

# 中藥材儲存條件之研究—甘草之安定性研究

國立中國醫藥研究所

沈建昌 · 蔡東湖

## 摘要：

在 37,45 和 55 °C 下，測定 18  $\alpha$  -甘草次酸和 18  $\beta$  -甘草次酸的安定性。經由陣列二極體檢測器—高效液相層析儀來偵測藥物的分解是個有效的方法。同時測定和鑑定 18  $\alpha$  -甘草次酸和 18  $\beta$  -甘草次酸在三個月中溫度在 37-55 °C 之安定情形。根據實驗結果可推測 18  $\alpha$  -甘草次酸和 18  $\beta$  -甘草次酸在室溫 25 °C 下的儲架期分別為 9.2 年和 8.6 年。

## Abstract

The stability of 18  $\alpha$  -glycyrrhetic acid ( $\alpha$  GA) and 18  $\beta$  -glycyrrhetic acid ( $\beta$  GA) were studied at 37,45 and 55 °C. The decomposition rate and conformation exchange were followed by a HPLC coupled with photodiode array detection. This method is useful for determination and UV spectra identification of  $\alpha$  GA and  $\beta$  GA. These two chemicals appeared temperature stable under 37-55 °C within three months. We deduced that the shelf-life ( $t_{90}$ ) of  $\alpha$  GA and  $\beta$  GA in room temperature (25 °C) were 9.2 and 8.6 Years, respectively.

18  $\alpha$  -glycyrrhetic acid ( $\alpha$  GA) 和 18  $\beta$  -glycyrrhetic acid ( $\beta$  GA) 是甘草中具有藥理活性的兩種成份。一克的甘草中，其水層萃取液含有 5.9ug 的  $\alpha$  GA 和 95.3ug 的  $\beta$  GA。在研究甘草之安定性的時候，對於其所含的一些主要成份的安定性應先加以探討。本文即是報告利用 HPLC 和光譜鑑定的方法，進行  $\alpha$  GA 和  $\beta$  GA 的加速試驗以測定其安定性。

## 實驗部份：

藥品： $\alpha$  GA 和  $\beta$  GA(Fig.1)從 Sigma 購得。Perchloric acid(70%)，ammonia solution(32%)和 methanol 購自 E.Merck。

儀器：分解實驗是在恆溫箱中進行。HPLC 系統用兩個 Waters 510 Chromatographic pump 和 Rheodyne 7125 injector。分離是採用 E.Merck 的 reversed-phase Lichrospher RP-18 管柱(125 × 4mm id) 前面裝有一個 Lichrospher RP-18 guard column(4 × 4mm i.d.)。mobile phase 是用 80:20:0.4:0.4(v/v)的 methanol-water-ammonia solution-perchloric acid 混合溶液，流速為 1mL/min。偵測器用 Waters M 990 photodiode array detector 以獲得 HPLC 圖譜和 UV 光譜的資料。HPLC 圖譜以 254nm 波長的吸收來繪圖；UV 光譜是從 200 nm 到 380nm。

安定性試驗： $\alpha$  GA 和  $\beta$  GA 分別裝於一些玻璃 vial 中，用 parafilm 密封，然後置於相對濕度 75%，溫度分別為 37,45 和 55 °C ( $\pm 2$  °C) 的三個恆溫箱中。每隔兩個星期至少取出兩個  $\alpha$  GA 樣品和兩個  $\beta$  GA 樣品用 HPLC 偵測  $\alpha$  GA 和  $\beta$  GA 的含量，總共進行十二週加速試驗。

## 結果與討論：

Fig.2A 是  $\alpha$  GA 的 HPLC 圖譜，其 retention time 為 7.9 分。Fig.2a 是  $\alpha$  GA 的 UV 光譜，最大吸收峰在 248nm。Fig.3B 的 HPLC 圖譜顯示  $\beta$  GA 的 retention time 是 9.2 分，而其最大的 UV 吸收峰在 254nm(Fig.3b)。

因為  $\alpha$  GA 和  $\beta$  GA 在較低的溫度下分解速率太慢，所以爲了要在較短時間內測定其安定性，就採取在較高溫度(37-55 °C)下進行加速試驗，求得各化合物在不同溫度下分解的 rate constant。

依照 Arrhenius 方程式，以 observed rate constant 的對數值  $\log k$  對絕對溫度的倒數  $1/T$  作圖可得出線性關係。<sup>2</sup>Fig.4 是  $\alpha$  GA 和  $\beta$  GA 的 Arrhenius 圖，它們的 correlation coefficient 分別爲 0.998 和 0.990。由 Arrhenius 圖可計算出在 37-55 °C 間  $\alpha$  GA 和  $\beta$  GA 分解的 activation energy( $E_a$ ) 分別是 12.28Kcal/mol 和 11.51Kcal/mol，在室溫的儲架期( $t_{90\%}$ )則分別爲 9.2 年和 8.6 年。

參考文獻：

- (1) Tsai, T.H.; Chen, C.F. J. Chromatogr. 1991, 542, 521-525.
- (2) Connors, K.A. ;Amidon, G.L.; Kennon, L. "Chemical Stability of Pharmaceutics" John Wiley & Sons, New York, 1979, pp.8-32.

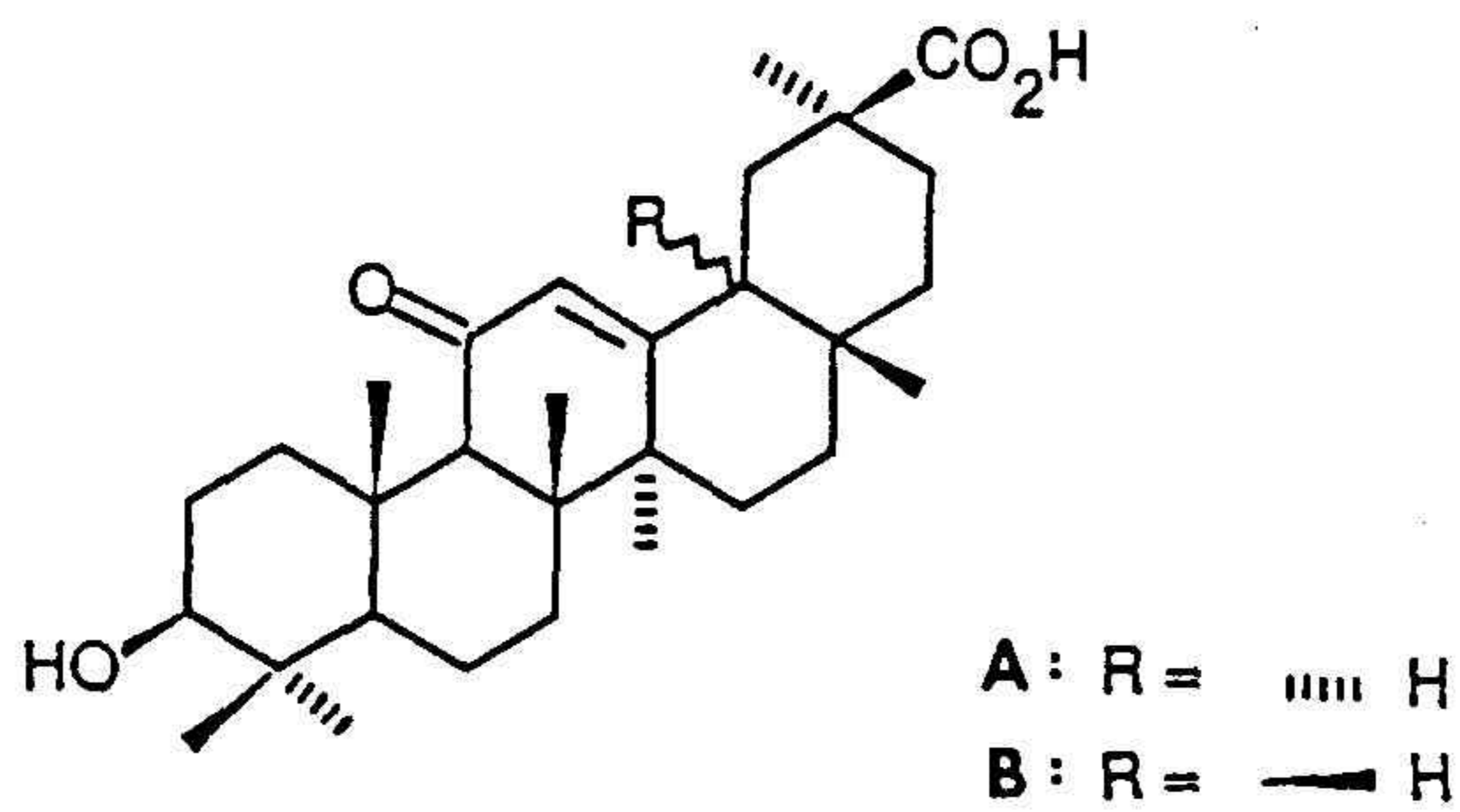


Fig. 1. Structure of aGA and BGA.

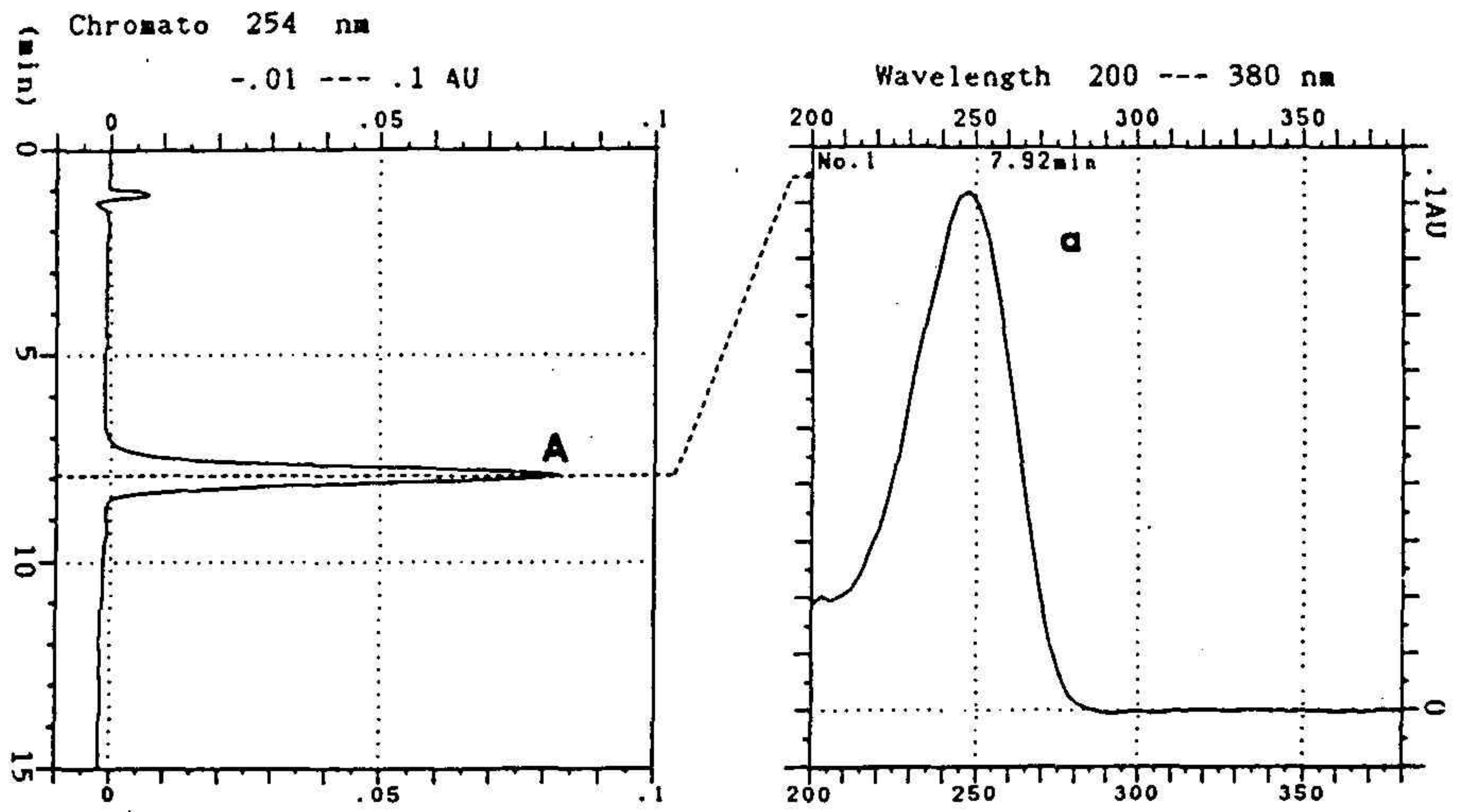


Fig. 2. Chromatogram and UV spectrum of aGA.

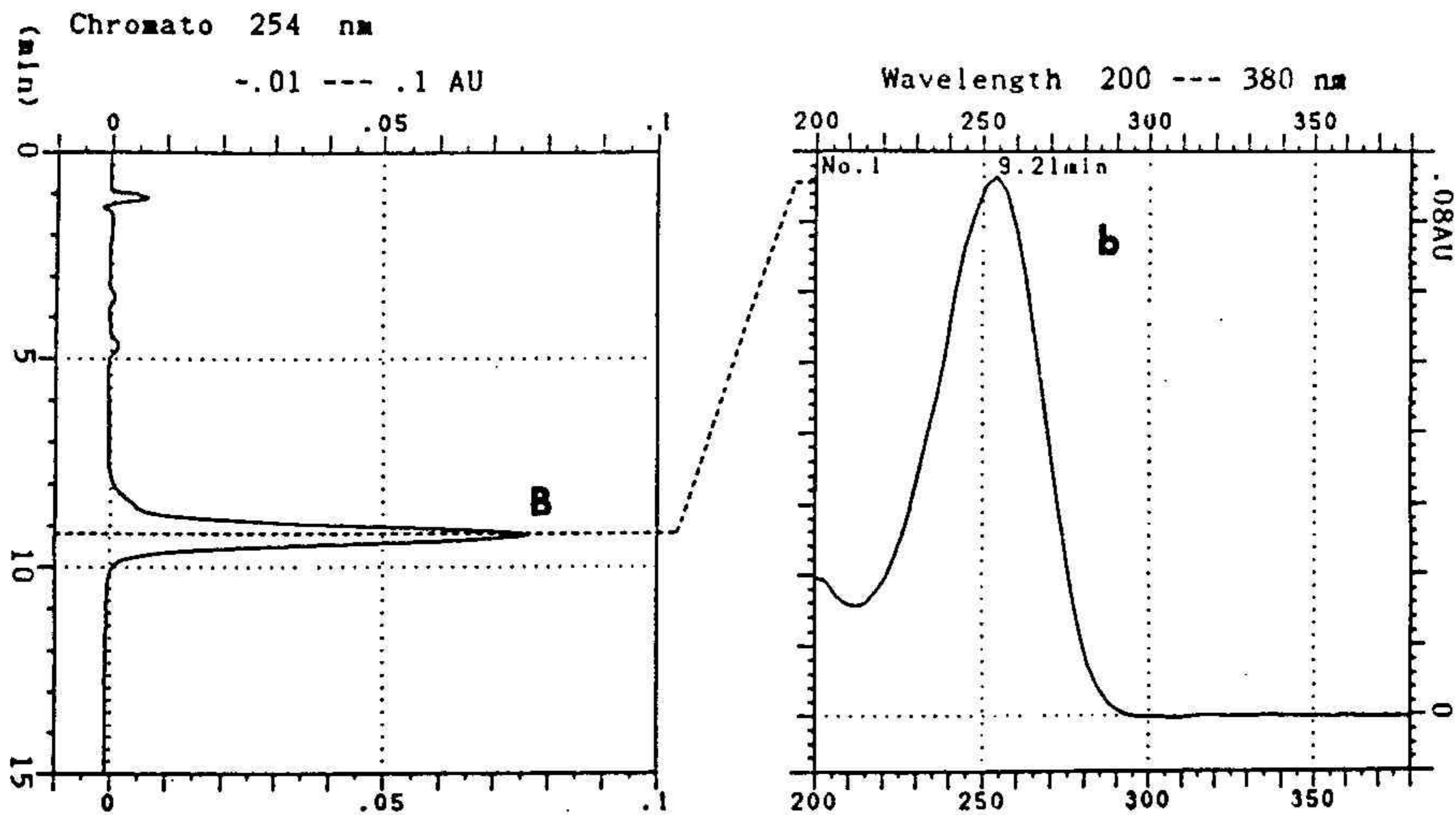


Fig. 3. Chromatogram and UV spectrum of BGA.

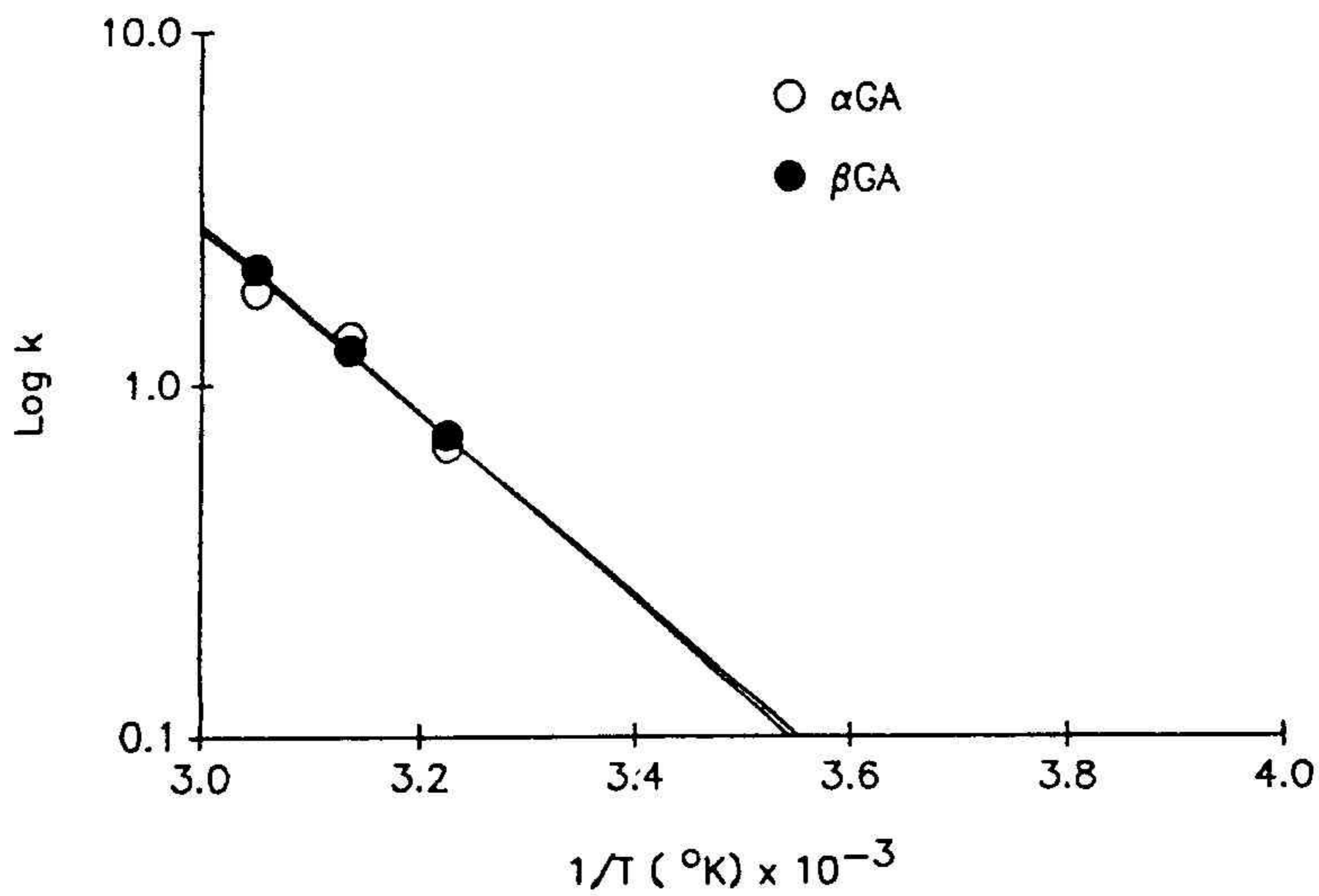


Fig. 4. Typical Arrhenius plot of log k against 1/T.