

# 灯盏花素滴丸的溶出度研究

黄晓燕\*, 丁野, 郑金凤, 李文莉

(湖南省食品药品检验研究院, 长沙 410001)

**[摘要]** 目的:建立灯盏花素滴丸的溶出度测定方法。方法:采用 Agilent TC-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 以甲醇-四氢呋喃-0.1% 磷酸溶液(14:14:72)为流动相, 流速 0.8 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 335 nm。应用桨法, 以磷酸盐缓冲液(pH 6.8)为溶出介质, 转速为 50 r·min<sup>-1</sup>, 对灯盏花素滴丸中野黄芩苷进行了溶出度测定。结果:野黄芩苷的线性范围为 20.8 ~ 416 μg·L<sup>-1</sup> ( $r=0.9999$ ), 平均回收率( $n=6$ )为 99.92% (RSD 0.43%)。采用试验确定的方法, 灯盏花素滴丸在 20 min 时累积溶出率可达 70%。结论:灯盏花素滴丸批内和批间样品的累积溶出率差异较小, 说明所建立的方法重复性较好, 可用于灯盏花素滴丸的质量控制。

**[关键词]** 灯盏花素滴丸; 溶出度; 野黄芩苷; 高效液相色谱法

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)16-0082-03

**[doi]** 10.11653/syjf2013160082

## Study on Dissolution Test of Breviscapine Pill

HUANG Xiao-yan\*, DING Ye, ZHENG Jin-feng, LI Wen-li

(Hunan Institute for Food and Drug Control, Changsha 410001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a method for determination of the dissolution of Breviscapine Pill. **Method:** Agilent TC-C<sub>18</sub> column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) was used to separate the target components. The mobile phase was composed of methanol-tetrahydrofuran-0.1% phosphate solution (14:14:72). The flow rate was 0.8 mL·min<sup>-1</sup> and the detection wavelength was set at 335 nm. Phosphate BS (pH 6.8) was used as solvent. Paddle method was used with rotation rate at 50 r·min<sup>-1</sup>. Scutellarin content was assayed by HPLC and the release percentage was then calculated. **Result:** The linear range of scutellarin was 20.8-416 μg·L<sup>-1</sup> ( $r=0.9999$ ) with an average recovery of 99.92% (RSD 0.43%). The accumulation release percentage in 20 minutes was not lower than 70% of the content of scutellarin. **Conclusion:** The differences of the accumulation release percentage were shown in identical batch and the different batches samples. The method is repeatable for the quality control of Breviscapine Pill.

**[Key words]** Breviscapine Pill; dissolution; scutellarin; HPLC

灯盏花素是从菊科植物短亭飞蓬中提取的黄酮类成分, 以野黄芩苷为主, 含少量灯盏甲素。灯盏花素主要用于治疗心血管疾病<sup>[1-2]</sup>。灯盏花素滴丸是由灯盏花素原料制成的中药固体制剂, 具有活血化瘀, 通络止痛的功效, 临床用于中风后遗症、冠心病、

心绞痛。野黄芩苷溶解度较小, 生物利用度差<sup>[3]</sup>。应用固体分散技术研究制成滴丸制剂, 可实现难溶性成分的快速释放, 提高生物利用度。本实验建立了灯盏花素滴丸的溶出度测定方法。

### 1 材料

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(包括自动进样器, 柱温箱, Chemstation 工作站, 美国 Agilent 公司), RC<sub>2</sub>-8B 型溶出度仪(天津大学无线电厂), AE240 型电子天平(德国梅特勒公司), CG-300 型超声清洗仪(功率 300 W, 频率 25 kHz, 张家港市港威超声电子有限公司)。

**[收稿日期]** 20120322(002)

**[基金项目]** 国家药典委员会、国家药品标准提高行动计划项目(557)

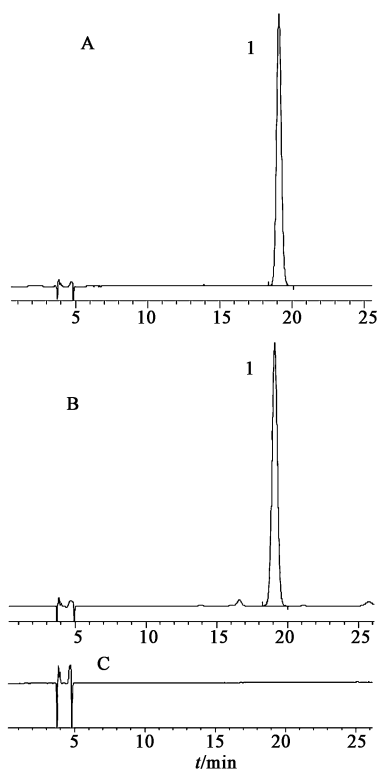
**[通讯作者]** \* 黄晓燕, 硕士, 药师, 从事药品检验及质量标准研究, Tel:0731-82275853, E-mail: xiaoyanzi\_1203@163.com

灯盏花素滴丸(批号 081021,090614,091201,100120,081023,100311,南昌弘益药业有限公司)。野黄芩苷对照品(含量测定用,批号 110842-200605,中国药品生物制品检定所),水为重蒸水,甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 对照品溶液的制备** 取野黄芩苷对照品适量,精密称定,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8)制成每 1 mL 含 10  $\mu\text{g}$  的溶液,作为对照品溶液。

**2.2 色谱条件** Agilent TC-C<sub>18</sub>柱(4.6 mm × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ),甲醇-四氢呋喃-0.1% 磷酸溶液(14:14:72)为流动相,流速 0.8 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 335 nm,柱温 35  $^{\circ}\text{C}$ 。理论板数按野黄芩苷峰计算不低于 3 000。此条件下野黄芩苷峰峰形对称、尖锐,与相邻峰达到基线分离,见图 1。



A. 对照品; B. 样品; C. 阴性样品; 1. 野黄芩苷

图 1 灯盏花素滴丸中野黄芩苷测定 HPLC

**2.3 供试品溶液的制备** 取质量差异项下的本品,研细,取约 0.010 g,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加入磷酸盐缓冲液(pH 6.8) 80 mL,超声处理(功率 300 W,频率 25 kHz) 30 min,冷却至室温,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8) 稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10  $\mu\text{L}$ ,进样,测定,外标法计算野黄芩苷含量,作为灯盏花素滴丸 100% 溶出的参照计

算值。

照溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 X C 第二法),以脱气处理的水 900 mL 为溶出介质,温度保持在(37  $\pm$  0.5)  $^{\circ}\text{C}$ ,转速为 50 r·min<sup>-1</sup>,取供试品各 1 丸,分别投入 6 个容器内,立即启动旋转并开始计时,至 20 min 时,在规定取样点吸取溶液适量,立即经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,自取样至滤过应在 30 s 内完成。取滤液,即得溶出度样品溶液。

**2.4 溶出度方法选择** 参考文献[4-8]方法,采用《中国药典》2010 年版二部附录 X C 溶出度测定项下浆法。

**2.5 溶出介质选择** 分别比较了 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸、磷酸盐缓冲液(pH 4.5)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)、磷酸盐缓冲液(pH 7.4) 4 种介质,测定中发现灯盏花素滴丸在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中溶出迅速,故确定溶出介质为磷酸盐缓冲液(pH 6.8)。

**2.6 转速选择** 取供试品(批号 100311),按照浆法,选择 50,70,100 r·min<sup>-1</sup> 转速下分别进行试验,结果 3 种转速下的溶出量较为接近,确定采用转速为 50 r·min<sup>-1</sup>。

### 2.7 溶出度测定方法的验证

**2.7.1 专属性考察** 取灯盏花素滴丸的空白辅料适量,按照供试品溶液的制备方法制备阴性样品,取阴性样品溶液依法测定,结果在与对照品色谱图中相同的保留时间处无色谱峰出现,说明空白辅料对测定无干扰。

**2.7.2 线性关系考察** 精密称取野黄芩苷对照品 0.010 4 g,置 50 mL 量瓶中,加入磷酸盐缓冲液(pH 6.8) 适量,振摇使溶解,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8) 稀释至刻度,摇匀,精密量取 5 mL,置 50 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8) 稀释至刻度,摇匀,即得 0.020 8 g·L<sup>-1</sup> 的野黄芩苷对照品溶液。精密吸取此对照品溶液 1,2,5,10,15,20  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪,测定,以峰面积积分为纵坐标,进样量为横坐标,绘制标准曲线。其回归方程为  $Y = 2\,709.4X + 6.6018$  ( $r = 0.9999$ )。结果表明野黄芩苷对照品在 20.8 ~ 416  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  线性关系良好。

**2.7.3 精密度试验** 精密吸取同一供试品溶液(批号 100311),进样 5 次,每次 10  $\mu\text{L}$ ,测定峰面积,计算 RSD 1.62%,表明仪器精密度良好。

**2.7.4 稳定性试验** 精密吸取同一供试品溶液(批号 100311),分别于配制后的 0,4,8,12,16,24 h 进样,记录色谱图,计算野黄芩苷峰面积,其 RSD

1.51% ,表明供试品溶液在配制后 24 h 内稳定。

**2.7.5 重复性试验** 取同一批号(100311)样品,研匀,精密称定,按拟定的含量测定方法,分别制备 5 份供试品溶液,测定滴丸中野黄芩苷含量,结果平均含量为 4.20 mg/丸,RSD 0.61% ,表明测定方法重复性良好。

**2.7.6 回收率试验** 精密称定已知野黄芩苷含量的灯盏花素滴丸粉末 5 份,各置 100 mL 量瓶中,分别加入一定量的对照品,按 2.3 所述进行操作,得续滤液,进样 10  $\mu$ L,记录峰面积,计算野黄芩苷的回收率,结果见表 1。

表 1 灯盏花素加样回收率测定

No.	称样量 /g	样品中含量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
1	0.005 12	0.977 4	2.016 6	99.92	99.92	0.43
2	0.005 16	0.985 0	2.024 8	99.98		
3	0.005 14	0.981 2	2.019 9	99.87		
4	0.005 08	0.969 8	2.008 7	99.89		
5	0.005 05	0.964 0	2.003 5	99.95		
6	0.005 18	0.988 9	2.028 1	99.92		

注:加入量均为 1.04 mg。

**2.7.7 溶出度均一性试验** 照溶出度测定法,按上述测定条件,取灯盏花素滴丸(批号 100311)各 1 丸,分别投入 6 个容器内,自供试品接触溶出介质开始计时,在 5,10,15,20,30,45,60,90,120 min,分别精密吸取 10 mL,同时立即补充同体积的等温溶出介质。立即用 0.45  $\mu$ m 的微孔滤膜过滤,取续滤液 10  $\mu$ L 注入高效液相色谱仪,测定,求出各个时间点野黄芩苷平均累积溶出率。以取样时间为横坐标,累积溶出率为纵坐标,绘制溶出曲线,见图 2,结果表明同一批次的灯盏花素滴丸的溶出度结果差异较小。测定中发现灯盏花素滴丸在 20 min 后溶出度趋向平稳,故确定取样时间为 20 min。

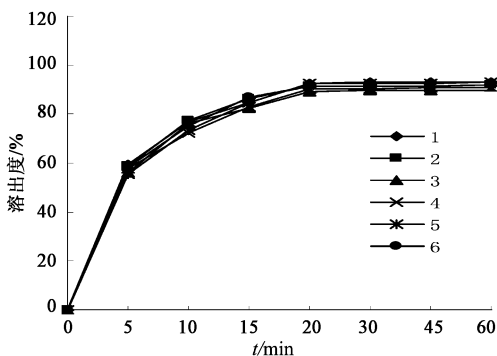


图 2 灯盏花素滴丸溶出曲线

**2.8 样品溶出度测定** 取 6 批样品,按溶出度测定

方法测定 20 min 时的溶出率,结果见表 2。

### 3 讨论

本实验所建立的高效液相色谱法测定野黄芩苷含量的方法较文献报道<sup>[9-10]</sup>的紫外分光光度法更准确、灵敏。该方法用于测定灯盏花素滴丸溶出度测定时,检测灵敏度高、重复性好,更能真实、客观地反映制剂的质量和溶出性能,为控制灯盏花素滴丸的药品质量提供了依据。

表 2 6 批灯盏花素滴丸样品溶出度试验测定 %

批号	溶出率	RSD
081021	91.37	1.26
081023	90.95	1.58
090614	86.53	0.95
091201	85.69	0.87
100120	91.85	1.86
100311	92.33	1.24

本实验比较了不同溶出条件对溶出度测定结果的影响,其中溶出介质对溶出度结果影响较大,而转速对结果影响较小。

6 批样品在 20 min 时溶出百分率均大于含量的 70%。暂定本品在 20 min 时间点测定其溶出率,限度为含量的 70%。通过 6 批样品的测定,验证了溶出度方法的可靠性和稳定性。

### [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,2010:378.
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准. 第 13 册[S]. 1997:76.
- [3] 宋崎,王建新,周小初,等. 灯盏花素分散片溶出度测定方法的研究[J]. 中成药,2008,30(1):67.
- [4] 李正翔,丁润芳. 不同厂家灯盏花素片体外溶出度考察[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(4):320.
- [5] 张卫华,高丽,郑清娉,等. 剂风分散片体外溶出度试验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(3):13.
- [6] 黄媛平. 血塞散片通分溶出度的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):36.
- [7] 张季,严春临,王新彩,等. 蛇床子素滴丸制备工艺及溶出度研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):41.
- [8] 秦剑,翁代群,曾朝英,等. 益阴消渴滴丸中葛根素溶出度研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):100.
- [9] 居文政,谈恒山,汪军. 不同厂家灯盏花素片溶出度的比较[J]. 中国医院药学杂志,2005,25(10):910.
- [10] 杨晖. 灯盏细辛胶囊的检测方法[J]. 中成药,1997,19(7):37.

[责任编辑 顾雪竹]