

## 血塞通分散片溶出度的研究

黄媛平\*

(南昌市第三医院药剂科, 南昌 330009)

[摘要] 目的: 建立自制血塞通分散片溶出度测定方法。方法: 以蒸馏水为溶出介质, 采用小杯法,  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 取样时间 60 min, HPLC-ELSD 测定血塞通分散片中三七皂苷  $R_1$  和人参皂苷  $R_{g_1}$ ,  $R_{b_1}$  三者总和的溶出度, 并与市售胶囊剂与普通片剂比较。结果: 血塞通分散片批内批间的溶出度结果差异较小, 30 min 后样品的累积释放百分率趋于平稳, 血塞通分散片  $T_{50}$  和  $T_d$  分别为 3.58, 5.99 min, 胶囊剂与普通片的  $T_{50}$  和  $T_d$  分别为 13.39, 25.42, 26.53, 56.77 min。结论: 血塞通分散片溶出度测定方法简便、准确, 重复性好, 适用于血塞通分散片的质量控制,  $T_{50}$  和  $T_d$  结果表明: 在相同条件下血塞通分散片的溶出速率快于胶囊剂与普通片剂。

[关键词] 血塞通分散片; 溶出度; 三七总皂苷; 高效液相色谱蒸发光散射法

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0036-04

## Dissolution Test of Xuesaitong Dispersible Tablets

HUANG Yuan-ping\*

(Department of Pharmacy, The third Hospital of Nanchang, Nanchang 330009, China)

[Abstract] **Objective:** To establish the method of dissolution test for Xuesaitong Dispersible Tablets. **Method:** The small cup method was used with distilled water as dissolution medium at a rotate speed of  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , Paddle method was used and the dissolving time was 60 minutes. The dissolution rate was determined by HPLC-ELSD. **Result:** The cumulate dissolution rate of Xuesaitong Dispersible Tablets had little difference in and between batches. The cumulate dissolution percentage of Xuesaitong Dispersible Tablets tended to be stable after 30 minutes, and the dissolution parameters  $T_{50}$  and  $T_d$  of Xuesaitong Dispersible Tablets were 3.58min, 5.99min, Xuesaitong capsules and tablets dissolution parameters  $T_{50}$  and  $T_d$  were 13.39, 25.42, 26.53, 56.77 min respectively. **Conclusion:** The method established is simple, accurate and repeatable for the quality control of Xuesaitong Dispersible Tablets. The dissolution of Xuesaitong Dispersible Tablets was quicker than that of the marketed capsules and that of the common tablets.

[Key words] Xuesaitong Dispersible Tablets; dissolution rate; panax notoginside; HPLC-ELSD

血塞通分散片是根据血塞通片的剂型改革而成, 主要有效成分为三七总皂苷, 研究表明具有扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流量、改善心脑血管缺血、抗心律失常、抗血小板聚集和抗血栓形成等作用<sup>[1]</sup>, 作为临床治疗心脑血管疾病的常用药, 经过多年的应用, 确证其疗效确切。

目前, 市场上制剂有血塞通片剂, 血塞通胶囊, 血塞通注射液等。为提高血塞通口服制剂的生物利用度, 方便患者使用, 作者研制了血塞通分散片。“血塞通分散片”现行质量标准(国家药品监督管理局国家药品标准(试行) YBZ0270 2006)中, 含量测定项目为测定主要有效成分人参皂苷  $R_{g_1}$ 、人参皂苷  $R_{b_1}$  和特征成分三七皂苷  $R_1$  的含量, 没有溶出度测定项目, 固体口服制剂的溶出度是控制药品质量的重要指标之一, 因此, 作者以蒸馏水为溶出介质, 采用桨法测定血塞通分散片的溶出度, 并与市售胶囊剂与普通片剂进

[收稿日期] 20100922003

[通讯作者] \* 黄媛平, 主管药师, Tel: 13907081073, E-mail: zhoupump@sina.com

行对比研究, 为其质量标准的提高提供相关依据。

## 1 仪器与试剂

美国 Waters Alliance 2695 型高效液相色谱仪, Waters2420 蒸发光散射检测器, Empower 色谱工作站, ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司), 小杯; Sartorius BS124S 电子分析天平。

三七皂苷  $R_1$  (批号 110745-200617), 人参皂苷  $Rg_1$  (批号 110703-200726), 人参皂苷  $Rb_1$  (批号 110704-200921) 均购自中国药品生物制品检定所; 乙腈(德国 Merck, 色谱纯); 双蒸水(自制); 其它所用试剂均为分析纯。血塞通分散片自制(片重为 0.25 g, 其中含 50 mg 三七总皂苷, 批号 20100307), 血塞通片(市售, 片重为 0.25 g, 其中含 50 mg 三七总皂苷, 批号 20090618), 血塞通胶囊(市售, 每粒含 50 mg 三七总皂苷, 批号 20090425)

## 2 方法与结果

### 2.1 样品含量测定<sup>[2]</sup>

**2.1.1 色谱条件** Hypersil ODS  $C_{18}$  柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm); 流动相为乙腈(A) - 水(B), 梯度洗脱(表 1); 柱温 25 °C; 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, ELSD 检测器漂移管温度 103 °C, 载气流速 2.9 L·min<sup>-1</sup>, 进样品量均为 20 μL。

表 1 流动相梯度表

t/min	乙腈 / %	水 / %
0	20	80
4	20	80
13	35	65
23	50	50
30	62	34

**2.1.2 混合对照品溶液的配制** 分别精密称取三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $Rb_1$ 、人参皂苷  $Rg_1$  对照品适

量, 加甲醇溶液制成每 1ml 含三七皂苷  $R_1$  0.12 mg、人参皂苷  $Rg_1$  0.41 mg、人参皂苷  $Rb_1$  0.46 mg 的混合溶液, 即得。

**2.1.3 供试品溶液的制备** 照溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 X C 第三法), 以脱气处理的水 250 mL 为溶出介质, 温度保持在(37 ± 0.5)

转速为 50 r·min<sup>-1</sup>, 取供试品 6 片, 分别投入 6 个容器内, 立即启动旋转并开始计时, 至 60 min 时, 在规定取样点吸取溶液适量, 立即经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 自取样至滤过应在 30 s 内完成。取滤液, 即得供试品溶液。

**2.1.4 专属性考察** 取血塞通分散片的空白辅料适量(约 1 片量), 按照供试品溶液的制备方法制备阴性样品, 取阴性样品照含量测定项下的方法, 在与对照品溶液色谱图中相同的保留时间处无色谱峰出现, 证明空白辅料对测定无干扰。

**2.1.5 线性关系考察** 精密吸取三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $Rg_1$ 、人参皂苷  $Rb_1$  混合对照品溶液 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mL 置 1 mL 棕色量瓶中, 用双蒸水定容至刻度, 摇匀, 制得 6 个不同质量浓度的标准品溶液。取上述标准品溶液, 按 2.1 项下色谱条件分别进样 20 μL 分析。以平均峰面积(A)为纵坐标 Y, 进样的质量浓度(mg·L<sup>-1</sup>)为横坐标 X, 进行线性回归, 得各组分的回归方程。结果见表 2。

**2.1.6 精密度试验** 精密吸取 2.1.6 项中间浓度梯度点的混合对照品溶液 20 μL, 重复进样 6 次, 按色谱条件测定峰面积值。求得三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $Rg_1$  和人参皂苷  $Rb_1$  RSD 分别为 0.35%, 0.62%, 0.85%, 表明仪器精密度良好。

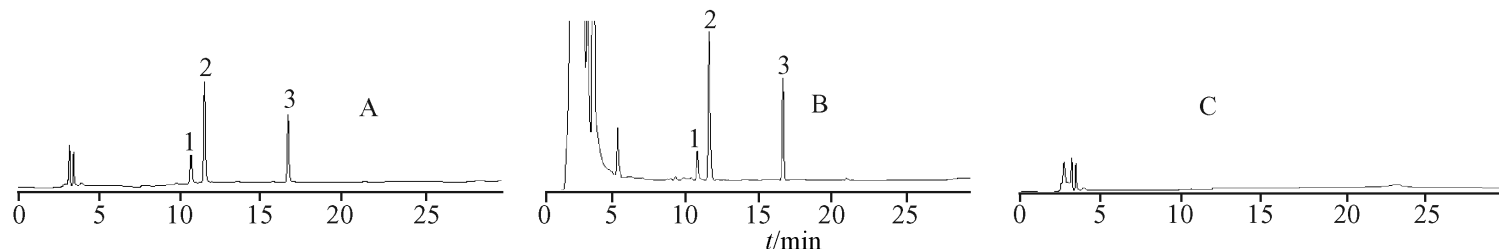


图 1 血塞通分散片含量测定 HPLC - ELSD

A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性对照

1. 三七皂苷  $R_1$ ; 2. 人参皂苷  $Rg_1$ ; 3. 人参皂苷  $Rb_1$

表 2 线性关系试验结果(n=7)

成分	回归方程	r	线性范围 / mg·L <sup>-1</sup>
三七皂苷 $R_1$	$Y=357.93X+740.42$	0.999 8	6 ~120
人参皂苷 $Rg_1$	$Y=285.63X-0.58$	0.999 5	20.5 ~410
人参皂苷 $Rb_1$	$Y=160.69X+14.61$	0.999 6	23 ~460

**2.1.7 稳定性试验** 精密吸取同一供试品溶液 20 μL, 分别于 0, 2, 4, 8, 10, 12 h 进样, 记录峰面积, 考察其溶液稳定性, 结果三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $Rg_1$  和人参皂苷  $Rb_1$  的峰面积 RSD 分别为 1.82%, 1.21%, 1.44%, 表明供试品溶液 12 h 内稳定性良好。

**2.1.8 重复性试验** 取同一批号血塞通分散片(20100307) 5 片,按 2.1.3 项下方法制备并按 2.1.1 项下条件,进样 20  $\mu\text{L}$ ,记录峰面积,结果三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $R_{g_1}$  和人参皂苷  $R_{b_1}$  的平均质量分数分别为 1.72%, 6.98%, 6.68%, 峰面积 RSD 分别为 1.76%, 1.24%, 1.49% ( $n = 5$ ),表明本方法重复性良好。

**2.1.9 加样回收率试验** 分别精密称取已知含量的血塞通分散片(批号 20100703,含三七皂苷  $R_1$  1.71%, 人参皂苷  $R_{g_1}$  7.03%, 人参皂苷  $R_{b_1}$  6.61%) 粉末约 0.025 g,置于 9 支 100 mL 量瓶中,分别精密量取含三七皂苷  $R_1$  42.56  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 人参皂苷  $R_{g_1}$  175.82  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 人参皂苷  $R_{b_1}$  165.14  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  对照品溶液 5, 10, 15 mL,置于 9 支量瓶中(低、中、高质量浓度组各平行 3 份),加水 100 mL,置 37 水浴中放置,不时振摇 30 min,振摇溶解并定容。分别用 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤后进样检测,计算加样回收率,测定结果三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $R_{g_1}$  和人参皂苷  $R_{b_1}$  的平均回收率分别为 97.48%, 96.79%, 98.62%; RSD 分别为 1.53%, 1.29%, 0.45%,表明该方法具有较好的回收率,测定方法可靠。

## 2.2 溶出度实验

**2.2.1 溶出介质的选择** 常用的溶出介质有蒸馏水、0.1  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的盐酸溶液及不同 pH 的缓冲液等。0.1  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的盐酸溶液较接近于人体胃部环境,且分散片应在胃中能快速崩解,但三七总皂苷在酸性条件下较不稳定<sup>[3]</sup>,因此采用蒸馏水作为溶出介质。

**2.2.2 溶出介质体积的选择** 由于本品为含三七总皂苷(50 mg/片)的单味制剂,三七总皂苷易溶于水,且分散片应在少量水中或是胃酸中迅速崩解释放,所以确定溶出介质的体积为 250 mL,故选用小杯法。

**2.2.3 转速的选择** 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<sup>[4]</sup> 桨法以 50  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  为主,其最能体现人体正常肠胃蠕动状态,故选用 50  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  作为测定转速。

**2.2.4 溶出条件** 以 250 mL 经脱气处理的蒸馏水为溶出介质,温度保持在  $(37 \pm 0.5)$ , 转速 50  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

**2.2.5 溶出度测定方法及均一性试验** 照溶出度测定方法<sup>[5]</sup> (《中国药典》2010 版二部附录 XC 第三

法),按上述测定条件,取血塞通分散片 6 片,分别投入 6 个容器内,立即启动旋转并开始计时,于 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60 min 各取样 2 mL(同时补充等温的同量的新鲜溶出介质),立即用 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液。照 2.1.1 色谱条件测定,采用外标一点法计算浓度和各取样时间三七皂苷  $R_1$ 、人参皂苷  $R_{g_1}$ 、人参皂苷  $R_{b_1}$  三者总和的累积溶出度,并以时间为横坐标,累积溶出度为纵坐标,绘制溶出曲线,结果见图 2,结果表明同一批次的血塞通分散片的溶出度结果差异较小。

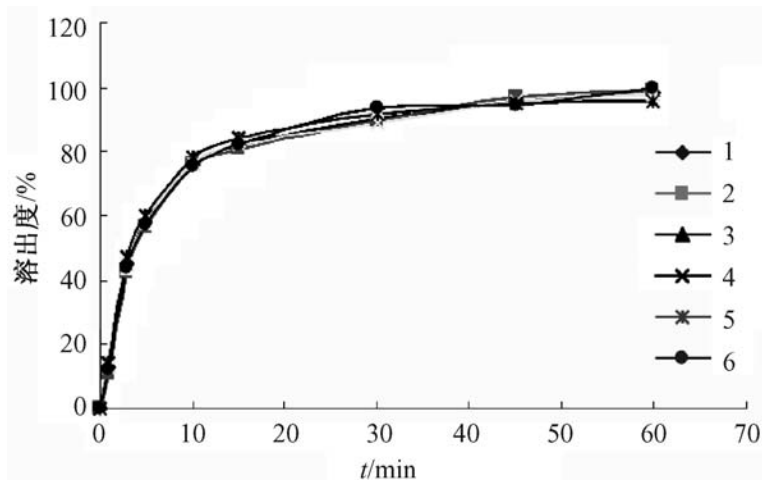


图 2 血塞通分散片溶出曲线

**2.2.6 与普通血塞通片剂与胶囊剂的比较** 取血塞通片 6 片,血塞通胶囊 6 粒,分别投入 6 个容器内,按 2.2.5 项下方法,分别测定和计算血塞通片与血塞通胶囊的溶出度,绘制溶出度曲线,结果见图 3,试验结果表明在 60 min 内,三七总皂苷的累积释放率:血塞通分散片 > 血塞通胶囊 > 血塞通普通片。

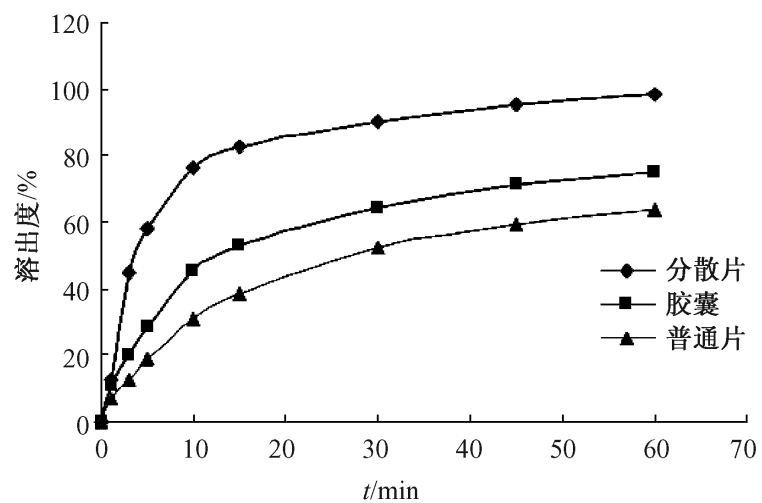


图 3 三种血塞通制剂的溶出曲线

**2.2.7 体外释药行为分析** 将血塞通分散片、血塞通普通片和胶囊的三七总皂苷的累积释放度( $Q$ ) - 时间( $t$ )数据分别采用 Weibull 模型进行拟合,计算溶出参数  $T_d$  和  $T_{50}$ ,结果见表 3。由结果可知,分散片的体外释药速度明显快于普通片剂合胶囊剂,可获得很好的速释效果。

表 3 3 种制剂三七总皂苷体外释放 Weibull 函数拟合参数

制剂	函数式	$T_d/\text{min}$	$T_{50}/\text{min}$	$r$
分散片	$\ln[0.8741 - \ln(1.0209 - Q)] = 0.3420 \ln t - 0.0142$	5.99	3.58	0.9993
普通片	$\ln[-0.4209 - \ln(0.6881 - Q)] = 0.8898 \ln t - 2.6940$	56.77	26.53	0.9990
胶囊	$\ln[-0.2485 - \ln(0.7724 - Q)] = 0.7623 \ln t - 1.9272$	25.42	13.39	0.9991

### 3 小结与讨论

三七中所含的人参皂苷类成分的紫外吸收均为末端吸收, 使用紫外低波长检测时, 受噪音和梯度洗脱的影响, 往往灵敏度低, 造成基线易漂移及杂质严重干扰, 定量不准确, 而 HPLC - ELSD 由于流动相在检测前即已蒸发, 因此提高了其基线的稳定性, 并不受梯度洗脱的影响, HPLC - ELSD 测定血塞通分散片溶出度的方法学研究结果表明, 采用 HPLC - ELSD 法测定血塞通分散片的溶出度, 回收率高, 准确度好, 精密度好, 在测定浓度范围内浓度与峰面积线性关系良好, 12h 溶出液稳定, 较 HPLC - UV 优越。

中药分散片的溶出度测定方法大多选用浆法<sup>[6-7]</sup>, 在预试验中发现, 本品接触溶出溶剂后迅速崩解分散而沉积于溶出杯底部, 采用转篮法试验时, 大量药粉沉积于杯底, 对药物溶出液的测定造成了影响, 故本品的溶出度测定亦采用浆法。

研究结果表明, 血塞通分散片在 60 min 内的累积溶出率为 93.45%, 而胶囊剂为 75.26%, 普通片为 63.89%, 采用 Weibull 模型进行拟合, 计算溶出

参数  $T_d$  和  $T_{50}$ , 分散片的溶出速度和溶出率均明显优于市售片剂与胶囊剂, 但本实验对血塞通分散片只作了体外溶出的研究, 其体内—体外相关性还有待进一步考察。

分散片系指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂, 综合了片剂和液体制剂的优点, 大剂量服用方便、吸收快、生物利用度高。但崩解并不等于溶出, 影响分散片溶出度的因素除了原料质量外更重要的是辅料与生产工艺, 因此要使分散片名符其实, 溶出度的控制是必须的, 也是科学的。所以应进行溶出度检查<sup>[5]</sup>。作者对血塞通分散片的溶出度进行了研究, 从而为血塞通分散片的质量控制提供依据。

### [参考文献]

- [1] 张剑峰, 张丹参. 三七总皂苷药理作用研究进展[J]. 医学综述, 2007, 13(6): 472.
- [2] 樊文娟, 王光忠, 李宁, 等. HPLC - ELSD 测定脑得生片中三七皂苷  $R_1$  和人参皂苷  $R_{g_1}$ 、 $R_{b_1}$  的含量[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(5): 830.
- [3] 钟玲, 臧志和. 三七总皂苷微孔渗透泵控释片体外释放度研究[J]. 中成药, 2007, 29(6): 821.
- [4] 国家药典委员会. 国家药品标准工作手册[M]. 3 版. 1998: 68.
- [5] 中国药典. 二部[S]. 2010: 附录 5, 附录 87.
- [6] 曾彬, 易进海. 左金分散片的溶出度测定[J]. 华西药学杂志, 2006, 21(2): 190.
- [7] 王晓辉. 药物溶出度的测定方法及其研究进展[J]. 天津药学, 2006, 18(2): 68.

[责任编辑 仝燕]