

葫芦素滴丸与片剂的溶出对比研究

华 洁, 马素珍, 阎立萍

(天津药物研究院 中药现代研究部, 天津 300193)

葫芦素类(cucurbitacins)是从葫芦科植物中提取的苦味甙元成分, 是一类高度氧化的四环三萜类化合物, 具有多种生物活性。葫芦素 B 对动物实验性急、慢性肝损伤均有防治作用, 能有效地控制肝细胞变性、坏死的发展, 加速组织的修复及抑制胶原纤维的增生, 能明显增加对慢性肝损伤大鼠肝糖元蓄积, 阻止肝细胞脂肪变性^[1,2]。葫芦素 B 能使肝癌小鼠正常肝细胞中 DNA 含量显著增高, 而对肝癌细胞中 DNA 的含量无明显影响, 提示其能明显改善荷瘤宿主的核酸代谢, 提高对肿瘤的抵抗作用。经临床验证, 葫芦素片(含葫芦素 B 的制剂)对急、慢性肝炎和原发性肝癌有一定疗效^[3,4]。但是葫芦素片溶出度较低, 为改善葫芦素 B 在葫芦素片中的溶出, 提高其生物利用度, 采用固体分散技术制成葫芦素滴丸。本实验采用 HPLC 法对葫芦素滴丸与片剂的溶出度进行测定。以比较两种剂型的溶出性能。

1 仪器和材料

ZRS-4 智能溶出仪(天津大学), HP1100 液相色谱仪。甲醇(色谱纯), 水(重蒸水), 葫芦素片(市售), 葫芦素滴丸(自制), 葫芦素 B 对照品(自制, 纯度为 98.7%)。

2 方法和结果

2.1 色谱条件: Kromasil C₁₈ 色谱柱: (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水(70 : 30); 柱温: 25 °C; 体积流量: 0.8 mL/min; 检测波长: 228 nm; 进样量: 15 μL。

2.2 对照品溶液的制备: 精密称取葫芦素 B 对照品适量, 加甲醇制成 0.03 mg/mL 的溶液, 即得。

2.3 葫芦素滴丸和葫芦素片中葫芦素 B 的测定

2.3.1 供试品溶液的制备: 精密称取葫芦素滴丸或葫芦素片样品约 0.45 g, 置 25 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声溶解, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 即得。

2.3.2 标准曲线及线性范围: 精密称取葫芦素 B 对照品 2.5 mg 置 50 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度。分别吸取对照品溶液 1、2、3、4、5、6、7 mL 分置

于 10 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 按上述色谱条件测定。以峰面积为纵坐标, 进样量为横坐标作标准曲线, 得回归方程 $Y = 21\ 592.261\ 9 X$, $r = 0.999\ 8$ 。结果表明, 葫芦素 B 在 0.079 2~0.554 4 μg 时峰面积与进样量呈良好线性关系。

2.3.3 精密度试验: 精密吸取葫芦素 B 对照品溶液分别进样 6 次, 每次 15 μL, 测得各次峰面积积分值, 计算得 RSD=0.26%。

2.3.4 重现性试验: 精密称取葫芦素滴丸样品 5 份, 制备供试品溶液, 测定, 结果葫芦素 B 质量分数的 RSD 为 0.85%。

2.3.5 稳定性试验: 取供试品溶液分别在 0、4、12、24 h 进样, 测定峰面积, 结果峰面积 RSD 为 1.58%。结果表明, 供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.3.6 加样回收率试验: 精密称取样品约 0.25 g, 9 份, 加入相当于该量 80%、100%、120% 质量的葫芦素 B 对照品, 制备供试品溶液, 进样, 测定, 结果平均回收率为 101.1%, RSD=1.93% ($n=9$)。

2.3.7 样品测定: 取葫芦素 B 对照品溶液、葫芦素滴丸和葫芦素片供试品溶液适量, 依 HPLC 法操作, 测定结果见表 1, 色谱图见图 1。

表 1 葫芦素滴丸和葫芦素片中葫芦素 B 的测定结果

Table 1 Data of sample determination

批 号	葫芦素 B	
	葫芦素滴丸/(mg·粒 ⁻¹)	葫芦素片/(mg·片 ⁻¹)
1	0.030 06	0.058 74
2	0.031 08	0.059 16
3	0.030 03	0.059 34

2.4 溶出度研究

2.4.1 供试品溶液的制备: 取葫芦素滴丸 4 粒(或葫芦素片 2 片), 按《中华人民共和国药典》2000 年版溶出度检测第三法(小杯法)操作, 溶剂分别为水、0.1 mol/L HCl、pH=6.8 磷酸盐缓冲液 100 mL, 转速为 75 r/min, 于 5、15、30、60 min 时分别取样, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.4.2 测定: 分别精密吸取对照品溶液 4 μL 和供试品溶液 100 μL, 注入液相色谱仪, 测定, 即得。根

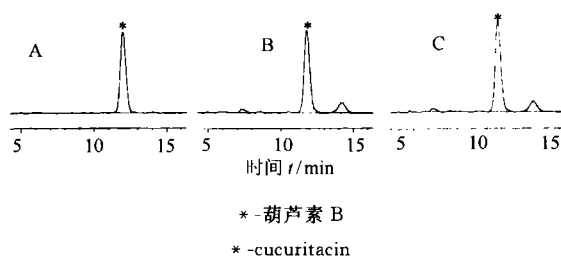


图 1 葫芦素 B 对照品(A)、葫芦素滴丸(B)和葫芦素片(C)的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of cucurbitacin B (A), Hulusu Dropping Pill (B), and Hulusu Tablet (C)

据 HPLC 测定结果,计算出各取样点的溶出度,溶出度公式见下式,结果列于表 2。

$$D = \frac{m_{\text{对}} A_{\text{样}}}{m_{\text{样}} A_{\text{对}}} \times 100\%$$

$m_{\text{对}}$: 对照品质量 $A_{\text{样}}$: 样品峰面积

$m_{\text{样}}$: 滴丸中葫芦素 B 的总质量 $A_{\text{对}}$: 对照品峰面积

表 2 葫芦素片和葫芦素滴丸的溶出度测定结果 ($n=6$)

Table 2 Dissolution in Hulusu Tablet and Hulusu Dropping Pill ($n=6$)

时间 /min	0.1 mol/L HCl/%		水/%		pH=6.8 磷酸盐 缓冲液/%	
	滴丸	片剂	滴丸	片剂	滴丸	片剂
5	32.13	2.51	46.25	0	35.67	0
15	60.59	8.76	70.68	1.43	71.12	0
30	72.60	32.57	83.84	1.93	84.00	0.35
60	78.32	45.86	84.87	3.37	86.16	4.12

3 讨论

在滴丸制剂中,药物与水溶性基质形成固体分散,在体内基质溶解时,药物以微细结晶、无定型微粒或分子形式释出,因而溶解快,吸收好,生物利用度高。葫芦素片在 0.1 mol/L HCl 中 30 min 时,葫芦素 B 溶出量只有 30% 左右,在 60 min 时,溶出度不超过 50%;而在水和 pH=6.8 磷酸盐缓冲液介质中,30 min 内几乎不溶出,在 60 min 时溶出极少。葫芦素滴丸不论在 0.1 mol/L HCl 中,还是水和 pH=6.8 磷酸盐缓冲液中,葫芦素 B 的溶出在 30 min 时,都能达到 80% 左右。这说明滴丸制剂与葫芦素片相比,溶出度增加明显。

References:

- [1] Hunan Reaseach Institute of Pharmaceutical Industry. Studies on the antihepatitis active constituents from tiangudi (the fruit base of *Cucumis mele*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1979, 10(3): 1.
- [2] Hunan Reaseach Institute of Pharmaceutical Industry. The pharmacological studies on the antihepatitis active constituents from Tiangudi (the fruit base of *Cucumis mele*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1979, 10(9): 30.
- [3] Hu R S, Hou X J, Peng Y G, et al. Studies on the antihepatitis principles from Tiangudi (the fruit base of *Cucumis mele*) — preparation and assay of gudisu and cucurbitacins B and E [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1982, 13(10): 26.
- [4] Ren F B, Hu M. Advances in pharmacological and clinical research of cucurbitacin treatment of hepatitis and primary hepatic carcinoma [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中西医结合杂志), 1986, 6(10): 633.

GC 法测定心宁提取物中正丁醇的残留量

孔伶俐,伊惠贤,崔青娟

(天津丹溪国药研究所,天津 300061)

心宁是治疗冠心病、心绞痛的中药五类新药,主要为降香黄酮类化合物。按照《药品注册管理办法》的要求,中药五类有效部位的质量分数应大于 50%。为了富集黄酮化合物,实验采取正丁醇萃取。按照 ICH (人用药物注册技术要求国际协调会议) “关于药品中溶剂残留量的指导原则”的要求,规定正丁醇有机溶剂的残留量 $\leq 0.5\%$ 。为确保心宁提取物中的正丁醇残留量符合要求,本实验参照《中华人民共和国药典》2000 年版二部附录 VII P 有机溶剂残留量测定法,对心宁提取物中的正丁醇残留量进行

了测定。

1 仪器与试剂

HP—6890 气相色谱仪 (美国惠普公司), Agilent 7694E 顶空进样器。正丁醇、二甲基亚砜 (分析纯); 心宁提取物 (自制,批号为 020722、020724、020726)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件: DB—624 毛细管柱 (30 m $\times$ 0.53 mm, 3.00 μ m); 采用程序升温,起始温度 50 $^{\circ}$ C 维持 2 min,升温速率 40 $^{\circ}$ C/min,终止温度 200 $^{\circ}$ C 维持