

栀子超微粉与细粉中栀子苷的体外溶出度比较

熊慧^{1,2}, 郭舟², 赵静文², 王金辉^{1*}

(1. 沈阳药科大学, 沈阳 110016; 2. 襄阳市食品药品检验所, 湖北 襄阳 441021)

[摘要] **目的:** 比较栀子超微粉和细粉中栀子苷的体外溶出度。**方法:** 建立 HPLC 测定栀子超微粉和细粉中栀子苷在不同时间点的溶出量, 计算累积溶出率, 采用桨法进行体外溶出试验, 色谱条件为 Wondasil C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-水 (15:85), 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 238 nm, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL。**结果:** 栀子超微粉和细粉 45 min 时累计溶出率分别为 92.82%, 83.36%, T_{0.8} 分别为 9.92, 26.35 min, 超微粉中栀子苷的溶出度和溶出速率均优于细粉。**结论:** 栀子微粉化有利于有效成分的快速溶出。

[关键词] 栀子; 栀子苷; 溶出度; 超微粉; 细粉; 高效液相色谱

[中图分类号] R283.6; R282.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0053-03

[doi] 10.11653/syfy2013210053

Comparison of *in vitro* Dissolution of Jasminoidin from Ultrafine Powder and Fine Powder of Gardeniae Fructus

XIONG Hui^{1,2}, GUO Zhou², ZHAO Jing-wen², WANG Jin-hui^{1*}

(1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. Xiangyang Institute for Food and Drug Control, Xiangyang 441021, China)

[Abstract] **Objective:** To compare *in vitro* dissolution of jasminoidin between ultrafine powder and fine powder of Gardeniae Fructus. **Method:** Paddle method was adopted *in vitro* dissolution test. HPLC was developed for determining dissolution of jasminoidin from ultrafine powder and fine powder of Gardeniae Fructus in different

[收稿日期] 20130402(008)

[第一作者] 熊慧, 硕士, 中药师, 从事药物分析与药品检验方面研究, Tel:0710-3511219, E-mail:23869735@qq.com

[通讯作者] * 王金辉, 博士, 教授, 从事中药和天然药物中的生物活性成分的发现与优化、中药饮片炮制及其质量规范化研究, Tel:024-23986479, E-mail:wangjh1972@vip.sina.com

[3] 朱树宽, 郭新. 干蟾皮在顽固性皮肤病中的应用[J]. 浙江中医杂志, 2005, 40(10):457.

[4] 张磊, 张莉, 白雪, 等. 华蟾蜍毒素在大鼠体内的组织分布研究[J]. 中草药, 2009, 40(5):722.

[5] 袁久荣, 王爱武, 荆淑红, 等. 中医经皮给药与中药透皮吸收研究进展[J]. 中国医药学报, 2003, 18(4):52.

[6] HU L D, WU H Y, NIU F, et al. Design of fenofibrate microemulsion for improved bioavailability [J]. Int J Pharm, 2011, 420(2):251.

[7] 崔晶, 翟光喜, 邹满. 微乳给药系统的研究与应用[J]. 食品与药品, 2005, 7(1):23.

[8] 张莉, 白雪, 齐刚, 等. RP-HPLC 法测定大鼠血清中蟾蜍灵浓度[J]. 药物分析杂志, 2004, 4(5):523.

[9] CHEN Y, WU Q Q, ZHANG Z H, et al. Preparation of curcumin-loaded liposomes and evaluation of their skin permeation and pharmacodynamics [J]. Molecules, 2012, 17(5):5972.

[10] ZHANG Y T, ZHAO J H, ZHANG S J, et al. Enhanced transdermal delivery of evodiamine and rutaecarpine using microemulsion [J]. Int J Nanomedicine, 2011(6):2469.

[责任编辑 仝燕]

periods, then calculated accumulative dissolution, chromatographic conditions were: Wondasil C₁₈ column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), mobile phase of acetonitrile-water (15:85), flow rate 1.0 mL·min⁻¹, detection wavelength 238 nm, column temperature 30 °C, injection volume 10 μL. **Result:** Accumulative dissolution of jasmionidin from ultrafine powder and fine powder of Gardeniae Fructus were 92.82%, 83.36%, T_{0.8} were 9.92, 26.35 min, respectively. Dissolution and dissolution rate of Gardeniae Fructus ultrafine powder were all higher than fine powder. **Conclusion:** Micronization of Gardeniae Fructus contributed to dissolution of effective components.

[**Key words**] Gardeniae Fructus; jasmionidin; dissolution; ultrafine powder; fine powder; HPLC

栀子性寒味苦,无毒,具有泻火除烦、清热利尿、凉血解毒等功效,临床广泛用于热病心烦、黄疸尿赤、血淋涩痛、血热吐衄、目赤肿痛、火毒疮疡等症^[1]。栀子主要含环烯醚萜苷类成分,其中栀子苷为主要有效成分。超微粉碎技术是近 20 年来应用于中医药领域的一项新技术,中药材经过超微粉碎,可将原药材粉碎至 <10 μm,在该粒径下一般药材的破壁率 >90%,其有效成分则不需要通过细胞壁和细胞膜的释放过程,可直接接触溶媒而溶出^[2],因此理论上药物经超微粉碎后,释放速度和释放量均远高于普通粉碎。本实验以栀子为研究对象,通过比较栀子超微粉与细粉中栀子苷的体外溶出情况,探讨其溶出特性,为栀子超微粉体的进一步开发和应用提供实验依据。

1 材料

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司), BMF-6 型倍力微粉机(济南倍力微粉技术工程有限公司),FW80 微型高速万能粉碎机(郑州科丰仪器设备有限公司),GSL-101BI 型激光颗粒分布测量仪(辽宁仪表研究所有限公司),AG135 型电子分析天平(梅特勒有限公司),RCZ-8M 型智能药物溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司),AHL-0501-P 型纯化水机(重庆艾科浦公司)。

栀子(购于湖北省襄阳市独活大药房连锁有限责任公司第一分店,产地浙江,批号 20120901,经湖北省襄阳市食品药品检验所中药室主任药师张勤鉴定为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实,符合 2010 年版《中国药典》栀子项下质量要求)。栀子苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110749-200714),乙腈为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 粉体制备 称取栀子饮片适量,用 FW80 微型高速万能粉碎机粉碎,得栀子细粉(D₅₀ = 138.24 μm);同法采用 BMF-6 型倍力微粉机制备栀子超微粉(D₅₀ = 29.67 μm)。

2.2 栀子苷溶出量的测定^[3]

2.2.1 色谱条件 Wondasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-水(15:85),流速 1.0 mL·min⁻¹,检测波长 238 nm,柱温 30 °C,进样量 10 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取栀子苷对照品适量,加甲醇制成 0.153 2 g·L⁻¹ 的对照品储备液。

2.2.3 标准曲线的制备 分别精密量取栀子苷对照品储备液 1,2,3,5,8,10 mL 至 10 mL 量瓶中,用甲醇定容至刻度,摇匀,按 2.2.1 项下色谱条件进样,测定峰面积,以对照品质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y = 14\ 774.47X + 205.42$ ($r = 0.999\ 9$),表明栀子苷进样量在 0.153 2 ~ 1.532 μg 与峰面积呈良好线性关系。

2.2.4 供试品溶液的制备 分别称取栀子细粉、超微粉约 0.1 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 25 mL,称定质量,超声处理(250 W, 30 kHz) 20 min,放冷,称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,精密量取续滤液 10 mL,置于 25 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得。

2.2.5 精密度试验 精密吸取对照品储备液 10 μL,按 2.2.1 项下色谱条件连续进样 6 次,测定峰面积,计算栀子苷的 RSD 0.76%。

2.2.6 重复性试验 取同一批次栀子样品 6 份,按 2.2.4 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件进样,结果栀子苷色谱峰的 RSD 1.2%。

2.2.7 稳定性试验 取同一份供试品溶液,室温放置,按 2.2.1 项下色谱条件分别于 0,2,4,8,12,24 h 进样测定,记录栀子苷峰面积的 RSD 0.41%,表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.2.8 加样回收率试验 精密称取已知栀子苷含量的样品 5 份,每份约 0.04 g,分别至具塞锥形瓶中,各精密加入栀子苷对照品储备液 10 mL,精密加入甲醇 15 mL,称定质量,按 2.2.4 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件进样,测定栀子苷

含量,结果表明该方法回收率 96.6% ~ 98.3%, RSD 0.71%, 符合有关规定。

2.2.9 样品测定 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL , 注入液相色谱仪, 按上述色谱条件测定 ($n=3$), 结果表明栀子超微粉和细粉中栀子苷溶出量分别为 0.042 8, 0.039 5 $\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

2.3 溶出度的测定^[4-8] 采用桨法测定。精密称取栀子细粉、超微粉各 2.0 g, 各平行取 5 份, 分别置于溶出度测定仪中, 以 900 mL 水为溶出介质, 恒温 (37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$, 搅拌转速 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 分别于 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120 min 定时吸取溶出液 5 mL, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 作为样品溶液, 备用, 同时将等体积同温的溶出介质补充至溶出度测定仪中。精密吸取样品溶液 10 μL , 注入液相色谱仪中,

按 2.2.1 项下色谱条件测定栀子苷的溶出量, 以栀子超微粉中栀子苷溶出量为 100% 溶出量, 计算各时间点栀子苷的累积溶出率, 绘制溶出曲线, 结果见图 1, 表明超微粉比细粉在主要成分的溶出度和溶出速率方面均有一定优势。

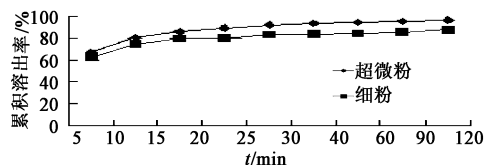


图 1 栀子超微粉和细粉中栀子苷的溶出曲线比较

根据威布尔分布函数进行数据处理^[5-6], 拟合参数, 以 $\ln\{-\ln[1-F(t)]\}$ 为变量计算回归方程, 相应 Weibull 参数见表 1, 结果表明栀子超微粉的溶出度优于细粉。

表 1 栀子超微粉和细粉中栀子苷的溶出度参数测定

栀子	Weibull 分布函数	r	m	T_d/min	$T_{0.7}/\text{min}$	$T_{0.8}/\text{min}$	$Q_{45}/\%$
超微粉	$\ln\{-\ln[1-F(t)]\} = 0.3238\ln t - 0.267$	0.966 5	0.323 8	2.28	4.05	9.92	92.82
细粉	$\ln\{-\ln[1-F(t)]\} = 0.2025\ln t - 0.1866$	0.931 4	0.202 5	2.51	6.28	26.35	83.36

注: m 为曲线的形状参数, $T_d, T_{0.7}, T_{0.8}$ 为累积溶出 63.2%, 70%, 80% 的时间, Q_{45} 为 45 min 时累计溶出率。

3 讨论

栀子超微粉中栀子苷溶出量较细粉明显增加, 原因可能是栀子经过超微粉碎后, 细胞破壁率提高, 无细胞壁与细胞膜的阻隔, 有效成分栀子苷更易溶出。超微粉的体外溶出度和溶出速率均优于细粉, 提示微粉化可能会提高栀子的体内溶出量和溶出速率, 从而提高药物的生物利用度和药物吸收速度, 减少药物的服用剂量。

由于药材微粉化后粒度减小, 在一定程度上表面能的因素会显露出来, 并且过细的粒子表面会更易吸附空气和带有电荷, 分散性和流动性变差, 在溶出试验过程中容易聚集, 导致药粉与溶媒接触的比表面积下降, 不利于有效成分的溶出, 故采用搅拌溶出法促进超微粉分散。

[参考文献]

[1] 孟祥乐, 李红伟, 李颜, 等. 栀子化学成分及其药理作

用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 959.

[2] 汪涛, 孙亮, 梁蓉梅, 等. 中药超微粉碎的研究进展与应用前景[J]. 药学实践杂志, 2007, 25(3): 129.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 231.

[4] 刘莉, 刘强, 钟海岩. 丁香普通粉与超微粉中丁香酚的含量及对小鼠肠运动作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 128.

[5] 邹龙, 周春湘, 蔡光先, 等. 麻黄超微粉体与常规粉体的体外溶出研究[J]. 中南药学, 2009, 7(1): 7.

[6] 张水寒, 邵怡, 梁雪娟, 等. 番泻叶超微饮片与不同粉体溶出度的比较研究[J]. 中国药房, 2012, 25(11): 989.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 85.

[8] 吴艳萍, 李渠筹, 刘强. 延胡索细粉与超微粉溶出度比较[J]. 中国药房, 2010, 21(19): 1795.

[责任编辑 全燕]