

· 工艺与制剂 ·

## 丹七方不同剂型的体外溶出度比较

牛辰瑾<sup>1</sup>, 许浚<sup>2</sup>, 张铁军<sup>2\*</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

**[摘要]** **目的:**以丹七方不同剂型为模型,探讨中药多组分体外溶出度研究的新思路与方法。**方法:**采用小杯法,以水为溶出介质,浆速  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,利用 HPLC 测定滴丸和普通片剂中三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $Rb_1$  和人参皂苷  $Rg_1$  的体外摩尔溶出率,利用各成分在三七总皂苷的比例作为自定义权重系数,计算三七总皂苷的体外摩尔溶出率。**结果:**在 30 min 时,滴丸中三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $Rb_1$  和人参皂苷  $Rg_1$  的体外摩尔溶出率分别为 96.87%、97.15%、96.10%,接近释放完全;片剂分别只有 16.10%、15.48%、16.03%;片剂在 120 min 的体外摩尔溶出率才达到 90%。Weibull 方程拟合表明滴丸中 3 种成分和三七总皂苷的  $T_d$  和  $T_{50}$  均 < 片剂。**结论:**通过三七总皂苷各成分摩尔浓度自定义权重系数的整合体外溶出结果符合中药同类成分的体外分析,得到的参数基本可以表征中药同类物质的整体释放规律。

**[关键词]** 三七总皂苷; 滴丸; 体外溶出

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0001-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013080001

## Comparison of *in vitro* Dissolution between Different Dosage Forms of Danqi Prescription

NIU Chen-jin<sup>1</sup>, XU Jun<sup>2</sup>, ZHANG Tie-jun<sup>2\*</sup>

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

**[Abstract]** **Objective:** With total panax notoginsenosides from different formulations of Danqi prescription as a model, to explore new ideas and methods of *in vitro* dissolution study for multi-components from traditional Chinese medicine (TCM). **Method:** The small cup method was used with distilled water as dissolution medium at a rotate speed of  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , *in vitro* dissolution rates in the molar concentration of notoginsenoside  $R_1$ , ginsenoside  $Rb_1$  and ginsenoside  $Rg_1$  were determined by HPLC, and *in vitro* accumulative dissolution rate of total panax notoginsenosides in the molar concentration was calculated by taking percentage of each component in total panax notoginsenosides as self-defined weighting coefficient. **Result:** There were significant differences between dripping pills and tables in dissolution rate of notoginsenoside  $R_1$ , ginsenoside  $Rb_1$ , ginsenoside  $Rg_1$  (96.87% vs 16.10%, 97.15% vs 15.48% and 96.10% vs 16.03% at 30 min); *In vitro* molar dissolution rate of tables could up to 90% in 120 minutes. It showed that  $T_d$  and  $T_{50}$  of total panax notoginsenosides and three components in dripping pills were more than tables, which were fitting by Weibull equation. **Conclusion:** These *in vitro* dissolution results was in line with *in vitro* analysis of similar ingredients in TCM, these obtained parameters could characterized *in vitro* overall release rules of similar substances in TCM.

**[Key words]** total panax notoginsenosides; dipping pills; *in vitro* dissolution

**[收稿日期]** 20121107(010)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2010ZX09401-307-4-1)

**[第一作者]** 牛辰瑾,在读硕士,从事中药复方制剂研究,Tel:13821506603,E-mail:397894083@qq.com.cn

**[通讯作者]** \*张铁军,教授,从事中药制剂研究,Tel:022-23006848,E-mail:tiejunzh2000@yahoo.com.cn

丹参和三七为治疗心脑血管疾病的传统药对,多配伍运用,具有协同作用<sup>[1]</sup>。丹七方片剂收载于《中药部颁标准》(WS3-B-0047-89),由丹参、三七组成,具有活血化瘀的功能,用于治疗血瘀气滞、心胸痹痛、眩晕头痛、经期腹痛<sup>[2]</sup>。中药滴丸剂是将药材提取物与基质经熔融法制备而成的固体分散体-固体的液体制剂<sup>[3]</sup>,药物呈分子、胶体或晶体状态均匀分布于基质中,具有药物溶出速度快、起效迅速、生物利用度较高等优点。本实验选择丹七方滴丸和片剂 2 种剂型,以三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 和人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 为指标,对 3 种成分进行权重系数整合,采用 HPLC<sup>[4]</sup>测定有效成分的体外溶出度,进行体外溶出度比较研究。

### 1 材料

P4000 型高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技公司),ZRS-8 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),BP211D 型 1/10 万电子天平(METTLER TOLEDO 公司),AB204-N 型 1/万电子天平(METTLER TOLEDO 公司)。

三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 对照品(均购自中国药品生物制品检定所,批号分别为 110745-2004,110704-200420,110703-200322)。丹七方滴丸(自制,批号 20081201),丹七方片剂(天津同仁堂股份有限公司,批号 786005),乙腈为色谱纯,水为哇哈哈蒸馏水,试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

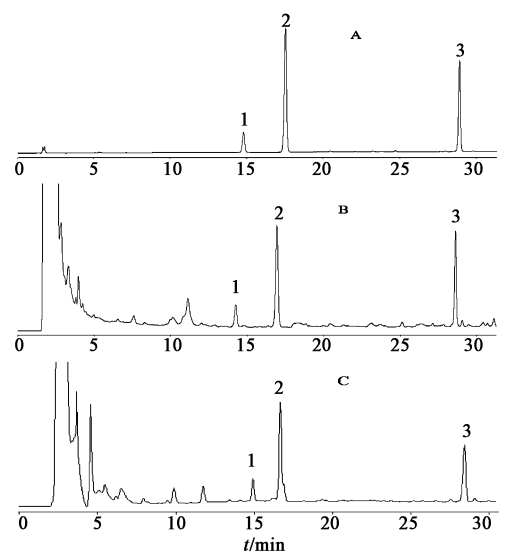
#### 2.1 三七总皂苷含量测定

**2.1.1 色谱条件** 采用 Thermo C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相乙腈-水梯度洗脱(0~13 min,20% A;13~30 min,30% A;30~31 min,40% A;31~35 min,70% A;35~36 min,70% A;36 min,20% A),流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 203 nm。见图 1。

**2.1.2 混合对照品溶液的制备** 精密称取三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 对照品适量,加 20% 乙腈制成三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 质量浓度分别为 47.4,136,118.2 mg·L<sup>-1</sup> 的混合对照品溶液。

**2.1.3 供试品溶液制备** 取滴丸和片剂适量,研细,分别称取 0.2 g,精密称定,置 25 mL 量瓶中,加 20% 乙腈约 20 mL,超声使溶解,加 20% 乙腈至刻度,摇匀,0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

**2.1.4 标准曲线的绘制** 取对照品溶液,分别进样 2,4,7,10,15,20,30,40 μL,以峰面积为纵坐标,进



A. 对照品;B. 滴丸;C. 片剂;1. 三七皂苷 R<sub>1</sub>;  
2. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>;3. 人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub>

图 1 丹七方 HPLC

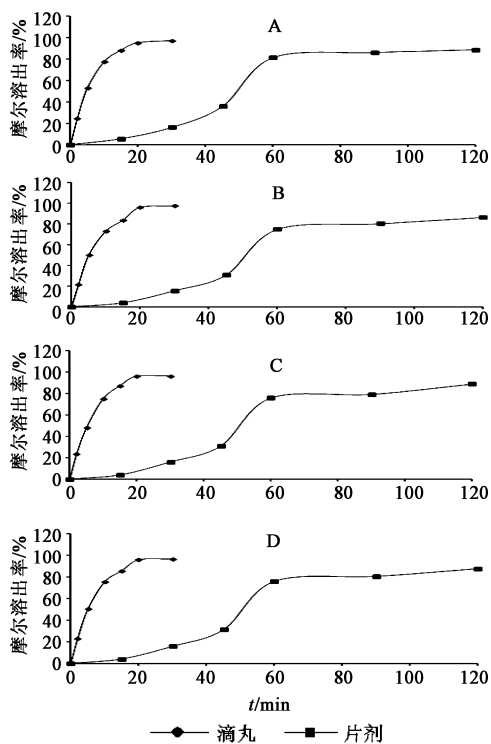
样量为横坐标,得三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 回归方程依次为  $Y = 9.897 \times 10^5 X + 5.706 \times 10^5$  ( $R^2 = 0.9994$ ),  $Y = 7.870 \times 10^5 X + 1.00 \times 10^6$  ( $R^2 = 0.9995$ ),  $Y = 8.132 \times 10^5 X + 1.00 \times 10^6$  ( $R^2 = 0.9997$ );表明三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 在 0.0948~1.896,0.272~5.44,0.2364~4.728 μg 与峰面积呈良好线性关系。

**2.1.5 样品测定** 采用上述方法对滴丸和片剂中的三七总皂苷含量进行测定,结果三七皂苷 R<sub>1</sub> 分别为 2.44 mg/袋 (RSD 0.15%), 1.92 mg/片 (RSD 1.82%);人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 分别为 13.34 mg/袋 (RSD 0.52%), 10.53 mg/片 (RSD 0.06%);人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 含量分别为 10.59 mg/袋 (RSD 0.07%), 6.49 mg/片 (RSD 0.05%)。

**2.2 释放介质的选择** 选取水和 0.1 mol·L<sup>-1</sup> HCl 溶液为溶剂,分别于 25 mL 量瓶中溶解滴丸粉末 0.45 g,依次于放置 0,1,2,4,12,24 h 后,进行 HPLC 检测,结果表明 24 h 内滴丸三七总皂苷在水中含量稳定,三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 和人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 的 RSD 分别为 2.1%, 1.7%, 2.0% (n=6);在 0.1 mol·L<sup>-1</sup> HCl 中,以人参皂苷 R<sub>g<sub>1</sub></sub> 下降最为明显,24 h 内减少 89.3%,三七皂苷 R<sub>1</sub> 和人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 则分别减少了 53.2%, 51.7%。因此选择水作为体外溶出介质。

**2.3 体外溶出测定** 采用小杯法。参照 2010 年版《中国药典》二部的溶出度测定法,以脱气的蒸馏

水为溶出介质,用量 200 mL,温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,转速  $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,取一袋滴丸和 2 片片剂,各 3 份,精密称定,分别投入容器内,立即启动溶出仪,开始计时,滴丸组于 2,5,10,15,30 min 各吸取 2 mL,同时立即补加等温同量水,用  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,取续滤液,精密吸取  $20 \mu\text{L}$  进行 HPLC 含量测定。片剂组取样时间为 15,30,45,60,90,120 min,其余操作同滴丸组。按 2.1.1 项下色谱条件进样。2 种制剂均为口服,三七总皂苷在体内会发生水解,人参皂苷  $\text{Rb}_1$ 、人参皂苷  $\text{Rg}_1$  分别水解为 20(S)-人参二醇和 20(S)-人参三醇,故将各成分在体外累计溶出率转变为摩尔浓度溶出率显得更具说服力。以时间为横坐标,摩尔溶出率为纵坐标绘制释放曲线,结果见图 2。



A. 三七皂苷  $\text{R}_1$ ; B. 人参皂苷  $\text{Rb}_1$ ; C. 人参皂苷  $\text{Rg}_1$ ; D. 三七总皂苷

图 2 丹七方滴丸和片剂体外溶出中各有效成分的摩尔溶出率

**2.4 三七总皂苷整合释放模型的建立<sup>[5]</sup>** 根据各成分在 2 种制剂中三七总皂苷总摩尔浓度的所占比,自定义各成分在综合摩尔浓度中权重系数,计算 2 种剂型中三七总皂苷不同时刻的摩尔浓度。三七总皂苷各成分的自定义权重系数和综合摩尔浓度的计算公式如下。

$$W_j = \frac{C_j}{\sum_{\text{R}_{g1}} C_j} \quad (1)$$

$$C_t = W_{\text{R}_1} \times C_{\text{R}_1} + W_{\text{Rb}_1} \times C_{\text{Rb}_1} + W_{\text{Rg}_1} \times C_{\text{Rg}_1} \quad (2)$$

式中  $j$  分别代表三七皂苷  $\text{R}_1$ 、人参皂苷  $\text{Rb}_1$  和

人参皂苷  $\text{Rg}_1$ ,  $\omega_j$  表示上述成分摩尔浓度占总摩尔浓度的比值,  $C_t$  为自定义权重系数校正后三七总皂苷的摩尔浓度。3 种成分的摩尔浓度和自定义权重系数见表 1,三七总皂苷体外释放曲线见图 2。

表 1 丹七方滴丸和片剂中 3 种有效成分的摩尔浓度和权重系数

成分	$C_j/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$		$\omega_j$	
	滴丸	片剂	滴丸	片剂
三七皂苷 $\text{R}_1$	0.013	0.010	0.094	0.105
人参皂苷 $\text{Rb}_1$	0.060	0.048	0.430	0.483
人参皂苷 $\text{Rg}_1$	0.139	0.041	0.476	0.412

**2.5 释放度曲线的拟合<sup>[6]</sup>** 采用 Origin pro8 软件对试验数据进行 Weibull 方程拟合,计算溶出参数  $T_d, T_{50}$ ,结果见表 2。

表 2 丹七方滴丸和片剂的体外溶出 Weibull 函数拟合参数

制剂	成分	$m$	$R^2$	$T_d/\text{min}$	$T_{50}/\text{min}$
滴丸	三七皂苷 $\text{R}_1$	0.837	0.998	6.28	4.33
	人参皂苷 $\text{Rb}_1$	0.854	0.992	7.05	4.86
	人参皂苷 $\text{Rg}_1$	1.075	0.996	7.42	5.22
片剂	三七皂苷 $\text{R}_1$	0.941	0.996	7.15	4.97
	三七皂苷 $\text{R}_1$	1.481	0.893	58.06	48.63
	人参皂苷 $\text{Rb}_1$	1.372	0.890	63.98	52.51
	人参皂苷 $\text{Rg}_1$	1.368	0.892	63.51	52.11
	三七总皂苷	1.396	0.891	62.89	51.84

### 3 讨论

三七总皂苷在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  HCl 环境下稳定性差,会水解生成水溶性较差的苷元,因此本实验选择脱气蒸馏水为溶出介质模拟体内溶出<sup>[7]</sup>。药物的溶出会直接影响其在体内的吸收和利用<sup>[8]</sup>,是药物质量控制的一个内在指标。以人参皂苷  $\text{Rb}_1$ ,人参皂苷  $\text{Rg}_1$  为代表的三七总皂苷经口服在胃肠道代谢后,吸收入血,滴丸在 15 min 时平均释放度  $>80\%$ ,而片剂在 30 min 时释放度  $<20\%$ 。丹七方滴丸、片剂中三七总皂苷的  $T_d$  和  $T_{50}$  具有显著差异,滴丸中三七总皂苷释放度  $>$  片剂,且前者在治疗心绞痛等急症时,疗效迅速,临床效果更加突出。

中药具有多组分、整体论治的特点,单一成分孤立的体外释放并不能用于表征中药整体释放特征,而本实验以丹七方不同剂型中三七总皂苷为指标,确定基于摩尔浓度的自定义权重系数,综合 3 种成分为一体,是探索多效应成分的整合体外释放研究的新方法。

### [参考文献]

- [1] 苗明三,王智民. 对药的化学、药理与临床[M]. 北京: 军事医学科学出版社,2002:338.

## 折光法在树脂精制枳实中有效成分的应用

曾文雪<sup>1,2</sup>, 姚珍珍<sup>2</sup>, 涂瑶生<sup>1,4</sup>, 陈银芳<sup>2</sup>, 宋小玲<sup>2</sup>, 王跃生<sup>3,5\*</sup>

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 江西中医学院, 南昌 330006;

3. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006; 4. 广东省中医研究所, 广州 510095;

5. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:** 探讨折光法在大孔树脂纯化工艺中应用的可行性。**方法:** 选取枳实提取物为研究对象, 经 AB-8 型大孔吸附树脂精制有效部位, 用水与 50% 乙醇洗脱, 间隔取样, 在线监测洗脱液的折光率并分析其变化规律, 同时以 HPLC 和 UV 检测作为参比, 判断洗脱过程中始点和终点。**结果:** 枳实有效部位精制过程中水洗终点为第 4 BV (折光率 0), 亦即 50% 乙醇洗脱始点, 50% 乙醇洗脱终点为第 9 BV (折光率 16)。**结论:** 折光法准确可靠、便捷快速, 具有较强的实践指导意义。

**[关键词]** 折光法; 枳实有效部位; 洗脱液始、终点; 橙皮苷

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0004-03

**[doi]** 10.11653/syjf2013080004

## Application of Refractometry in Purification Technology of Active Ingredients from *Citrus aurantium* by Macroporous Resin

ZENG Wen-xue<sup>1,2</sup>, YAO Zhen-zhen<sup>2</sup>, TU Yao-sheng<sup>1,4</sup>, CHEN Yin-fang<sup>2</sup>,  
SONG Xiao-ling<sup>2</sup>, WANG Yue-sheng<sup>3,5\*</sup>

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330006, China;

3. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China; 4. Guangdong Provincial Institute of TCM, Guangzhou 510095, China;

5. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100070, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore application feasibility of refractometry in purification technology of macroporous resin. **Method:** Taking extract of *Citrus aurantium* as research object, active ingredients in it was

**[收稿日期]** 20121027(007)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81060339)

**[第一作者]** 曾文雪, 博士, 讲师, 从事中药新制剂新技术研究, Tel:0791-87119831, E-mail: zengwenxue@126.com

**[通讯作者]** \* 王跃生, 研究员, 博士生导师, 从事中药质量控制及中药制药研究, E-mail: wylw915@126.com

[2] 国家药典委员会. 卫生部药品标准中药成方制剂. 第 1 册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 48.

[3] 刘琳娜, 张琰, 徐媛, 等. 正交试验法优选小柴胡汤滴丸制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (9): 44.

[4] 傅秋生, 许小红. HPLC 法测定三七总皂苷中 3 种皂苷的含量 [J]. 解放军药学报, 2009, 11(1): 84.

[5] 李晓宇, 郝海平, 王广基, 等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究 [J]. 中药天然药物, 2008, 6 (5): 377.

[6] 周郁斌, 袁中文, 李海刚, 等. 用 Origin 软件计算药物溶出度 Weibull 分布参数 [J]. 医药导报, 2011, 30 (6): 721.

[7] 钟玲, 臧志和. 三七皂苷微孔渗透泵控释片体外释放度研究 [J]. 中成药, 2007, 29(6): 824.

[8] 杨荣平, 杨明, 刘小斌. 中药固体制剂及其溶出度的研究概况 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2005, 7 (2): 45.

[责任编辑 仝燕]