

两种转速下测定麻杏石甘滴丸体外溶出度的研究

湖南中医学院(长沙 410007) 何 群* 周景来 谢宗明**

摘 要 建立了酸性染料比色法测定麻杏石甘滴丸中麻黄总生物碱含量的方法,并在此基础上采用转篮法测定了两种转速下该制剂的体外溶出度,结果表明:100 r/min,比 150 r/min 下测得的 T_{50} 大 1.77 倍($P<0.05$),释放量达到最大所需时间 T_{max} 分别为 45 min(150 r/min);70 min(100 r/min), T_{50} 、 T_{α} 、 T_{max} 皆有显著性差异($<F_{0.05}$),该实验为制定麻杏石甘滴丸体外溶出度测定条件及标准提供了重要的依据。

关键词 酸性染料比色法 麻黄总生物碱 麻杏石甘滴丸 体外溶出度

麻杏石甘滴丸是用于治疗外感风邪、身热不解、热壅于肺、咳喘气急等症的中药复方制剂,有明显的辛凉宣泄、清肺平喘功能。为探讨滴丸的释药特点及规律,建立质控标准,为体内生物利用度研究奠定基础,我们以麻黄总生物碱为指标,酸性染料比色法定量,采用转篮法测其体外溶出度。《中国药典》1995 版关于溶出度测定方法对实验条件的规定较为严格,仅转速一项规定较宽(50 r/min~200 r/min),测定中发现转速对溶出速度测定结果影响最为显著,据此我们考察并比较了两种转速下溶出度测定结果的差异。

1 仪器与试药

ZRS-3 型智能药物溶出试验仪;MA110 型电子分析天平;721 型分光光度计。盐酸麻黄碱标准品(中国药品生物制品检定所);溴麝香草酚蓝(AR 级);麻杏石甘滴丸(自制),人工胃液(按^[1]规定方法配制),其余试剂皆为 AR 级。

2 实验方法、结果及数据处理

2.1 麻杏石甘滴丸的制备^[2,3]:麻黄用 0.5% HCl 冷浸 2 次,滤液浓缩成稠膏,甘草用 0.5% 氨水渗漉,漉液浓缩,加硫酸调 pH 5~6,制取粗甘草酸,石膏先包煎、苦杏仁后

下,煎出液浓缩成稠膏并与前二者合并得总提取物,然后加入 1.2 倍量的基质 PEG-6000 熔融,保持温度在 $(95 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 下滴入 $6^\circ\text{C} \sim 7^\circ\text{C}$ 的液体石蜡冷却液中,每分钟 9 滴~10 滴,滴毕滤取滴丸,室温吹干即得。

2.2 麻黄总生物碱定量方法研究^[4]

2.2.1 标准曲线的制备:精密称取盐酸麻黄碱 2 mg,加蒸馏水溶解并定容至 100 mL (0.02 mg/mL),精密量取该标准液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL 置分液漏斗中,碱化后用乙醚萃取两次,每次 5 mL,合并醚层萃取液水浴挥干,残渣用 pH7.4 的磷酸盐缓冲液 10.0 mL 溶解,加入 0.1% 溴麝香草酚蓝 2.0 mL,用氯仿萃取 2 次,每次 5 mL(经试验两次萃取已提取完全 $A<0.005$),合并萃取液于 422 nm 处测 A 值,以蒸馏水同法处理作为空白,得标准曲线回归方程 $A=0.0276+4.058C$, $r=0.9932$ 。

2.2.2 基质干扰实验:取空白滴丸(去麻黄)按 2.2.1 法处理后测定,重复 6 次得 $A<0.01$,证明 PEG-6000 基本上无干扰。

2.2.3 精密度及重现性实验:用盐酸麻黄碱标准品配成 30、50 $\mu\text{g/mL}$ 溶液,分别依 2.2.1 法操作,重复 9 次,得 RSD 分别为

* Address: He Qun, Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Changsha

何 群 女,1982 年毕业于沈阳药学院药学系药学专业,并获药学(理)学士学位。1987 年调入湖南中医学院中药系药剂教研室任教,1988 年定级为药剂学讲师。多年来,在中药剂型改革、剂型与疗效的研究方面取得了一些成就,已发表的学术论文 8 篇(实验研究、第一作者),其中国际级杂志 6 篇、省级期刊 2 篇;主持湖南省中医管理局计划内科研课题 1 项(1996~1998);1997 年出版主编著作《不要乱吃药》。

** 本院药学系 1993 级中药本科专题实习生

2.35%和2.08%。

2.2.4 麻黄总生物碱的含量测定:精密量取经0.8 μm微孔薄膜过滤的样品液4 mL,置20 mL具塞试管中,加入1.5 mol/L NaOH 1.0 mL摇匀,再用乙醚10 mL分2次萃取,每次振荡2 min,将上清液定量转入另一尖管中,35℃~38℃水浴挥干,残渣用pH7.4磷酸盐缓冲液10 mL分2次溶解,每次先静置30 min,再振摇、转入分液漏斗中,加2 mL 0.1%溴麝香草酚蓝液,用10 mL CHCl₃分2次萃取,下层萃取液于422 nm处测A值。

2.3 溶出度测定条件研究

2.3.1 基本方法:按《中国药典》1995版二部附录XC项下有关规定^[1],采用转篮法,选择100、150 r/min作为研究对象。量取经脱气处理的人工胃液900 mL,注入圆底烧杯中,加温使介质温度保持在(37±0.5)℃,调

整转速使其稳定。取麻杏石甘滴丸4.0 g,投入转篮中计时,分别在2、5、8、13、20、30、45、60、90 min规定取样点(取样位置在液面下2/3处)吸取溶出液6 mL,立即经0.8 μm微孔滤膜滤过,精密吸取滤液4.0 mL,按2.2.4法测A值,自取样至滤过在30 s内完成,同时补充6 mL人工胃液于圆底烧杯内。各转速下重复测定6次,结果见表1。

2.3.2 百分之百溶出度的测定^[4]:精密称取滴丸4.0 g置900 mL人工胃液中,搅拌使溶解,静置24 h,不断搅拌,静置,用0.8 μm微孔滤膜过滤,取滤液4 mL再按2.2.4法测A值,重复6次得平均值A_平为0.555(RSD 0.62%)。以此作为百分之百释放,可求出各时间下的绝对累积释放度,同样,以90 min溶出液的A值作为百分之百溶出,可求出各时间下的相对累积释放度,数据见表1。

表1 两种转速下溶出度测定结果(n=6)

时间(min)	2	5	8	13	20	30	45	60	90
A	100 r/min	0.105	0.164	0.235	0.292	0.345	0.415	0.492	0.538
	150 r/min	0.161	0.246	0.335	0.395	0.424	0.498	0.545	0.548
相对累积释放度	100 r/min	18.75±5.20	29.29±3.12	41.96±1.08	52.14±1.08	61.61±1.73	74.10±1.85	88.40±1.10	95.10±0.80
	150 r/min	28.75±2.30	43.93±1.08	59.82±1.83	70.54±3.15	75.71±1.25	88.93±0.54	97.32±0.32	97.68±0.10
绝对累积释放度	100 r/min	19.09±4.98	29.82±2.95	42.73±4.01	53.09±0.95	62.73±1.54	75.45±1.68	89.45±1.00	97.82±0.75
	150 r/min	29.00±2.10	44.32±0.95	60.36±1.71	71.17±2.95	76.40±1.13	89.73±0.5	98.20±0.30	98.56±0.10

2.3.3 绘制溶出曲线:以相对累积释放度、绝对累积释放度为纵坐标,时间t为横坐标作图(图1)。

2.3.4 提取释放参数:以相对累积释放度对时间在威布尔概率纸上作图,求得T₅₀、T_d、m等参数,结果见表2。

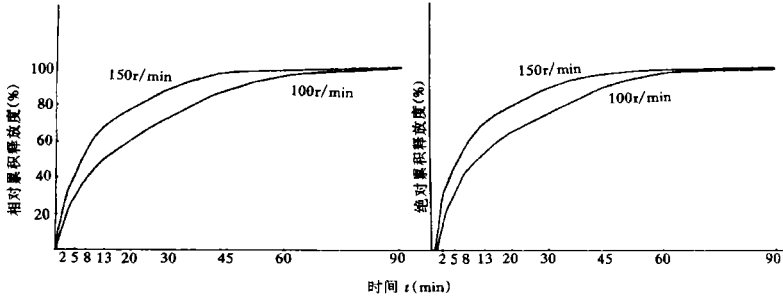


图1 释放度曲线

表2 溶出度参数

参数	T ₅₀	T _d	m
100 r/min	11.5	18.5	0.45
150 r/min	6.5	10.7	0.53

2.3.5 F检验^[5]:将两种转速同一取样时间

各次测定数据进行方差分析,结果皆有明显的差异(<F_{0.05}),说明转速不同累积释放率存在显著性差异(P>0.05)。

3 小结与讨论

3.1 麻黄总生物碱定量方法是在原酸性染

料比色法基础上加以改进,因滴丸基质 PEG-6000 可与溴麝香草酚蓝络合,经氯仿萃取后显黄色,在 422 nm 处有吸收,干扰麻黄总生物碱的测定,为此我们根据麻黄类生物碱可溶于乙醚及水,而 PEG-6000 则不溶于乙醚的性质,首先将样品碱化,加入乙醚萃取,从而避免了 PEG-6000 的干扰。

3.2 残渣用 pH7.4 缓冲液溶解时应加热并放置 30 min,使之完全溶解以减少溶解、转移过程中的损失,确保测定结果准确可靠。

3.3 由溶出曲线可知,滴丸的溶出特点是在 2 min~13 min 内溶出速率最快,并达到溶出高峰,无滞后时间($m < 1$),13 min 以后则缓慢溶出。每次取样时间由预实验结果确定。

3.4 两种转速下的溶出曲线有显著的差异,100 r/min 与 150 r/min 的 T_{50} 之比为 1.77 倍, T_d 之比为 1.73 倍,释放量达到最大所需时间 T_{max} 分别为 45 min(150 r/min),70 min(100 r/min),若规定 60 min 内释放完全,则 100 r/min 下测得的 T_{max} 达不到要求,因此,必须选择合理的转速。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典·二部.北京:人民卫生出版社,1995 附录 XC:66
- 2 何群,等.中草药,1995;26(9):463
- 3 何群,等.中草药,1996;27(3):150
- 4 王义海,等.中成药,1995;17(9):9
- 5 刘汉清,等.中成药,1991;13(2):7

(1997-07-25 收稿)

复方黄芩滴耳剂的研制

天津医科大学附属卫校(300203)

乔艳 张秀荣* 王凤有

急、慢性化脓性中耳炎是临床常见的耳部疾病,如单用抗生素滴耳液治疗效果不佳,有些中草药有较广的抗菌谱,为此,我们研制了复方黄芩滴耳剂。

1 仪器与试剂

UV-760 分光光度计;黄芩对照品(中国药品生物制品检定所);所用试剂均为分析纯。

2 处方及制备

2.1 处方:黄芩 400 g、黄连 200 g、黄柏 200 g、95%乙醇 100 mL、甘油 200 mL,蒸馏水加至 1 000 mL。

2.2 制备方法:取黄芩、黄连、黄柏按煎煮法,水煎 3 次,每次 40 min,合并煎煮液,趁热过滤,滤液浓缩至适量,加 95%乙醇 100 mL,加甘油 200 mL,加蒸馏水至 1 000 mL 混匀即得。

3 含量测定

本品为黄棕色粘稠液体,pH 值为 5.0~6.0。

3.1 标准储备液的制备:称取黄芩苷对照品 4 mg,精密称定,置 100 mL 容量瓶中,加 70%乙醇至刻度,摇匀,备用。

3.2 样品液的制备:精密量取滴耳剂 1 mL,置 100

mL 容量瓶中,加 70%乙醇至刻度,摇匀,过滤。精密量取续滤液 2.5 mL,置 100 mL 容量瓶中加 70%乙醇至刻度,摇匀,备用。

3.3 空白对照液的制备:按处方量取除黄芩外其他味药,按滴耳剂制备方法制成空白对照滴耳剂,并按样品液的制备方法制成空白对照样品液。

3.4 吸收波长的选择:吸取标准品液和样品液用紫外分光光度计在 200 nm~500 nm 波长范围扫描,最大吸收波长均为 279 nm,与药典规定一致。

3.5 标准曲线的制备:精密量取黄芩苷标准储备液适量,分别配成系列浓度的溶液,以 70%乙醇为对照,在 279 nm 波长处测定吸收度,结果见表 1。

回归方程 $C = 14.3362A + 0.0877$, $r = 0.9999$ 。

表 1 不同浓度黄芩苷的测定结果

浓度($\mu\text{g/mL}$)	吸收度(A)	浓度($\mu\text{g/mL}$)	吸收度(A)
2.28	0.152	8.36	0.581
3.80	0.255	9.88	0.684
5.32	0.370	11.40	0.785
6.84	0.470		

3.6 样品测定:取样品液,以空白为对照,在 279

* 天津市东丽医院