

乐脉分散片中 3 种活性成分的溶出度比较

王丽芳*

(赣州市人民医院药剂科, 江西 赣州 341000)

[摘要] **目的:** 建立同时测定乐脉分散片中丹酚酸 B、丹参酮 II_A 与阿魏酸含量的方法并考察三者的溶出特点。**方法:** 采用 HPLC 同时测定丹酚酸 B、丹参酮 II_A 与阿魏酸含量, 色谱条件为 Alltima™ ODS C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.5% 冰乙酸梯度洗脱, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长分别为 320 (0~10 min), 286 (10~20 min), 270 (20~30 min) nm, 柱温 30 ℃, 进样量 20 μL。采用小杯法测定体外溶出度, 以 0.1 mol·L⁻¹ HCl 为溶出介质, 转速 50 r·min⁻¹, 取样时间 60 min, 考察不同时间内丹酚酸 B、丹参酮 II_A 与阿魏酸的累计释放度, 通过相似因子 (f_2) 法对各成分的溶出度曲线进行相似性比较。**结果:** 丹酚酸 B、丹参酮 II_A、阿魏酸的线性范围分别为 30.15~301.48, 0.15~1.52, 0.66~6.55 mg·L⁻¹。以丹酚酸 B 为参比, 乐脉分散片中丹参酮 II_A 与阿魏酸的 f_2 分别为 70.35, 82.49。**结论:** 乐脉分散片中丹酚酸 B、丹参酮 II_A 与阿魏酸具有相似的溶出特点。

[关键词] 乐脉分散片; 丹酚酸 B; 丹参酮 II_A; 阿魏酸; 溶出度; 相似因子

[中图分类号] R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2013) 19-0050-04

[doi] 10.11653/syjf2013190050

Dissolution Comparison of Three Kinds of Active Components in Lemai Dispersible Tablets

WANG Li-fang*

(Department of Pharmacy, People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou 341000, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a method for simultaneous determination of salviamolic acid B, tanshinone II_A and ferulic acid from Lemai dispersible tablets, then investigate *in vitro* dissolution characteristics of these three ingredients. **Method:** HPLC was adopted to determine the contents of salviamolic acid B, tanshinone II_A and ferulic acid, chromatographic conditions were as follows: Alltima™ ODS C₁₈ column (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), mobile phase of acetonitrile-0.5% acetic acid gradient elution, flow rate 1.0 mL·min⁻¹, detection wavelength of 320 (0-10 min), 286 (10-20 min), 270 (20-30 min) nm, column temperature at 30 ℃, injection volume 20 μL. *In vitro* dissolution was determined by small cup method, with 0.1 mol·L⁻¹ HCl as dissolution medium, rotate speed was 50 r·min⁻¹ and dissolving time was 60 min, accumulative dissolution of salviamolic acid B, tanshinone II_A and ferulic acid within different times were calculated, resemblance of release curves were compared with similarity factors (f_2) method. **Result:** Linear range of salviamolic acid B, tanshinone II_A and ferulic acid were 30.15-301.48, 0.15-1.52 and 0.66-6.55 mg·L⁻¹, respectively. Compared with salviamolic acid B, f_2 of tanshinone II_A and ferulic acid were 70.35 and 82.49, respectively. **Conclusion:** Dissolution of salviamolic acid B, tanshinone II_A had similar characteristics with ferulic acid in Lemai dispersible tablets.

[Key words] Lemai dispersible tablets; salviamolic acid B; tanshinone II_A; ferulic acid; dissolution; similarity factor

[收稿日期] 20130310(011)

[通讯作者] * 王丽芳, 本科, 主管药师, 从事中药新剂型与新制剂研究, Tel: 13803588011, E-mail: zyhw@foxmail.com

乐脉分散片是2010年版《中国药典》一部中“乐脉颗粒”剂型改革研制而成^[1],由丹参、川芎、赤芍等7味药组成,具有活血化瘀、理气行气、通络止痛的功效,主要用于治疗气滞血瘀所致的头痛、眩晕、胸痛、心悸、冠心病心绞痛^[2]、多发性脑梗死^[3]。研究表明有效成分的溶出会直接影响中药复方的药效作用^[4],目前已有以丹参素及芍药苷溶出度控制乐脉分散片质量的报道^[3,5]。本实验选取乐脉分散片中丹酚酸B、丹参酮Ⅱ_A与阿魏酸3种活性成分为指标^[6-11],采用波长切换法建立了同时测定该3种活性成分含量的HPLC,对比各成分的溶出度,为乐脉分散片质量标准的制定提供依据。

1 材料

1260型液相色谱仪(美国安捷伦公司),ZRS-8G型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司),BS124S型1/万和BT25S型1/10万电子分析天平(德国Sartorius),UV-2102PC型紫外-可见分光光度计(美国尤尼柯公司)。

丹酚酸B、丹参酮Ⅱ_A、阿魏酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为11562-200706,110766-201004,110773-201209),乐脉分散片(自制,批号20120927),乙腈为色谱级,流动相用水为自制双蒸水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

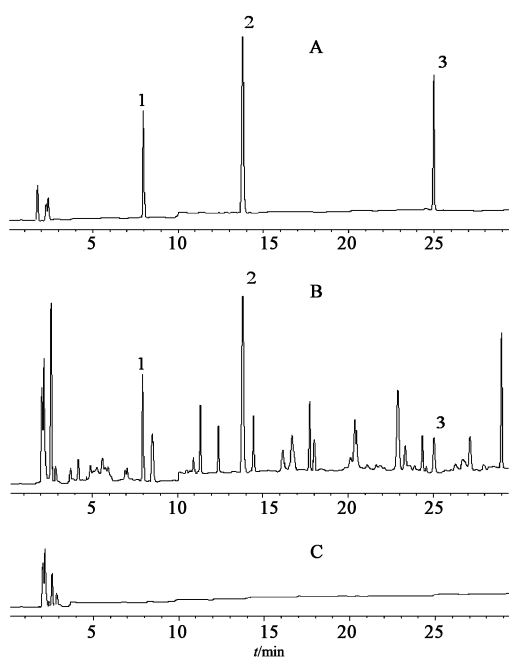
2.1 有效成分的含量测定^[12]

2.1.1 检测波长的选择 分别将丹酚酸B和阿魏酸对照品溶液于200~400 nm进行紫外扫描,丹参酮Ⅱ_A对照品溶液于200~300 nm进行扫描,结果丹酚酸B在286 nm处有最大吸收,丹参酮Ⅱ_A在270 nm处有较强吸收,阿魏酸在320 nm处有最大吸收。

2.1.2 色谱条件 Alltima™ ODS C₁₈色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm),流动相乙腈(A)-0.5%冰乙酸(B)梯度洗脱(0~5 min,15% A;5~14 min,22% A;14~30 min,48% A;30~40 min,76% A),流速1.0 mL·min⁻¹,检测波长分别为320(0~10 min),286(10~20 min),270(20~30 min) nm,柱温30 ℃,进样量20 μL,见图1。

2.1.3 对照品溶液配制 分别称取丹酚酸B、阿魏酸、丹参酮Ⅱ_A对照品适量,精密称定,置25 mL棕色量瓶中,加甲醇5 mL溶解,用0.1 mol·L⁻¹ HCl稀释并制成质量浓度分别为301.48,6.55,1.52 mg·L⁻¹的混合对照品溶液。

2.1.4 供试品溶液的制备 取20片乐脉分散片,



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性对照;

1. 阿魏酸; 2. 丹酚酸B; 3. 丹参酮Ⅱ_A

图1 乐脉分散片HPLC

研细,取0.5 g,精密称定,置25 mL棕色量瓶中,加0.1 mol·L⁻¹ HCl溶液20 mL超声处理(200 W,40 kHz)30 min,取出放冷,用0.1 mol·L⁻¹ HCl溶液定容至刻度,摇匀,经0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.1.5 阴性对照溶液的制备 取乐脉分散片的空白辅料适量(约20片量),按2.1.4项下方法制备阴性样品。

2.1.6 线性关系考察 精密吸取2.1.3项下混合对照品溶液0.1,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0 mL,分别置于1 mL棕色量瓶中,用0.1 mol·L⁻¹ HCl定容至刻度,摇匀,制得系列对照品溶液。精密吸取上述对照品溶液各20 μL,按2.1.2项下色谱条件分别进样,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得丹酚酸B、丹参酮Ⅱ_A、阿魏酸的回归方程分别为 $Y = 54189X + 10.528$ ($r = 0.9996$), $Y = 1528X + 1.798$ ($r = 0.9997$), $Y = 30513X + 17.845$ ($r = 0.9998$),线性范围分别为30.15~301.48,0.15~1.52,0.66~6.55 mg·L⁻¹。

2.1.7 精密度试验 精密吸取丹酚酸B(180.89 mg·L⁻¹)、丹参酮Ⅱ_A(0.91 mg·L⁻¹)和阿魏酸(3.93 mg·L⁻¹)的混合对照品溶液20 μL,按2.1.2项下色谱条件重复进样6次,结果各成分峰面积的RSD分别为1.32%,0.96%,1.19%,表明仪器精密度良好。

2.1.8 稳定性试验 精密吸取 2.1.4 项下供试品溶液,按 2.1.2 项下色谱条件分别于 0,1,2,4,8,12 h 进样,结果丹酚酸 B、丹参酮 II_A 与阿魏酸峰面积的 RSD 分别为 1.06%,1.37%,1.85%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.1.9 重复性试验 取同一批乐脉分散片,按 2.1.4 项下方法平行制备 5 份供试品溶液,按 2.1.2 项下色谱条件测定,结果丹酚酸 B、丹参酮 II_A 与阿魏酸峰面积的 RSD 分别为 1.02%,1.89%,1.27%,表明本方法重复性良好。

2.1.10 加样回收率试验 取已知含量的乐脉分散片 20 片(丹酚酸 B、丹参酮 II_A、阿魏酸分别为 7.68,0.04,0.11 mg·g⁻¹)研细,取 0.25 g,精密称定,置于 9 个 25 mL 棕色量瓶中,分别精密量取含丹酚酸 B (190.24 mg·L⁻¹)、丹参酮 II_A (1.04 mg·L⁻¹)、阿魏酸 (2.72 mg·L⁻¹) 的混合对照品溶液 5,10,15 mL,置于 9 个量瓶中(低、中、高质量浓度组各平行 3 份)^[13],按 2.1.4 项下方法制备供试品溶液,进样分析,计算丹酚酸 B、丹参酮 II_A 与阿魏酸的平均回收率分别为 98.68%,101.39%,99.26%,RSD 分别为 1.28%,0.86%,0.75%,表明该方法准确可靠。

2.2 溶出度试验^[14] 取 6 片乐脉分散片,按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第三法进行测定,量取经脱气处理的 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液 250 mL 注入每个溶出杯内,转速 50 r·min⁻¹,温度 (37 ± 0.5) °C,避光操作,将乐脉分散片投入 6 个溶出杯中,浆降入容器中,开始计时,分别于设定的 1,3,5,10,15,30,45,60 min 时取样 2 mL(同时补加同温等量的同种介质),用 0.22 μm 微孔滤膜滤过,精密吸取 20 μL 进样,按 2.1.2 项下色谱条件测定丹酚酸 B、丹参酮 II_A 与阿魏酸含量,计算各成分的体外溶出度,绘制溶出曲线,见图 2。

B、丹参酮 II_A 与阿魏酸的溶出度差异。 f_2 值在 50 ~ 100 时 2 种制剂释放度相似, f_2 值越接近 100 相似程度越大。

$$f_2 = 50 \log_{10} \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

其中 R_i 为对照制剂 t 时间的累积释药率, T_i 为试验制剂 t 时间的累积释药率, n 为释放度试验的取样次数。

结果以丹酚酸 B 为参比,丹参酮 II_A 与阿魏酸的 f_2 分别为 70.35,82.49,表明在人工胃液中,丹酚酸 B、丹参酮 II_A、阿魏酸 3 种有效成分的溶出具有相似性。

3 讨论

阿魏酸的最大吸收波长 320 nm,丹酚酸 B 在此波长下虽有吸收,但灵敏度较低,且流动相体系复杂,目标成分的保留时间较长。采用梯度洗脱结合切换波长法,使得乐脉方中丹酚酸 B、丹参酮 II_A 和阿魏酸 3 个成分在同一色谱图上得到有效分离分析,节省了分析时间^[12]。

丹参酮 II_A 为难溶性成分,丹酚酸 B 与阿魏酸水溶性较好,三者常规固体制剂中会因溶解度不同导致溶出度存在较大差异,分散片系指在水中可迅速崩解均匀分散的片剂,相对于普通片剂、胶囊剂等固体制剂,分散片具有崩解迅速、溶出、吸收快和生物利用度高的特点,将乐脉方制成分散片,可通过制剂手段改变难溶性成分丹参酮 II_A 的溶出行为,使其溶出行为与丹酚酸 B 与阿魏酸溶出行为相似。

[参考文献]

- [1] 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,2010:660.
- [2] 谢文萍,陈冈,洪明. 乐脉颗粒治疗 66 例不稳定性心绞痛的临床观察[J]. 华西药学杂志,2011,26(5):511.
- [3] 赵辉,刘春峰. 乐脉分散片中丹参素和芍药苷的溶出度比较研究[J]. 中成药,2012,34(12):2438.
- [4] 廖正根,蒋且英,梁新丽,等. 桂枝茯苓胶囊中 3 种活性成分体外溶出度的比较研究[J]. 中成药,2008,30(8):1141.
- [5] 陈娇婷,詹怡飞,王跃生,等. 乐脉分散片的溶出度测定方法的研究[J]. 中南药学,2008,6(5):561.
- [6] 胡容峰,王家骅,钱金粉,等. 丹参酮分散片制备工艺研究[J]. 中国药房,2002,13(11):653.
- [7] 陈绪龙,赵国巍,廖正根,等. 当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(18):1.

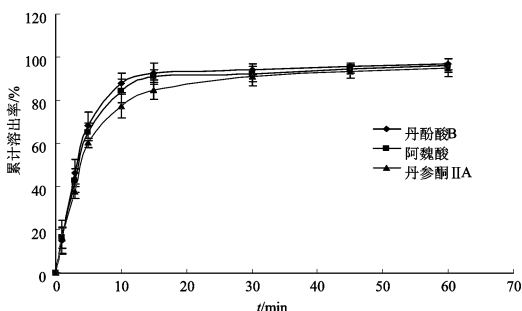


图 2 乐脉分散片中丹酚酸 B、丹参酮 II_A 和阿魏酸的溶出曲线
采用相似因子(f_2)法评价乐脉分散片中丹酚酸

白头翁总皂苷结肠靶向微丸的制备

王勇^{1*}, 岳国超², 朱婉婷², 严霞¹, 王红军¹

(1. 湖北中医药大学附属襄阳市中医医院, 湖北 襄阳 441000;

2. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] **目的:** 优选白头翁总皂苷结肠靶向微丸的制备工艺。**方法:** 采用 HPLC 测定白头翁总皂苷含量, 色谱条件为 Hypersil ODS-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.1% 磷酸水溶液 (39:61), 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温 30 °C, 检测波长 203 nm, 进样量 20 μL。利用挤出滚圆法制备白头翁结肠靶向微丸载药丸心, 以微丸得率、圆整度、堆密度、脆碎度的综合评分为指标, 通过正交试验优选白头翁结肠靶向微丸载药丸心的制备工艺; 以累积释放率为指标, 通过单因素试验考察增塑剂用量、抗黏剂用量、包衣增重对包衣工艺的影响。**结果:** 载药丸心的最佳制备工艺为微晶纤维素用量 60%, 甘露醇用量 10%, 挤出频率 20 Hz, 滚圆频率 45 Hz, 滚圆时间 5~8 min; 最佳包衣工艺为以 Eudragit S100 为包衣材料, 15% 柠檬酸三乙酯为增塑剂, 50% 滑石粉为抗黏剂, 包衣增重 20%。**结论:** 优选的工艺稳定可行, 制备的微丸成型性高、靶向效果好。

[关键词] 白头翁; 结肠靶向微丸; 正交试验; 流化床包衣; 单因素试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0053-05

[doi] 10.11653/syjf2013190053

Preparation of Pulsatilla Total Saponins Colon-Targeted Pellets

WANG Yong^{1*}, YUE Guo-chao², ZHU Wan-ting², YAN Xia¹, WANG Hong-jun¹

(1. Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Hubei University of Chinese Medicine, Xiangyang 441000, China; 2. Key Laboratory for Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology of pulsatilla total saponins colon-targeted pellets. **Method:** HPLC was adopted to determined the content of total saponins from Pulsatillae Radix, chromatographic conditions were as follows: Hypersil ODS-C₁₈ column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), mobile phase of acetonitrile-0.1% phosphoric acid solution (39:61), flow rate 1.0 mL·min⁻¹, column temperature 30 °C, detection wavelength 203 nm, injection volume 20 μL. Pellets core was prepared by extrusion

[收稿日期] 20130514(005)

[基金项目] 江西省教育厅科技落地计划项目(赣财教[2011]243号)

[通讯作者] *王勇, 主管药师, 从事中药制剂工艺研究, Tel:13339827308, E-mail:1136542013@qq.com

- [8] 朱盛山, 袁旭江, 李苑新. 复方丹参缓释片中水溶性成分体外释放度研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(1):37.
- [9] 李安平, 杨锡, 丁辉, 等. 一测多评 HPLC 法测定丹参注射液中 7 个水溶性成分含量[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9):1534.
- [10] 李献玉. HPLC 同时测定丹酚酸 B 和阿魏酸的含量[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(13):1355.
- [11] 陈恒冲, 马彬峡, 吴春高, 等. RP-HPLC 同时测定乐脉颗粒中阿魏酸和丹酚酸 B 含量[J]. 中成药, 2009, 31(4):554.
- [12] 李晓莉, 李晓蓉, 王丽娟, 等. RP-HPLC 测定丹芍方中丹参素、阿魏酸、隐丹参酮和丹参酮 II_A 的含量[J]. 中成药, 2008, 30(1):77.
- [13] 黄媛平. 血塞通分散片溶出度的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3):36.
- [14] 国家药典委员会. 国家药品标准工作手册[M]. 3 版. 北京: 国家药典委员会出版社, 1998:68.

[责任编辑 仝燕]