解时限均相同,故将其合为一项 2) 本表中的性状及鉴别项略

3.3 高湿度影响因素试验 将样品分别置于盛有不同浓度的硫酸溶液的密闭容器中, 容器内相对湿度分别为 75%和 92.5%, 分别于 1, 3, 5, 10 d 取样考察, 并与 0 d 数据比较(表 3)。

3.4 室温空气影响因素试验 将样品置于室温空气中存放, 分别于 1, 3, 5, 10 d 取样考察, 并与 0 d 数据比较(表 3)。

4 讨 论

(1) 根据化学动力学原理, 采用经典恒温加速实验测定出三七叶甙胶囊在室温下的有效期为 5.3 a, 据此可为生产及应用该药提供科学依据。

(2) 通过对光照、高温、高湿、室温等影响因素的考察, 证明该药在光照、高湿及室温条件下外观及内在质量均无变化。在高湿度条件下其内在质量亦无变化, 但三七皂甙具有引湿性, 其外壳易受潮变软影响崩解效果, 故应密闭保存避免受潮。

致谢 本项研究是在成桂仁研究员主持和指导下进行的, 在此深表谢意。

参 考 文 献

- 1 Ysung-ren Yang, *et al.* Dammarane saponins of leaves and seeds of *Panax notoginseng*. *Phytochem*, 1983, 22(6): 1473~1478
- 2 庞贻慧, 鲁纯素. 药物稳定性预测方法(第一版). 北京: 人民卫生出版社, 1984
- 3 中华人民共和国卫生部颁标准. WS₃-B-1475-93
- 4 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典. 1990 年