

银黄滴丸、银黄颗粒和银黄胶囊体外溶出度比较研究

彭 芸¹, 戴德雄², 朱 莹²

1. 衢州市中医院, 浙江 衢州 324000

2. 浙江维康药业有限公司, 浙江 丽水 323000

摘要: 目的 建立银黄滴丸的溶出度测定方法, 并比较银黄滴丸、银黄颗粒和银黄胶囊在胃肠道中溶出吸收的差异。方法 应用溶出度测定法, 以 200 mL 水为溶剂, 转速为 55 r/min, 依法操作, 测定银黄滴丸中黄芩苷和绿原酸的溶出度, 并与其他两种制剂比较。结果 银黄滴丸、银黄颗粒和银黄胶囊中, 银黄滴丸体外溶出速率较快, 且能达到最大溶出率。结论 本实验建立了银黄滴丸溶出度的测定方法, 且 3 种制剂中银黄滴丸溶出速率快, 有利于机体对药物的充分吸收, 生物利用度高, 临床疗效更加突出。

关键词: 银黄滴丸; 溶出度; 银黄颗粒; 银黄胶囊; 胃肠吸收

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)06-1122-03

Comparison on *in vitro* dissolution of Yinhuang Dropping Pills, Yinhuang Granules, and Yinhuang Capsules

PENG Yun¹, DAI De-xiong², ZHU Ying²

1. Quzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou 324000, China

2. Zhejiang Wecome Pharmaceutica Co., Ltd., Lishui 323000, China

Key words: Yinhuang Dropping Pills; dissolution rate; Yinhuang Granules; Yinhuang Capsules; gastrointestinal absorption

药物在体内的吸收速率常由溶解的快慢决定。固体制剂中的药物在被吸收前, 必须经历崩解和溶解然后转为溶液的过程, 故单独的崩解时限(溶散时限)测定不能全面反映药物在胃肠道内的溶出程度。体外溶出度测定法是一种模拟口服固体制剂在胃肠道中崩解和溶出的体外试验法, 可更好地对药物在胃肠道中的溶出过程进行评价^[1]。溶出曲线是以不同时间点的累积溶出率绘制的曲线, 可更直观地显示药物溶出的速率变化及效率^[2-3]。银黄滴丸由金银花提取物和黄芩提取物组成, 可用于上呼吸道感染、急慢性咽炎等症的治疗。本实验对银黄滴丸的溶出度测定方法进行考察, 并将银黄滴丸与已上市的银黄颗粒和银黄胶囊的主要有效成分黄芩苷、绿原酸的溶出曲线、溶出度进行比较, 以期找出 3 种制剂在胃肠道内崩解和溶出的差异。

1 仪器和材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪; ZRS—8G 智能溶出仪。绿原酸(批号 715-200010)、黄芩苷(批号 10715-200212)由中国药品生物制品检定所提供。

银黄滴丸(批号 20081001、20081003、20081005)由浙江维康药业有限公司提供; 银黄颗粒、银黄胶囊分别购自 3 个不同厂家, 批号分别为 20080402、0804012、08011401; 20080906、20080710、20070902。乙腈为色谱纯(美国 Fisher 化学试剂公司); 甲醇为色谱纯(Fisher Chemicals); 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^[4]

2.1.1 绿原酸色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 乙腈-0.4%磷酸(10:90)为流动相; 检测波长 327 nm; 体积流量 1 mL/min, 柱温 35 ℃。

2.1.2 黄芩苷色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 甲醇-水-磷酸(47:53:0.2)为流动相; 检测波长 280 nm; 体积流量 1 mL/min, 柱温 35 ℃。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸对照品适量, 置棕色量瓶中, 加 50%甲醇制成 50 μg/mL 的溶液, 即得(10 ℃以下保存)。

收稿日期: 2011-12-19

作者简介: 彭 芸(1977—), 衢州市中医院。Tel: (0570)3086157 E-mail: 609536415@qq.com

精密称取 60 ℃ 真空干燥 4 h 的黄芩苷对照品适量，加甲醇制成 20 μg/mL 的溶液，即得。

2.2.2 供试品溶液的制备 取银黄滴丸共 6 丸，分别置 6 个测定杯中，照溶出度测定法^[1]，以 200 mL 水为溶剂，转速为 55 r/min，依法操作，分别在 5、10、15、30、45、60 min 时取样 15 mL，滤过，同时补加水 15 mL。

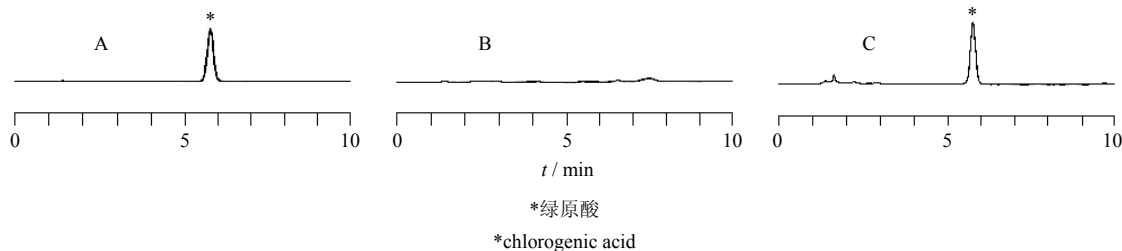


图 1 绿原酸对照品 (A)、缺金银花阴性样品 (B) 和银黄滴丸 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of chlorogenic acid reference substance (A), negative control without *Lonicerae Japonicae Flos* (B) and Yinhuang Dropping Pills (C)

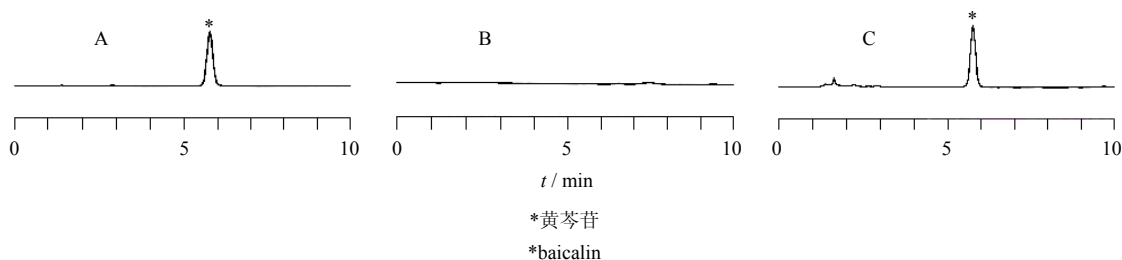


图 2 黄芩苷对照品 (A)、缺黄芩阴性样品 (B) 和银黄滴丸 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of baicalin reference substance (A), negative control without *Scutellariae Radix* (B) and Yinhuang Dropping Pills (C)

2.4 线性关系的考察

精密称取绿原酸对照品适量，加 50% 甲醇制成不同质量浓度的对照品溶液，摇匀，分别精密进样 0.143、0.286、0.572、1.144、1.716、2.288 μg，按“2.1.1”项色谱条件进行分析，测定峰面积，以进样量为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归，得回归方程 $Y=22\,538+2\times 10^6 X$ ， $r=0.999\,8$ ，结果表明绿原酸在 0.143~2.288 μg 与峰面积呈很好的线性关系。

精密称取黄芩苷对照品适量，加甲醇制成不同质量浓度的对照品溶液，摇匀，分别精密进样 0.067 5、0.135、0.202 5、0.270、0.540、1.080 μg，按“2.1.2”项色谱条件进行分析，测定峰面积，以进样量为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归，得回归方程 $Y=151.7+2\times 10^6 X$ ， $r=0.999\,9$ ，结果表明黄芩苷在 0.067 5~1.080 μg 与峰面积呈很好的线性关系。

2.2.3 阴性对照溶液的制备 按处方比例称取除金银花或黄芩以外的材料制成阴性样品，并按供试品溶液的制备方法制备阴性对照溶液。

2.3 专属性考察

按上述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，色谱图见图 1 和 2。

2.5 溶出度的测定

2.5.1 溶出曲线的制备 照溶出度测定法^[1]，取 3 批银黄滴丸，每批 6 粒，分别置 6 个测定杯中，以 200 mL 水为溶剂，转速为 55 r/min，依法操作，分别在 5、10、15、30、45、60 min 时取样 15 mL，滤过，同时补加水 15 mL。取续滤液高速离心后，取上清液进样，记录色谱图，测定黄芩苷和绿原酸的相对累积溶出率。结果表明，银黄滴丸中黄芩苷和绿原酸溶出曲线基本一致，黄芩苷和绿原酸溶出率 15 min 后均大于 70%，30 min 基本溶出（平均大于 95%），结果见图 3。

2.5.2 与市售银黄颗粒和银黄胶囊溶出度比较 取银黄滴丸、银黄颗粒和银黄胶囊，按“2.5.1”项方法制备溶出曲线。结果表明，银黄滴丸的溶出速率远远快于银黄颗粒和银黄胶囊，在 15 min 后，黄芩苷和绿原酸溶出速率已达到 85% 以上，而银黄胶囊由于囊壳的崩解至少要 5~15 min，故溶出速率最

慢。银黄胶囊和银黄颗粒 60 min 后, 黄芩苷和绿原酸的溶出速率达到 70%, 结果见图 4。

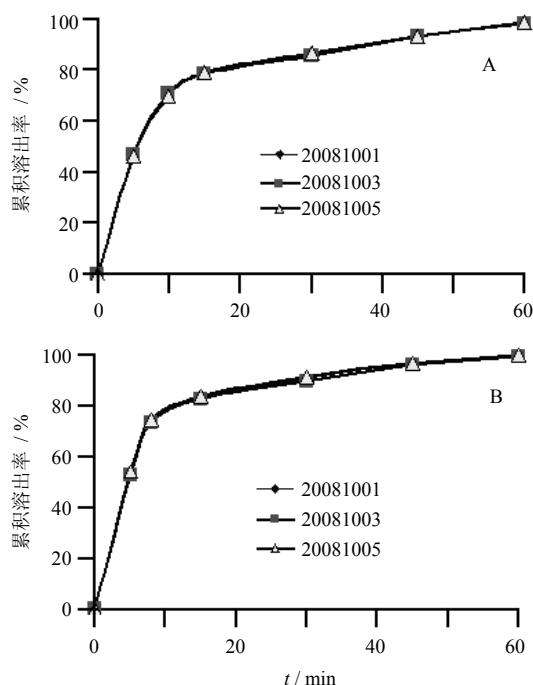


图3 银黄滴丸中黄芩苷 (A) 和绿原酸 (B) 的溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of baicalin (A) and chlorogenic acid (B) in Yinhuang Dropping Pills

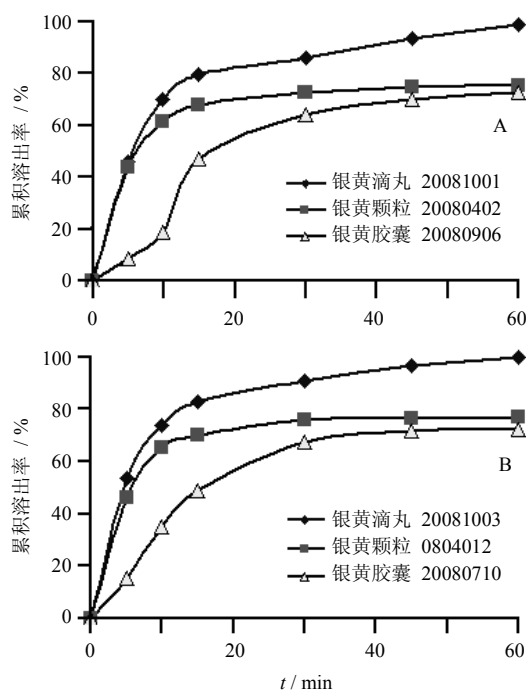


图4 3种制剂黄芩苷 (A) 和绿原酸 (B) 的溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves of baicalin (A) and chlorogenic acid (B) in three kinds of preparations

3 讨论

从黄芩苷和绿原酸的溶出曲线可见, 银黄滴丸溶出速率较银黄颗粒及银黄胶囊都快, 且能达到的最大溶出率也高出很多。体外溶出度在某种程度上与体内生物利用度呈现一定的正相关性, 溶出度高有利于机体对药物的充分吸收, 根据体外溶出度往往可估计药物的生物利用度^[5-6]。本实验说明银黄滴丸在体内可能起效迅速, 生物利用度提高, 临床疗效更加突出。

以乙腈-0.4%磷酸溶液 (11:89、10:90) 为流动相测定绿原酸的量, 结果均达到满意的分离效果, 绿原酸峰已达基线分离, 峰形对称; 前者绿原酸峰略拖尾; 最终选用乙腈-0.4%磷酸溶液 (10:90) 为流动相。

以甲醇-水-磷酸 (60:40:0.2、47:53:0.2) 为流动相对黄芩苷的量进行测定研究, 结果均达到满意的分离效果, 黄芩苷峰已达基线分离, 峰形对称; 前者黄芩苷峰略拖尾, 实验最终选用甲醇-水-磷酸 (47:53:0.2) 为流动相。

选用 Kromtek C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 与 ZorBax SB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 柱, 以乙腈-0.4%磷酸溶液 (10:90) 为流动相来计算绿原酸的量, 二者均达到满意的分离效果, 方法学研究试验选用 ZorBax SB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱。

选用 Kromtek C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 与 ZorBax SB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 柱, 以甲醇-水-磷酸 (47:53:0.2) 为流动相来计算黄芩苷的量, 二者均达到满意的分离效果, 方法学研究试验选用 ZorBax SB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [2] 周 昊, 李志煊, 史德胜. 豨桐滴丸和豨桐胶囊的溶出度对比研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 114-116.
- [3] 陈贤春, 吴 清, 王玉蓉, 等. 关于溶出曲线比较和评价方法 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(5): 662-664.
- [4] 郑敏霞, 诸葛周, 戴德雄, 等. HPLC 法测定银黄滴丸中绿原酸和黄芩苷 [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1138-1140.
- [5] 吴志敏, 丁伟姣, 李轶群. 不同厂家多潘立酮片溶出度比较研究 [J]. 海峡药学, 2008, 20(3): 30-32.
- [6] 王凯平, 张 玉, 戴立泉, 等. 当归多糖铁的溶出度和生物利用度的研究 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 377-380.