

复方甘草片溶出行为的研究与评价

郑淑凤, 胡猛慎, 杨红娟, 黄剑英, 李玲玲
厦门市药品检验所, 福建 厦门 361012

摘要: 目的 建立复方甘草片溶出度试验方法, 考察国内复方甘草片的溶出行为并评价其内在质量。方法 采用桨法, 以水为溶出介质, 转速为 75 r/min, 自身对照法, 紫外-可见分光光度法测定, 检测波长 260 nm。结果 复方甘草片在 10%~100% 的溶出量内呈良好的线性关系, 回归方程 $Y=1.098\ 19X+0.009\ 18$, $r=0.999\ 7$, 采用此法检测 32 家生产企业 76 批样品溶出度, 36.8% 批次的溶出结果低于 80%。结论 溶出试验方法在一定程度上反映本品的生物利用度, 自身对照法能消除干扰, 重复性好、操作简便, 对全国样品考察结果显示, 方法能够有效控制产品的内在质量。

关键词: 复方甘草片; 溶出度; 自身对照法; 质量控制

中图分类号: R 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)01-0-0

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.01.

Analysis and evaluation of dissolution of Compound Liquorice Tablets

ZHENG Shu-feng, HU Meng-shen, YANG Hong-juan, HUANG Jian-ying, LI Ling-ling
Xiamen Institute for Drug Control, Xiamen 361012, China

Abstract: Objective To establish a test method for the dissolution of Compound Liquorice Tablets (CLT), to inspect the dissolution of 76 batches of CLT made in China, and to evaluate their internal-quality. **Methods** Using paddle method, the medium was water, and rotated speed was 75 r/min. The detection wavelength was 260 nm, the values of dissolution were calculated by self-control method. **Results** The calibration curve was liner in the concentration range of 10%—100% dissolution, $r = 0.999\ 7$; 76 batches of samples from 32 manufactories were detected using this method and the batches with the results below 80% were about 36.8% in total. **Conclusion** The dissolution test method shows the biological availability to some degree, and the self-control method is accurate, highly specific, and widely applicable. Through the investigation of the samples all over the country, it is shown that the method could be applicable to all the samples and effectively control the internal-quality of product.

Key words: Compound Liquorice Tablets; dissolution; self-control method; quality control

药物的溶出不仅直接影响药物在体内的吸收和利用, 而且是研究固体制剂所含主药的晶形、粒度、处方组成、辅料品种和性质、生产工艺等对制剂质量影响的方法, 随着中药质量控制现代化的发展, 许多化学药品质量控制的理念与方法在中药质量控制中得到了应用, 溶出度试验已被列为质量控制的重要内容, 它对于药品质量控制和评价、制剂处方工艺筛选起到很重要的作用^[1-4]。

中药成分复杂, 选择测定对象显得尤为重要。对于多组分药物选择的测定对象应有代表性, 能代表制剂的溶出水平。自身对照法适合于多组分药物, 它具有如下优点: 1、针对性强, 采用自身对照法造

成溶出行为差异的原因就是粒度、辅料和生产工艺; 2、消除误差, 多组分中药由于生产工艺不同造成组分比例差异, 用某一特定组分比例的对照品测定千差万别的产品易造成系统误差、自身对照法可消除这方面的误差; 3、减少辅料和杂质对测定结果的干扰^[5-6]。当然, 该方法测定的溶出结果反映生物利用度的程度有待进一步研究。

中药制剂许多剂型的生产为传统工艺, 手段较原始, 产品质量参差不齐, 出现的问题也比化学药品多。复方甘草片为传统药, 现行标准未收载溶出度检查项, 有不少文献报道复方甘草片含服, 镇咳、祛痰的疗效优于吞服, 但因本品固有的呛人气味,

收稿日期: 2013-10-14

基金项目: 厦门市科技进步项目 (Z20121035)

作者简介: 郑淑凤, 从事药物分析工作。E-mail: linke.zsf@163.com Tel: (0592)5619836

部分患者难以接受含服这种给药方式,而口服的生物利用度方面未见报道。本文采用自身对照法考察了32家生产企业复方甘草片的溶出行为,初步了解该品种溶出情况,为该品种的生物利用度提供基础数据,为评价和控制本品种的内在质量提供依据。

1 仪器与试药

RCZ—8M 溶出试验仪、RCZ—8B 溶出试验仪、真空脱气机(均为天津市天大天发有限公司);Mettler Toledo MX5 电子天平;Varian Cary 50 Prob 紫外-可见分光光度计。

盐酸、醋酸、磷酸二氢钾均为分析纯,水为超纯水;来自32家企业的复方甘草片。

2 方法与结果

2.1 检测波长的选择

取各企业的复方甘草片各1片,研细,加水适量溶解并定容至1000 mL,滤过,以水为空白,在400~200 nm 波长内扫描UV吸收图谱,大部分企业复方甘草片溶液吸收图谱基本一致。在(260±2) nm 处有最大吸收,见图1。

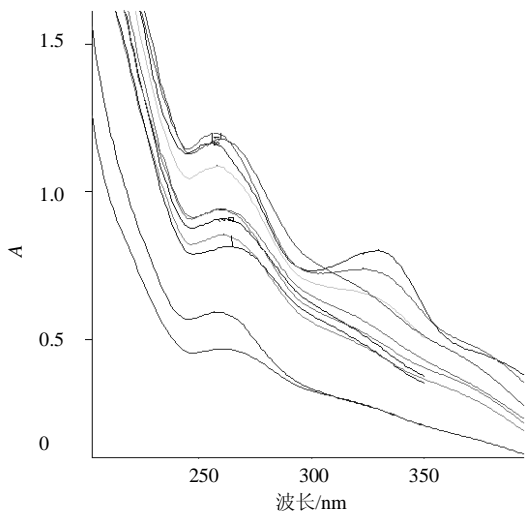


图1 各企业自身对照UV吸收图

Fig. 1 UV absorption of self-control standards from each manufacturer

将复方甘草片的处方量的原辅料,分别照上述制备方法制备溶液,UV图谱见图2。因处方中阿片粉的含量太少,稀释1000倍后紫外吸收很低,测定灵敏度不够,甘草浸膏粉含量多数超过片重的一半,其处方量制备的溶液在260~270 nm 处有宽幅吸收。甘草浸膏粉为甘草提取物,含甘草酸、甘草次酸、甘草苷及甘草素等多种成分,因甘草药材的多样性及甘草浸膏提取工艺的差异,各组分的比例

存在差异,采用某种单一成分为指标易造成系统误差,故采用自身对照法,选(260±2) nm 作为检测波长,体现制剂的整体溶出水平。

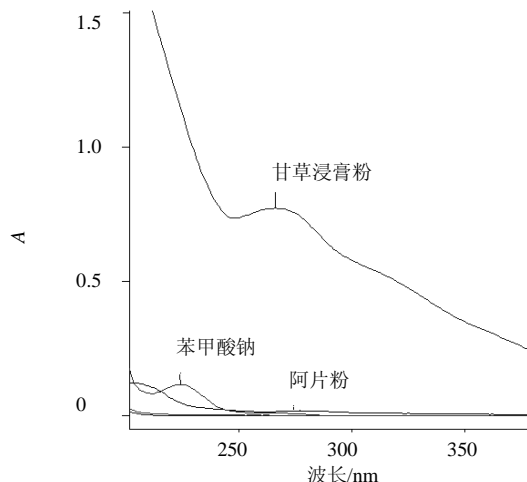


图2 原辅料UV吸收图

Fig. 2 UV absorption of raw and auxiliary materials in CLT

2.2 线性关系

取1片复方甘草片研细,用水多次转移至1000 mL 量瓶中,充分振摇,溶解后用水稀释至刻度,滤过,将此时的滤液作为100%溶出量,并用水稀释成相对溶出量为90%、70%、50%、30%、10%的系列溶液,滤过,以水为空白,分别在(260±2) nm 处测定吸光度。以相对溶出量(%)为横坐标,吸光度为纵坐标,得回归方程 $Y=1.09819X+0.00918$, $r=0.9997$ 。结果表明在此浓度范围内有良好的线性关系。

2.3 溶液稳定性试验

取2.2项下供试品溶液,分别于0、2、4、16、20 h 依法测定吸光度,结果RSD为0.8%,表明样品室温放置20 h 稳定。

2.4 溶出方法的确定

采用《中国药典》2010年版二部附录溶出度测定法,分别考察确定了转速、溶出介质、取样时间、限度设定等条件。

2.4.1 溶出转速的选择 以0.1 mol/L 盐酸溶液为溶剂,桨法,选取企业25(抽样量最多)的复方甘草片,分别考察了转速为50、75 r/min 的溶出曲线,结果见图3。采用75 r/min 区分批内差异的能力较50 r/min 稍好,且溶出较完全,故选用75 r/min 进行试验。

2.4.2 溶出介质的选择 分别以水、0.1 mol/L 盐酸

溶液、磷酸盐缓冲液(pH6.8)、醋酸盐缓冲液(pH4.0)为溶剂,桨法,转速 75 r/min,考察不同溶出介质的溶出情况。取企业 25 的样品依法操作,分别照表 1、2 时间点取溶液 5 mL,同时补液,0.8 μm 滤膜滤过,测定,计算每片的累积溶出量,见表 1~2。采用 0.1 mol/L 盐酸为溶出介质,片剂轻微结块,溶出较慢,溶出曲线没有明显的拐点;在 pH6.8 磷酸

盐缓冲液中,20 min 溶出达 99%,生物利用度与溶出曲线关系不大;在醋酸盐缓冲液(pH4.0)和水中溶出曲线的差别不大,在水中的溶出较完全,拐点达到时间合适,且在后面的溶出曲线考察中证明该介质具有一定的区分力,另外,水与体液的 pH 环境相近且廉价易得,无污染,并可使实验操作简便,故选用水作为溶出介质。

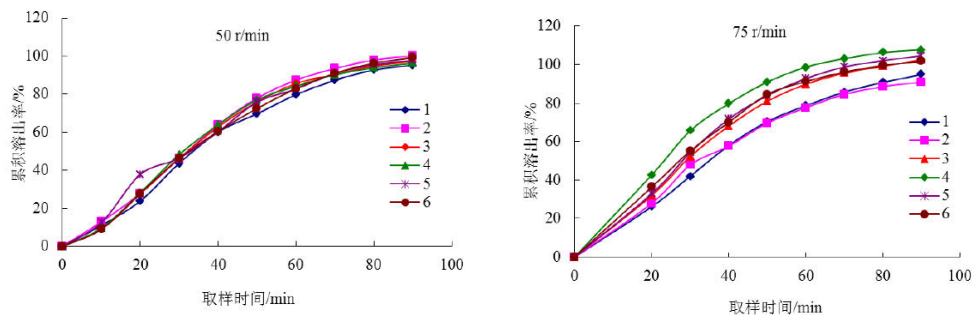


图 3 0.1 mol/L 盐酸溶液中的溶出曲线 (企业 25)

Fig. 3 Dissolution curves of CLT in 0.1 mol/L hydrochloric acid solution (25 manufactory 25)

表 1 溶出介质考察

Table 1 Investigation of dissolution media

溶出介质	累积溶出率/%								
	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	70 min	80 min	90 min
0.1 mol/L 盐酸溶液	—	33.0	52.7	67.1	79.2	86.8	92.2	95.4	97.6
pH6.8 磷酸盐缓冲液	70.3	99.2	102.9	—	—	—	—	—	—

表 2 溶出介质考察

Table 2 Investigation of dissolution media

溶出介质	累积溶出率/%					
	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
水	24.2	62.7	87.9	93.5	95.1	95.7
pH4.0 醋酸盐缓冲液	26.2	64.9	90.1	91.3	91.4	91.1

2.4.3 溶出曲线的考察 32 家生产企业,各选择若干批考察溶出曲线。结果不同企业溶出曲线差异显著,拐点的出现从 30 min~90 min 不等,甚至有的企业 120 min 溶出未达 70%,见图 4。说明各企业的处方、工艺差异甚大,产品质量标准控制的漏洞导致企业忽略产品的生物利用度,未深入研究处方与工艺促进主成分的溶出。因本品固有的呛人气味,患者难以接受含服这种给药方式,故建议生产企业深入研究制剂工艺获得较好的溶出行为以提高本品口服的生物利用度,特别是溶出行为较差的企业,此举势在必行。

2.4.4 取样时间点、限度的确定及样品测定 根据

溶出曲线考察结果,选取最高溶出度减 5%的时间点 45 min 作为取样点,选取 32 家企业共 76 批复方甘草片进行了溶出度考察,其中 28 批溶出未达到 80%,占总数的 36.8%;其余 48 批溶出较好,且 6 片的溶出较均匀,RSD 均在 10%以内,与溶出曲线的结果相符,确定限度为标示量的 80%。

3 讨论

3.1 溶出行为快慢与片重的相关分析表明在未加崩解剂的前提下,企业加入的辅料越多,片重越重,溶出行为越差。

3.2 32 个企业中,大部分企业批内均一性较好,企业 28 和企业 41 的 2 批受试样品均一性较差,企业

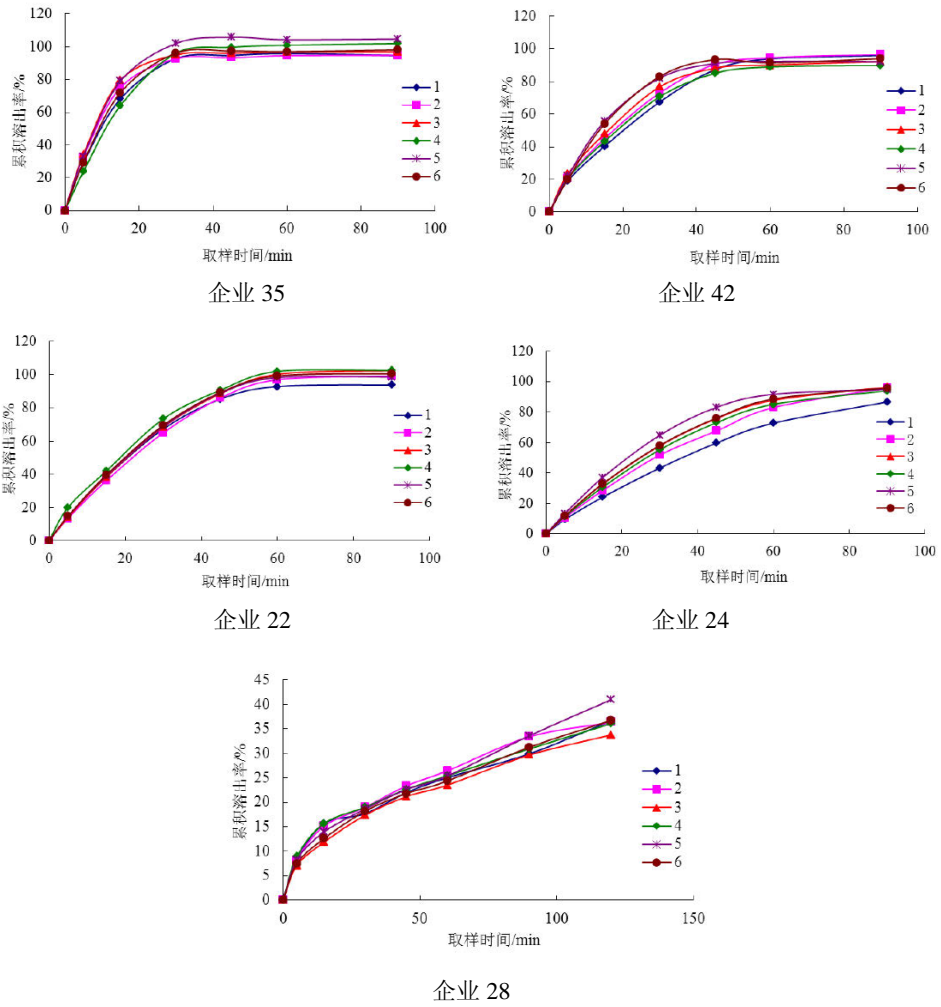


图 4 不同企业样品的溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves of CLT from various manufactories

28 不同片之间的溶出曲线离散性较大, 除第一个取样点溶出量的 RSD 在 20% 以内, 其他取样点的溶出量的 RSD 大于 10%; 企业 41 批号为 110222 的 6 片, 90 min 时溶出最小的为 48.6%, 溶出最多的达 90.7%, 片与片之间的离散性非常大, 说明该企业制粒或总混不均匀, 压片不稳定, 导致片与片之间

存在不均一性。

3.3 选取若干企业各两批样品进行溶出曲线考察, 以相似等效限法计算各企业的批间均一性。绝大多数企业的批间差异较大, 同一企业不同批次的产品溶出曲线存在差距, 甚至溶出曲线完全不同, 提示企业的生产工艺稳定性差, 典型图见图 5。

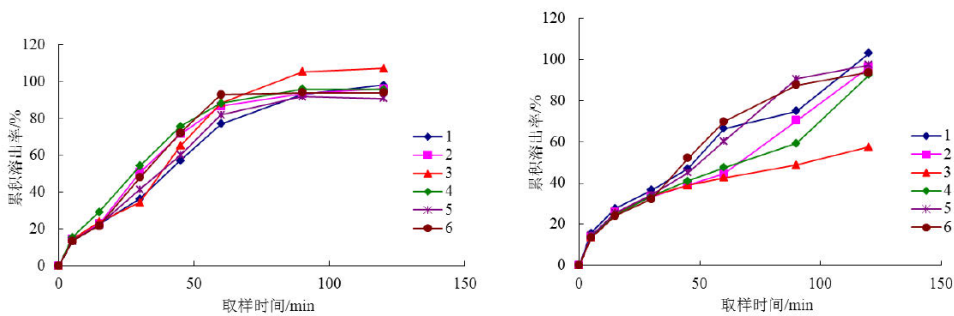


图 5 同一企业两批样品的溶出曲线比较

Fig. 5 Comparing dissolution curves of different batches from same manufactory

参考文献

- [1] 姜雄平. 中成药固体制剂溶出度测定的探讨 [J]. 中国药品标准, 2005, 6(3): 66.
- [2] 张丽丽, 解红梅. 丹参片溶出度测定研究 [J]. 中国中医药, 2010, 8(10): 191.
- [3] 恽菲, 狄留庆, 蔡宝昌, 等. 中药制剂口服吸收生物利用度改善方法探讨 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2009, 11(6): 772.
- [4] 陈苏伟, 陈琴鸣, 陈健苗. 中药制剂溶出度测定方法研究现状与探讨 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(15): 2062.
- [5] 俞永进. 浅谈溶出度自身对照法的优劣 [J]. 中国药事, 2000, 14(1): 46.
- [6] 霍智平. 药物溶出度自身对照法应用的研究 [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 5(2): 172.