

## 芪麝丸体外释放度研究

李秋芬<sup>1</sup>, 杜思邈<sup>1</sup>, 周永全<sup>1</sup>, 张忠亮<sup>1</sup>, 潘一峰<sup>2</sup>, 张宁<sup>1\*</sup>

1. 上海中医药大学, 上海 201203

2. 上海现代中医药股份有限公司, 上海 200051

**摘要:** **目的** 研究芪麝丸在2种溶出介质中的溶出特性, 为建立以溶出法评价该制剂质量方法奠定基础。**方法** 采用浆法, 以1%聚山梨酯80水溶液和0.5%十二烷基硫酸钠(SDS)水溶液为溶出介质, 以HPLC法测定的毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素、芒柄花苷、洋川芎内酯I、洋川芎内酯A、青藤碱为指标, 考察芪麝丸在不同时间的累积溶出度, 同时比较采用不同溶出介质时的各成分释放情况, 拟合其溶出模型, 求算溶出参数。**结果** 青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯A分别在0.718~10.770、0.190~2.850、0.100~1.500  $\mu\text{g}$ 、31.4~471.0、34.0~510.0、33.6~504.0、40.0~600.0 ng呈良好线性关系, 以1%聚山梨酯80水溶液为溶出介质时, 在45 min时各指标成分的累计溶出率均达到90%以上(毛蕊异黄酮葡萄糖苷除外), 以0.5% SDS水溶液为溶出介质时, 各指标成分溶出均较缓慢。在2种介质中Weibull模型拟合芪麝丸中7种指标成分均较好, 但个别成分在不同种介质中的其他模型拟合相关性更高。 $f_2$ 相似因子法作为模型比较表明芪麝丸中同种成分在2种不同溶出介质下的溶出不具有相似性。**结论** 各指标成分在1%聚山梨酯80水溶液中的溶出速率明显快于0.5% SDS水溶液; 以1%聚山梨酯80水溶液为溶出介质时, 各指标成分的溶出具有相似性, 释放具有同步性。芪麝丸溶出研究适合在1%聚山梨酯80水溶液的介质中进行。

**关键词:** 芪麝丸; 溶出模型; 相似度; 毛蕊异黄酮; 芒柄花苷; 洋川芎内酯A

中图分类号: R283.6; R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)13-1748-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.13.010

## *In vitro* dissolution of Qishe Pills

LI Qiu-fen<sup>1</sup>, DU Si-miao<sup>1</sup>, ZHOU Yong-quan<sup>1</sup>, ZHANG Zhong-liang<sup>1</sup>, PAN Yi-feng<sup>2</sup>, ZHANG Ning<sup>1</sup>

1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Shanghai Modern Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Shanghai 200051, China

**Abstract: Objective** To study the dissolution characteristics of Qishe Pills in two kinds of media and to lay the foundation for the establishment of quality evaluation methods by stripping method. **Methods** With 1% Polysorbate 80 solution and 0.5% sodium dodecyl sulfate (SDS) as media, the sinomenine, calycosin-7-glucoside, senkyunolide I, ononin, calycosin, formononetin, and senkyunolide A, determined by HPLC, were used as indexes. The cumulative dissolution of Qishe Pills at different time was investigated, and the dissolvable situation of respective components in the different media was compared simultaneously. The dissolution models were fit and the dissolution parameters were obtained. **Results** The linear ranges of sinomenine, calycosin-7-glucoside, senkyunolide I, ononin, calycosin, formononetin, and senkyunolide A were 0.718—10.770, 0.190—2.850, 0.100—1.500  $\mu\text{g}$ , 31.4—471.0, 34.0—510.0, 33.6—504.0, and 40.0—600.0 ng. In 45 min, the cumulative dissolving rates of the respective components were above 90% (calycosin-7-glucoside excepted) with 1% Polysorbate 80 solution as medium, while they were slower with 0.5% SDS as medium. The Weibull model of the seven components was good in the two kinds of media, while other model of the individual components had higher correlation in the different media. The  $f_2$  similarity factor method indicated that the dissolution of the same component of Qishe Pills has no similarity in the two different media. **Conclusion** The dissolvable speed of each component with 1% Polysorbate 80 as medium was faster than that with 0.5% SDS as medium obviously. With 1% Polysorbate 80 as medium, the dissolution of each component had similarity and synchronism. Using 1% Polysorbate 80 solution as medium is

收稿日期: 2013-01-24

基金项目: 上海教育委员会重点学科资助项目(J50302); 高等学校博士学科点专项科研基金(20123107110007)

作者简介: 李秋芬(1988—), 女, 中药学硕士生, 研究方向为中药新剂型与质量控制。E-mail: liqiufen1988@126.com

\*通信作者 张宁 Tel: (021)51322384 E-mail: ningzh18@126.com

网络出版时间: 2013-06-04 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130604.1804.006.html>

applicable to research the dissolution of Qishe Pills.

**Key words:** Qishe Pills; dissolution model; similarity; calycosin; formononetin; senkyunolide A

药物释放度是指药物从缓释制剂、控释制剂等剂型在规定条件下释放的速率和程度<sup>[1-2]</sup>,通常用来评价化学药物制剂的内在质量。中药丸剂一般认为其具有“丸者缓也”的特点,即药物中各成分从制剂中释放速度较为缓慢,类似于化学药物的“缓释”作用。目前丸剂溶出试验国家标准并未作出要求<sup>[3]</sup>,而中药由于存在药材产地差异、采收季节差异、制备过程条件差异等,批次之间产品质量差异性较大,在一定程度上影响了制剂的质量。如何采取有效的质量控制手段,尽可能减少这种差异,是中药现代研究要解决的关键问题之一。

芪麝丸<sup>[4]</sup>是由黄芪、人工麝香、川芎、青风藤、防己等中药组成的复方制剂,具有益气化痰、祛风通络、舒经止痛的作用,主要适用于治疗轻、中度神经根型颈椎病。该制剂于2009年获得新药证书(国药证字Z20090067)。目前对其质量评价仅限于制剂中2种成分量的测定和4味中药的色谱鉴别。本研究通过对芪麝丸进行体外溶出实验,建立HPLC多成分测定的分析方法,筛选出适合该制剂释放的溶出介质,为研究多成分溶出特性并探索以多成分溶出特性的方法控制丸剂的质量奠定实验基础。

### 1 仪器与材料

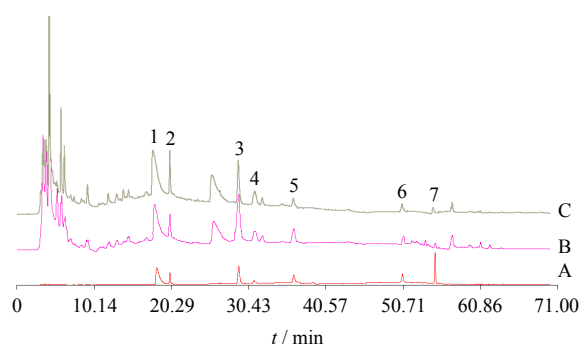
FA2004N型电子天平(上海精密科学仪器有限公司);CP225D型电子天平(Sartorius AG,上海精密科学仪器有限公司);Agilent 1200高效液相色谱系统(美国Agilent公司);Thermo ODS-2 Hypersil C<sub>18</sub>色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm,上海安谱科学仪器有限公司);RC806溶出试验仪(天大天发科技有限公司)。

对照品洋川芎内酯I(批号120728,质量分数≥96%)、毛蕊异黄酮(批号120628,质量分数≥98%)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷(批号201101,质量分数≥98%)、芒柄花素(批号120227,质量分数≥98%)、芒柄花素苷(批号120531,质量分数≥98%)、洋川芎内酯A(批号120828,质量分数≥98%)均购自四川维克奇生物科技有限公司,对照品青藤碱(批号110774-200507,中国药品生物制品检定所);芪麝丸(批号101101、120701、120702、1200703,上海黄海制药有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件<sup>[5]</sup>

色谱柱为Thermo ODS-2 Hypersil C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.2%甲酸水溶液,梯度洗脱:0~5 min, 10%乙腈;5~15 min, 10%~20%乙腈;15~40 min, 20%~30%乙腈;40~45 min, 30%~40%乙腈;45~55 min, 40%~80%乙腈;55~70 min, 80%乙腈;体积流量0.8 mL/min;测定波长262 nm;柱温30℃。色谱图见图1。



1-青藤碱 2-毛蕊异黄酮葡萄糖苷 3-洋川芎内酯I 4-芒柄花苷  
5-毛蕊异黄酮 6-芒柄花素 7-洋川芎内酯A  
1-sinomenine 2-calycosin-7-glucoside 3-senkyunolide I 4-ononin  
5-calycosin 6-formononetin 7-senkyunolide A

图1 混合对照品溶液(A)、芪麝丸0.5% SDS水溶液(B)和1%聚山梨酯80水溶液(C)的HPLC图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substance solution (A), Qishe Pills in 0.5% SDS solution (B), and 1% Polysorbate 80 solution (C)

### 2.2 系统适用性试验

**2.2.1 线性范围考察** 分别精密称取青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、芒柄花苷、洋川芎内酯I和洋川芎内酯A对照品适量,加甲醇配制成含青藤碱359.0 μg/mL、毛蕊异黄酮葡萄糖苷50.0 μg/mL、洋川芎内酯I 15.7 μg/mL、芒柄花苷17.0 μg/mL、毛蕊异黄酮16.8 μg/mL、芒柄花素20.0 μg/mL、洋川芎内酯A 95.0 μg/mL的混合对照品溶液。

精密吸取混合对照品溶液2、5、10、15、20、25、30 μL,按“2.1”项下色谱条件测定,以进样量为横坐标(X),相应峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,得青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋

川芎内酯 A 的回归方程分别为  $Y=1\ 406.1 X-220.81$ 、 $Y=1\ 575.2 X+20.083$ 、 $Y=2\ 303.6 X-42.067$ 、 $Y=5\ 641.6 X-26.099$ 、 $Y=6\ 060.8 X-23.55$ 、 $Y=7\ 705.3 X-43.698$ 、 $Y=1\ 027.7 X-2.616\ 5$ ； $r$  分别为 0.999 5、0.999 7、0.999 7、0.999 6、0.999 6、0.999 6、0.999 5；线性范围分别为 0.718~10.770、0.190~2.850、0.100~1.500  $\mu\text{g}$ 、31.4~471.0、34.0~510.0、33.6~504.0、40.0~600.0 ng。

**2.2.2 精密度试验** 精密吸取混合对照品溶液 10  $\mu\text{L}$ ，注入高效液相色谱仪，重复测量 7 次，记录各成分的峰面积值，算得青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯 A 峰面积的 RSD 值分别为 1.08%、2.15%、0.48%、1.74%、0.68%、0.83%、1.01%。

**2.2.3 稳定性试验** 精密吸取 240 min 时 1% 聚山梨酯 80 以及 0.5% SDS 水溶液的芪麝丸溶出样品 20  $\mu\text{L}$ ，分别在 0、2、4、6、8、10、12、24、36、48 h 注入高效液相色谱仪测定，记录各成分的峰面积值，算得 1% 聚山梨酯 80 溶液样品中青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯 A 峰面积的 RSD 值分别为 0.79%、1.53%、1.63%、1.92%、1.67%、1.98%、1.56%；0.5% SDS 溶液样品中各成分峰面积的 RSD 值分别为 0.63%、0.27%、0.17%、0.88%、0.50%、0.81%、1.44%。

**2.2.4 重复性试验** 取批号为 101101 芪麝丸 10 份，各约 7.5 g，精密称定，以 1% 聚山梨酯 80 和 0.5% SDS 为溶出介质各 5 份进行 240 min 溶出，按“2.1”项下的色谱条件，进样 20  $\mu\text{L}$ ，记录各成分的峰面积值，算得 1% 聚山梨酯 80 溶液样品中青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯 A 质量浓度的 RSD 值分别为 0.81%、0.96%、1.23%、1.02%、1.88%、1.64%、1.57%；0.5% SDS 溶液样品中各成分质量分数的 RSD 值分别为 0.93%、1.77%、0.87%、1.58%、1.35%、1.78%、0.93%。

**2.2.5 加样回收率试验** 取批号为 101101 芪麝丸粉末 9 份，各约 0.1 g，精密称定，置 9 支 50 mL 量瓶中，分别精密量取含青藤碱 165.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 6.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、洋川芎内酯 I 21.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、芒柄花苷 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、毛蕊异黄酮 3.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、芒柄花素 1.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、洋川芎内酯 A 2.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的混合对照品溶液 8、10、12 mL，置于 9 支量瓶中（低、中、

高质量浓度各平行 3 份），挥干溶剂，加入 1% 聚山梨酯 80 水溶液，不时振摇，振摇溶解并定容，以 0.22  $\mu\text{m}$  水系微孔滤膜滤过，取续滤液。参照“2.1”项色谱条件进行测试。算得 1% 聚山梨酯 80 溶液样品中青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯 A 的平均回收率分别为 100.84%、96.57%、98.39%、101.20%、101.62%、98.20%、100.55%，RSD 值分别为 0.66%、0.98%、0.78%、0.65%、0.60%、1.81%、0.94%。

取批号为 101101 芪麝丸粉末 9 份，各约 0.1 g，精密称定，置 9 支 50 mL 量瓶中，分别精密量取青藤碱 69.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、毛蕊异黄酮葡萄糖苷 2.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、洋川芎内酯 I 21.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、芒柄花苷 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、毛蕊异黄酮 3.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、芒柄花素 1.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、洋川芎内酯 A 2.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的混合对照品溶液 8、10、12 mL 置于 9 支量瓶中（低、中、高质量浓度各平行 3 份），挥干溶剂，加 0.5% SDS 水溶液，不时振摇，振摇溶解并定容，以 0.22  $\mu\text{m}$  水系微孔滤膜滤过，取续滤液。参照“2.1”项色谱条件进行测试。算得 0.5% SDS 溶液样品中青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯 A 的平均回收率分别为 101.82%、97.47%、97.64%、99.21%、100.32%、96.43%、102.54%，RSD 值分别为 0.72%、0.31%、0.27%、1.61%、0.99%、0.93%、0.28%。

**2.2.6 完全溶出量测定** 取批号为 101101 芪麝丸 2 份，各约 7.5 g，精密称定，分别置具塞锥形瓶中，各精密加入 1% 聚山梨酯 80 水溶液 200 mL，以及 0.5% SDS 水溶液 200 mL，密塞，称定质量，超声处理（250 W，50 kHz）60 min，放冷，再称定质量，补足减失的质量，摇匀，以 0.22  $\mu\text{m}$  水系微孔滤膜滤过，取续滤液，参照“2.1”项色谱条件进行测试。

以 1% 聚山梨酯 80 为介质溶出的芪麝丸中青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯 A 的量分别为 16.13、0.68、2.04、0.08、0.30、0.17、0.28 mg/g；以 0.5% SDS 为介质溶出的芪麝丸中青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯 A 的量分别为 6.70、0.30、1.96、0.14、0.30、0.16、0.27 mg/g。

## 2.3 溶出度试验

**2.3.1 不同溶出介质的选择** 参考《中国药典》2010

年版二部溶出度测定法，采用浆法：温度恒定在(37±0.5)℃，转速为100 r/min；4 h内的溶出介质分别采用新配的1%聚山梨酯80水溶液以及0.5% SDS水溶液。

1%聚山梨酯80水溶液为介质：取新配制的1%聚山梨酯80水溶液，超声，精密量取180 mL加入到溶出杯中，恒温至(37±0.5)℃。取4份芪麝丸(批号101101)，每份约7.5 g，精密称定后放入溶出杯中，盖上杯盖，启动转浆，转速100 r/min。分别在启动后第5、10、15、30、45、60、90、120、180、240分钟时，迅速同时吸取约1 mL溶出液(同时补充等温空白溶出介质1 mL)，以0.22 μm水系微孔滤膜滤过后进行HPLC检测。上述各时间点累积溶出量除以各完全溶出量得相对累积溶出率，结果见图2-A。

0.5% SDS水溶液为介质：取新配制的0.5% SDS水溶液，超声，精密量取180 mL于溶出杯中，溶出条件、加药量、取样点、样品处理方法同1%聚山梨酯80为溶出介质。各时间点累积溶出量除以各完全溶出量得相对累积溶出率，结果见图2-B。

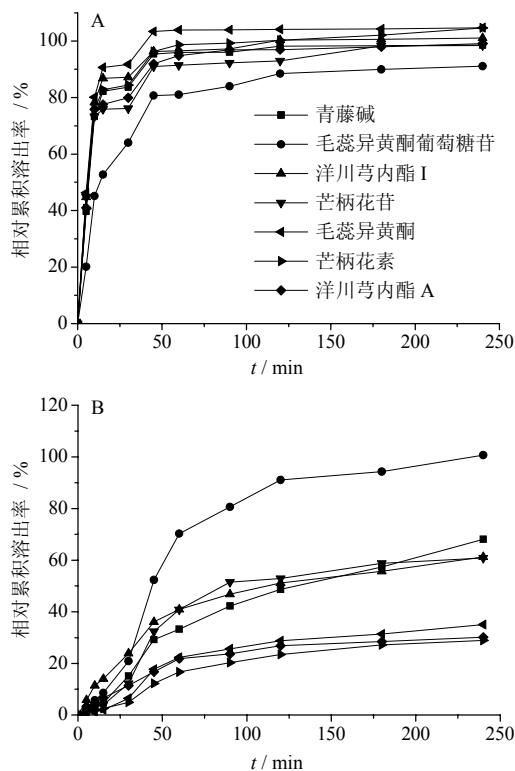


图2 以1%聚山梨酯80水溶液(A)和以0.5% SDS水溶液(B)为介质时各指标性成分溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of each component of Qishe Pills in 1% Polysorbate 80 solution (A) and 0.5% SDS solution (B)

由图2可知，以1%聚山梨酯80水溶液为介质时各成分在0~10 min溶出较快，在10 min以后溶出曲线趋于平缓，且在45 min时各成分的累计溶出率均达到90%以上(毛蕊异黄酮葡萄糖苷除外)，其中青藤碱、洋川芎内酯I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯A的溶出行为较为接近，比毛蕊异黄酮葡萄糖苷释放速度快且完全；以0.5% SDS水溶液为介质时毛蕊异黄酮葡萄糖苷明显比其他指标性成分的溶出速率快，并且各指标性成分在所取到的0~4 h内溶出速率均较缓慢，其中毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯A的溶出行为较为接近，在240 min时溶出量约为30%；青藤碱、洋川芎内酯I、芒柄花苷的溶出行为较为接近，在240 min时溶出量约为65%，且均比毛蕊异黄酮葡萄糖苷水溶液为介质的溶出速率快。并且以1%聚山梨酯80水溶液为介质的芪麝丸中各成分的溶出速明显比0.5% SDS水溶液为介质的溶出速度快。

2.3.2 溶出介质的适用性评价 将批号为120701、120702、120703的芪麝丸样品以1%聚山梨酯80水溶液为介质按“2.2.6”项下条件进行完全溶出量测定，青藤碱分别为16.39、16.18、16.29 mg/g；毛蕊异黄酮葡萄糖苷分别为0.72、0.71、0.70 mg/g；洋川芎内酯I分别为2.03、2.09、2.07 mg/g；芒柄花苷分别为0.08、0.08、0.08 mg/g；毛蕊异黄酮分别为0.31、0.30、0.29 mg/g；芒柄花素分别为0.16、0.17、0.18 mg/g；洋川芎内酯A分别为0.28、0.28、0.29 mg/g。

将批号为120701、120702、120703的芪麝丸样品以1%聚山梨酯80水溶液为介质按“2.3”项下的溶出条件进行溶出。各时间点累积溶出量除以各完全溶出量得相对累积溶出率，结果见图3。1%聚山梨酯80水溶液作为溶出介质时，测得不同批号的芪麝丸中各成分溶出趋势相似，可认为1%聚山梨酯80水溶液介质作为芪麝丸的溶出介质具有可行性和实用性。

2.3.3 溶出曲线相似性评价<sup>[6]</sup> 溶出曲线相似性的评价方法有多种，1999年美国FDA颁布采用 $f_2$ 因子比较法后，该法被普遍采用<sup>[7-8]</sup>，本实验采用 $f_2$ 相似因子法作为模型比较不同介质下溶出曲线的相似性。

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

$T_i$ 为*i*时间参比成分累积释放率， $R_i$ 为*i*时间受试成分累积释放率；*n*为取样时间点的个数

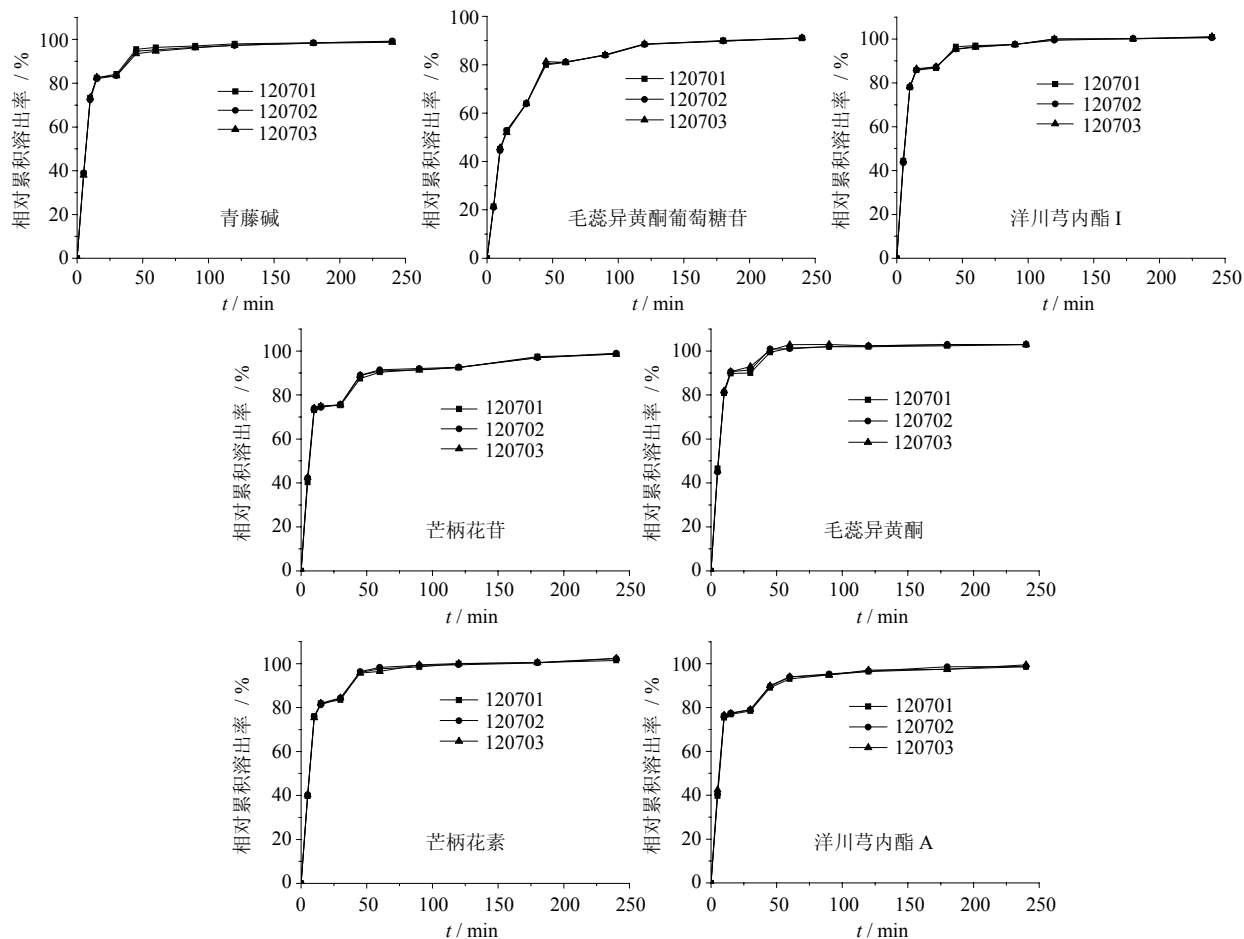


图 3 在 1% 聚山梨酯 80 水溶液中不同批号成分相对累积溶出率 (n=4)  
 Fig. 3 Cumulative dissolution rates of different components in Qishe Pills with different lot numbers in 1% Polysorbate 80 solution (n=4)

该方法计算的基本假设是受试成分与参比成分的累积溶出度差的平方和最小。当  $50 \leq f_2 < 100$  时, 表明 2 种成分的溶出行为相似, 当  $0 \leq f_2 < 50$  时, 表明 2 种成分的溶出行为不相似。结果见表 1。可知, 各成分在 1% 聚山梨酯 80 水溶液与 0.5% SDS 水溶液介质中溶出计算所得的  $f_2$  值均小于 50, 说明同种成分在这 2 种介质中溶出不具有相似性, 释放不同步; 以 1% 聚山梨酯 80 水溶液为介质时, 青藤碱、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、洋川芎内酯 A 两两之间的  $f_2$  值均大于 50, 可认为这 6 种成分的溶出具有相似性, 而毛蕊异黄酮葡萄糖苷与这 6 种指标性成分的  $f_2$  值均小于 50, 可认为毛蕊异黄酮葡萄糖苷与这 6 种成分的释放是不同步的; 而以 0.5% SDS 水溶液为介质时, 只有青藤碱与洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、洋川芎内酯 A, 洋川芎内酯 I 与芒柄花苷、毛蕊异黄酮与芒柄花素、洋川芎内酯 A, 芒柄花素与洋川芎内酯

A 的  $f_2$  值均大于 50, 具有相似性, 其他成分两两之间的  $f_2$  值均小于 50, 其溶出行为不具有同步性。

2.3.4 溶出模型拟合<sup>[9]</sup> 本实验采用 Excel (DEBS 法)<sup>[10-11]</sup>, 从目前常用的释药动力学方程中, 选择以下 6 种溶出模型分别对以 1% 聚山梨酯 80 水溶液以及以 0.5% SDS 水溶液为介质的芪麝丸的释放进行拟合: (1) 零级反应模型:  $M_t/M_0 = kt + b$  ( $k$ 、 $b$  为所求参数); (2) 一级反应模型:  $M_t/M_0 = 1 - \exp(-kt + b)$  ( $k$ 、 $b$  为所求参数); (3) Higuchi 模型:  $M_t/M_0 = kt^{1/2} + b$  ( $k$ 、 $b$  为所求参数); (4) Ritger-Peppas 模型:  $M_t/M_0 = kt^m + b$  ( $k$ 、 $b$ 、 $m$  为所求参数); (5) Weibull 模型:  $M_t/M_0 = 1 - [(t - \tau)^m / t_0^m]$  ( $\tau$ 、 $t_0$ 、 $m$  为所求参数); (6) 单指数反应模型:  $M_t/M_0 = 1 - \exp(-kt)$  ( $k$  为所求参数); 其中,  $M_t/M_0$  为溶出率、 $t$  为时间。拟合结果见表 2 (表中的时间  $t$  均以 min 为单位)。

由拟合结果可知, 以 1% 聚山梨酯 80 水溶液为

表 1 芪麝丸不同介质中各成分溶出相似性比较结果

Table 1 Comparison on dissolution similarity of different components of Qishe pills in different media

成分	溶出介质	$f_2$						
		青藤碱	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	洋川芎内酯 I	芒柄花苷	毛蕊异黄酮	芒柄花素	洋川芎内酯 A
青藤碱	1%聚山梨酯 80	14	38	75	68	59	85	80
	0.5% SDS		31	61	69	51	45	50
毛蕊异黄酮	1%聚山梨酯 80	30		35	42	32	37	40
	葡萄糖苷		0.5% SDS	36	37	25	23	25
洋川芎内酯 I	1%聚山梨酯 80	14			61	68	81	68
	0.5% SDS				61	42	38	43
芒柄花苷	1%聚山梨酯 80	15				50	63	76
	0.5% SDS					44	40	43
毛蕊异黄酮	1%聚山梨酯 80	7					64	55
	0.5% SDS						73	77
芒柄花素	1%聚山梨酯 80	7						75
	0.5% SDS							72
洋川芎内酯 A	0.5% SDS							9

溶出介质时，除青藤碱、洋川芎内酯 I 以一级反应模型拟合最佳，其余各成分采用 Weibull 模型拟合最佳，但洋川芎内酯 I 的 Weibull 模型、单指数模型和毛蕊异黄酮的一级反应模型、单指数模型的拟合效果也较好，另外上述各成分的 Ritger-Peppas 方程 m 值均小于 0.45，表明其释放机制均为 Fick 扩散；以 0.5% SDS 水溶液为介质时，青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、洋川芎内酯 I、芒柄花苷、毛蕊异黄酮以及洋川芎内酯 A 的溶出用 Weibull 模型拟合最佳，而芒柄花素的单指数反应模型拟合最佳，其中洋川芎内酯 I 和洋川芎内酯 A 的 Ritger-Peppas 方程 m 值小于 0.45，表明其释放机制均为 Fick 扩散，而青藤碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素的 Ritger-Peppas 方程 m 值在 0.45~0.90，可认为其释放机制为 Fick 扩散和骨架溶蚀机制共存。

### 3 讨论

通常表面活性剂对药物中难溶性成分起到增溶作用，人体胃肠道存在天然表面活性剂如酪蛋白<sup>[12]</sup>等，因此在溶出介质中同样加入适量表面活性剂是可行的。本实验采用生物碱类(青藤碱)、黄酮类(毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素、芒柄花苷)、内酯类(洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 A)为指标，这几类成分极性较小，几乎不溶于水，本实

验选用 1%聚山梨酯 80 水溶液以及 0.5% SDS 水溶液为介质对芪麝丸进行溶出实验，且均符合“漏槽”条件。结果表明，以 1%聚山梨酯 80 水溶液为介质的芪麝丸中各成分的溶出速明显比 0.5% SDS 水溶液为介质的溶出速度快且完全。聚山梨酯 80 为非离子表面活性剂，SDS 为阴离子表面活性剂，SDS 的毒性大于聚山梨酯 80 且具有较强的溶血作用<sup>[13]</sup>，因此笔者认为 1%聚山梨酯 80 水溶液更适于作为芪麝丸的溶出介质。

苷类成分的极性大于相应苷元，在 1%聚山梨酯 80 水溶液中苷元类(毛蕊异黄酮、芒柄花素)的溶出速率快于苷类成分(毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷)，说明聚山梨酯 80 促进了脂溶性成分的溶出，而在 0.5% SDS 水溶液中苷类成分的溶出速率明显比苷元类成分快，说明 SDS 更有利于苷类成分的溶出。

本实验是在体外进行的，与体内吸收有一定的差异性，尚待结合药理效应、生物效应及其他指标，比较溶出率与体内吸收率、溶出速率和量与药代动力学参数及药理作用之间的相关性<sup>[14]</sup>来评价芪麝丸在体内的生物利用度。

本实验选用 7 种指标性成分的溶出状况来评价芪麝丸的溶出特性，有一定的局限性，尚应借鉴一些新技术和方法如定量指纹图谱等以建立多个活性

表 2 芪麝丸溶出模型拟合结果

Table 2 Fitting dissolution model of Qishe Pills

成分	释药模型	1%聚山梨酯 80 水溶液溶出模型拟合	<i>r</i>	0.5% SDS 水溶液溶出模型拟合	<i>r</i>	
青藤碱	零级反应模型	$M_t/M_0=0.002\ 30\ t+0.616\ 6$	0.578 4	$M_t/M_0=0.002\ 95\ t+0.063\ 19$	0.952 4	
	一级反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.110\ 98\ t-0.000\ 78)$	0.990 5	$M_t/M_0=1-\exp(-0.005\ 36\ t-0.008\ 11)$	0.986 8	
	Higuchi 模型	$M_t/M_0=0.049\ 69\ t^{1/2}+0.428\ 29$	0.767 0	$M_t/M_0=0.049\ 54\ t^{1/2}-0.077\ 760$	0.984 4	
	Ritger-Peppas 模型	$M_t/M_0=0.588\ 07\ t^{0.124\ 7}-0.091\ 038$	0.953 4	$M_t/M_0=0.033\ 36\ t^{0.569\ 7}-0.048\ 64$	0.986 3	
	Weibull 模型	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.756\ 7}/5.306)$	0.977 2	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.869\ 1}/98.49)$	0.991 4	
	单指数反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.111\ 1\ t)$	0.014 6	$M_t/M_0=1-\exp(-0.005\ 453\ t)$	0.473 1	
毛蕊异黄酮	零级反应模型	$M_t/M_0=0.002\ 845\ t+0.428\ 3$	0.726 7	$M_t/M_0=0.004\ 622\ t+0.145\ 1$	0.887 8	
	葡萄糖苷	一级反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.033\ 14\ t-0.089\ 43)$	0.977 2	$M_t/M_0=1-\exp(-0.017\ 43\ t+0.086\ 43)$	0.986 2
	Higuchi 模型	$M_t/M_0=0.056\ 30\ t^{1/2}+0.231\ 9$	0.884 3	$M_t/M_0=0.080\ 6\ t^{1/2}-0.097\ 57$	0.953 6	
	Ritger-Peppas 模型	$M_t/M_0=0.296\ 7\ t^{0.230\ 8}-0.038\ 04$	0.958 1	$M_t/M_0=0.089\ 55\ t^{0.482\ 0}-0.111\ 7$	0.953 8	
	Weibull 模型	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.596\ 2}/7.306)$	0.987 4	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{1.583}/646.2)$	0.994 5	
	单指数反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.039\ 11\ t)$	0.984 9	$M_t/M_0=1-\exp(-0.015\ 49\ t)$	0.986 7	
洋川芎内酯 I	零级反应模型	$M_t/M_0=0.002\ 254\ t+0.645\ 5$	0.564 8	$M_t/M_0=0.002\ 436\ t+0.138\ 4$	0.896 0	
	一级反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.131\ 8\ t-0.000\ 45)$	0.991 9	$M_t/M_0=1-\exp(-0.004\ 83\ t-0.090\ 7)$	0.949 2	
	Higuchi 模型	$M_t/M_0=0.048\ 87\ t^{1/2}+0.459\ 5$	0.752 7	$M_t/M_0=0.043\ 20\ t^{1/2}+0.006\ 01$	0.976 9	
	Ritger-Peppas 模型	$M_t/M_0=0.665\ 1\ t^{0.109\ 1}-0.123\ 9$	0.959 2	$M_t/M_0=0.071\ 5\ t^{0.413\ 6}-0.035\ 45$	0.981 3	
	Weibull 模型	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.941\ 2}/6.752)$	0.991 6	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.604\ 5}/26.47)$	0.988 4	
	单指数反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.131\ 2\ t)$	0.991 8	$M_t/M_0=1-\exp(-0.005\ 9\ t)$	0.958 2	
芒柄花苷	零级反应模型	$M_t/M_0=0.002\ 324\ t+0.591\ 3$	0.617 6	$M_t/M_0=0.002\ 341\ t+0.083\ 1$	0.887 9	
	一级反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.100\ 8\ t-0.035\ 9)$	0.975 0	$M_t/M_0=1-\exp(-0.005\ 732\ t-0.011\ 64)$	0.951 5	
	Higuchi 模型	$M_t/M_0=0.048\ 59\ t^{1/2}+0.412\ 2$	0.793 9	$M_t/M_0=0.049\ 56\ t^{1/2}-0.065\ 5$	0.952 3	
	Ritger-Peppas 模型	$M_t/M_0=0.566\ 1\ t^{0.124\ 9}-0.083\ 08$	0.973 1	$M_t/M_0=0.053\ 2\ t^{0.487\ 7}-0.071\ 38$	0.952 4	
	Weibull 模型	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.465\ 7}/2.793)$	0.986 7	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.794\ 6}/65.203)$	0.964 1	
	单指数反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.106\ 1\ t)$	0.976 9	$M_t/M_0=1-\exp(-0.005\ 9\ t)$	0.952 7	
毛蕊异黄酮	零级反应模型	$M_t/M_0=0.002\ 32\ t+0.681\ 1$	0.549 4	$M_t/M_0=0.001\ 6\ t+0.040\ 58$	0.907 0	
	一级反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.144\ 2\ t+0.010\ 7)$	0.993 5	$M_t/M_0=1-\exp(-0.002\ 164\ t-0.025\ 55)$	0.931 8	
	Higuchi 模型	$M_t/M_0=0.050\ 98\ t^{1/2}+0.484\ 4$	0.743 4	$M_t/M_0=0.027\ 40\ t^{1/2}-0.040\ 22$	0.961 3	
	Ritger-Peppas 模型	$M_t/M_0=0.701\ 4\ t^{0.108\ 6}-0.133\ 0$	0.953 8	$M_t/M_0=0.025\ 73\ t^{0.510\ 9}-0.037\ 45$	0.961 4	
	Weibull 模型	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.124\ 3}/11.53)$	0.993 7	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.691\ 9}/90.82)$	0.963 4	
	单指数反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.142\ 8\ t)$	0.993 6	$M_t/M_0=1-\exp(-0.002\ 38\ t)$	0.934 0	
芒柄花素	零级反应模型	$M_t/M_0=0.002\ 501\ t+0.624\ 0$	0.607 7	$M_t/M_0=0.001\ 311\ t+0.032\ 66$	0.934 1	
	一级反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.117\ 1\ t+0.001\ 857)$	0.988 0	$M_t/M_0=1-\exp(-0.001\ 664\ t-0.023\ 67)$	0.951 2	
	Higuchi 模型	$M_t/M_0=0.052\ 79\ t^{1/2}+0.427\ 8$	0.788 5	$M_t/M_0=0.022\ 25\ t^{1/2}-0.031\ 49$	0.974 2	
	Ritger-Peppas 模型	$M_t/M_0=0.573\ 5\ t^{0.133\ 9}-0.078\ 51$	0.959 7	$M_t/M_0=0.016\ 86\ t^{0.548\ 6}-0.022\ 01$	0.975 2	
	Weibull 模型	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.822\ 3}/5.856)$	0.988 5	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.695\ 7}/117.6)$	0.976 8	
	单指数反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.116\ 8\ t)$	0.988 0	$M_t/M_0=1-\exp(-0.001\ 851\ t)$	1.000 0	
洋川芎内酯 A	零级反应模型	$M_t/M_0=0.002\ 349\ t+0.604\ 8$	0.599 7	$M_t/M_0=0.001\ 244\ t+0.068\ 25$	0.887 9	
	一级反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.106\ 5\ t-0.014\ 9)$	0.982 6	$M_t/M_0=1-\exp(-0.001\ 659\ t-0.060\ 0)$	0.910 3	
	Higuchi 模型	$M_t/M_0=0.049\ 88\ t^{1/2}+0.418\ 4$	0.783 0	$M_t/M_0=0.022\ 11\ t^{1/2}+0.000\ 234$	0.970 6	
	Ritger-Peppas 模型	$M_t/M_0=0.568\ 8\ t^{0.128\ 2}-0.082\ 58$	0.961 7	$M_t/M_0=0.035\ 67\ t^{0.417\ 9}-0.019\ 75$	0.974 5	
	Weibull 模型	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.595\ 4}/3.751)$	0.986 0	$M_t/M_0=1-\exp(-t^{0.521\ 5}/43.12)$	0.977 1	
	单指数反应模型	$M_t/M_0=1-\exp(-0.108\ 5\ t)$	0.983 1	$M_t/M_0=1-\exp(-0.002\ 147\ t)$	0.916 5	

部位(成分)溶出(或释药)行为的考察,对芪麝丸的溶出行为进行全面监测。

芪麝丸属于普通丸,文中的数据表明在不同介质中的溶出速度明显不同,不能充分说明“丸者缓也”的特点,所以对芪麝丸是否具有缓释作用有待进行深一步研究。

#### 参考文献

- [1] 张梅君, 王志强, 黄学荪. 固体制剂溶出度的研究进展 [J]. 中国药业, 2009, 18(8): 58-60.
- [2] 袁海龙, 黄雪, 肖小河. 中药固体制剂溶出度研究与展望 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(6): 915-919.
- [3] 陈立兵, 张继稳, 顾景凯, 等. 中药制剂及给药系统的物质组释放/溶出动力学原理 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 641-644.
- [4] 刘梅, 张宁, 王拥军, 等. 治疗颈椎病的新药复方芪麝片的工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 176-177.
- [5] 杜思邈, 潘一峰, 张宁. HPLC 内标法同时测定芪麝丸中9种成分 [J]. 中成药, 2012, 34(7): 1271-1276.
- [6] 苗爱东, 王彦宗, 阚秀燕, 等. Excel 2010 在药物溶出曲线相似性比较中的应用 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(10): 11-12.
- [7] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 308-311.
- [8] 陈伟鸿, 宿央央, 程怡, 等.  $f_2$  因子法评价头孢克肟颗粒溶出曲线相似性 [J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(9): 689-692.
- [9] 陆皞然, 朱雪瑜, 张铁军, 等. 止痛缓释片的制备工艺及其体外释度研究 [J]. 中草药, 2009, 40(10): 1563-1565.
- [10] 苏银法, 陈洁华, 白学敏, 等. Excel 规划求解法在药物溶出模型拟合和优选中的应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(6): 839-841.
- [11] 张莉, 夏运岳. 用电子表格 Excel 计算药物溶出度 Weibull 分布参数 [J]. 药学进展, 2002, 26(1): 48-50.
- [12] 陶波. 酪蛋白固体自乳化给药系统的研制及提高口服生物利用度的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [13] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [14] 杨远荣, 吴健鸿, 张隽, 等. 头孢氨苄片的体外释放与人体吸收程度相关性研究 [J]. 中国药师, 2010, 13(1): 17-19.