

蒙药大梔子超微粉与普通粉中梔子苷的溶出度比较

鞠爱华*, 张静, 蔡丽娟, 庄志鹤

(内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110)

[摘要] **目的:**比较大梔子普通粉与超微粉中梔子苷的体外溶出情况。**方法:**采用 HPLC 测定梔子苷含量, 色谱条件为依利特 C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 检测波长 238 nm, 流动相乙腈-水(15:85), 流速 1.0 mL·min⁻¹, 进样量 20 μL。测定大梔子普通粉和超微粉的溶出量和溶出速率, 并对体外溶出行为进行动力学分析。**结果:**普通粉和超微粉中梔子苷的溶出量分别为 34.019, 52.638 mg·g⁻¹, 二者中梔子苷的体外溶出曲线均符合 Weibull 分布, 普通粉的 t₅₀, t_d, t₇₀, t₈₀ 分别为 1.501, 14.211, 70.877, 2 339.955 min, 超微粉则依次为 1.339, 1.505, 1.637, 1.964 min。超微粉中梔子苷的溶出速率明显高于普通粉, 最高累计溶出率较普通粉约提高了 30%。**结论:**超微粉碎能明显促进大梔子中梔子苷的体外溶出速率及溶出量, 揭示超微粉碎技术可用于蒙药大梔子的处理。

[关键词] 蒙药大梔子; 超微粉; 体外溶出度; 梔子苷

[中图分类号] R283.6; R284.2; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0015-03

[doi] 10.11653/syjf2013190015

Dissolution Comparison of Geniposide in Superfine Powder and Ordinary Powder of Mongolian Gardeniae Fructus

JU Ai-hua*, ZHANG Jing, CAI Li-juan, ZHUANG Zhi-he

(College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

[Abstract] **Objective:** To compare *in vitro* dissolution of geniposide from ultrafine and ordinary powder of mongolian Gardeniae Fructus. **Method:** The content of geniposide was determined by HPLC, chromatographic conditions were as follows: Elite C₁₈ column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), detection wavelength 238 nm, mobile phase of acetonitrile-water (15:85), flow rate 1.0 mL·min⁻¹, injection volume 20 μL. Dissolution amount and dissolution rate of geniposide from ultrafine and ordinary powder of mongolian Gardeniae Fructus were determined, and *in vitro* dissolution behavior was analyzed. **Result:** Dissolution amount of geniposide from ultrafine and ordinary powder of mongolian Gardeniae Fructus were 34.019 and 52.638 mg·g⁻¹, *in vitro* dissolution curves were in line with Weibull distribution, t₅₀, t_d, t₇₀, t₈₀ of ordinary powder were 1.501, 14.211, 70.877 and 2 339.955 min, respectively, but them of ultrafine powder were 1.339, 1.505, 1.637, 1.964 min. Dissolution rate of geniposide from ultrafine powder was higher than common powder, the largest cumulative dissolution of ultrafine powder was raised 30% by comparing with common powder. **Conclusion:** Superfine grinding could promote dissolution of geniposide in mongolian Gardeniae Fructus, it revealed that application of superfine grinding to deal with mongolian Gardeniae Fructus was feasible.

[Key words] mongolian Gardeniae Fructus; ultrafine powder; *in vitro* dissolution; geniposide

[收稿日期] 20130314(011)

[基金项目] 国家科技部支撑计划蒙药产业化共性关键技术研究项目(2012BAI28B01)

[通讯作者] *鞠爱华, 学士, 教授, 从事中蒙药鉴别、质量标准及新药研发等研究, Tel: 15849327265, E-mail: cailijuan916530064@163.com

大梔子为蒙医常用特色药材, 蒙语名“朱如拉”, 具有清血热、明目、祛“巴达干协日”、生津、调元之功效^[1], 临床多以生药原粉入药。药物粉体颗粒大小与药材有效成分的释放、溶出及吸收密切相关。药材超微粉碎后, 其体内有效成分的溶出过程

将发生新的变化^[2],有利于药物的释放和吸收,可减少给药剂量和节省原料。本实验以大梔子中主要活性成分梔子苷为检测指标,采用浆状搅拌法,利用 HPLC 对大梔子超微粉与普通粉进行溶出量和溶出速率的比较,为传统蒙药大梔子超微饮片(破壁饮片)的开发利用提供实验依据。

1 材料

BFM-6 型倍力微粉机(济南倍力微粉技术工程有限公司),RC806 型溶出试验仪(天津因赛科技发展有限公司),SLC-10AVP 型高效液相色谱仪(日本岛津)。梔子苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110-200714),乙腈为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。大梔子(四川省售品,经作者鉴定为茜草科植物长果梔子 *Gardenia jasminoides* Ellis f. *longicarpa* Z. W. Xie et Okada 的干燥成熟果实),普通粉为大梔子常规粉碎后过 5 号筛,超微粉为大梔子经超微粉碎后粒径 2~60 μm。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 依利特 C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),检测波长 238 nm,流动相乙腈-水(15:85),流速 1.0 mL·min⁻¹,进样量 20 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 溶出量供试品溶液 称取大梔子普通粉和超微粉各 5 g,精密称定,分别置于溶出仪中,加 900 mL 水作为溶出介质,采用浆状搅拌器法,恒温 37.5 °C,搅拌转速 75 r·min⁻¹,溶出时间 2 h,取样 10 mL,3 000 r·min⁻¹离心 10 min(下同),取上清液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.2.2 溶出速率供试品溶液 称取大梔子普通粉和超微粉各 5 g,精密称定,分别置于溶出仪中,加 900 mL 水作为溶出介质,采用浆状搅拌器法,恒温 37.5 °C,搅拌转速 75 r·min⁻¹,分别于 1,2,3,5,10,15,20,30,40,50,60 min 定时定位吸取 10 mL,同时将同温的 10 mL 水补至溶出度仪中,离心,取上清液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.2.3 对照品溶液 取梔子苷对照品适量,精密称定,加流动相制成 0.49 g·L⁻¹的对照品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系考察 精密吸取梔子苷对照品 3.19 mg,置于 10 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀。分别吸取该溶液 2,6,10,13,15,20 μL 进样,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 1\ 567.5X - 60.172$ ($r = 0.999\ 2$),梔子苷在 0.638~6.38 μg 线性关系良好。

2.3.2 精密度试验 精密吸取同一对照品溶液,连续进样 6 次,结果峰面积的 RSD 0.48%,表明仪器精密度良好。

2.3.3 稳定性试验 取同一批次样品制得的供试品溶液,每隔 2 h 进样 1 次,共 6 次,结果峰面积的 RSD 0.37%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.3.4 重复性试验 取同一超微粉样品 6 份,按溶出量测定方法进行测定,测得样品中梔子苷的平均含量为 2.91%,RSD 1.05%,表明该方法的重复性良好。

2.3.5 加样回收率试验 取已知含量的大梔子粉末 5 份,每份 2.5 g,精密称定,分别加入梔子苷对照品 72.68 mg,按 2.2.1 项下方法制备供试品溶液,测定梔子苷含量,计算平均回收率 100.82%,RSD 0.8%。

2.4 溶出度试验

2.4.1 溶出量与溶出速率的测定 精密吸取 2.2 项下供试品溶液与对照品溶液各 20 μL 进样,测定峰面积,计算普通粉与超微粉中梔子苷的溶出量和累计溶出率,绘制溶出曲线,见图 1,结果普通粉和超微粉中梔子苷的溶出量分别为 34.019,52.638 mg·g⁻¹。

$$\text{累计溶出率} = [C_n \times D \times V_{\text{介质}} + V_{\text{样}} \times (C_1 + C_2 + C_3 + \dots + C_{n-1}) \times D] \times 100\%$$

式中 C_n 为梔子苷在取样时间点下质量浓度, D 为样品稀释倍数, $V_{\text{介质}}$ 为溶出介质体积 900 mL, $V_{\text{样}}$ 为取样体积 10 mL。

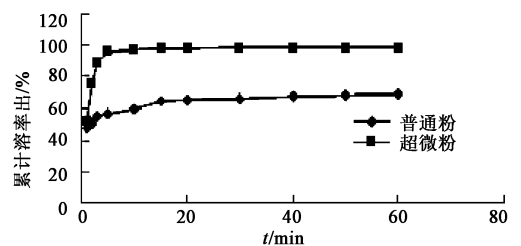


图 1 大梔子普通粉与超微粉中梔子苷的溶出曲线

2.4.2 大梔子体外溶出动力学分析 分别以大梔子普通粉与超微粉中梔子苷溶出量近似地作为 100% 溶出量,计算不同时间点,各种粉体中梔子苷的累计溶出率(F),将溶出曲线中数据按零级动力学函数,对数正态函数, Higuchi 分布, Weibull 分布曲线进行拟合,结果见表 1,表明大梔子普通粉与超微粉中梔子苷的体外溶出曲线符合 Weibull 分布。

利用 Excel 电子表格软件计算累计溶出 50% 的时间(t_{50}),累计溶出 63.2% 的时间(t_d),累计溶出

表1 大梔子中梔子苷体外溶出拟合分布

| 模型 | 普通粉体回归方程 | <i>r</i> | 超微粉体回归方程 | <i>r</i> |
|---------|--|----------|--|----------|
| 零级动力学 | $F = 0.3065t + 54.629$ | 0.8519 | $F = 0.3854t + 82.571$ | 0.5463 |
| 对数正态 | $F = 19.883\log t + 70.035$ | 0.8191 | $F = 3.2845\log t + 71.134$ | 0.7444 |
| Higuchi | $F = 2.9595t^{1/2} + 49.229$ | 0.9380 | $F = 4.1477t^{1/2} + 74.058$ | 0.6701 |
| Weibull | $\ln[1/\ln(1-F)] = 0.0363\ln t - 1.3788$ | 0.9917 | $\ln[1/\ln(1-F)] = 0.6944\ln t - 1.5642$ | 0.9901 |

70%的时间(t_{70}),累计溶出80%的时间(t_{80}),普通粉分别为1.501,14.211,70.877,2339.955 min,超微粉则依次为1.339,1.505,1.637,1.964 min。

综上可知,大梔子超微粉中梔子苷在单位时间内的溶出速率明显高于普通粉,梔子苷最高累计溶出率较普通粉约提高了30%,超微粉中梔子苷溶出速率明显快于普通粉。

3 讨论

超微粉碎又称破壁粉碎,已制备了人参、三七、丹参、灵芝、冬虫夏草等超微饮片(破壁饮片),但在超微粉蒙药生产和研究领域尚属空白。传统蒙药多以生药原粉制成汤、散、丸剂用于临床。通过比较大梔子超微粉与普通粉的体外溶出情况,揭示了大梔子经微粉化后梔子苷释放速度及释放量均大幅度提高,但其药效学是否明显提高尚需深入研究确定。

在参照文献及《中国药典》2010年版基础上^[4],比较了水与人工胃液^[4-5]2种介质,结果表明,在水与人工胃液中梔子苷的溶出量及溶出速率无显著差异,故采用水为溶出介质。

将对照品溶液及各供试品溶液于200~800 nm进行光谱扫描,显示均在238 nm处有最大吸收,同时发现各样品在238 nm处的图谱分离度较好,基线漂移小,且阴性对照无干扰。

[参考文献]

[1] 夏瑶宾,朱明,赵秀清. 中华人民共和国药品标准. 蒙药分册[S]. 北京:卫生部药典委员会,1998:2.
 [2] 谢瑞红,王顺喜,谢建新,等. 超微粉碎技术的应用现状与发展趋势[J]. 中国粉体技术,2009,15(3):64.

[3] 盛勇,刘彩兵,涂铭旌. 超微粉碎技术在中药生产现代化中的应用优势及展望[J]. 中国粉体技术,2003,9(3):28.
 [4] 刘莉,刘强,吴伟健. 丁香普通粉与超微粉中丁香酚体外溶出度的比较[J]. 时珍国医国药,2010,21(5):1070.
 [5] 牛耀虎,王兰霞,李士博,等. 红景天微粉与粗粉中有效成分的溶出度比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(14):64.
 [6] 丁志平,孙毅坤,乔延江. 不同粒径黄连粉体中小檗碱体外溶出研究[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(3):60.
 [7] 邱新建,贺凤成,张则平,等. 五味子超微粉的含量及溶出度测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):58.
 [8] 史国富,张璐. 黄芩超微粉与普通粉溶出度比较[J]. 山西中医药学报,2011,12(2):34.
 [9] 黄世超. 马钱子超微粉体与常规粉体对比研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2008.
 [10] 陈帅,袁崇均,王筋,等. 西洋参超微粉和普通粉的溶出度及药效学对比研究[J]. 四川中医,2011,29(12):36.
 [11] 丁志平,肖相国,杨帆,等. 红花普通粉体与超微粉体溶出度比较试验[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(12):26.
 [12] 易延途,张璐,刘莉,等. 超微粉与普通粉田七痛经胶囊比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(7):34.
 [13] 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.

[责任编辑 仝燕]