

5.0、6.0 mL, 依法制备供试品溶液, 进样测定, 并计算回收率, 结果人参皂苷 Rb_3 的平均回收率为 99.04%, RSD 为 1.04% ($n=9$)。

2.10 样品的测定: 取 7 批样品 (批号 20061002、20061005、20061007、20061010、20061012、20061015、20061020), 制备供试品溶液, 按上述色谱条件测定, 以外标法计算样品中人参皂苷 Rb_3 的质量分数, 结果分别为 0.27、0.33、0.50、0.41、0.38、0.45、0.34 mg/片。

3 讨论

三七叶总皂苷中含人参皂苷 Rb_1 、人参皂苷 Rb_3 等皂苷类成分, 人参皂苷 Rb_3 的量高于人参皂苷 Rb_1 。因此, 选择人参皂苷 Rb_3 作为三七叶总皂苷质量控制指标。

使用 Aichrom C_{18} 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m) 可基本达到基线分离, 但分析时间较长; 而 Kromatek C_{18} 柱 (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m) 能在较短时间内分析完成, 基线未能达到分离, 综合考虑分析时间、峰形对称度及美观度等因素, 实验选用 Kromatek C_{18} 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m) 为本实验的分析用色谱柱。

实验对超声处理和回流提取进行了比较, 结果显示超声处理与加热回流相比, 结果非常相近, 考虑到超声处理比回流提取更简便快捷, 因此, 选择超声处理样品。并对提取时间 15、30、45 min 进行了考察, 结果处理 15 min 所得的人参皂苷 Rb_3 的量最低, 30、45 min 时的量无差异, 考虑到超声处理 30 min 提取时间较短, 故最终选择超声处理 30 min。

七叶神安分散片的溶出度研究

刘根才, 戴德雄, 朱 莹, 张慧慧*

(浙江维康药业有限公司, 浙江 丽水 323000)

摘 要: 目的 建立七叶神安分散片人参皂苷 Rb_3 的溶出度测定方法。方法 以水作为溶出介质, 采用浆法 100 r/min, 以高效液相色谱法测定人参皂苷 Rb_3 累积溶出率, 绘制溶出曲线, 并进行溶出度机制探讨。结果 人参皂苷 Rb_3 在 0.484~4.84 μ g 与峰面积呈良好的线性关系, 平均回收率为 97.56%, RSD 为 1.21%。3 批七叶神安分散片人参皂苷 Rb_3 20 min 的溶出量均达 70% 以上, 体外释药行为理想且符合 Higuchi 方程释药模型。结论 所用方法具有灵敏、准确、快速的优点, 适用于七叶神安分散片的溶出度控制。

关键词: 七叶神安分散片; 人参皂苷 Rb_3 ; 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)10-附 4-02

七叶神安分散片处方来源于《中华人民共和国卫生部药品标准》七叶神安片 (WS3-B-1475-93), 用于心气不足, 心血瘀阻所致的失眠、心悸、胸痛、胸闷等症。溶出度是分散片质量控制的重要指标。因此本实验以七叶神安分散片中主要成分人参皂苷 Rb_3 为指标, 对七叶神安分散片的溶出度测定方法进行考察, 以便控制质量。

1 仪器和试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪; ZRS-8G 智能溶出仪。

七叶神安分散片 (批号 20061001, 20070501, 20070503, 每片含三七叶总皂苷 50 mg) 由浙江维康药业有限公司提供。人参皂苷 Rb_3 对照品 (批号 111686-200501) 由中国药品生物制品检定所提供。

乙腈为色谱纯 (美国 Fisher 化学试剂公司); 水为双蒸水 (自制), 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件: Aichrom C_{18} 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m) 为色谱柱; 乙腈-水-冰乙酸 (32 : 68 : 0.08) 为流动相; 体积流量: 1.0 mL/min; 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 检测波长: 203 nm。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备: 取人参皂苷 Rb_3 对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成 242 μ g/mL 溶液, 作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备: 取本品 6 片, 以脱气的水 250 mL 为溶出介质, 温度控制在 (37 $\pm$ 0.5) $^{\circ}$ C, 转速 100 r/min, 样品进入释放池瞬间开始记时, 至

* 收稿日期: 2009-04-24

作者简介: 刘根才 (1964—), 男, 江西玉山人, 主管药师, 主要从事中药质量标准研究和制剂研究工作。

Tel: (0578)295002 E-mail: wklgc666@163.com

30 min 时, 在规定取样点吸取溶液适量, 立即滤过, 续滤液高速离心后, 取上清液作为供试品溶液。

2.2.3 阴性溶液的制备: 按处方比例称取除三七总皂苷以外的辅料如微粉硅胶、预胶化淀粉等, 照制剂工艺制成阴性样品, 并按供试品的溶液制备方法制备阴性对照溶液。

2.3 专属性考察: 按以上色谱条件分别对对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液进行分析, 结果无干扰。

2.4 线性关系的考察: 分别精密吸取人参皂苷 Rb_3 对照品溶液 2、4、6、12、16、20 μL 进样测定峰面积值, 以峰面积为纵坐标、进样质量为横坐标作标准曲线, 得回归方程 $Y=138\ 803.397 X-3\ 724.739$, $r=0.999\ 9$ 。结果表明人参皂苷 Rb_3 进样量在 0.484~4.84 μg 与峰面积呈现良好的线性关系。

2.5 精密度试验: 取供试品溶液 20 μL , 连续进样 6 次测定人参皂苷 Rb_3 峰面积, 计算得其 RSD 为 0.639%。

2.6 稳定性试验: 分别将供试品溶液于室温下放置 0、2、4、6、8 h 后, 进样测定, 计算得人参皂苷 Rb_3 峰面积的 RSD 为 1.38%。表明供试品溶液在 8 h 内基本稳定。

2.7 回收率试验: 在空白辅料中分别加入人参皂苷 Rb_3 对照品, 使每片含人参皂苷 Rb_3 对照 6.144、5.12、4.096 mg, 进行溶出度试验, 精密吸取供试品溶液 20 μL , 测定, 计算人参皂苷 Rb_3 质量浓度, 结果平均回收率 97.56%, RSD 为 1.21% ($n=9$)。

2.8 溶出度的测定

2.8.1 溶出介质及体积的选择: 因本品中人参皂苷 Rb_3 的量有限, 为保证检出量在限度范围内, 选择《中国药典》2005 年版二部附录 X III C 溶出度第三法即小杯法 (溶液体积为 250 mL, 桨板法, 转速为 100 r/min, 介质为水)。

2.8.2 溶出度测定方法的确定: 取本品 6 片, 以脱气的水 250 mL 为溶出介质, 温度控制在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速 100 r/min, 样品进入释放池瞬间开始计时, 分别在 0、3、5、10、15、20、30 min 时取样 2 mL (同时补充等体积相同温度的溶出介质), 立即滤过, 续滤液高速离心后, 取上清液进样。同时取 20 μL 人参皂苷 Rb_3 对照品溶液进样, 计算人参皂苷 Rb_3 的质量浓度和累积溶出率。

2.8.3 溶出曲线的制备: 取 3 批样品, 每批 6 片, 按照以上条件操作, 分别在 0、3、5、10、15、20、30 min 时取样 2 mL (同时补充等体积相同温度的溶出介质), 立即滤过, 续滤液高速离心后, 取上清液进样, 记录色谱图, 计算人参皂苷 Rb_3 累积溶出率, 见图 1。结果表明, 七叶神安分散片溶出曲线基本一致, 人参皂苷 Rb_3 累积溶出率在 20 min 后均大于 70%, 30 min 后大于 95%, 基本溶出。

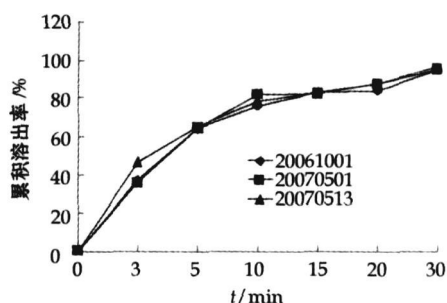


图 1 七叶神安分散片的溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curve of Qiye Shen'an Dispersible Tablets

2.9 体外释药机制的研究: 对批号 20070503 七叶神安分散片以累积释放率 (Q) 分别对时间 (t) 按零级、一级以及 Higuchi 动力学方程进行回归, 结果见表 1。由方程拟合结果可见, 七叶神安分散片以 Higuchi 动力学方程拟合为最佳。

表 1 七叶神安分散片的释药动力学特征

Table 1 Release dynamic characteristic of Qiye Shen'an Dispersible Tablets

方程类型	拟合方程	r
零级方程	$Q=0.016\ 1\ t+0.540\ 7$	0.900\ 8
一级方程	$\ln(1-Q)=-0.021\ t+1.575\ 8$	0.867\ 2
Higuchi 方程	$Q=0.122\ 4\ t_{1/2}+0.335\ 6$	0.951\ 4

3 讨论

人参皂苷 Rb_3 为七叶神安分散片的有效成分, 因此, 选其为溶出度的测定指标。在制订溶出度标准时, 根据溶出度考察结果, 可规定七叶神安分散片的每片溶出量 20 min 内不得低于 70% 为宜。

七叶神安分散片在人体外释药行为理想且符合 Higuchi 方程释药模型, 药物的释放量与时间的平方根成反比。但其生物利用度还有待进一步的体内药动学研究。