

小儿清肺分散片溶出度测定方法的建立

孙妍, 姚琳, 孟庆杰

(黑龙江省中医药科学院 中药所, 哈尔滨 150036)

[摘要] **目的:**建立小儿清肺分散片中黄芩苷的溶出度测定方法,为该制剂的质量控制提供参考。**方法:**采用 HPLC 测定黄芩苷的含量,流动相甲醇-水-磷酸(47:53:0.2),检测波长 280 nm。以同一时间点的溶出度为评价指标,通过单因素试验考察溶出介质、溶出方式及转速对黄芩苷溶出度的影响,比较小儿清肺分散片和小儿清肺普通片的溶出度差异。**结果:**黄芩苷在 $0.025 \sim 0.125 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 与峰面积呈良好线性关系($r = 0.9999$),平均加样回收率 100.41%,RSD 3.0%。小儿清肺分散片的溶出度测定采用桨法,以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质,转速 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,取样时间 40 min。小儿清肺分散片在 15 min 累计溶出度 >70%,而小儿清肺片在 15 min 时累计溶出度刚达 40%。**结论:**本方法操作简便、重复性好,可用于测定小儿清肺分散片中黄芩苷的溶出度。

[关键词] 小儿清肺分散片; 黄芩苷; 溶出度

[中图分类号] RR283.6;R284.1;R944.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0025-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015090025

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150317.1043.004.html>

[网络出版时间] 2015-03-17 10:43

Establishment of Determination for Dissolution of Xiao'er Qingfei Dispersible Tablets SUN Yan, YAO Lin, MENG Qing-jie (Institute of Chinese Materia Medica, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a method for determining dissolution of baicalin in Xiao'er Qingfei dispersible tablets and to provide a reference for quality control of this preparation. **Method:** HPLC was employed to determine the content of baicalin with mobile phase of methanol-water-phosphate (47:53:0.2) and detection wavelength of 280 nm. Taking dissolution of baicalin at the same time as index, single factor tests were adopted to investigate rotation rate, dissolution medium and method, difference of dissolution between Xiao'er Qingfei dispersible tablets and Xiao'er Qingfei tablets. **Result:** Baicalin had a good linear relationship in the range of $0.025\text{-}0.125 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ with r of 0.9999 and average recovery of 100.41%. The paddle was adopted to determine dissolution of Xiao'er Qingfei dispersible tablets with pH 6.8 phosphate buffer as dissolution medium, rotation rate of $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ and sampling time of 40 min. Cumulative dissolution of Xiao'er Qingfei dispersible tablets was more than 70% in 15 min, while it was 40% for ordinary tablets. **Conclusion:** This method is reliable, reproducible and suitable for dissolution determination of baicalin in Xiao'er Qingfei dispersible tablets.

[Key words] Xiao'er Qingfei dispersible tablets; baicalin; dissolution

小儿清肺分散片是由小儿清肺片改剂型而成,后者为本院研制而成的中药制剂,由黄芩、百部、麦冬、紫菀、桔梗组成,临床用于治疗小儿风热闭肺所致的喘咳等支原体引起的上呼吸道感染,对小儿支原体肺炎疗效确切,抗复发、抗耐药作用强且毒副作用小。

基于支原体肺炎发病迅速的特点,拟在保证原剂型疗效的基础上,开发一种速释剂型,使患者更快解除病痛。分散片是一种崩解、溶出快、生物利用度高、服用方便的口服固体制剂,尤其适合于老、幼和吞咽困难的患者^[1]。根据 2010 年版《中国药典》

[收稿日期] 20140816(004)

[基金项目] 黑龙江省中医药科研项目(ZHY12-W027)

[第一作者] 孙妍,硕士,主管药师,从事中药新药研发及质量标准研究,Tel:13945699803,E-mail:sywm2000@126.com

要求,溶出度是指片剂在规定条件下溶出的速度和程度,而片剂的崩解时限考察仅能了解片剂崩解的最终时间,不能客观地反映药物在体内溶出的全过程。参照 2010 年版《中国药典》二部附录 X C,本实验采用 HPLC 建立小儿清肺分散片中黄芩苷的溶出度测定方法,比较该复方分散片及普通片中黄芩苷的溶出度的差异,为该分散片的质量控制提供实验依据。

1 材料

YP202N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),SCL-10A 型高效液相色谱仪(SPD-10A 型紫外检测器,日本岛津),BP211D 型 1/10 万电子分析天平(德国赛多利斯有限公司),RC806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)。黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号 715-200111),小儿清肺分散片(自制,批号 130601,130602,130603),小儿清肺片(黑龙江省中医药科学院制剂室,批号 130501,130502,130503),甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄芩苷的含量测定

2.1.1 色谱条件^[2] Diamonsil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相 甲醇-水-磷酸(47:53:0.2),检测波长 280 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹,进样量 10 μL。理论板数按黄芩苷峰计算 ≥ 2 000,见图 1。

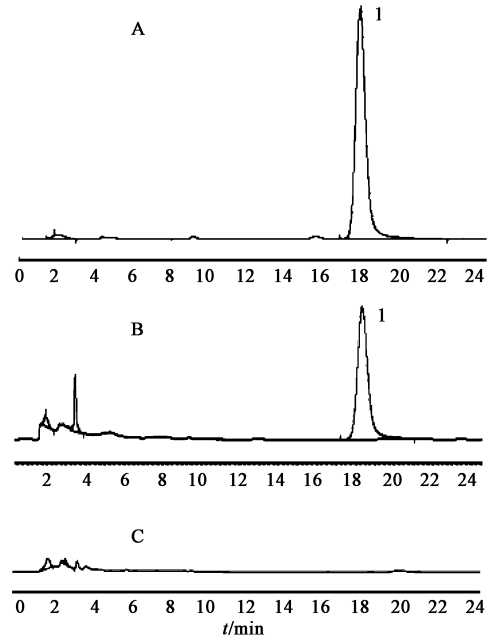
2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取黄芩苷对照品 12.5 mg,置 100 mL 量瓶中,加适量 50% 甲醇超声使溶解,放置至室温,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取小儿清肺分散片约 0.2 g,研细,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加适量 50% 甲醇超声处理(300 W,40 kHz)30 min,放置至室温,加 50% 甲醇稀释至刻度,滤过,即得。

2.1.4 阴性样品溶液的制备 取按处方比例制成的缺黄芩药材的阴性样品,按 2.1.3 项下方法制备阴性样品溶液。

2.1.5 线性关系考察 精密吸取 2.1.2 项下对照品溶液 5,10,15,20,25 mL,分别置 25 mL 量瓶中,加 50% 甲醇液稀释至刻度,得系列对照品溶液,按 2.1.1 项下条件测定,以峰面积积分为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 4.256 \times 10^6 X - 2.241 \times 10^5$ ($r = 0.9999$),线性范围 0.025 ~ 0.125 g·L⁻¹。

2.1.6 精密度试验 精密吸取 0.05 g·L⁻¹ 黄芩苷



A. 对照品; B. 供试品; C. 阳性样品; 1. 黄芩苷

图 1 小儿清肺分散片 HPLC

Fig. 1 HPLC of Xiao'er Qingfei dispersible tablets

对照品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件连续进样 6 次,计算黄芩苷峰面积积分值的 RSD 0.5%,表明仪器精密度良好。

2.1.7 稳定性试验 取同批小儿清肺分散片样品,按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液,分别于 0,2,4,6,8,10 h 按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算黄芩苷的峰面积积分值的 RSD 0.5%,表明供试品溶液在 10 h 内稳定性良好。

2.1.8 重复性试验 精密称取同批小儿清肺分散片样品 6 份,按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,结果黄芩苷平均质量分数 33.63 mg·g⁻¹,RSD 0.3%,表明该方法重复性良好。

2.1.9 加样回收试验 取已知含量的小儿清肺分散片 9 份,研细,精密称定,分别精密加入适量黄芩苷对照品,按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算回收率,结果见表 1。

2.2 溶出度测定方法的建立

^[3-6]

2.2.1 溶出介质的选择 分别以 pH 1.0 人工胃液,pH 2.8 盐酸溶液,pH 4.5 乙酸铵冰乙酸溶液及 pH 6.8 磷酸盐缓冲液各 900 mL 为溶出介质,转速 75 r·min⁻¹,温度(37 ± 0.5) °C,在 30 min 时精密吸取溶出介质 5 mL,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算黄芩苷溶出度分别为 49.61%,61.33%,

表 1 小儿清肺分散片中黄芩苷的加样回收率试验

Table 1 Recovery test of baicalin in Xiao'er Qingfei dispersible tablets

称样量 /g	样品中量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
0.116 7	3.900 1	3.01	6.881 5	99.05		
0.112 1	3.756 4	3.01	6.736 0	98.99		
0.110 9	3.776 1	3.01	6.781 6	99.85		
0.117 6	3.964 3	3.52	7.567 0	102.35		
0.118 9	3.997 4	3.52	7.502 3	99.57	100.41	3.0
0.116 6	3.915 4	3.52	7.503 7	101.94		
0.119 9	4.021 4	4.01	8.005 7	99.36		
0.110 1	3.711 5	4.01	7.716 2	99.87		
0.110 4	3.697 2	4.01	7.817 1	102.74		

82.38%, 89.77%, 故选择 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质。

2.2.2 溶出方式的选择 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质, 分别采用篮法和浆法进行试验, 其他条件同 2.2.1 项, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 计算黄芩苷溶出度分别为 70.15%, 90.22%, 故采用浆法。

2.2.3 转速的选择 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质, 采用浆法进行试验, 转速分别为 50, 75, 100 r·min⁻¹, 其他条件同 2.2.1 项, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 计算黄芩苷溶出度分别为 82.38%, 90.26%, 90.41%, 故选择转速 75 r·min⁻¹。

2.2.4 小儿清肺分散片溶出试验 照 2010 年版《中国药典》二部附录 X C 溶出度第二法测定。取小儿清肺分散片 6 片, 加入经脱气处理的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL, 转速 75 r·min⁻¹, 温度 (37 ± 0.5) °C, 分别于 5, 10, 15, 20, 30, 40 min 精密吸取溶出介质 5 mL, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 同时补加同温介质 5 mL。另取小儿清肺分散片 20 片, 研细, 精密称取相当于 1 片的平均质量, 加入溶出介质超声处理 30 min, 滤过, 取续滤液作为对照液。取上述溶液按 2.1.1 项下色谱条件测定, 绘制溶出曲线, 见图 2。

2.2.5 小儿清肺片溶出度试验 取小儿清肺片 6 片, 加入经脱气处理的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL, 按 2.2.4 项下方法处理, 绘制溶出曲线, 见图 2。

2.2.6 溶出度指标的制定^[7] 分别取 3 批小儿清肺分散片, 每批 6 片, 按 2.2.4 项下方法进行试验,

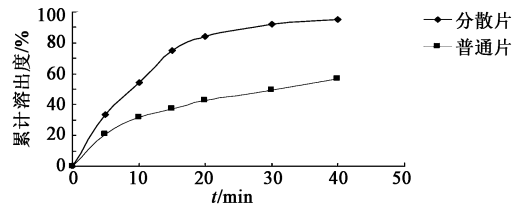


图 2 小儿清肺片和小儿清肺分散片的累计溶出度曲线

Fig. 2 Accumulated release curve of Xiao'er Qingfei dispersible tablets and ordinary tablets

结果发现 3 批样品在溶出介质中溶出行为相似, 在 40 min 时累计溶出率 > 90%。为控制本品质量, 适当延迟溶出度取样时间及限度, 初步确定 40 min 时溶出度 ≥ 85%。

3 讨论

溶出度的检查方法主要包括转篮法、浆法和小杯法等。片剂多采用浆法, 中药分散片分散后成混悬细颗粒状溶液, 浆法可避免混悬液堵塞转篮网的筛孔, 说明浆法比转篮法更适用于中药固体制剂溶出度的测定。小儿清肺分散片是由小儿清肺片改剂型而成, 小儿清肺分散片在 15 min 累计溶出度 > 70%, 而小儿清肺片在 15 min 时累计溶出度刚达 40%。制成分散片, 崩解迅速、有利于药物的溶出, 有利于提高药物的血药浓度及生物利用度, 方便临床用药。黄芩为方中君药, 具有清热解毒之功效, 本文建立以黄芩苷为考察指标的溶出度测定方法, 操作简便易行、准确可靠, 在一定程度上可达到控制该制剂内在质量的目的。

[参考文献]

- [1] 经嘉, 黄桂华. 中药分散片的研究进展[J]. 中医药指南, 2013, 11(8): 73-75.
- [2] 孟姝, 杨友田, 林玉莲, 等. 利胆片中黄芩苷的含量测定及其质量评价[J]. 中国药房, 2013, 24(8): 736-738.
- [3] 屈蓉. 精制银翘解毒片中对乙酰氨基酚的溶出度测定[J]. 中国药房, 2012, 23(7): 612-615.
- [4] 黄晓燕, 丁野, 郑金凤, 等. 灯盏花素滴丸的溶出度研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 82-84.
- [5] 付丽佳, 王玉华. 当归补血丸中阿魏酸溶出度测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 144-146.
- [6] 孟姝, 都述虎, 林玉莲. HPLC 测定利胆片的溶出度[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 123-126.
- [7] 沈映冰, 朱彩燕, 廖华卫. 浓缩当归分散片的制备及其溶出度测定[J]. 中药材, 2013, 36(3): 481-483.

[责任编辑 刘德文]