

心律宁片剂体外释放度研究

沈阳药科大学中药制剂教研室(110015)

陈星灿* 陈大为 范晓文 刘 婧**

黑龙江省医药工业研究所

于喜水

摘要 心律宁片剂的主要有效成分为苦参碱、氧化苦参碱、羟基苦参碱、安那吉碱及鹰旋叶碱等。本实验采用酸性络合法测定了片剂中苦参总碱的含量,同时考察了片剂在人工胃液中苦参总碱的释放度。

关键词 心律宁 片剂 氧化苦参碱 苦参总碱 酸性络合 释放度

心律宁片剂系由中药苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的根经提取制成的新药,用于治疗各种原因引起的心律失常,对室性早搏疗效尤为显著^[1, 2]。心律宁片剂主要成分为苦参总碱,包括苦参碱、氧化苦参碱、羟基苦参碱、安那吉碱及鹰旋叶碱等,在薄层层析中以氧化苦参碱斑点清晰,含量较高^[3],故本实验采用氧化苦参碱为对照品,考察了心律宁片剂中总碱的含量及其释放度。

1 实验材料

仪器:722型光栅分光光度计,RC4型三杯溶出仪。药品:心律宁片剂由黑龙江省医药工业研究所提供,批号900601。氧化苦参碱对照品由本校天然药物研究室提供。

2 实验部分

2.1 心律宁片剂的含量测定^[4]:实验以氧化苦参碱为对照品,因其可与酸性染料生成络合离子而显色,并能被氯仿专一提取,故采用比色法测定。

a)标准曲线制备:精密称取氧化苦参碱对照品10mg,用氯仿溶于10ml容量瓶中作对照液。用微量进样器吸取10、20、30、40、50、60、70、80 μ l,分别置于50ml碘量瓶中,精密加入0.0002 mol/L的溴麝香草酚蓝pH7.6的缓冲液10.0ml,用力振摇2min,再精密加入10.0ml氯仿,用力振摇至溶液由黄绿至黄色并不再加深为止,倾入分液漏斗中,静置2h,待水层和氯仿层完全分开,分出氯仿层,以不加样的氯仿萃取液作空白,在420nm处进行比色测定(见表1)。

表1 标准曲线测定数据

序号	1	2	3	4	5	6	7	8
C (μ g/ml)	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	0.6	0.7	0.8
A	0.092	0.195	0.273	0.369	0.451	0.520	0.601	0.693

因浓度与时间成线性关系。故可按直线回归方程 $\hat{y} = \hat{a} + \hat{b}x$, 求出 $\hat{a}$ 、 $\hat{b}$ 、 r 值,经运算得回归方程: $A = -1.5 \times 10^{-5} + 0.08867C$, $r = 0.9991$ 。

b)片剂含量测定:随机抽取20片,除去糖衣,精密称重 $W_1 = 7.1684g$,乳钵中研细后再精密称取10片量 $W_2 = 3.5840g$,于碘量瓶中用50ml氯仿浸泡24h,置沙氏提取器中加氯仿至250ml,水浴回流1h,回收氯仿得待测液25ml,每次取样3 μ l,按标准曲线项下以“精密加入0.0002mol/L 溴麝香草酚蓝 pH7.6缓冲液10.0ml”,起依法测定,结果见表2。

*Address: Chen Xingcan, Department of Pharmaceutics of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang

**本校中药学专业五十四期毕业生

经方差分析: $S\bar{x}=0.194$, $CV\% = 1.26\%$

可信区间: $\bar{x} \pm t_{0.05}(n') S\bar{x} = 54.3 \pm 0.241$ 。

本药品含量在可信区间内,故符合要求,加样回收率测定均值为96.9% ($n=3$),证明测定方法可靠。

2.2 片剂中各药释放度测定

a) 体外释放度测定试验: 方法参

照文献^[5],任取一片,去糖衣后精密称重,置转篮中浸入 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 人工胃液,控制转篮转速100r/min,定时取样,每次精密吸取样液10ml,同时补加介质10ml,将样液过滤后,精密吸取5.0ml,置50ml碘量瓶中,按含量测定方法测定,篮中3次释放用片剂重量分别为0.358g, 0.359g, 0.355g,平均片重为0.357g,平均含量为15.1%,可按下式计算累积释放百分率,结果见表3。

$$\text{累积释放量}\% = \frac{\text{释放量}}{\text{片重} \times \text{含量}\%} \times 100\%$$

表3 片剂体外释放测定数据

时间(min)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
吸收值(A)	0.292	0.868	1.208	1.532	1.675	1.704	1.731	1.736	1.799	1.767
释放量(mg)	6.58	19.69	19.81	34.96	38.37	39.22	40.02	40.33	41.96	41.44
释放度(%)	12.2	36.5	36.7	64.9	71.2	72.8	74.2	74.8	77.8	76.9

注: 以上数据为3组测定数据的均值

b) 百分之百释放度测定: 取药品20片,去除糖衣,精密称重,研细后精密称取一片量,放入 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的1000ml人工胃液中,用电子搅拌器不断搅拌约1h,精密吸取5ml,按前述溶出测定方法测定,测得 $A=1.897$,释放量 $C=21.37$,片重 $=0.3584\text{g}$,释放度 $\% = 79.0$ 。

c) 释放动力学参数求算: 以间隔时间t为横坐标,释放百分率为纵坐标,绘制心律宁片剂释放曲线(图),其为递增形曲线,动力学方程可用单指数模型加以描绘,经数据处理回归得方程:

$$\log(y_{\infty} - y) = -0.03635t + 1.9345, \\ r = -0.9783.$$

$$T_{50} = 13.03(\text{min}) \quad T_d = 19.66(\text{min})$$

3 结果讨论

3.1 从含量测定和释放度测定可知,用比色法测定苦参总碱的方法简便易行,可作为药厂控制药品质量的方法。

3.2 从释放动力学参数看,50%释放时间为13.03min,表明药物释放速度快,有利于药物的吸收。

表2 片剂含量测定数据

序号	A	C ($\mu\text{g/ml}$)	样品含量 (%)	片剂含量 (%)	标示含量 (%)
1	0.577	6.51	15.1	54.1	108.2
2	0.573	6.46	15.0	53.8	107.6
3	0.569	6.42	15.9	53.8	107.6
4	0.587	6.62	15.4	55.2	110.4
5	0.579	6.53	15.2	54.3	109.0
$\bar{x}$	0.577	6.51	15.1	54.3	108.6

注: 标示量每片含苦参总碱50mg。

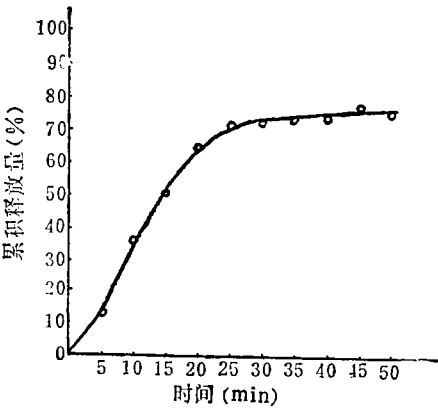


图 心律宁片释放曲线

(下转第408页)

- 4.3 提取时间考察: 以50%乙醇为溶媒, 超声10、20、30、40、50min, 结果见表2。
- 4.4 阴性干扰考察: 不含白芍的摩罗冲剂阴性样品, 照样品处理方法试验, 测得芍药甙峰处峰面积为零, 证明无干扰(图)。
- 4.5 仪器精密度考察: 取对照品溶液, 连续进样8次, 测得峰面积值, 计算 $CV = 1.72\%$ 。
- 4.6 回收率考察: 精密吸取已知浓度的对照品溶液, 加入到已知含量的样品粉末中, 照样品处理方法操作, 测定。计算平均回收率为99.06%, $CV = 1.04\%$ ($n=9$)。
- 4.7 样品含量测定: 精称3批样品, 测定结果见表3。

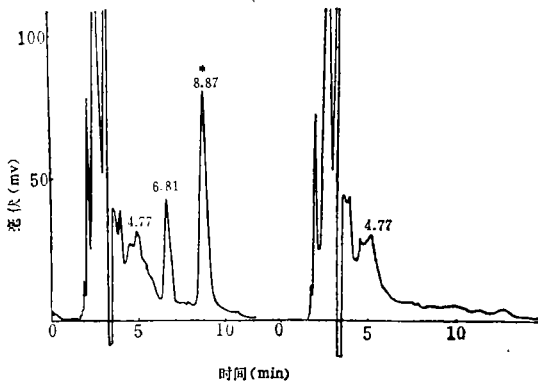


图 高效液相色谱图 (*芍药甙峰)

5 讨论

5.1 在用HPLC法测定中, 我们曾对几组流动相系统进行选择, 尤以甲醇-异丙醇-36%醋酸-水(25:2:2:71)为最佳。芍药甙峰形对称, 分离完全, 图谱简单, 且对柱效要求不高, 流动相价廉。将柱温控制在32℃, 有效地克服了上样量大、柱效低所产生的峰拖尾现象。

5.2 本法最大的特点是简单、快速、精密度高、重现性好。a) 样品处理简而快, 取样量少, 溶媒超声提取后, 只需经离心, 过滤即可进样分析。b) 分析快而精, 由于色谱图简单, 提高流速到1.2ml/min, 芍药甙出峰时间在9min 10s, 而且其峰后基本无峰, 一次实验只需12min完毕。应用仪器的微机控制, 连续进样, 达到快速、准确目的。本法不仅适合于多种中成药复方的分析, 也能用于单味药测定。因此, 便于推广应用。

致谢: 本研究得到我院苗长兴研究员、王益民老师的关怀和指导。

表3 样品测定结果

批号	含量(%)			平均含量(%)	CV(%)
	1	2	3		
900222	0.4195	0.4059	0.3994	0.4083	2.51
900225	0.4143	0.4245	0.4157	0.4148	0.18
900227	0.3911	0.3960	0.3868	0.3913	1.18

参 考 文 献

1 江纪武, 等. 植物药有效成分手册. 北京: 人民卫生出版社, 1985. 793

2 吉崎正雄, 他. 药学杂志(日), 1977, 97:916

3 吕方军, 等. 药物分析杂志, 1990, 10(2): 118

4 胡宝华. 汉方制剂分析技术. 北京: 人民卫生出版社, 1986. 109

5 李章万, 等. 药物分析杂志, 1990, 10(6): 331

(1994-02-05收稿)

(上接第406页)

参 考 文 献

1 张宝凤, 等. 药学报, 1985, 5: 37

2 张宝恒, 等. 中国药理学, 1990, 11(8): 253

3 北京医学院主编. 中草药成分化学. 北京: 人民卫生出版社, 1980. 133

4 王建明, 等. 中医药学报, 1990, 3: 42

5 中华人民共和国药典. (1990年版) 附录60

(1993-12-24收稿)

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Chemical Studies on Peptide-Polysaccharides of Lingzhi (*Ganoderma lucidum*)

He Yunqing, Li Rongzhi, Cai Tingwei, et al

Two glycan peptides, GLSP₁ and GLSP₂, were obtained from the hot-water extract of the fruit-body of *Ganoderma lucidum*. Gel chromatography and HPLC showed that they are both homogeneous polysaccharides, with molecular weights of 12800 and 14100 respectively. Through the procedures of total acidic hydrolysis, periodate oxidation, Smith degradation, and spectral determination, GLSP₁ proved to be a glycan peptide with β -(1 $\rightarrow$ 3) (1 $\rightarrow$ 6) and (1 $\rightarrow$ 4) linkage, 26.6% of which is peptide; while GLSP₂ proved to be a glycan peptide with β -(1 $\rightarrow$ 6) and (1 $\rightarrow$ 4) linkage, and the sugar residue ratio in these two bonds is 1:1. The chain of GLSP₂ has branches, and peptide takes 12.3% of it. Basic β -elimination reaction indicated that the sugar residues in the two glycan peptides are linked with O-bond to serine and threonine on the peptide chain.

(Original article on page 395)

Studies on the Chemical Constituents of Chinese Sealavender (*Limonium sinense*)

Guo Hongzhu, Yuan Jiurong

Four known flavonoids were isolated from the aerial part of *Limonium sinense* (Girald) -Kuntze. On the basis of UV, ¹HNMR, ¹³CNMR and FAB-MS spectroscopic analysis, they were identified as myricetin-3-O- β -D-glucoside (I), myricetin-3-O- α -L-rhamnoside (II), quercetin-3-O- α -L-rhamnoside (III) and quercetin (IV). This seemed to be the first report describing their isolation from *L. sinense*.

(Original article on page 398)

Studies on the Release Rates of Xinluning Tablet in Vitro

Chen Xingcan, Yu Xishui, et al

The main active component of Xinluning tablet, an antiarrhythmic preparation, are matrine, oxymatrine, sophoranol, anagyine, baptifoline etc. In this study, total alkaloids in the tablet were determined by acid complexing, and their release rate from the tablet determined in artificial gastric juice.

(Original article on page 405)

Determination of Paeoniflorin in "Moluo Granules" by Reversed Phase HPLC

Li Yang

Paeoniflorin in Chinese traditional patent medicine "Moluo granules" was determined by reversed phase HPLC. Optimum separation was achieved by employing C₁₈ column as the stationary phase, MeOH-(CH₃)₂CHOH-36% HOAc-H₂O (25:2:2:71) as the mobile phase. The average recovery is 99.06%, and the coefficient of variation is 1.04%. The extraction is simple, the analytical method is rapid and accurate with good reproducibility.

(Original article on page 407)