

天麻钩藤饮口服缓释片中天麻素及松脂醇二葡萄糖苷同步缓释性考察

刘文*, 司娜, 杨颂, 王群, 陈龙富
(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

[摘要] 目的:研究天麻钩藤饮口服缓释片中天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的同步缓释性,为天麻钩藤饮的剂型改革提供实验依据。方法:采用转篮法进行体外溶出度的考察,HPLC测定天麻素及松脂醇二葡萄糖苷的含量,计算药效成分累积释药率,采用相似因子进行释放曲线相似性比较。结果:天麻钩藤饮口服缓释片中天麻素和松脂醇二葡萄糖苷在体外可持续释放12 h,且具有同步性。结论:天麻钩藤饮缓释片具有同步缓释的溶出特点,天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的释放具有相似性。

[关键词] 天麻钩藤饮; 缓释片; 天麻素; 松脂醇二葡萄糖苷; 同步释放

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0046-03

Investigation of Synchronous Release of Gastrodin and Turpentine Alcohol-biglucosid from Tianma Gouteng Decoction Oral Sustained Release Tablet

LIU Wen*, SI Na, YANG Song, WANG Qun, CHEN Long-fu
(Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyan 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To study on synchronous release of gastrodin and turpentine alcohol-biglucosid from Tianma Gouteng decoction sustained release tablet, and provide experimental basis for formulation reform of Tianma Gouteng decoction. **Method:** *In vitro* dissolution was investigated by rotating basket method, the content of gastrodin and turpentine alcohol-biglucosid were determined by HPLC, similar factor was adopted for comparing similarity of drug release curve by calculating cumulative dissolution ratio of medicinal components. **Result:** Gastrodin and turpentine alcohol-biglucosid could sustained release 12 h *in vitro*, and had synchronization. **Conclusion:** Tianma Gouteng decoction sustained release tablet had dissolution characteristics of sustained release, release of gastrodin and turpentine alcohol-biglucosid had similarity.

[Key words] Tianma Gouteng decoction; sustained release tablet; gastrodin; turpentine alcohol-biglucosid; synchronous release

中药复方具有多组分、多靶点的特点,多种活性成分的溶出过程及溶出速度会影响到各成分的吸收和药理作用。天麻钩藤饮出自《杂病证治新义》,具有平肝潜阳、补益肝肾、清热活血的功效,是中医治疗肝阳上亢的经典代表方^[1],由天麻、钩藤、石决

明、杜仲、川牛膝、桑寄生、黄芩、栀子、益母草、茯苓、夜交藤等11味药组成,拟将其制成口服缓释片,可在较长时间稳定地发挥药效,便于高血压病患者长期服用。本试验对方中有效成分天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的同步缓释性进行研究,为天麻钩藤饮的剂型改革提供实验依据。

1 材料

天麻、钩藤、石决明、杜仲、川牛膝、桑寄生、黄芩、栀子、益母草、茯苓、夜交藤等11味药购于同济堂,经贵阳中医学院周汉华教授鉴定均符合2010年

[收稿日期] 20120707(005)

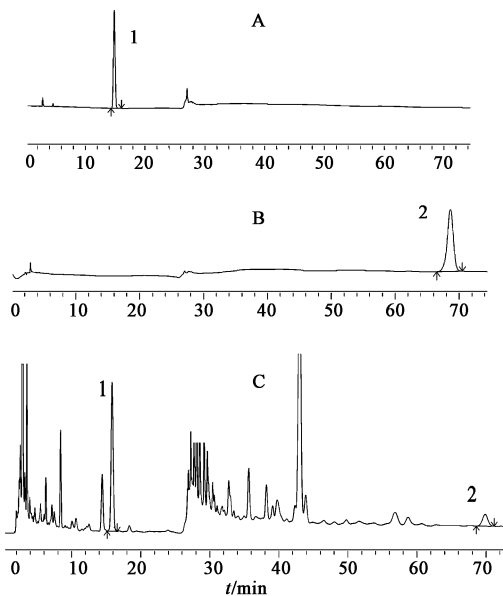
[通讯作者] *刘文,硕士,教授,从事中药缓控释制剂研究, Tel:13984416258, E-mail:liuwen16258@sina.com

版《中国药典》相关项下规定。天麻素、松脂醇二葡萄糖苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为110807-200205,111537-200502,供含量测定用),羟丙基甲基纤维素(HPMC,天津爱勒易医药材料有限公司),AUY220型电子天平(日本岛津),LC-20AT型高效液相色谱仪(日本岛津,SPD-20A型检测器),RC-28C型智能溶出仪(天津天光光学仪器有限公司),DZ-28C型真空干燥箱(天津泰斯特仪器有限公司),JZX-DH.300-BS-II型电热恒温干燥箱(上海市仪器总厂),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 色谱条件 Inertsil ODS-3 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相乙腈(A)-0.2%磷酸水(B)梯度洗脱(0~20 min,2% A;20~22 min,2%~11% A),流速1.2 mL·min⁻¹,检测波长220 nm,柱温30℃,进样量10 μL。见图1。



A. 对照品;B. 对照品;C. 供试品;

1. 天麻素;2. 松脂醇二葡萄糖苷

图1 天麻钩藤饮口服缓释片 HPLC

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取天麻素对照品(A)19.33 mg,松脂醇二葡萄糖苷对照品(B)30.60 mg,分别置于100 mL量瓶中,加新鲜纯化水溶解并稀释至刻度,作为A1号和B1号对照品溶液,分别精密吸取A1号和B1号对照品溶液各1,2,4,6,8 mL,分别置于10 mL量瓶中,加新鲜纯化水稀释至刻度,作为A2,A3,A4,A5,A6和B2,B3,B4,B5,B6号对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取天麻钩藤饮口服缓

释片置乳钵中研细,精密称定0.3 g,置于25 mL量瓶中,加新鲜纯化水20 mL,超声处理20 min使溶解,加水定容至刻度,摇匀,即得。

2.1.4 标准曲线的制备 分别精密吸取A1~A6和B1~B6对照品溶液各10 μL,分别注入液相色谱仪,按2.1.1项下色谱条件测定峰面积值,以峰面积为纵坐标,对照品溶液质量浓度为横坐标,分别得到天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的回归方程分别为 $Y = 1.50 \times 10^7 X + 29\ 741$ ($r = 0.999\ 7$); $Y = 1.10 \times 10^7 X + 4\ 315$ ($r = 0.999\ 9$),表明天麻素在0.193 3~1.933 μg,松脂醇二葡萄糖苷在0.306~3.060 μg与峰面积呈良好线性关系。

2.1.5 精密度试验 分别精密称取天麻素和松脂醇二葡萄糖苷对照品液各10 μL,重复进样6次,测定天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的峰面积,计算RSD分别为0.95%,1.15%。

2.1.6 稳定性试验 取同一份供试品溶液,分别于0,2,4,6,8,12 h进样,分别测定天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的峰面积,结果RSD分别为0.79%,2.43%。表明供试品溶液在12 h内稳定。

2.1.7 重复性试验 取同一供试样品6份,分别按供试品溶液的制备方法制备6份供试品溶液,分别测定天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的峰面积并计算含量,结果天麻素平均质量分数9.762 mg·g⁻¹,RSD 0.78%;松脂醇二葡萄糖苷平均质量分数1.643 mg·g⁻¹,RSD 0.75%。

2.1.8 回收率试验 精密称取已知含量的同一批样品9份,每份0.3 g,分别精密加入高、中、低3种质量浓度的混合对照品,测定指标成分含量,结果天麻素和松脂醇二葡萄糖苷平均回收率分别为99.70%,98.30%,RSD分别为1.16%,1.62%。

2.2 天麻钩藤饮口服缓释片的制备 按处方比例称取天麻钩藤饮中各种药材,加10倍量水煎煮3次,每次30 min,滤过得水提液,浓缩,预处理后通过5 k滤膜,浓缩,真空干燥得干浸膏,粉碎,过100目筛,依次加入过100目筛的羟丙基甲基纤维素(HPMC)、微晶纤维素(MCC)、硬脂酸镁,混合均匀,粉末压片,平均片重0.3 g。

2.3 溶出度测定 按2010年版《中国药典》中转篮法测定,量取经脱气处理的新鲜纯化水900 mL,注入溶出杯内,加温使溶剂温度保持在(37±0.5)℃,调整转速使其稳定在100 r·min⁻¹,取天麻钩藤饮口服缓释片6片,分别投入6个溶出杯内,立即启动旋转并开始计时,分别于1,2,4,6,8,10,12 h定

时取样 2 mL,同时补加同温等质量同种介质,样品用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液,按 2.1 项下方法分别测定并计算 3 批天麻钩藤饮口服缓释片中天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的累积释放度,以充分溶出条件下的溶出度为 100%,溶出曲线见图 2,3。

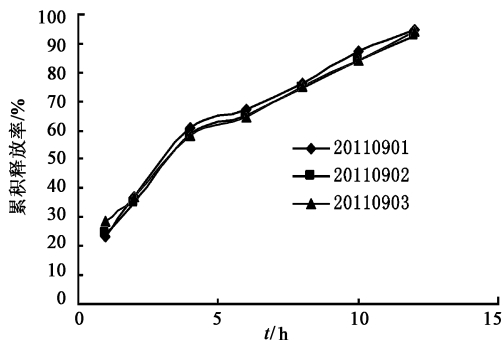


图 2 天麻素溶出释放曲线

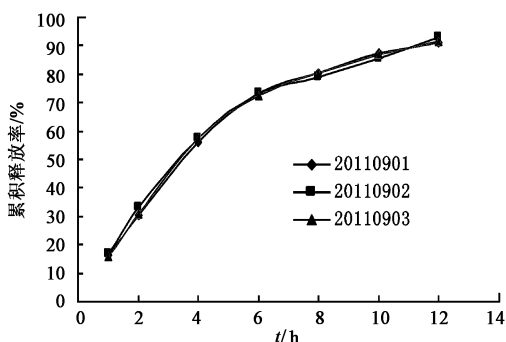


图 3 松脂醇二葡萄糖苷溶出释放曲线

2.4 同步释放性研究^[2-3] 美国 FDA 在 1999 年的口服固体药物生物利用度和生物等效性研究指南中首次推荐使用相似因子法来评价溶出度。相似因子 f_2 可作为评价工艺或处方中辅料改变时制剂溶出曲线间的差异性评价参数,以及参比制剂与受试制剂间溶出曲线的差异性评价参数,该法是比较 2 条溶出曲线相似性的首选方法。当 f_2 在 50 ~ 100 时,表明两制剂的溶出度相似或等同,其计算公式为:

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

式中 R_t 为对照制剂 t 时间的累积释药率; T_t 为实验制剂 t 时间的累积释药率; n 为释放度试验的取样次数。

以天麻素的累积释药率(R_t)为参比,松脂醇二葡萄糖苷的累积释药率为 T_t ,将 3 组天麻素及松脂醇二葡萄糖苷累积释放度数据代入相似因子公式进行计算 f_2 ,结果分别为 65,66,59。说明 3 批样品的 f_2 均 > 50,故可认为天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的

释放具有相似性。

3 讨论

天麻钩藤饮是临床上治疗高血压的经典方,方中天麻为君药,杜仲、钩藤等为臣药,天麻中有效的降压成分为天麻素,杜仲中有效的降压成分为松脂醇二葡萄糖苷^[4-6],钩藤的有效降压成分钩藤碱不稳定,故试验中将天麻素及松脂醇二葡萄糖苷作为释放同步性的考察指标。

目前,同步释放的评价方法主要有 f_2 相似因子法、指纹图谱与 f_2 值结合法、Kalman 滤波法, f_2 相似因子法是评价缓释制剂中多个组分的溶出曲线相似性的常用方法。本文采用相似因子法对天麻钩藤饮口服缓释片中两种药效成分天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的释放进行比较研究,结果表明天麻素和松脂醇二葡萄糖苷的释放行为具有同步缓释性。

中药复方成分的复杂性决定了中药的缓释制剂的研究不能简单参照化学药物,而是应符合中医药用药特点的思路。本文对天麻钩藤饮口服缓释片的体外释放进行初步研究,结果表明该制剂有效成分的体外释放具有较好的缓释效果,同时其有效成分的释放具有同步性,为天麻钩藤饮剂型改革的深入研究提供了实验依据。但该制剂在体内的释放、吸收过程是否具有同步性、同步与否对药效的影响还需进一步探索。

[参考文献]

- [1] 张清霄,陶鲜红. 天麻钩藤饮治疗高血压病 200 例临床疗效观察 [J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(5):207.
- [2] 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,2008,20(8):1141.
- [3] 王昕,唐素芳,高立勤. 溶出曲线相似性的两种评价方法 [J]. 天津药学,2010,23(1):53.
- [4] 邱泽安. 天麻钩藤饮治疗社区高血压病 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):252.
- [5] 徐瑞琪,徐冰. 中西药联合治疗肝阳上亢型高血压 43 例临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(5):90.
- [6] 江春艳,许激扬,卞筱泓,等. 杜仲降血压成分的组合及血管舒张作用 [J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):218.

[责任编辑 全燕]