

基于色谱指纹图谱与溶出性质的血府逐瘀胶囊批次一致性评价研究

王玺^{1,2}, 贺木兰^{1,2}, 何成峙¹, 余河水^{1,2}, 宋纹³, 张营³, 王跃飞², 李正^{1,2}, 李文龙^{1,2*}

1. 天津中医药大学中药制药工程学院, 天津 301617

2. 现代中医药海河实验室, 天津 301617

3. 天津宏仁堂药业有限公司, 天津 300380

摘要: 目的 建立血府逐瘀胶囊 (Xuefu Zhuyu Capsules, XZC) HPLC 指纹图谱, 利用指纹图谱与溶出度测试评价 XZC 质量一致性。方法 采用中药指纹图谱软件 (2012A 版) 对 10 批 XZC 进行相似度分析。以没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷和新橙皮苷作为质量标志物 (quality markers, Q-Marker), 使用《中国药典》2020 年版通则 0931 第三法小杯法, 考察在不同转速 (50、75、100 r/min) 与不同 pH 值介质 (纯水、盐酸溶液、醋酸缓冲液、磷酸缓冲液) 下各成分的溶出度。结果 10 批 XZC 指纹图谱相似度均大于 0.990, 没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷和新橙皮苷在 50 r/min 和纯水介质中溶出较好, 且不同批次的 XZC 具有相似的溶出行为, 6 种指标成分最符合 Weibull 方程, 证明溶出具有相似的释药特点。结论 建立的指纹图谱和溶出度方法稳定可行, 可用于 XZC 的批次一致性评价。

关键词: 血府逐瘀胶囊; 指纹图谱; 溶出度; 批次一致性评价; 没食子酸; 芍药内酯苷; 芍药苷; 阿魏酸; 柚皮苷; 新橙皮苷; 质量标志物; Weibull 方程

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)08-2571-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.008

Batch consistency evaluation of Xuefu Zhuyu Capsules based on chromatographic fingerprints and dissolution properties

WANG Xi^{1,2}, HE Mulan^{1,2}, HE Chengzhi¹, YU Heshui^{1,2}, SONG Wen³, ZHANG Ying³, WANG Yuefei², LI Zheng^{1,2}, LI Wenlong^{1,2}

1. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Tianjin HongRenTang Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300380, China

Abstract: Objective To establish HPLC fingerprints of Xuefu Zhuyu Capsules (血府逐瘀胶囊, XZC) and evaluate the capsules quality consistency by fingerprints and dissolution testing. **Method** The similarity analyses were conducted on 10 batches of XZC through traditional Chinese medicine fingerprints software (2012A). Gallic acid, albiflorin, paeoniflorin, ferulic acid, naringin, and neohesperidin were treated as quality markers (Q-Marker), the dissolution of each component was investigated using the small cup method of General Rule 0931 of the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition) at different rotating speeds (50, 75, 100 r/min) and mediums (pure water, hydrochloric acid solution, acetate buffer, phosphate buffer) with different pH values. **Results** The fingerprints similarities of 10 batches of XZC were greater than 0.990. Gallic acid, albiflorin, paeoniflorin, ferulic acid, naringin, and neohesperidin were well dissolved in a medium of 50 r/min and pure water. Different batches of XZC had similar dissolution behavior, and the six components were most in line with the Weibull equation, proving that the dissolution had similar drug release characteristics. **Conclusion** The established fingerprints and dissolution method are stable and feasible, which can be used for the batch consistency evaluation of XZC.

Key words: Xuefu Zhuyu Capsule; fingerprints; dissolution rate; batch consistency evaluation; gallic acid; albiflorin; paeoniflorin; ferulic acid; naringin; neohesperidin; quality markers; Weibull equation

收稿日期: 2023-09-25

基金项目: 现代中医药海河实验室-天津宏仁堂药业有限公司合作项目 (XMH2022004); 现代中医药海河实验室科技计划项目 (22HHZYSS00004)

作者简介: 王玺 (1996—), 男, 博士研究生, 主要从事中药质量控制研究。E-mail: 13847122707@163.com

*通信作者: 李文龙 (1980—), 男, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药质量控制技术研究。E-mail: wshlwl@tjutc.edu.cn

血府逐瘀汤 (Xuefu Zhuyu Capsules, XZC) 最早记载于清代医学家王清任所著《医林改错》^[1], 此方为“桃红四物汤”与“四逆散”的变通方^[2], 由炒桃仁、红花、川芎、牛膝、桔梗、柴胡、地黄、当归、赤芍、甘草、麸炒枳壳 11 味药材组成, XZC 是由汤剂经过现代工艺制备而成的中药复方制剂, 该制剂具有活血祛瘀、行气止痛的功效, 广泛用于临床上的瘀血内阻所致胸痛、头痛、失眠多梦、心悸怔忡、内热瞋闷、急躁善怒等症^[3]。

中成药目前所面临生物利用率低、批次一致性差等问题。根据 2021 年国家药品抽检中成药质量状况报告指出^[4], 近 5 年内标准检验不合格率为 0.4%, 其中涉及显微鉴别、薄层鉴别、水分、装量差异、微生物限度、含膏量和含量测定等指标。众所周知中药组分十分复杂, 《中国药典》2020 年版中收录的含 10 味中药及以上的复方制剂品种占比接近 50%, 仅通过显微鉴别、薄层鉴别、水分、装量差异等检验标准一般很难全面评价药物质量。报告中还指出, 46 个中成药品种的主要质量问题均涉及药品安全性、真实性、有效性和质量均一性, 这与历年情况基本类似^[5-6], 因此, 需要对中药复方制剂进行全面的综合评价。

HPLC 指纹图谱通过对专属化合物的色谱峰进行指认达到质控的目的, 成为药品质量控制的重要手段^[7], 但也具有局限性, 有效成分含量并不能解释药品的有效性与稳定性, 还需要其他方式作为评价。溶出度试验是评价口服固体制剂质量的重要手段, 也是预测药物在体内吸收的方法之一^[8], 《中国药典》2020 年版中很少有中药制剂溶出度的相关规定^[9]。

随着国家对中医药行业重视程度的不断提高, 科研技术和检测手段广泛应用的同时, 中药质量控制与评价也应该与时俱进^[10], 增加和提高相应的测试项目与合格指标, 能够更全面地反映药品的真实质量情况^[11], 从而更好地把控药物的安全性与有效性^[12]。因此, 提高药物的生产标准与检验标准十分必要^[13]。为提高 XZC 质量控制标准, 本研究利用 HPLC 建立 XZC 指纹图谱, 并对其中没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷、新橙皮苷 6 种指标成分在不同转速、不同溶出介质中的溶出度进行了考察, 采用非模型依赖法对不同生产日期的 10 批 XZC 一致性进行评价。最终结果证明 10 批 XZC 性质稳定, 质量均一性较好。

1 仪器与材料

1.1 仪器与设备

DS-806 型溶出仪, 深圳市华溶分析仪器有限公司; Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; AB135-S 型十万分之一电子天平, 瑞典 Mettler Toledo 公司; SN-QX-150D 型超声清洗机, 上海尚普仪器设备有限公司; Milli-Q IQ7000 型超纯水系统, 美国 Millipore 公司。

1.2 材料与试剂

对照品没食子酸(批号 A0110)、芍药内酯苷(批号 A0477)、芍药苷(批号 A0133)、阿魏酸(批号 A0050)、柚皮苷(批号 A0146)、新橙皮苷(批号 A0033)购买自成都曼斯特生物科技有限公司, 质量分数均 $\geq 98\%$; 盐酸、甲醇、冰乙酸、磷酸均购自朝阳赫成化学试剂有限公司; 磷酸二氢钾、无水乙酸钠、氢氧化钠购自国药集团化学试剂有限公司; 纯化水经 Milli-Q IQ7000 型超纯水系统制得; 乙腈为色谱级, 赛默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司; 其余试剂均为分析级。10 批 XZC 由天津宏仁堂药业有限公司提供, 生产批号及生产日期见表 1。

表 1 10 批 XZC 的生产批号及日期和编号

Table 1 Production batch numbers and dates and number of 10 batches of XZC

生产批号	生产日期	编号	生产批号	生产日期	编号
BL3120	2020-06-04	S1	BA3249	2021-10-25	S6
BL3192	2020-10-08	S2	BA3311	2021-11-22	S7
BL3289	2020-12-18	S3	BB3023	2022-01-03	S8
BA3084	2021-03-09	S4	BB3078	2022-04-24	S9
BA3166	2021-06-21	S5	BB3152	2022-06-06	S10

2 方法与结果

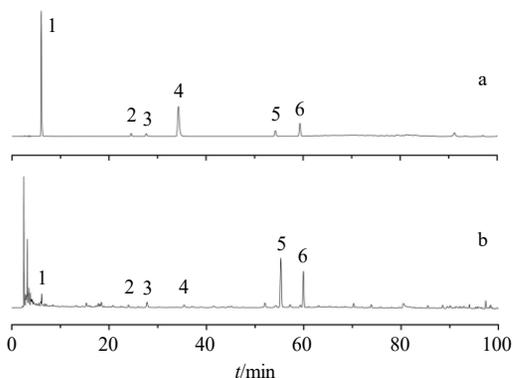
2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品储备液 精密称取没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷、新橙皮苷对照品 1.45、1.48、1.69、1.54、1.65、1.57 mg 置于 10 mL 具塞刻度试管, 并加入 50% 甲醇溶解并稀释至刻度, 充分溶解后备用。

2.1.2 供试品溶液 取不同批次 XZC 若干粒, 去掉胶囊壳, 将内容物混匀研磨后称取内容物粉末 0.1 g, 转移至 10 mL 具塞试管中, 加入 50% 甲醇溶解并定容至刻度线, 超声提取 30 min 后补充损失体积, 使用 0.22 μm 滤膜滤过, 并取续滤液作为供试品溶液。

2.1.3 色谱条件 色谱柱为 Dikma Diamondsil Plus

C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为0.01%磷酸水溶液-乙腈, 洗脱梯度: 0~20 min, 5%~13%乙腈; 20~45 min, 13%~17%乙腈; 45~55 min, 17%~21%乙腈; 55~85 min, 21%~65%乙腈; 85~95 min, 65%~80%乙腈; 95~100 min, 80%~95%乙腈; 柱温(30.0±0.8)℃; 进样体积10 μL; 体积流量1 mL/min; 检测波长215 nm。混合对照品溶液与供试品溶液色谱图见图1。



1-没食子酸; 2-芍药内酯苷; 3-芍药苷; 4-阿魏酸; 5-柚皮苷; 6-新橙皮苷。
1-gallic acid; 2-albiflorin; 3-paeoniflorin; 4-ferulic acid; 5-naringin; 6-neohesperidin.

图1 混合对照品溶液(a)与XZC样品(b)的HPLC图
Fig. 1 HPLC of mixed reference substances solution (a) and XZC sample (b)

2.2 系统适应性考察

2.2.1 线性关系考察 依次将混合对照品储备液稀释2、5、10、50、100倍, 按照“2.1.3”项下色谱条件进样测定, 以质量浓度为横坐标(X), 以峰面积为纵坐标(Y), 进行线性回归, 得回归方程分别为没食子酸 $Y=107.106X+17.26$, $R^2=0.9999$, 线性范围1.45~145.00 mg/L; 芍药内酯苷 $Y=53.274X+5.6812$, $R^2=0.9983$, 线性范围2.96~148.00 mg/L; 芍药苷 $Y=11.287X-13.593$, $R^2=0.9992$, 线性范围3.38~169.00 mg/L; 阿魏酸 $Y=65.774X-12.991$, $R^2=1.0000$, 线性范围1.54~154.00 mg/L; 柚皮苷 $Y=61.455X+28.303$, $R^2=1.0000$, 线性范围1.65~165.00 mg/L; 新橙皮苷 $Y=54.489X+17.503$, $R^2=1.0000$, 线性范围1.57~157.00 mg/L; 结果表明XZC中6种成分在特定浓度范围内线性良好。

2.2.2 精密度试验 取“2.2.1”项下的混合对照品溶液, 以“2.1.3”项下色谱条件进样6次, 记录各成分的峰面积, 计算得没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷、新橙皮苷峰面积的RSD分

别为0.20%、0.39%、0.29%、0.31%、0.43%、0.31%, 证明该仪器的精密度良好。

2.2.3 稳定性试验 取“2.1.2”项下供试品溶液(S4), 分别在0、2、4、6、8、10、12、24 h以“2.1.3”项下色谱条件测定, 计算得没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷、新橙皮苷峰面积的RSD分别为1.84%、2.45%、0.58%、0.81%、0.53%、0.95%, 表明对照品溶液在24 h内稳定。

2.2.4 重复性试验 取XZC样品(S4), 平行制备6份供试品溶液, 以“2.1.3”项下色谱条件进样测定, 记录每个成分的峰面积, 计算得没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷、新橙皮苷质量分数的RSD分别为2.89%、2.03%、2.47%、3.24%、1.34%、2.07%, 表明该方法的重复性较好。

2.2.5 加样回收率试验 精密称取已知含量的XZC样品(S4)6份, 每份0.05 g, 加入相同质量浓度的混合对照品溶液, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 以“2.1.3”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 计算得没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷、新橙皮苷平均加样回收率分别为98.7%、99.3%、97.6%、97.4%、101.3%、98.7%, RSD分别为4.8%、3.9%、4.7%、4.1%、2.4%、4.8%。

2.3 指纹图谱的建立

取以上10批XZC, 按照“2.1.3”项下色谱条件进样分析, 将10批XZC样品的色谱图导入中药指纹图谱软件(2012A版)中进行数据分析处理。设置批次S4为参照图谱(R), 采用多点校正方式, 时间窗宽度为0.1 min, 平均数法生成指纹图谱见图2, 通过对比以上10批样品, 色谱图中显示有24个共有峰, 其中15号峰的分离度与对称性较好, 因此将其作为参照峰。

2.3.1 相似度评价 将10批XZC的色谱信息导入中药指纹图谱软件(2012A版), 并根据参比批次(S4)自动计算, 所得S1~S10指纹图谱相似度结果分别为0.996、0.998、0.987、0.996、0.999、0.998、0.991、0.994、0.994、0.992, 结果显示, 10批XZC的相似度均大于0.900, 证明10批XZC的质量相对稳定。

2.3.2 共有峰指认 根据相对保留时间, 将以上10批XZC样品与混合对照品溶液色谱图, 对共有峰进行指认, 确定6个共有峰, 分别为1号峰没食子酸、8号峰芍药内酯苷、10号峰芍药苷、11号峰阿魏酸、15号峰柚皮苷、17号峰新橙皮苷。

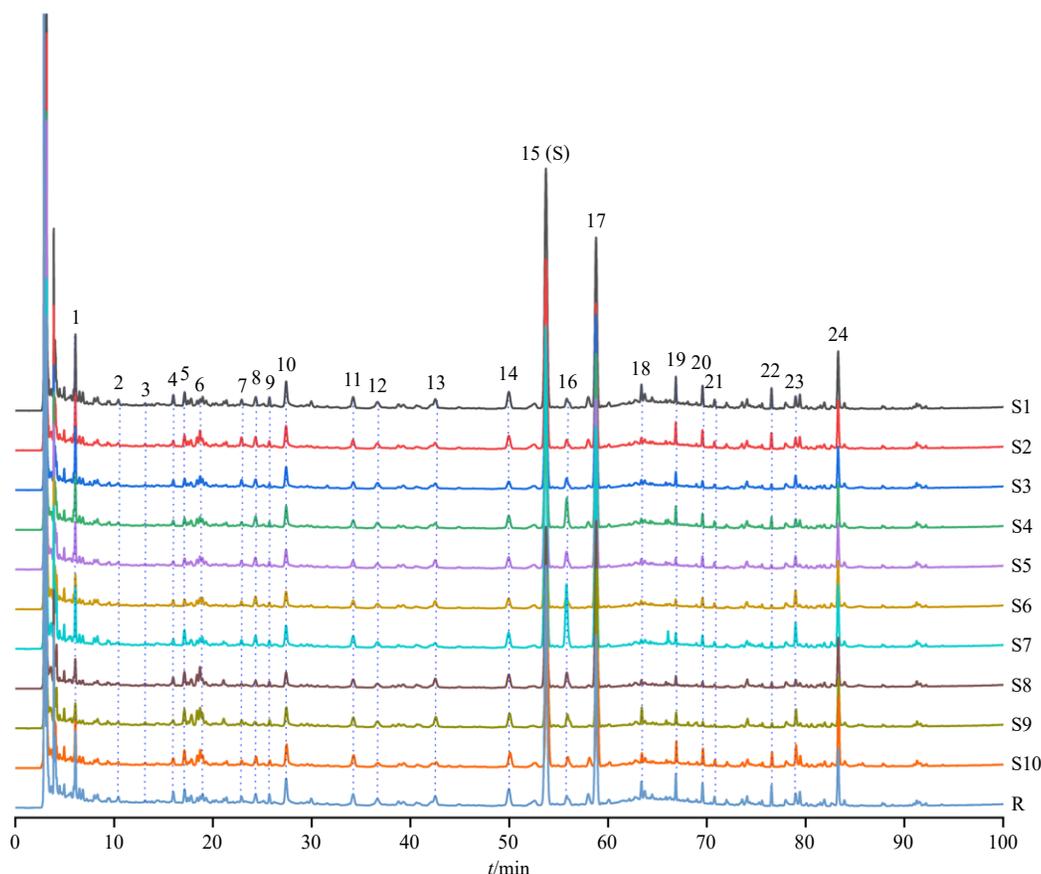


图2 10批XZC的指纹图谱

Fig. 2 Fingerprints of 10 batches of XZC

2.4 XZC 溶出度测试

2.4.1 溶出度测定方法 采用《中国药典》2020年版四部通则 0931 第三法小杯法。取 XZC 1 粒，量取经脱气处理后的溶出介质 100 mL 于溶出杯内，加热使其温度维持在 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ，设置转速为 50 r/min，分别在 5、10、15、20、30、45、60 min 自动取样 2 mL，取样后立即补充同温同体积的溶出介质。样品经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过，取续滤液，以“2.1.3”项下方法测定各时间点 6 种指标成分质量浓度，并计算累积溶出度。

2.4.2 溶出转速选择 在上述溶出曲线测定方法基础上，选用纯水作为溶出介质，设置溶出转速为 50、75、100 r/min，比较不同转速对 XZC 中各成分溶出度的影响。以 S1 为参照，不同转速下各成分溶出曲线如图 3。在 50 r/min 下，各成分在 10 min 的累积溶出度达到 60% 左右，20 min 以内累积溶出度大于 85%，30 min 时已接近接近 90%。随着转速的升高，各成分在水中快速溶解释放，75 r/min 和 100 r/min 下，6 种成分的起始点溶出度均超过 50 r/min，但最终累积溶出度略低于 50 r/min，且溶出曲线波

动起伏较大，为了能较好地体现各成分溶出曲线的差异性，因此，选择 50 r/min 为最适溶出转速。

2.4.3 溶出介质选择 按照《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》要求，分别配置 pH 1.2 的盐酸溶液，pH 4.0 醋酸盐缓冲液，pH 6.8 磷酸盐缓冲液以及纯水，保持以上溶出条件不变，以 BL3120 批次为参照，考察不同溶出介质对各成分溶出度的影响，溶出曲线见图 4。图中结果显示，6 种成分在磷酸缓冲液中溶出较缓慢，10 min 后溶出速率较快并在 30 min 左右到达终点；没食子酸，芍药苷在醋酸盐缓冲液中的溶出效果较好。以最终累积溶出度为参考，6 种成分在纯水中的溶出效果最好在盐酸溶液中的溶出效果较差；因此选择纯水为溶出介质进行批次内，批次间的溶出度考察。

2.5 批次内容出行为一致性

以 S6 为例，取 XZC 6 粒，按照“2.4.1”项溶出条件进行溶出度测试，收集不同时间点下的溶出液，按“2.1.3”项色谱条件测定记录各成分峰面积，分别计算 6 种成分的累积溶出度，结果如图 5 所示。没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷、

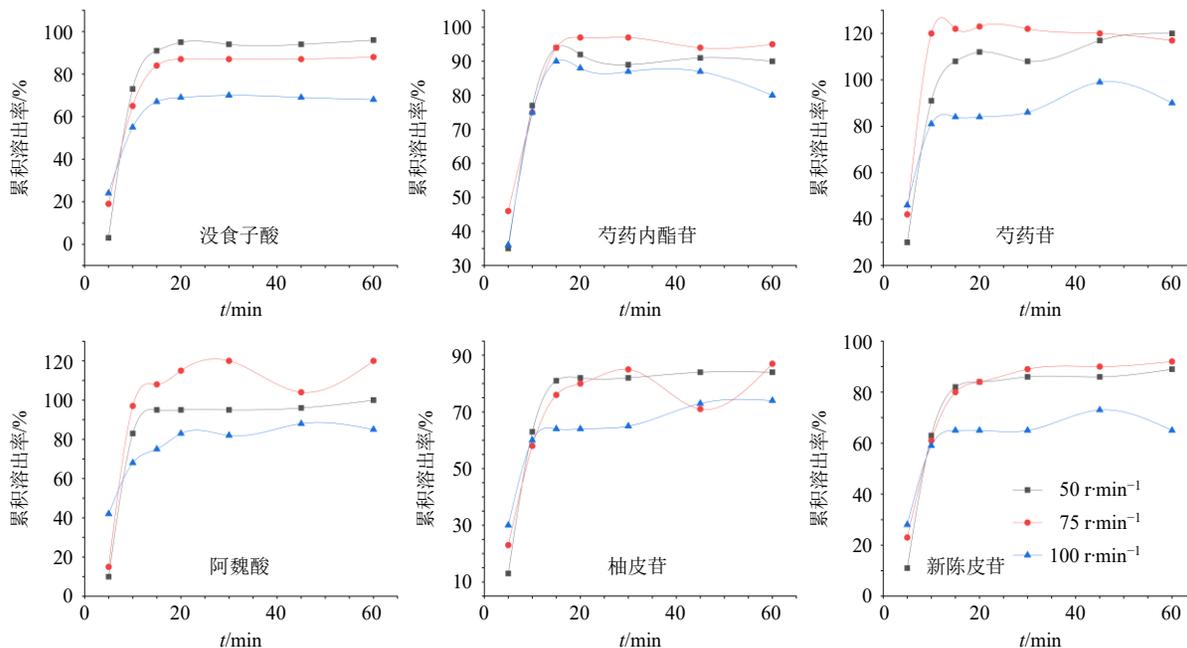


图3 不同转速下6种指标成分的溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of six index components under different rotating speeds

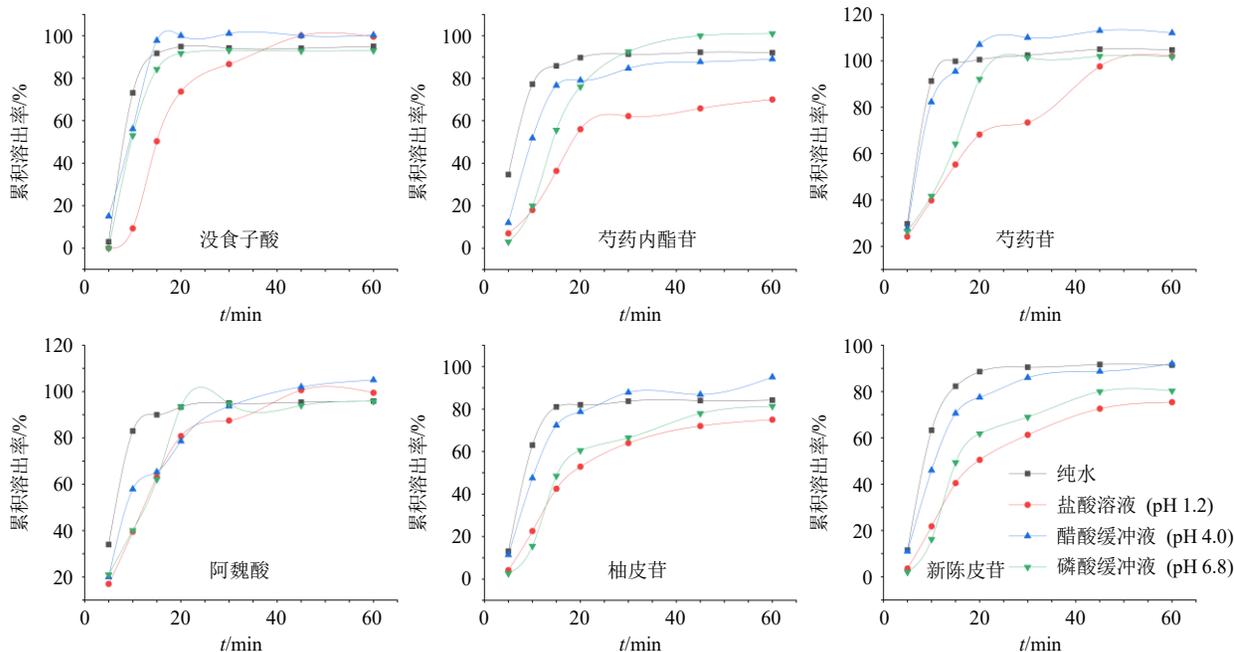


图4 不同溶出介质下6种指标成分的溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves of six index components under different dissolution mediums

新橙皮苷平均累积溶出度分别为 99.5%、97.6%、98.3%、95.9%、88.7%、89.6%，RSD 分别为 3.8%、2.2%、5.4%、5.2%、2.3%、3.0%。参照《中国药典》2020 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法普通制剂结果判定标准，可判定胶囊符合规定。

2.6 批次间溶出行为一致性

将其他 9 批 XZC 按“2.4.1”项下确定的溶出条件进行溶出试验，收集不同时间点下的溶出液，按

“2.1.3”项下色谱条件测定记录各成分峰面积，分别计算 6 种成分的累积溶出度。

2.6.1 层次聚类分析 (hierarchical cluster analysis, HCA) 将 10 批 XZC 按照生产年份分为 3 类，各批次 XZC 的 6 种指标成分最终累积溶出度结果导入 MetaboAnalyst 5.0 软件，进行 HCA^[14]，结果见图 6。图中结果显示，2020 年 6 月生产 S1 与 2022 年 1、4 月生产 S8、S9 分为一类；2021 年 6、10、11 月生

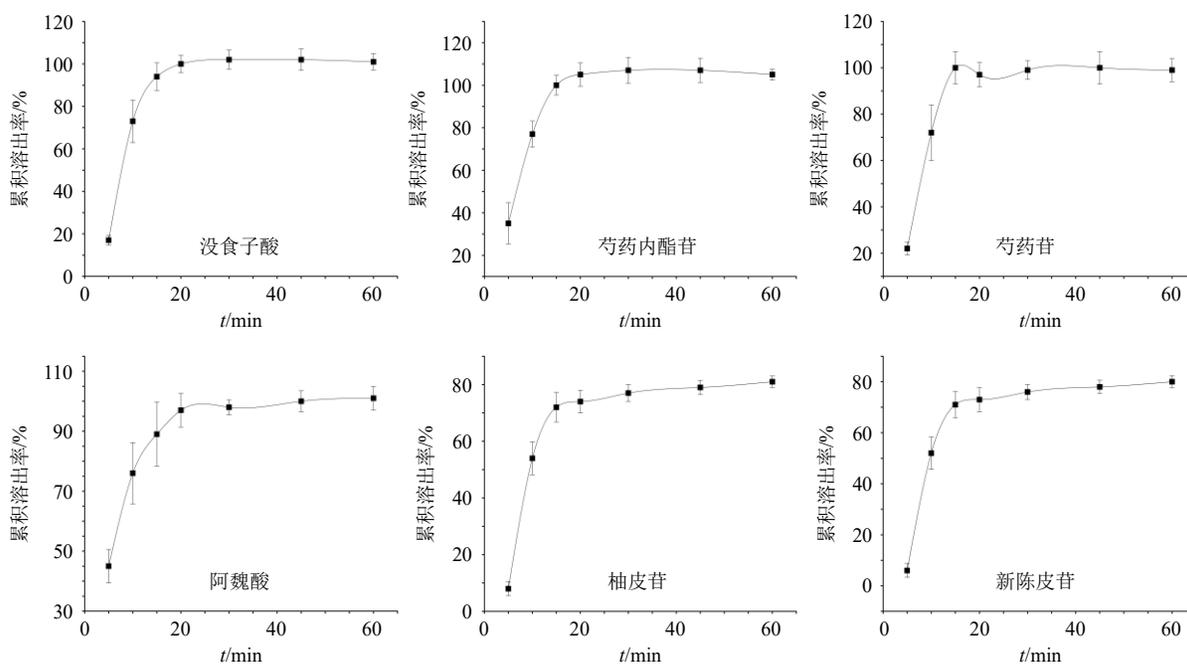


图5 S6 批次内溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 5 Dissolution curves of S6 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

产 S5、S6、S7 分为一类；2020 年 10、12 月生产 S2、S3 与 2021 年 3 月生产 S4，2022 年 6 月生产 S10 分为一类，类别并未按照生产时间跨度划分，且 6 种指标成分溶出度无明显差别，证明不同时间跨度下生产的胶囊性质较稳定。

2.6.2 非模型依赖法 为了更好地表征不同批次间溶出行为的差异性与相似性，以 S6 批次为参照，采用非模型依赖法计算剩余 9 个批次指标成分的差异因子 (f_1) 和相似因子 (f_2) 值，结果见表 2。 f_1 、 f_2 计算公式如下。

$$f_1 = 100 \times \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| / \sum_{t=1}^n R_t$$

$$f_2 = 50 \times \lg \{ 100 \times [1 + \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 / n]^{-0.5} \}$$

n 为取样点个数， R_t 为参比批次 XZC (或变更前样品) 在 t

时刻的溶出度值， T_t 为试验批次 XZC (变更后样品) 在 t 时刻的溶出度值

当 f_1 值越接近 0， f_2 值越接近 100 时，则认为 2 条曲线相似。一般情况下， f_1 值小于 15 或 f_2 值高于 50 时，即可认定 2 条曲线具有相似性，试验批次 XZC (变更后) 与参比批次 XZC (变更前) 具有等效性。

本研究中不同批次的没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、柚皮苷、新橙皮苷的 f_1 平均值分别为 7.96、16.13、12.54、16.50、8.92、14.38， f_2 平均值分别为 59.99、45.73、50.76、53.19、58.88、50.81，从表中结果看出 f_1 值并不都小于 15， f_2 值也并不都大于 50，虽然不同批次之间仍存在一定程度的差异，但整体溶出结果是相似的。 f_1 与 f_2 法的判断标准并不严谨^[15]。

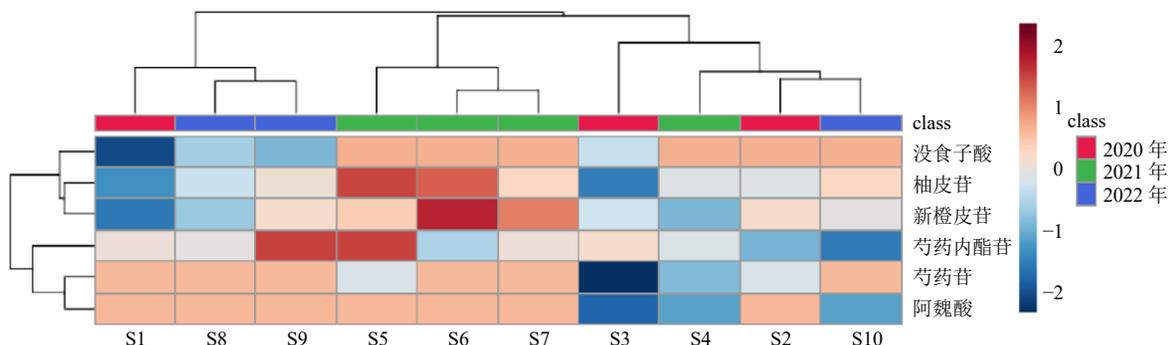


图6 不同生产时间的 10 批 XZC 的 HCA 热图

Fig. 6 HCA heat map of 10 batches of XZC at different production times

表 2 不同批次样品间 6 种指标成分的 f_1 和 f_2 值

Table 2 Difference factor (f_1) and similarity factor (f_2) values of six index components between different batches

批次	f_1 值						f_2 值					
	没食子酸	芍药内酯苷	芍药苷	阿魏酸	柚皮苷	新橙皮苷	没食子酸	芍药内酯苷	芍药苷	阿魏酸	柚皮苷	新橙皮苷
S1	10.54	17.29	16.66	12.41	10.37	10.16	44.11	47.75	39.09	44.79	51.00	54.30
S2	2.07	17.71	3.73	10.02	5.77	13.40	77.94	38.42	65.51	46.70	66.07	50.31
S3	22.33	11.74	9.11	17.84	5.05	4.41	33.92	53.33	59.34	49.08	67.74	70.90
S4	5.55	18.36	4.75	1.61	5.91	9.61	62.25	46.73	62.80	83.22	66.09	57.01
S5	6.19	15.43	14.63	39.56	16.94	25.61	58.92	34.02	52.49	52.22	44.71	36.85
S7	4.57	12.97	39.75	25.11	10.44	21.53	64.84	43.59	21.46	51.50	55.34	40.94
S8	5.80	18.70	8.96	17.51	6.91	9.90	61.02	58.26	48.99	39.40	62.31	57.22
S9	2.39	13.64	10.68	20.21	6.17	17.14	72.97	43.13	49.21	45.24	65.32	44.82
S10	12.20	19.34	4.59	4.23	12.71	17.72	45.98	46.39	57.96	66.54	51.34	44.96

2.7 溶出模型拟合

为了探究 XZC 中各指标成分的溶出机制,以 S5 在 50 r/min 的纯水介质条件下的溶出度数据为例,采用零级释放方程、一级释放方程、Weibull 方程、Higuchi 方程、Ritger-peppas 方程对其进行拟合,拟合模型以线性方程表示,决定系数 R^2 的值越大,则表示模型效果越好,结果见表 3。结果显示,没食子酸和芍药内酯苷更符合一级释放方程和 Weibull 方程。在溶解初期芍药苷和阿魏酸可以快速溶解释放,二者的零级释放模型较差,其他 4 种溶出度模型拟合结果都比较好。柚皮苷和新橙皮苷符合一级释放方程和 Weibull 方程。以上 6 种指标成分的 Weibull 方程拟合效果最好,各成分在 30 min

内快速溶解且在 60 min 内完全溶出。在不符合 f_2 判定的情况下,可以使用 Weibull 模型或对比不同时间点的溶出速率来比较溶出曲线,同时在溶出模型的选择上,建议使用参数不超过 3 个的模型^[16]。

3 讨论

中药复方药味过多时,一般制剂中的有效成分含量较低,使用普通溶出杯进行溶出度测试有效成分可能无法达到仪器检测限,所以进行溶出度测试前需要对溶出方法和溶出体积进行考察。本研究使用小杯法并缩小溶出体积至 100 mL,30 min 时累积溶出度已经达到 85%以上,部分指标成分累积溶出度在 30 min 取样后出现下降,证明药物在 30 min 内已完整溶出。

表 3 参比批次 S6 中 6 个指标成分在纯水介质条件下的溶出度模型拟合结果

Table 3 Dissolution model fitting results for six index components in representative batch S6 under pure water media conditions

指标成分	溶出模型	线性方程	R^2	指标成分	溶出模型	线性方程	R^2
没食子酸	零级释放模型	$M_t = 3.50 + 5.40 t$	0.775	阿魏酸	零级释放模型	$M_t = 34.50 + 3.38 t$	0.865
	一级释放模型	$M_t = 106.87 (1 - e^{-0.10 t})$	0.821		一级释放模型	$M_t = 109.20 (1 - e^{-0.11 t})$	0.991
	Weibull 模型	$M_t = 99.33 [1 - e^{-0.18 (t-3.38)^{1.39}}]$	0.999		Weibull 模型	$M_t = 99.54 [1 - e^{-0.14 (t-0.56)^{1.15}}]$	0.996
	Higuchi 模型	$M_t = 11.82 t^{1/2} + 27.27$	0.453		Higuchi 模型	$M_t = 23.26 t^{1/2} - 3.16$	0.937
	Peppas 模型	$M_t = 8.38 t^{0.86}$	0.795		Peppas 模型	$M_t = 21.91 t^{0.51}$	0.936
芍药内酯苷	零级释放模型	$M_t = 59.17 + 1.41 t$	0.399	柚皮苷	零级释放模型	$M_t = 40.26 + 0.88 t$	0.345
	一级释放模型	$M_t = 119.02 (1 - e^{-0.10 t})$	0.913		一级释放模型	$M_t = 83.72 (1 - e^{-0.09 t})$	0.809
	Weibull 模型	$M_t = 103.25 [1 - e^{-0.30 (t-4.33)^{0.55}}]$	0.971		Weibull 模型	$M_t = 91.09 [1 - e^{-0.16 (t-4.44)^{0.98}}]$	0.992
	Higuchi 模型	$M_t = 22.05 t^{1/2} + 0.04$	0.745		Higuchi 模型	$M_t = 10.30 t^{1/2} + 14.04$	0.517
	Peppas 模型	$M_t = 24.46 t^{0.46}$	0.750		Peppas 模型	$M_t = 21.26 t^{0.36}$	0.565
芍药苷	零级释放模型	$M_t = 9.50 + 5.06 t$	0.729	新橙皮苷	零级释放模型	$M_t = 38.56 + 0.90 t$	0.348
	一级释放模型	$M_t = 163.91 (1 - e^{-0.05 t})$	0.817		一级释放模型	$M_t = 82.98 (1 - e^{-0.08 t})$	0.799
	Weibull 模型	$M_t = 99.05 [1 - e^{-0.02 (t+54.43)^{20.42}}]$	0.997		Weibull 模型	$M_t = 95.71 [1 - e^{-0.14 (t-4.78)^{0.79}}]$	0.999
	Higuchi 模型	$M_t = 35.31 t^{1/2} - 48.57$	0.830		Higuchi 模型	$M_t = 10.48 t^{1/2} + 11.87$	0.519
	Peppas 模型	$M_t = 10.35 t^{0.78}$	0.767		Peppas 模型	$M_t = 20.09 t^{0.37}$	0.563

f_1 与 f_2 通常用于评价仿制药, 比较容易显示溶出曲线的差异性。中药体系复杂, f_1 与 f_2 法对于多组分的中药要求可能过于严格, 按照中药的特征需要使用程度溶出度法^[17]。因此, 非模型依赖法应用在多组分中药制剂的溶出度测试评价上是否合理需要进一步讨论^[18]。

崩解时限是溶出度与释放度研究的前提。中药口服固体制剂的溶出很大程度上取决于固体结构的崩解, 填充剂、黏合剂、润滑剂、胶囊壳材质、包衣膜材、脂质体材料等均是影响制剂崩解的直接原因^[19]。在考察某一制剂溶出度之前应尽量考察药用辅料的影响, 选择适合的溶出方法。胶囊壳, 包衣材料等如遇水溶解为絮状物堵塞筛网时, 不建议使用篮法。

XZC 中含有 11 味药材, 液相色谱中杂峰和干扰信号较多, 延长分析时间才能取得较好的分离效果。本研究考察了不同比例的水-乙腈、甲酸水-乙腈、乙酸水-乙腈及磷酸水-乙腈流动相, 考察了 210、215、230、254、270 nm 不同检测波长, 最终选择 0.01%磷酸水-乙腈为流动相, 检测波长为 215 nm。此色谱条件下取得的色谱图基线平稳, 各成分色谱峰峰形良好, 但分析时间过长导致流动相使用量大, 容易造成有毒试剂的过量使用 and 环境污染。一测多评法^[20]、全指纹溶出度测定法^[21]、光纤在线监测技术^[22]等方法可以代替长时间色谱分析, 节约时长和减少有机溶剂消耗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王清任. 医林改错 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 45.
- [2] 陈介柄. 略论血府逐瘀汤的组方原理与临床验证 [J]. 中医药学报, 1989, 17(3): 35-36.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2020, 851-853.
- [4] 刘静, 于健东, 朱嘉亮, 等. 2008—2021 年国家药品抽检中成药质量分析 [J]. 中国现代中药, 2023, 25(1): 9-14.
- [5] 马双成, 王翀, 朱炯, 等. 中成药的整体质量状况及有关问题分析 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(17): 1369-1373.
- [6] 戴忠, 鲁静, 朱炯, 等. 关于中药国家评价性抽检的思考 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(2): 93-98.
- [7] 白小英, 陈静, 张红, 等. 新血府逐瘀软胶囊质量标准 HPLC 指纹图谱定性研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 515-519.
- [8] Kostewicz E S, Abrahamsson B, Brewster M, *et al.* In vitro models for the prediction of *in vivo* performance of oral dosage forms [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 57: 342-66.
- [9] 李伊娜, 张娜, 刘万卉, 等. 往复筒法在药物溶出度研究中的应用进展 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(2): 185-194.
- [10] 李天娇, 包永睿, 王帅, 等. 中药质量控制与评价创新方法研究进展及应用 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6319-6327.
- [11] Wang Z Y, Li S. Network pharmacology in quality control of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(4): 477-478.
- [12] 郑天骄, 韩炜. 符合中药特点的安全性相关质量研究及质量控制 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 8-14.
- [13] Liu C X. Quality study needs innovation [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 13(1): 1.
- [14] Caesar L K, Kvalheim O M, Cech N B. Hierarchical cluster analysis of technical replicates to identify interferences in untargeted mass spectrometry metabolomics [J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1021: 69-77.
- [15] Liu S B, Cai X Y, Shen M Y, *et al.* In vitro dissolution profile comparison using bootstrap bias corrected similarity factor, f_2 [J]. *J Biopharm Stat*, 2024, 34(1): 78-89.
- [16] Kollipara S, Boddu R, Ahmed T, *et al.* Simplified model-dependent and model-independent approaches for dissolution profile comparison for oral products: Regulatory perspective for generic product development [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(1): 53.
- [17] 张沁怡, 孙国祥. 中药一致性评价关键问题-中药固体剂溶出度测定方法与评价 [J]. 药学研究, 2021, 40(5): 281-288.
- [18] 黄照博, 王龙, 康瑶, 等. 桂枝茯苓胶囊的溶出度测试及评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5256-5263.
- [19] 张毅. 原辅料变异对中药片剂质量一致性的影响及控制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [20] 马梦鸽, 杨莎, 唐志书, 等. 基于 HPLC 指纹图谱与一测多评法联用的血府逐瘀片质量控制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6856-6863.
- [21] 孙国祥, 孙万阳, 张晶, 等. 中药质量一致性评价体系-基于定量指纹图谱检查的中药标准制剂控制模式的解析 [J]. 中南药学, 2018, 16(1): 2-13.
- [22] Chaturvedi K, Shah H S, Sardhara R, *et al.* Protocol development, validation, and troubleshooting of *in-situ* fiber optic bathless dissolution system (FODS) for a pharmaceutical drug testing [J]. *J Pharm Biom Anal*, 2021, 195: 113833.

[责任编辑 郑礼胜]