

舒胸滴丸的体外溶出度研究

罗晓健¹, 李 毅², 刘 勇^{2*}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006; 2. 江西中医学院, 江西 南昌 330006)

摘要:目的 探讨舒胸滴丸中羟基红花黄色素 A 和阿魏酸体外溶出度。方法 用 HPLC 法测定了舒胸滴丸在纯水中羟基红花黄色素 A、阿魏酸的溶出度, 分别用单指数模型、对数正态分布模型、多项式分布模型、威布尔分布函数和 Higuchi 方程进行溶出动力学模拟, 并采用相似因子 (f_2) 法统计分析释放曲线。结果 舒胸滴丸溶出过程以多项式分布模型拟合最佳。羟基红花黄色素 A 与阿魏酸释放度的 f_2 值为 99.95。结论 舒胸滴丸中羟基红花黄色素 A 和阿魏酸在体外溶出动力学符合多项式分布模型, 能够从滴丸中同步释放。

关键词:舒胸滴丸; 羟基红花黄色素 A; 阿魏酸; 溶出度; 高效液相色谱

中图分类号:R286.02

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2009)09-1408-04

舒胸片收载于《中国药典》2005 年版一部, 由红花、川芎和三七组成, 具有活血、祛瘀、止痛等功效, 用于冠心病、心绞痛等疾病的治疗。舒胸滴丸是提取方中红花、川芎和三七有效成分制成的速效制剂, 具有服用剂量小、速效、携带方便等优点。本实验以羟基红花黄色素 A 和阿魏酸为指标, 对舒胸滴丸的溶出度进行了研究, 为制定质量控制方法提供依据。

1 仪器与试剂

AL104 分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司], BS2100S 型电子天平(北京赛多利斯天平有限公司), ZRS-8 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); Agilent1100 型高效液相色谱仪: 四元梯度泵, 在线脱气机, 自动进样器, 柱温箱, 二极管阵列检测器(DAD)。

甲醇为色谱纯, 水为 Millipo 超纯水, 人工胃液及人工肠液按《中国药典》2005 年版方法配制, 阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 0773-9910), 羟基红花黄色素 A 对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 111637-200301), 舒胸滴丸(自制, 批号 060412、060416、060420)。

2 方法与结果

2.1 羟基红花黄色素 A 和阿魏酸的 HPLC 测定法的建立

2.1.1 对照品溶液的制备: 精密称取羟基红花黄色素 A、阿魏酸对照品适量, 加甲醇制成含羟基红花黄色素 A 51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、阿魏酸 38.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品混合溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备: 取舒胸滴丸 1 粒, 碾碎,

加水 100 mL, 搅拌至全部溶解, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.1.3 阴性对照溶液的制备: 按舒胸滴丸的组成处方除去红花或川芎, 照 2.1.2 项方法制得阴性对照溶液。

2.1.4 波长的选择: 取羟基红花黄色素 A 对照品、阿魏酸对照品以及辅料适量做紫外扫描, 记录吸收光谱, 结果羟基红花黄色素 A 最大吸收波长在 400 nm, 阿魏酸的最大吸收波长在 320 nm, 辅料不干扰吸收。

2.1.5 色谱条件: 大连依利特 Waters ODS2 C₁₈ 柱; 流动相: 乙腈-甲醇-(0.1% 磷酸) 水; 体积流量: 1 mL/min; 检测波长: 400、320 nm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.1.6 线性范围的考察: 取含羟基红花黄色素 A 51.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、阿魏酸 38.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品溶液, 分别进样 1、2、5、10、15、20、30 mL, 测定峰面积值。以峰面积对质量浓度进行线性回归后, 得到羟基红花黄色素 A 线性方程为 $A = 2126579C + 2158$, $r = 0.9998$, 线性范围为 0.05136~1.5408 mg。阿魏酸线性方程为 $A = 5597387C + 4225$, $r = 0.9999$, 线性范围为 0.03872~1.1616 mg。

2.1.7 精密度试验: 取舒胸滴丸, 制备供试品溶液, 重复进样 6 次, 记录峰面积, 结果羟基红花黄色素 A、阿魏酸峰面积的 RSD 分别为 0.35%、1.39%。

2.1.8 稳定性试验: 取舒胸滴丸, 制备供试品溶液, 室温下放置, 在 0、2、4、6、8、10、12 h 进样测定峰面积值, 结果羟基红花黄色素 A 和阿魏酸峰面积的 RSD 分别为 0.42%、1.86%。说明供试品溶液在

* 收稿日期: 2008-11-03

作者简介: 罗晓健(1960—), 男, 博士, 1991 年获江西中医学院中药专业硕士学位, 2001 年获沈阳药科大学药剂学专业博士学位, 2006 年完成江中集团博士后流动站工作, 从事中药新剂型研究。Tel: (0791) 7119619 E-mail: luoxj98@126.com

12 h 稳定性良好。

2.1.9 重现性试验:取同一批舒胸滴丸样品 6 份,制备供试品溶液,在上述色谱条件下进行分析,计算得羟基红花黄色素 A 和阿魏酸的质量分数分别为 1.47、0.10 mg/粒, RSD 分别为 0.48 %、1.60 %。

2.2 溶出度的测定

2.2.1 溶出方法对药物溶出度的影响:分别选用转篮法和浆法测定羟基红花黄色素 A 和阿魏酸的溶出度,考察两种方法对溶出度的影响。试验操作方法按照《中国药典》2005 年版二部附录项下溶出度测定法进行。采用小杯法,量取经脱气处理的蒸馏水 100 mL,注入每个 250 mL 溶出杯中,加温使其温度保持在 $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$,调整转速至 100 r/min 并使其稳定。在 1、2、3、4、5、7、10 min 后取样,每次取样 5 mL (同时补充等体积相同温度的溶出介质),用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,依法按照高效液相色谱法分别对各个时间点样品进行测定。释药曲线见图 1。结果表明与浆法相比,篮法溶出速率较快,但考虑滴丸量小,篮法较易产生大的偏差,综合考虑选用浆法。

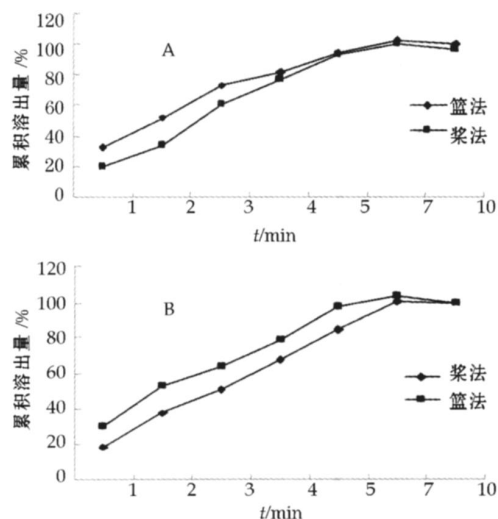


图 1 溶出方法对羟基红花黄色素 A (A) 和阿魏酸 (B) 的累积溶出度的影响

Fig 1 Effect of different stripping methods on accumulative stripping percentage of hydroxysafflower yellow A (A) and ferulic acid (B)

2.2.2 溶出介质对药物溶出度的影响:分别选用人工胃液、人工肠液和纯净水为溶出介质,测定羟基红花黄色素 A 和阿魏酸的溶出度,考察溶出介质对药物溶出度的影响。试验操作方法参照 2.2.1 项下,释药曲线见图 2。可见在 3 种介质中羟基红花黄色素 A 的释放速度无明显改变。与蒸馏水中溶出速度相比,在人工肠液中阿魏酸释放速度加快,而在人

工胃液和水中无明显变化,提示释放介质对阿魏酸的溶出度有一定的影响,另外舒胸滴丸为速释制剂,在胃中会溶解,所以不考虑人工肠液介质,综合考虑选用纯净水作为溶出介质。

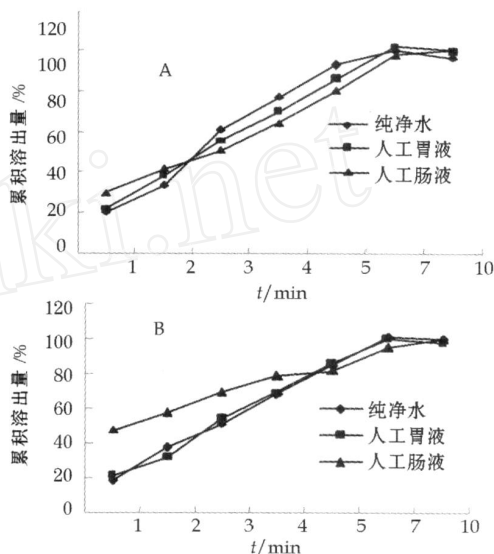


图 2 溶出介质对羟基红花黄色素 A (A) 和阿魏酸 (B) 的累积溶出度的影响

Fig 2 Effect of different solvents on accumulative stripping percentage of hydroxysafflower yellow A (A) and ferulic acid (B)

2.2.3 转速对药物释放度的影响:采用转速分别为 50、75、100 r/min 测定羟基红花黄色素 A 和阿魏酸的溶出度,试验操作方法参照 2.2.1 项,结果见图 3。可知在转速分别为 50、75、100 r/min 时,羟基红花黄色素 A、阿魏酸的溶出速度变化不明显。最后选择 100 r/min 作为本实验的溶出转速。

2.3 溶出曲线的制备:按照《中国药典》2005 年版二部附录项下溶出度测定法对舒胸滴丸进行体外溶出度初步试验。采用小杯法,量取经脱气处理的蒸馏水 100 mL,注入每个 250 mL 溶出杯中,加温使其温度保持在 $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$,采用浆法,调整转速至 100 r/min 并使其稳定。在 1、2、3、4、5、7、10 min 后取样,每次取样 5 mL (同时补充等体积相同温度的溶出介质),用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,依法按照高效液相色谱法分别对各个时间点样品进行测定,结果见图 4。

2.4 样品溶出度的测定:取本品 3 批,照溶出曲线下的方法进行试验,于 7 min 取样测定,结果批号 060412、060416、060420 舒胸滴丸样品中羟基红花黄色素 A 的累积溶出量分别为 99.43 %、100.21 %、98.44 %,阿魏酸的累积溶出量为 100.27 %、

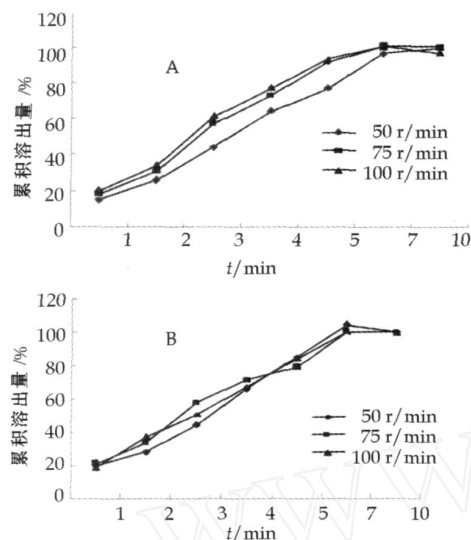


图 3 转速对羟基红花黄色素 A(A) 和阿魏酸(B) 的累积溶出度的影响

Fig 3 Effect of rotation speeds on accumulative stripping percentage of hydroxysafflower yellow A (A) and ferulic acid (B)

98.42 %、99.56 %。

2.5 模型拟合:对舒胸滴丸中主要成分羟基红花黄色素 A、阿魏酸溶出曲线分别用单指数分布模型、对数正态分布模型、多项式分布模型、威布尔分布模型和 Higuchi 方程进行拟合,结果见表 1。可见舒胸

表 1 拟合模型结果

Table 1 Results of simulated model

拟合模型	羟基红花黄色素 A	阿魏酸
单指数分布模型	$Y = 29.112 e^{0.1594X}, R^2 = 0.6502$	$Y = 26.278 e^{0.17X}, R^2 = 0.7291$
对数正态分布模型	$Y = 39.275 \ln X + 18.199, R^2 = 0.9206$	$Y = 39.903 \ln X + 14.037, R^2 = 0.9591$
多项式分布模型	$Y = -1.8576 X^2 + 29.248 X - 10.697, R^2 = 0.9862$	$Y = -1.3981 X^2 + 24.811 X - 7.1352, R^2 = 0.9935$
威布尔分布模型	$Y = 1.1139 X - 1.4146, R^2 = 0.8035$	$Y = 1.245 X - 1.6441, R^2 = 0.8597$
Higuchi 方程模型	$Y = 40.029 X - 12.248, R^2 = 0.8533$	$Y = 41.554 - 18.749, R^2 = 0.9323$

随着两条曲线近似程度的降低, f_2 降低;当 $50 \leq f_2 \leq 100$, 认为两者的释放曲线相似。本实验采用 f_2 值评价舒胸滴丸中两种成分的释放行为的差异。结果表明 f_2 值为 99.95。表明舒胸滴丸中指标性成分羟基红花黄色素 A 和阿魏酸具有良好的释药相关性。

3 讨论

舒胸滴丸是在舒胸片的基础上进行剂型改进而成,由红花提取有效部位、川芎提取有效部位和三七提取有效部位组成。《中国药典》2005 年版一部没有相关的溶出度收载,故本实验按《中国药典》2005 年版第二部附录项下采用浆法对舒胸滴丸溶出度进行初步研究,并试图阐明中药复方制剂多种成分的

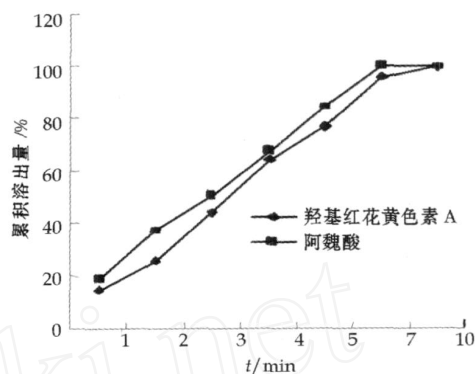


图 4 舒胸滴丸中两种成分的累积溶出曲线

Fig 4 Stripping curves of two components from Shuxiong Dropping Pills

滴丸中的羟基红花黄色素 A、阿魏酸体外溶出曲线以多项式分布拟合最佳。

2.6 指标成分相似因子的计算:比较某一制剂与参比制剂溶出度差异或两条溶出曲线差异性的方法有多种,其主要方法有通过变异因子(f_1)与相似因子(f_2)定量评价参比制剂与试验制剂溶出曲线的差别^[1,2]。

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_2 - Y_1)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

f_2 是将 Y_2 和 Y_1 为 t 时间点参比制剂和供试制剂的释药率; n 为取样次数,当两条曲线完全相同时, f_2 为 100

溶出行为。本实验以单指数模型、对数正态分布、威布尔(Weibull)分布、多项式分布模型及 Higuchi 方程模型对舒胸滴丸累积溶出度数据进行拟合,结果显示,舒胸滴丸中的体外溶出以多项式分布拟合最佳。但由于中药复方成分复杂,如何科学评价中药制剂溶出过程是一个尚待解决的问题。

中药复方药物的溶出行为应该体现复方配伍的整体概念和用药思想,要求作到“同步释放”,单独制剂中一个成分的溶出行为难以体现整个制剂中成分的溶出行为。如果剂型中大多成分甚至全部成分能够按等比例释放出来,将有利于控制整个剂型的质量。本实验用相似因子来考察舒胸滴丸中指标性成分羟基红花黄色素 A、阿魏酸的溶出行为,表明

两者具有良好的释药相关性。

溶出度试验结果表明,本品指标成分(羟基红花黄色素 A,阿魏酸)在 7 min 内能够溶出完全,说明舒胸滴丸是一种速释制剂,为该方迅速发挥疗效提供了基础。

参考文献:

- [1] Pillay V, Fassih R. Evaluation and comparison of dissolution-data derived from different modified release dosage forms: an alternative method [J]. *J Contr Rel*, 1998, 55: 45-55.
- [2] Polli J E, Rekhi G S, Augsburg L L, et al. Methods to compare dissolution profiled and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets [J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(6): 690-700.

姜黄中脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素对姜黄素稳定性的影响

韩 刚,董 月,原海忠,翟冠玉,范 颖*

(华北煤炭医学院 药理学系,河北 唐山 063000)

摘要:目的 研究姜黄中脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素对姜黄素稳定性的影响。方法 以 pH 10 的缓冲溶液为反应介质,将脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素定量加入到姜黄素对照品溶液中,高效液相色谱法测定姜黄素质量浓度的变化,采用动力学方法建立姜黄素降解速率方程。结果 脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素均对姜黄素产生稳定作用,且呈量效关系。结论 姜黄中脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素为姜黄素天然稳定剂,以姜黄乙醇提取物制备姜黄素制剂,可提高制剂中姜黄素的稳定性。

关键词:姜黄;姜黄素;脱甲氧基姜黄素;双脱甲氧基姜黄素;稳定性

中图分类号:R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)09-1411-03

姜黄为常用传统中药,来源于姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎。姜黄中主要含挥发油、姜黄素类化合物,现已分离鉴定出 20 多个姜黄素类化合物,其中姜黄素、脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素最为常见^[1]。姜黄素不稳定,易氧化,在碱性溶液中易降解^[2]。但姜黄药材放置较长时间,药材中的姜黄素变化很小,表明姜黄中含有对姜黄素起稳定作用的成分^[3]。寻找姜黄素的稳定剂对姜黄素制剂的开发具有重要的意义。

1 仪器与试剂

1100 高效液相色谱仪,四元梯度泵,手动进样,Agilent 工作站(美国 Agilent 公司);SYC-15 超级恒温水浴(南京桑力电子设备厂);AE240 电子天平(瑞士 Mettler 公司);PHS-3C 精密 pH 计(上海雷磁仪器厂)。

姜黄素对照品(中国药品生物制品检定所);脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素对照品(上海科翔生物科技有限公司,质量分数 $\geq 98\%$);甲醇为色谱纯(Fisher 公司);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件:色谱柱 Diamonsil C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);甲醇-异丙醇-水-冰醋酸(20:27:

48:5)为流动相;体积流量为 0.5 mL/min,柱温为室温;进样量为 20 μ L;检测波长为 420 nm^[4~6]。

2.2 标准曲线的制备:精密称取姜黄素、脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素对照品各 3 mg,分别置于 10 mL 量瓶中,用无水乙醇溶解并定容。将上述 3 种对照品溶液分别稀释成 1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0 μ g/mL,取 20 μ L 进样测定。以质量浓度对峰面积进行线性回归,得到回归方程及线性范围。姜黄素: $Y = 343.10 X - 27.30$, $r = 0.9992$, 1.0~10.0 μ g/mL;脱甲氧基姜黄素: $Y = 142.93 X - 78.80$, $r = 0.9991$, 1.0~10.0 μ g/mL;双脱甲氧基姜黄素: $Y = 201.22 X - 57.38$, $r = 0.9994$, 1.0~10.0 μ g/mL。

2.3 试验条件:以 pH 10 的甘氨酸-氢氧化钠缓冲溶液为反应介质(姜黄素不溶于水,易溶于乙醇溶液,故缓冲液中含有 40%乙醇),反应温度为 25 $^{\circ}$ C,考察脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素对姜黄素稳定性的影响。

2.4 储备液的配制:精密称取姜黄素、脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素对照品 15、3、3 mg 分别置于 25 mL 量瓶中,无水乙醇溶解并定容,得质量浓度为 600 μ g/mL 姜黄素储备液和 120 μ g/mL 脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素储备液。

* 收稿日期:2008-10-21

作者简介:韩 刚(1957—),男,河北唐山人,教授,硕士生导师,主要从事中药有效成分及药物新剂型的研究。

Tel:(0315)3726303 E-mail:tsyxhg@163.com