

茵栀黄分散片中 3 种活性成分的体外溶出度比较

肖林林*, 温琰, 吴坚

(赣州市人民医院药剂科, 江西 赣州 341000)

[摘要] 目的: 建立同时测定茵栀黄分散片中黄芩苷、绿原酸与栀子苷的体外溶出测定方法, 并考察三者溶出特点。方法: 以 250 mL 蒸馏水为溶出介质, 采用桨法, 转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 通过 HPLC 测定茵栀黄分散片中绿原酸、栀子苷与黄芩苷的溶出度, 计算累积溶出度, 溶出曲线采用相似因子(f_2)进行相似性比较。结果: 以绿原酸为参比成分时, 栀子苷与黄芩苷的 f_2 分别为 89.23, 48.35; 以栀子苷为参比成分, 黄芩苷的 $f_2 = 46.98$ 。结论: 以蒸馏水为溶出介质时, 茵栀黄分散片中绿原酸与栀子苷具有相似的溶出特点, 但与黄芩苷的溶出特点不同。

[关键词] 茵栀黄分散片; 溶出度; 相似因子; 绿原酸; 栀子苷; 黄芩苷

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0048-03

[doi] 10.11653/syfy2013130048

Comparison of *in vitro* Dissolution of Three Active Components from Yinzhihuang Dispersible Tablets

XIAO Lin-Lin*, WEN Yan, WU Jian

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

[Abstract] **Objective:** To establish an HPLC method for simultaneous determination of chlorogenic acid, jasminoidin and baicalin in Yinzhihuang dispersible tablets, and investigate *in vitro* dissolution characteristics of these three active components. **Method:** According to the 2010 edition of 'Chinese Pharmacopoeia', with distilled water was dissolution medium, the paddle method was used with rotate speed of $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, the content of these active components were determined by HPLC, the accumulative dissolution was calculated and the resemblance of dissolution curve was compared by similarity factors (f_2). **Result:** Compared with chlorogenic acid, f_2 of jasminoidin and baicalin were 89.23 and 48.35 in water, respectively; Compared with jasminoidin, f_2 of baicalin was 46.98. **Conclusion:** Chlorogenic acid and jasminoidin from Yinzhihuang dispersible tablets had similar dissolution characteristics in distilled water, but baicalin was different from them.

[Key words] Yinzhihuang dispersible tablets; dissolution; similarity factor; chlorogenic acid; jasminoidin; baicalin

茵栀黄方口服液收载于《中国药典》中, 由茵陈、栀子、金银花和黄芩组成, 具有清热解毒、利湿退黄之功效, 用于治疗肝胆湿热证, 如急性肝炎、慢性迁延性肝炎和重症肝炎等^[1]。该方传统剂型为口服液和注射剂, 口服液存在携带不便的缺点, 注射剂

不良反应较多, 在一定程度上限制了其使用。分散片系指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂, 但崩解并不等于溶出, 因此溶出度考察是分散片质量控制的重要指标之一。目前尚未见报道研究茵栀黄方中 3 种成分溶出度特点^[2-6]。本实验以茵栀黄分散片中绿原酸、栀子苷和黄芩苷为指标, 采用 HPLC 建立 3 种成分的体外溶出度研究方法, 并考察三者的溶出规律, 为茵栀黄方的质量控制提供参考。

1 材料

ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津市天大天发

[收稿日期] 20121206(025)

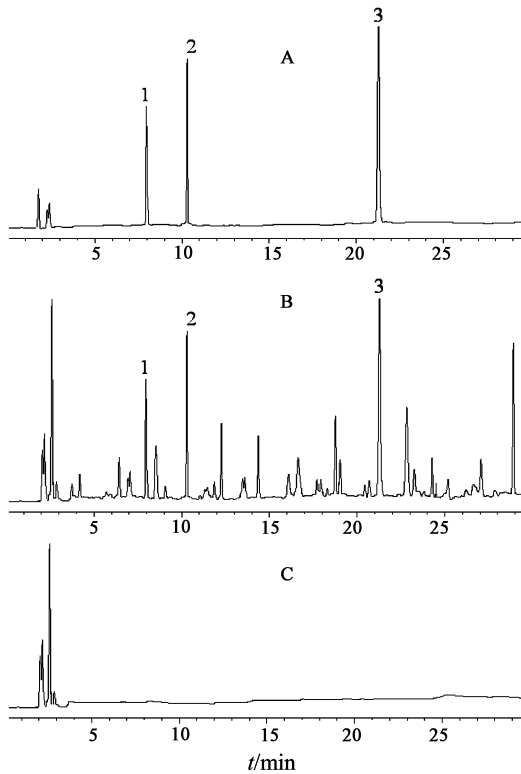
[通讯作者] *肖林林, 本科, 主管药师, 从事中药新剂型与新制剂研究, Tel: 0797-8083593, E-mail: 02zyhww@163.com

科技有限公司),Agilent 1200 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),BP211D 型 1/10 万电子分析天平(德国 Sartorius 公司),AL104 型 1/万电子析天平(梅特勒公司)。绿原酸、栀子苷、黄芩苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为 110753-200413,110749-200714,110715-201117),茵栀黄分散片(自制,0.25 g/片),甲醇、乙腈为色谱纯,水为自制双蒸水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定^[7]

2.1.1 色谱条件 PurospherSTAR-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相乙腈(A)-0.25%磷酸(B)梯度洗脱(0~7 min,12%~18% A;7~11 min,18%~28% A;11~22 min,28%~62% A;22~26 min,62%~100% A;26~30 min,100% A)后运行 10 min,流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 30 ℃,检测波长[0~9 min,327 nm(绿原酸);9~15 min,238 nm(栀子苷);15~30 min,280 nm(黄芩苷)],进样量 20 μL,见图 1。



A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性对照溶液;

1. 绿原酸;2. 栀子苷;3. 黄芩苷

图 1 茵栀黄分散片 HPLC

2.1.2 混合对照品溶液制备

精密称取绿原酸、栀

子苷与黄芩苷对照品适量,置于棕色量瓶中,加甲醇溶解,用双蒸水稀释制成绿原酸、栀子苷、黄芩苷质量浓度依次为 6.44,10.82,406.28 μg·L⁻¹的混合溶液,即得。

2.1.3 供试品溶液制备 取茵栀黄分散片 15 片,研细,称取 0.25 g,精密称定,置 250 mL 量瓶中,加水 200 mL 超声(300 W,50 kHz)30 min,取出放冷,加水溶液定容至刻度,摇匀,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.1.4 专属性考察 取茵栀黄分散片的空白辅料适量,按 2.1.3 项下方法制备阴性样品,结果证明空白辅料对指标成分的测定无干扰。

2.1.5 标准曲线的制备 分别精密吸取混合对照品溶液 1,2,4,6,8,10 mL 置 10 mL 棕色量瓶中,用水定容至刻度,摇匀,制得系列质量浓度的对照品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件分别进样 20 μL($n=3$)。以对照品质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y_{\text{绿原酸}} = 5243.9X - 13.25$ ($r = 0.9995$), $Y_{\text{栀子苷}} = 1753.6X + 5.41$ ($r = 0.9997$), $Y_{\text{黄芩苷}} = 378.64X + 2.78$ ($r = 0.9996$),线性范围依次为 0.64~6.44,1.08~10.82,40.63~406.28 mg·L⁻¹。

2.1.6 精密度试验 精密量取同一混合对照品溶液 20 μL,按 2.1.1 项下条件连续进样 6 次,记录峰面积,计算绿原酸、栀子苷与黄芩苷的 RSD 分别为 0.93%,0.81%,0.76%。

2.1.7 重复性试验 取同一批茵栀黄分散片(20121002)6 份,按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液,进样 20 μL,测定峰面积。结果绿原酸、栀子苷和黄芩苷的 RSD 分别为 1.12%,0.87%,0.58%,表明该方法重复性较好。

2.1.8 稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液,在室温下放置,分别于 0,2,4,8,10,12 h 时进样,记录峰面积。结果绿原酸、栀子苷与黄芩苷峰面积的 RSD 分别为 1.86%,1.15%,1.53%,表明供试品溶液在 12 h 稳定性良好。

2.1.9 回收率试验 分别精密称取已知含量的茵栀黄分散片(批号 20121027,含绿原酸、栀子苷、黄芩苷分别为 3.15,6.02,254.24 mg·g⁻¹)粉末约 0.1 g,置于 250 mL 棕色量瓶中,分别精密量取含绿原酸 30.45 mg·L⁻¹,栀子苷 62.18 mg·L⁻¹,黄芩苷 24.84 mg·L⁻¹的混合对照品溶液 5,10,15 mL,低、中、高质量浓度组各平行 3 份,按 2.1.3 项下方法制备样品,进样,测定峰面积。结果绿原酸、栀子苷和黄芩苷的平均回收率分别为 101.48%,99.52%,100.32%,

RSD 分别为 1.83% , 1.25% , 0.92% , 表明该方法可靠。

2.2 溶出试验条件的选择

2.2.1 溶出介质及体积 因为黄芩苷在酸性^[8]或碱性^[9]条件下不稳定,因此选择以蒸馏水为溶出介质。本品中绿原酸与栀子苷的含量有限,为保证检出量在限度范围内,选择《中国药典》2010 年版二部附录 X III C 溶出度第三法即小杯法(溶液体积 250 mL,桨板法)。

2.2.2 转速 根据《国家药品标准工作手册》中对溶出度的检查与指导原则^[10],桨法以 50 r·min⁻¹ 为主,其最能体现人体正常肠胃蠕动状态。

2.3 溶出度测定 取茵栀黄分散片 6 片,按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第三法测定,以 250 mL 经脱气处理的蒸馏水为溶出介质,温度保持在 (37 ± 0.5) °C,转速 50 r·min⁻¹。桨降入容器中,立即开始计时,分别于 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60 min 时取样 2 mL (同时补加同温等量的溶出介质),用 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液 20 μL,进样,测定 3 种成分的含量,计算三者的累积溶出率并绘制溶出曲线,见图 2。

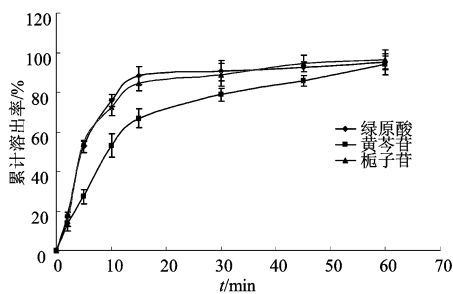


图 2 茵栀黄分散片中绿原酸、栀子苷与黄芩苷溶出曲线

采用相似因子(f_2)法^[11-12]比较 3 种成分溶出曲线的相似性。 f_2 在 50 ~ 100 时,表明两种成分释放度相似, f_2 越接近 100 相似度越大。

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

以绿原酸为参比成分、蒸馏水为溶出介质时,栀子苷与黄芩苷的 f_2 分别为 89.23, 48.35; 以栀子苷为参比成分,黄芩苷的 $f_2 = 46.98$; 表明在水中,绿原酸与栀子苷的溶出具有相似性,与黄芩苷无相似性,栀子苷与黄芩苷亦无相似性。

3 讨论

紫外扫描发现绿原酸、栀子苷、黄芩苷的最大吸收波长分别为 327, 238, 280 nm, 因此难以在同一波

长处同时定量这 3 种成分。但单独测定各自含量会导致检测分析时间较长^[13],因此选择在各成分的最大吸收波长测定。考察乙腈与不同浓度的磷酸溶液作为流动相的分离效果,结果发现以流动相乙腈-0.25% 磷酸梯度洗脱时,可使茵栀黄分散片中绿原酸、栀子苷和黄芩苷在较短时间内得到有效分离,节省分析时间,为该方建立了一种快速的质量控制方法^[14-15]。

[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, 2010:871.
- [2] 宋群亮,张平,夏源,等. 黄芩苷分散片的制备及质量控制[J]. 中国药房, 2007, 18(15): 1144.
- [3] 刘钢,张平,夏泉,等. 茵栀黄分散片处方优化与溶出度考察[J]. 中国药房, 2012, 23(19):1755.
- [4] 黄云,张梅,林海,等. 银黄分散片体外溶出度的测定[J]. 中医药导报, 2010, 16(2): 67.
- [5] 张伟晶,车鑫,费大龙. 高效液相色谱法测定栀子柏皮软胶囊体外溶出度[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(7): 909.
- [6] 赵文普,崔英慧,刘喜纲. 栀子金花分散片的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(8): 584.
- [7] 陈永刚,马传学,黄成琼. 高效液相色谱-波长切换法同时测定茵栀黄颗粒中的 7 种有效成分[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(11): 894.
- [8] 刘婷,刘海洲,刘均洪. 黄芩苷分散片的制备及其溶出度测定[J]. 抗感染药学, 2010, 7(4): 237.
- [9] 辛蕊华,罗永江,李维. 根黄分散片溶出度测定方法的研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1327.
- [10] 国家药典委员会. 国家药品标准工作手册[M]. 3 版. 北京:国家药典委员会发行部, 1998:68.
- [11] 张晓辉,廖正根,梁新丽,等. 复方丹参片中 5 种活性成分的溶出度比较[J]. 华西药学杂志, 2009, 24(3): 266.
- [12] 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.
- [13] 刘凯,李三鸣,何媛,等. HPLC 法测定茵栀黄软胶囊中黄芩苷、栀子苷和绿原酸的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(2): 122.
- [14] 赵晓霞,张瑞峰,吴涛. 胆宁分散片溶出度研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 22.
- [15] 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.

[责任编辑 仝燕]