doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.08.006

# 高温高湿联合作用对银参胶囊稳定性的影响*

刘玉明,蒋定文,李珂娴,陈　伟,侯登勇△

(中国人民解放军海军特色医学中心,上海　200433)

**摘要:目的**　探讨高温高湿联合作用对银参胶囊稳定性的影响,为该产品产、储、运和有效期的确定提供参考。**方法**　取3批样品,置高温[(37±1)℃]、高湿(相对湿度75%)条件下,分别于0,30,60,90 d时取样,参照2015年版《中国药典》检测外观性状、功效成分、理化指标、微生物指标。**结果**　模拟上市的这3批样品在高温高湿环境放置30,60,90 d后,各项检测指标与0 d时比较无显著变化,且均符合质量标准要求。**结论**　银参胶囊在(37±1)℃、相对湿度75%条件下放置90 d内稳定。

**关键词:**银参胶囊;温度;湿度;稳定性;有效期

**中图分类号:**R932;R286.0　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1006－4931(2021)08－0024－03

## Synergistic Effect of High－Temperature and High－Humidity on the Stability of Yinshen Capsules

*LIU Yuming, JIANG Dingwen, LI Kexian, CHEN Wei, HOU Dengyong*

(*Naval Characteristic Medical Center of the PLA, Shanghai, China　200433*)

**Abstract: Objective**　To investigate the synergistic effect of high－temperature and high－humidity on the stability of Yinshen Capsules, and to provide a scientific basis for determination of the production, storage, transportation and effective period of Yinshen Capsules. **Methods**　The three batches of samples were placed in the high－temperature test[(37±1)℃] and the high－humidity test (75% of relative humidity), the samples were tested at 0, 30, 60, 90 d. The indicators, including the appearance properties, functional components, physical and chemical indexes and microbial indexes were examined according to the *Chinese Pharmacopeia* (2015 Edition). **Results**　Compared with the results of 0 d, all the other results of the three batches of samples simulated to be on the market met the requirements of quality standards after placing in the high－temperature and the high－humidity environment for 30, 60, 90 d, with no significant changes. **Conclusion**　Yinshen Capsules are stable within 90 d at (37±1) ℃ and 75% of relative humidity.

**Key words:** Yinshen Capsules; temperature; humidity; stability; effective period

近年来,随着国家海军战略由近海防御向远海护卫转型,海军军事训练频度和作战任务强度不断增加,尤其在航海特殊作业环境中,自然环境、生物环境、化学环境等综合影响,再加上饮食单调,菜蔬较少,广大官兵免疫力明显下降[1],如何筛选出具有增强部队官兵免疫力的药物或保健品,已成为科研工作者的重要研究课题。本课题组研制的银参胶囊以刺五加提取物、银耳提取物、维生素C等为主要成分,增强免疫力的作用较强,前期已对其遗传毒性[2]、急性毒性和长期毒性[3],以及其中试制备工艺[4]进行了研究。为了进一步保证该产品在特殊航海作业环境下的质量和临床用药安全,本研究中考察了高温、高湿环境对其稳定性的影响,也为该制剂的合理制作、运输、储备和使用提供参考。现报道如下。

## 1　材料与方法

### 1.1　仪器

PHS－3E型pH计(上海精密科学仪器有限公司);RCZ－5A型药物溶出度仪(天津大学精密仪器厂);LB－2D型胶囊剂崩解仪(上海黄海药检仪器厂);LD5－2A型离心机(北京医用离心机厂);DHG－9140A型烤箱(上海慧泰仪器制造有限公司);AL204型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司);ZDJ－3S型卡氏微量水分测定仪(北京先驱威锋科技有限公司)。

### 1.2　试药

刺五加提取物(哈尔滨仁皇药业股份有限公司,批号为20110509);维生素C(山东鲁维制药有限公司,批号为201203601);银耳提取物(杭州众芝康菇生物技术有限公司,批号为JC111105);银参胶囊样品(上海麦迪普生物有限公司,批号分别为Y12061331,Y12061332,Y12061333);人参皂苷Re对照品(中国食品药品检定研究院,含量>98%);甲醇、正丁醇、乙醇、高氯酸、冰乙酸、香草醛均为分析纯,水为纯化水。

### 1.3　方法

取3批市售包装(内包为铝塑泡罩,外包为药品包装用铝塑薄膜袋封口)样品,置温度为(37±1)℃、相对湿度为(75±5)%的环境存储90 d。分别于0,30,60,90 d时取样,按相应质量标准进行如下检验[5]。

*基金项目:中国人民解放军海军特色医学中心横向合作项目[12F201]。

第一作者:刘玉明,男,博士,副研究员,研究方向为核辐射防护及中药现代化,(电子信箱)liuyuming888627@sohu.com。

△通信作者:侯登勇,男,博士,副研究员,研究方向为生物医药及新药研发,(电子信箱)houdy2@163.com。

外观性状：取样品 20 粒，在自然光线明亮处，胶囊的外观应整洁，不得有黏结、变形或破裂现象，且应无异臭；内容物应为黄棕色至黄褐色粉末，干燥，松紧适度，混合均匀，且气微，味苦、涩。

功效成分含量：1）总皂苷[6]。样品中总皂苷经提取、PT 大孔吸附树脂柱预分离后，在酸性条件下，香草醛与人参皂苷生成有色化合物，以人参皂苷 Re 为对照品，于 560 nm 波长处进行比色测定，绘制标准曲线，再进行计算。2）粗多糖[7]。采用硫酸－苯酚法，在 490 nm 波长处测定吸光度，以吸光度为纵坐标、质量浓度为横坐标进行线性回归，测定总糖含量。3）维生素 C[8]。采用滴定法，参照 2015 年版《中国药典（二部）》测定维生素 C 含量。均重复测定 3 次。

理化检验：水分测定按 GB 5009. 3—2010 标准，灰分测定按 GB 5009. 4 标准，崩解时限测定按 2015 年版《中国药典（一部）》标准，铅测定按 GB 5009. 12—2003 标准，砷测定按 GB/T 5009. 11—2003 标准，汞测定按 GB/T 5009. 17—2003 标准。

微生物学检验：菌落总数检验按 GB/T 4789. 2—2003 标准，大肠菌群检验按 GB/T 4789. 3—2003 标准；霉菌和酵母菌检验按 GB/T 4789. 15—2003 标准，致病菌检验按 GB/T 4789. 4、GB/T 4789. 5、GB/T 4789. 10、GB/T 4789. 11 标准。

### 1. 4 统计学处理

采用 SPSS 20. 0 统计学软件分析。计量资料以 $\overline{X} \pm s$ 表示。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

3 批样品各监测时点的外观性状均无变化，内容物为淡棕色粉末，具有本品特有的海洋星虫气味，胶囊性状完整光洁、无破裂，肉眼均未见外来杂质。90 d 双因素考察结果显示，3 批样品 3 个功效成分的含量（均以每 100 g 样品中的含量计）无明显变化。详见表 1。3 批样品在 30，60，90 d 时的水分含量比 0 d 时增加，但均在控制范围内，符合质量标准；其他理化指标测定结果均无明显变化。详见表 2。3 批样品中均未检出致病菌，各监测时点菌落总数、霉菌数、酵母菌数均小于 10 cfu/g，每 100 g 样品含大肠菌群最大可能数均不超过 30 个，且无明显变化。

表 1 3 批样品功效成分含量测定结果（$\overline{X} \pm s$，$n = 3$）

Tab. 1 Determination results of functional components in the three batches of samples（$\overline{X} \pm s$，$n = 3$）

| 批号 | 时间（d） | 粗多糖（g） | 总皂苷（以人参皂苷 Re 计，g） | 维生素 C（g） |
|---|---|---|---|---|
| Y12061331 | 0 | 8. 21 ± 0. 02 | 1. 14 ± 0. 07 | 9. 43 ± 0. 12 |
| | 30 | 8. 23 ± 0. 05 | 1. 14 ± 0. 06 | 9. 24 ± 0. 07 |
| | 60 | 8. 61 ± 0. 07 | 1. 22 ± 0. 12 | 9. 03 ± 0. 11 |
| | 90 | 8. 24 ± 0. 04 | 1. 13 ± 0. 11 | 9. 04 ± 0. 07 |
| Y12061332 | 0 | 8. 46 ± 0. 15 | 1. 13 ± 0. 10 | 9. 39 ± 0. 08 |
| | 30 | 8. 32 ± 0. 21 | 1. 14 ± 0. 05 | 9. 24 ± 0. 10 |
| | 60 | 8. 33 ± 0. 09 | 1. 14 ± 0. 03 | 9. 02 ± 0. 08 |
| | 90 | 8. 14 ± 0. 22 | 1. 13 ± 0. 04 | 8. 72 ± 0. 10 |
| Y12061333 | 0 | 8. 13 ± 0. 26 | 1. 12 ± 0. 06 | 9. 34 ± 0. 07 |
| | 30 | 8. 04 ± 0. 14 | 1. 09 ± 0. 12 | 9. 13 ± 0. 07 |
| | 60 | 8. 43 ± 0. 13 | 1. 13 ± 0. 05 | 9. 04 ± 0. 10 |
| | 90 | 8. 03 ± 0. 13 | 1. 12 ± 0. 06 | 8. 93 ± 0. 05 |

表 2 3 批样品理化指标变化比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 3$）

Tab. 2 Comparison of physical and chemical indexes of the three batches of samples（$\overline{X} \pm s$，$n = 3$）

| 批号 | 时间（d） | 水分（%） | 灰分（%） | 铅（mg/kg） | 砷（mg/kg） | 汞（mg/kg） | 崩解时限（min） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Y12061331 | 0 | 3. 66 ± 0. 03 | 4. 41 ± 0. 03 | 0. 21 ± 0. 01 | 0. 14 ± 0. 02 | <0. 010 | 4. 22 ± 0. 04 |
| | 30 | 5. 72 ± 0. 16 | 4. 18 ± 0. 06 | 0. 22 ± 0. 02 | 0. 14 ± 0. 03 | <0. 010 | 4. 23 ± 0. 12 |
| | 60 | 6. 08 ± 0. 19 | 4. 22 ± 0. 05 | 0. 21 ± 0. 03 | 0. 14 ± 0. 01 | <0. 010 | 4. 21 ± 0. 06 |
| | 90 | 6. 12 ± 0. 13 | 4. 25 ± 0. 08 | 0. 19 ± 0. 02 | 0. 14 ± 0. 02 | <0. 010 | 5. 15 ± 0. 09 |
| Y12061332 | 0 | 3. 62 ± 0. 09 | 4. 24 ± 0. 02 | 0. 22 ± 0. 02 | 0. 14 ± 0. 03 | <0. 010 | 4. 18 ± 0. 05 |
| | 30 | 5. 86 ± 0. 15 | 4. 26 ± 0. 06 | 0. 24 ± 0. 03 | 0. 14 ± 0. 02 | <0. 010 | 5. 16 ± 0. 08 |
| | 60 | 6. 16 ± 0. 09 | 4. 32 ± 0. 07 | 0. 19 ± 0. 04 | 0. 14 ± 0. 02 | <0. 010 | 4. 19 ± 0. 13 |
| | 90 | 6. 19 ± 0. 04 | 4. 26 ± 0. 05 | 0. 18 ± 0. 02 | 0. 14 ± 0. 03 | <0. 010 | 5. 15 ± 0. 09 |
| Y12061333 | 0 | 3. 74 ± 0. 07 | 4. 22 ± 0. 09 | 0. 23 ± 0. 05 | 0. 16 ± 0. 03 | <0. 010 | 4. 24 ± 0. 12 |
| | 30 | 5. 72 ± 0. 10 | 4. 28 ± 0. 08 | 0. 21 ± 0. 01 | 0. 15 ± 0. 04 | <0. 010 | 5. 26 ± 0. 16 |
| | 60 | 6. 04 ± 0. 06 | 4. 36 ± 0. 03 | 0. 19 ± 0. 02 | 0. 15 ± 0. 03 | <0. 010 | 4. 25 ± 0. 15 |
| | 90 | 6. 11 ± 0. 09 | 4. 26 ± 0. 06 | 0. 22 ± 0. 03 | 0. 14 ± 0. 02 | <0. 010 | 5. 00 ± 0. 05 |

## 3 讨论

稳定性是指药物制剂保持的稳定程度。药物制剂的稳定性受物理因素和化学因素影响，物理影响主要是药品长期暴露在空气中时可能会出现分层、破裂、融化或物理性质变化；化学影响主要表现在氧化、水解反应上。制剂发生物理或化学变化会导致药品质量发生变化，产生有毒物质，降低药剂疗效等。甚至有的药品因色泽及成分性质发生改变，可能会导致患者出现药品不良反应或药物排异现象[9]。

温度对药物稳定性的影响较大[10－11]，在一定范围内，每上升 10 ℃，药物制剂反应速率可加快约 3 倍。水分在药物制剂反应期间起到了不可或缺的作用，而生产、储存环境内水分均可引起药物制剂反应。湿度也是影响药物稳定性的主要因素，药物在潮湿的条件下会加速降解，或因吸入大量水分变软，慢慢导致药物生长菌落，大量微生物侵蚀，从而影响药物的稳定性[12－13]。口服固体制剂受湿度的影响更大。

药物等制剂稳定性考察中，一般需测定溶出度和含量均匀度[14]，有对性状、相关物质、溶出度实行稳定性观察[15]，也有对处方工艺含量、溶出度和崩解时限的分析[16]、耐酸力的测定[17]及对含量的测定[18－19]。正确选择稳定性研究指标，对于药物等制剂研究有重要意义。因此，稳定性的研究应贯穿相应制剂研发、生产、存储、流通全过程，以及患者使用整个制剂的生命周期。本研