

聚山梨酯-80 对盆炎康栓中有效成分体外溶出度的影响

曹蕾¹, 王聪颖², 林智³, 宋英^{3*}

(1. 成都中医药大学, 成都 610075; 2. 黄河科技学院, 郑州 450063;
3. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] **目的:** 考察聚山梨酯-80 对盆炎康栓中有效成分丹酚酸 B 体外溶出度的影响, 为该制剂的工业化生产提供参考。**方法:** 以溶出时间和溶出率为指标, 采用 HPLC 检测山梨酯-80 加入量对盆炎康栓中丹酚酸 B 溶出率的影响, Comatex ODS C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相 1% 甲酸-甲醇-乙腈(66:20:14), 流速 1 mL·min⁻¹, 柱温 30 °C, 检测波长 286 nm。**结果:** 聚山梨酯-80 加入量为 1%, 1.5%, 2% 时, 盆炎康栓中丹酚酸 B 在 120 min 内的的累积溶出率分别为 80.33%, 95.63%, 98.43%。**结论:** 聚山梨酯-80 可促进盆炎康栓中有效成分丹酚酸 B 的体外溶出度, 为了保证该制剂的质量, 确定聚山梨酯-80 加入量 1.0%, 为该制剂的临床应用与推广提供参考。

[关键词] 盆炎康; 栓剂; 聚山梨酯-80; 体外溶出; 溶出曲线; 丹酚酸 B

[中图分类号] R283.6; R284.1; R944.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0021-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150021

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160215.1133.020.html>

[网络出版时间] 2016-02-15 11:33

Effect of Polysorbate-80 on *in Vitro* Dissolution of Active Ingredients in Penyankang Suppositories

CAO Lei¹, WANG Cong-ying², LIN Zhi³, SONG Ying^{3*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China;
2. Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450063, China;
3. Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate effect of polysorbate-80 on *in vitro* dissolution of salvianolic acid B in Penyankang suppositories. **Method:** With dissolution time and dissolution rate as indexes, HPLC was used to calculate cumulative dissolution rate of salvianolic acid B in Penyankang suppositories with different amount of polysorbate-80, mobile phase was 1% formic acid-methanol-acetonitrile (66:20:14), flow rate was 1 mL·min⁻¹, column temperature was set at 30 °C, detection wavelength was 286 nm. **Result:** Within 120 min, cumulative dissolution rates of salvianolic acid B from Penyankang suppositories with polysorbate-80 addition amount of 1.0%, 1.5% and 2.0% all can reach more than 80%. **Conclusion:** Polysorbate-80 can promote dissolution of salvianolic acid B in Penyankang suppositories. In order to guarantee quality of this preparation, the amount of polysorbate-80 chooses 1.0%.

[Key words] Penyankang; suppositories; polysorbate-80; *in vitro* dissolution; dissolution profile; salvianolic acid B

[收稿日期] 20150814(003)

[第一作者] 曹蕾, 硕士, 从事中药制剂研究, Tel:13408599958, E-mail:1206490185@qq.com

[通讯作者] * 宋英, 教授, 主任中药师, 从事中药学研究, Tel:028-87783735, E-mail:806380106@qq.com

盆炎康是成都中医药大学附属医院的临床经验方,由大血藤、败酱草、蒲公英、丹参、醋延胡索、三棱 6 味药物组成,具有清热解毒除湿、行气活血止痛、消癥散结的功效,主治慢性盆腔炎(盆腔炎症性疾病后遗症)湿热瘀结证^[1]。临床上以灌肠剂应用多年,疗效显著。该剂型虽起效迅速,但使用不便,不能满足患者用药的要求,故拟将其改成栓剂。栓剂具有易于携带和贮藏、质量稳定、疗效确切等特点^[2],本课题组前期已经完成了盆炎康栓的提取、成型方面的研究,但有效成分的溶出是影响栓剂质量的关键。故本实验拟考察不同质量分数聚山梨酯-80 对盆炎康栓中有效成分丹酚酸 B 溶出量的影响,以确定聚山梨酯-80 的加入量,为该制剂的临床推广提供参考。

1 材料

HP1100 系列高效液相色谱仪(美国惠普公司),BP211D 型 1/10 万电子分析天平(德国赛多利斯公司),RC806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)。大血藤、丹参等药材饮片由四川新荷花中药饮片股份有限公司提供,经成都中医药大学附属医院药剂科副主任药师盛蓉鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》一部及地方标准的规定;聚山梨酯-80(药用级,湖南尔康制药有限公司),丹酚酸 B 对照品(中国食品药品检定研究院,批号 111562-201212,纯度 95.4%),盆炎康栓(实验室自制,按处方比例称取药材并经提取干燥后,以 36 型混合脂肪酸甘油酯为基质,聚山梨酯-80 加入量分别为 0.5%,1%,1.5%,2%,水浴 50℃ 制得每粒栓重约 2.16 g,含总生药量 2.1 g),甲醇、乙腈为色谱纯,水为实验室自制重蒸馏水,其余试剂均为分析纯。

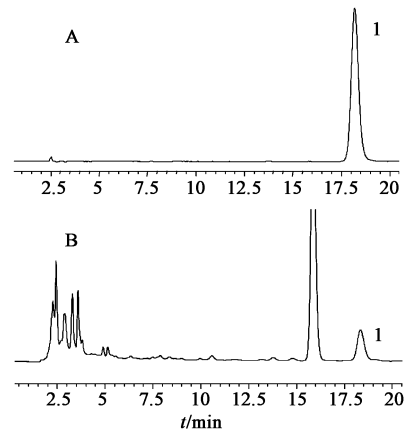
2 方法与结果

2.1 丹酚酸 B 的含量测定^[3]

2.1.1 色谱条件 Comatex ODS C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm),流动相 1% 甲酸-甲醇-乙腈(66:20:14),流速 1 mL·min⁻¹,柱温 30℃,检测波长 286 nm。按丹酚酸 B 计理论塔板数 > 2 000。见图 1。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取丹酚酸 B 对照品 3.52 mg,置于 10 mL 量瓶中,加 75% 甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,制成 0.335 8 g·L⁻¹ 对照品溶液。

2.1.3 线性关系考察 分别精密吸取 2.1.2 项下丹酚酸 B 对照品溶液 1,3,5,10,15,20 μL,按 2.1.1 项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标、进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 676.84X - 13.212$ ($r =$



A. 对照品;B. 供试品;1. 丹酚酸 B

图 1 盆炎康栓 HPLC

Fig. 1 HPLC of Penyankang suppositories containing 1% polysorbate-80

1.000),线性范围 0.335 8 ~ 6.716 μg。

2.1.4 供试品溶液制备 取不同聚山梨酯-80 加入量(0,0.5%,1%,1.5%,2%)的盆炎康栓 3 粒,分别剪碎,每粒精密称取 1.0 g,置锥形瓶中,精密加入 75% 甲醇 50 mL,称定质量,于 50℃ 水浴超声处理 30 min 至样品全部溶解,取出,置 4℃ 冰箱放置 4 h 后,取出,待其放至室温后,称定质量,加 75% 甲醇补足减少的质量,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取样 10 μL 按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算不同盆炎康栓中每粒样品含丹酚酸 B 质量分别为 5.870,5.881,5.876,5.882,5.891 mg。

2.2 体外溶出度的测定 参照《中国药典》2015 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法项下第二法“浆法”进行测定。取经脱气的 pH 7.2 磷酸盐缓冲液 400 mL^[4],注入每个溶出杯中,加热使其温度保持在 (37 ± 0.5)℃,调整转速 100 r·min⁻¹。取含一定质量分数聚山梨酯-80 的栓剂 6 粒分别投入 6 个操作容器内,立即启动旋转并开始计时,分别于 10,30,60,90,120,150,180 min 取样 6 mL,并同时补加 6 mL 同温介质,取样均在 30 s 内完成。所取样品经冷却后经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,进样 10 μL 注入液相色谱仪,按 2.1.1 项下色谱条件测定。

以丹酚酸 B 作为测量溶出度的指标,以 2.1.4 项下不同质量分数聚山梨酯-80 的盆炎康栓中丹酚酸 B 含量作为 100%,计算溶出过程中某一时间点的累积溶出率^[5-6],将累积溶出率代入 $X_{t_{校正}} = X_1 + (X_1 + X_2 + \dots + X_{t_{i-1}}) V_2 / V_1$ 进行校正,式中 V_1 为溶出介质总体积, V_2 为每次取样后所补充的体

积, X_i 为第 i 次实际测得的相对溶出度, $X_{i校}$ 为第 i 次经校正后的相对溶出度, 见表 1。结果显示聚山梨酯-80 用量为 1.0%、1.5% 和 2% 时, 在 120 min

的丹酚酸 B 累积溶出率均 >80%, 参照《中国药典》2015 年版溶出度要求并保证该制剂的疗效稳定, 最终选择聚山梨酯-80 用量 1.0%。

表 1 不同质量分数聚山梨酯-80 的盆炎康栓中丹酚酸 B 的累积溶出度 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Cumulative dissolution rates of salvianolic acid B from Penyankang suppositories containing different concentration of polysorbate-80 ($\bar{x} \pm s, n=6$) %

聚山梨酯-80	10 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
0	0	0	0	0	5.33 ± 0.56	12.40 ± 0.44	18.40 ± 0.12
0.5	5.62 ± 0.38	16.87 ± 0.57	25.48 ± 0.83	37.05 ± 0.73	45.28 ± 0.76	59.17 ± 0.59	67.61 ± 0.36
1.0	15.56 ± 0.68	28.89 ± 0.68	44.09 ± 0.38	61.62 ± 0.58	80.33 ± 0.37	92.46 ± 0.55	98.78 ± 0.35
1.5	21.57 ± 0.94	36.40 ± 0.58	55.15 ± 0.96	81.02 ± 0.39	95.63 ± 0.68	98.16 ± 0.69	97.45 ± 0.49
2.0	31.77 ± 0.48	68.18 ± 0.46	87.78 ± 0.64	99.84 ± 0.49	98.43 ± 0.56	97.45 ± 0.50	96.95 ± 0.66

3 讨论

盆炎康栓剂起全身治疗作用时, 要求进入体内后可尽快释放药物。为加快药物的溶出速度, 选择刺激性较小的聚山梨酯-80 为增溶剂。结果表明聚山梨酯-80 使用量小, 但增容效果好, 可为盆炎康栓的工业化生产提供依据。在盆炎康体外溶出介质的选择中, 因为直肠溶液的 pH 约 7.4, 呈中性或微碱性, 故选择磷酸盐缓冲溶液为溶出介质。

方中丹参中脂溶性成分的药理作用主要表现在降血脂及保护心血管系统方面具有较好的药理作用, 如强心、抗血栓、促进组织再生与修复等; 丹参的水溶性成分有抑菌作用, 还具有改善微循环、抗血栓、促进组织恢复等药理作用, 临床常用于治疗妇科病、冠心病、缺血性中风、动脉粥样硬化等^[7-8]。丹酚酸 B 是丹参的主要有效水溶性成分, 具有清除氧自由基、抗炎等的作用^[9-10], 而且含量较高, 易检测, 故将其作为体外溶出度的指标成分。

《中国药典》2015 年版对栓剂质量控制大多只有装量差异和融变时限检测, 融变时限主要反映栓剂变形融化的速度, 对于栓剂中药物从基质释放进入人体的过程考察较少。制剂的体外溶出过程与体内生物利用度变化有一定相关性, 体外溶出度在一定程度上可反映体内吸收情况。由本文研究结果可知, 聚山梨酯-80 的加入及其加入量对有效成分的溶出有很大影响, 说明体外溶出度试验对于栓剂这

种半固体制剂的质量控制有重要意义。

[参考文献]

[1] 李喜香, 刘效栓, 包强, 等. 新型栓剂制备工艺及其药动学特征研究进展[J]. 中国药事, 2013, 23(7): 740-743.

[2] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 288.

[3] 薛静, 叶正良, 李德坤, 等. HPLC 同时测定丹参多酚酸中丹酚酸 D、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 70-73.

[4] 田燕, 田舸, 蒋妮, 等. 利福平栓剂的制备及其体外溶出度测定[J]. 中国药房, 2007, 18(1): 49-50.

[5] 王震, 朱兴年, 景荣芳, 等. 复方替硝唑栓剂溶出度测定[J]. 中国药业, 2001, 10(9): 26-27.

[6] 马雷, 李坚, 李红玉. 妇康载体栓剂的溶出度考察[J]. 数理医药学杂志, 2007, 20(2): 210-211.

[7] 宋凯凯, 翟莲. 丹参水溶性成分的研究进展[J]. 医药前沿, 2014(7): 126-127.

[8] 杨小孟. 中药丹参化学成分和临床应用的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(9): 54-55.

[9] 赵先, 王婧雯, 陆杨, 等. 丹酚酸 B 药理作用的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2015, 30(1): 107-110.

[10] 肖文喜, 汪红, 钟晓明, 等. 丹酚酸 B 对小鼠急性局灶性脑缺血的神经营保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(17): 163-166.

[责任编辑 刘德文]