

# 胆宁分散片溶出度研究

赵晓霞, 张瑞峰, 吴涛\*

(北京因科瑞斯生物制品研究所, 北京 102206)

[摘要] 目的: 建立胆宁分散片溶出度测定方法。方法: 桨法, 0.5% 十二烷基硫酸钠水溶液为溶出介质, 转速为  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 取样时间为 30 min, HPLC 测定盐酸小檗碱的溶出度; ZORBAX RX-C<sub>18</sub> (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) 色谱柱, 乙腈-0.1 mol · L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾-0.025 mol · L<sup>-1</sup> 十二烷基硫酸钠 (50 25 25) 为流动相, 检测波长 265 nm。结果: 胆宁分散片批内和批间样品的溶出累积释放率差异较小, 30 min 后样品的累积释放百分率趋于平稳, 溶出累积释放率平均值为 89.39%。结论: 胆宁分散片溶出度测定方法简便、准确, 重复性好, 可用于胆宁分散片的质量控制。

[关键词] 胆宁分散片; 溶出度; 盐酸小檗碱; 高效液相

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0022-03

## Dissolution Test of Danning Dispersible Tablets

ZHAO Xiao-xia, ZHANG Rui-feng, WU Tao\*

(Beijing Increase Institute of Healthy Product, Beijing 102206, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish the method of dissolution test for Danning Dispersible Tablets. **Method:** Paddle method was used at the rotary speed of  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , the dissolving time was 30 minutes and the dissolving medium was 0.5% sodium laurylsulfate. The dissolution rate of berberine hydrochloride was determined by HPLC with a ZORBAX RX-C<sub>18</sub> (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) column. The mobile phase was consisted with acetonitrile-0.1 mol · L<sup>-1</sup> monopotassium phosphate-0.025 mol · L<sup>-1</sup> sodium laurylsulfate (50 25 25) and the flow rate was  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ . The detection wavelength was at 288 nm. **Result:** The cumulate dissolution rate of Danning Dispersible Tablets had little difference in and between batches. The cumulate dissolution percentage tended to be stable after 30 minutes, and the average cumulate dissolution rate was 89.39%. **Conclusion:** The method established is simple, accurate and repeatable for the quality control of Danning Dispersible Tablets.

**[Key words]** Danning Dispersible Tablets; dissolution rate; berberine hydrochloride; HPLC

胆宁分散片主要由人工牛黄、水飞蓟素、盐酸小檗碱、延胡索等 8 味组成, 具有清热化湿, 疏肝利胆的功效, 主要用于急慢性胆囊炎, 胆道感染, 胆结石等症的治疗, 处方来源于《中药成方制剂》<sup>[1]</sup>。原制剂为糖衣片, 改剂型为分散片后, 避免了包衣工艺繁琐, 崩解时间较长的不足, 具有服用方便、崩解迅速、吸收快和生物利用度高等特点, 同时工艺简单。为了更加有效的控制产品质量, 保证其疗效, 特对本品的溶出度进行了研究。

### 1 仪器与试药

BP211D 型 1/10 万分析天平 (德国 Sartorius); BS110S 电子天平 (德国 Sartorius); 岛津 LC-2010 高效液相色谱仪; KQ250DB 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); RC-6 药物溶出仪 (天津国铭医药设备用有限公司)。

盐酸小檗碱 (批号 110713-200208, 中国药品生物制品检定所, 供含量测定用)。乙腈为色谱纯 (迪马公司, 批号 20040612); 其他试剂均为分析纯, 水为娃哈哈纯净水; 胆宁分散片 (批号 20051207, 20051211, 20051215) 由北京因科瑞斯生物制品研究所提供。

### 2 方法与结果

**2.1 色谱条件** 色谱柱 ZORBAX RX-C<sub>18</sub> (4.6 mm ×

[收稿日期] 20100121(003)

[第一作者] 赵晓霞, 副研究员, 中药新药研究开发。

[通讯作者] \* 吴涛, 助理工程师, 中药制剂, Tel: (010) 81766827, E-mail: wt126@hotmail.com

150 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.1 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钾-0.025 mol·L<sup>-1</sup>十二烷基硫酸钠(50:25:25)。流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长 265 nm; 进样量 10 μL; 理论板数按盐酸小檗碱峰计算应不低于 4 000。

## 2.2 溶出度测定

**2.2.1 溶出介质的选择** 常用的溶出介质为蒸馏水, 其次为盐酸(9:1 000)溶液, 也有文献<sup>[2]</sup>报道, 以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质, 故对上述 3 种溶出介质的溶出效果进行考察。

取胆宁分散片照《中国药典》2005 年版二部附录 XC 第二法, 分别取上述溶液 500 mL 作为溶出介质, 每杯内投入 1 片, 转速 100 r·min<sup>-1</sup>, 分别在 5, 10, 20, 30, 45, 60 min 时取样 5 mL(同时补充等温同量溶出介质), 以 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液, 分别吸取 10 μL, 注入液相色谱仪, 得峰面积, 计算药物浓度, 并求出药物累积释放度, 结果见表 1。

表 1 胆宁分散片溶出介质的考察结果

| 溶出介质           | 累积溶出率/% |        |        |        |        |        |
|----------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                | 5 min   | 10 min | 20 min | 30 min | 45 min | 60 min |
| 蒸馏水            | 61.22   | 69.60  | 72.34  | 74.45  | 76.58  | 80.68  |
| 盐酸(9:1 000)溶液  | 58.93   | 67.65  | 78.00  | 86.94  | 87.57  | 86.54  |
| 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 | 57.28   | 74.25  | 79.76  | 91.54  | 93.98  | 93.99  |

结果表明, 胆宁分散片在 0.5% 的十二烷基硫酸钠溶液中溶出比较完全, 故确定溶出介质为 0.5% 的十二烷基硫酸钠溶液。

**2.2.2 溶出介质体积的选择** 由于相当于本品标示量的盐酸小檗碱在 500 mL, 37℃ 的 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液中, 完全可以满足每片标示量主药的漏槽状态, 故确定溶出介质的体积为 500 mL。

**2.2.3 转速的选择** 取胆宁分散片适量, 采用桨法, 以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 500 mL 作为溶出介质, 分别考察转速为 50, 75, 100 r·min<sup>-1</sup> 的条件对溶出的影响, 按上述方法测定样品液中盐酸小檗碱的含量, 计算药物浓度, 求出药物累积释放度, 结果如下:

表 2 胆宁分散片溶出转速的选择结果

| 转速<br>/r·min <sup>-1</sup> | 累积溶出率/% |        |        |        |        |        |
|----------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                            | 5 min   | 10 min | 20 min | 30 min | 45 min | 60 min |
| 50                         | 22.62   | 37.65  | 48.17  | 60.17  | 65.63  | 66.75  |
| 75                         | 31.25   | 43.77  | 51.63  | 62.74  | 70.35  | 75.29  |
| 100                        | 58.13   | 73.80  | 85.16  | 99.54  | 100.03 | 100.56 |

结果表明, 在相同时间点, 桨法 100 r·min<sup>-1</sup> 时药物累积溶出百分率均明显高于 50 r·min<sup>-1</sup> 和 75 r·min<sup>-1</sup> 时药物累积溶出百分率, 因此确定转速为 100 r·min<sup>-1</sup>。

## 2.2.4 溶出度测定方法的验证

**2.2.4.1 专属性** 按处方比例制备不含盐酸小檗碱的空白片, 照溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 XC 第二法), 以 0.5% 十二烷基硫酸钠作为溶剂, 转速 100 r·min<sup>-1</sup>, 45 min 各取样 2 mL(同时补充等温同量溶出介质), 以 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液。按照以上确定的方法测定, 结果供试品色谱中在对照品色谱峰位置未见色谱峰出现, 说明阴性无干扰。

**2.2.4.2 标准曲线的制备** 精密称取盐酸小檗碱对照品适量, 加 0.5% 的十二烷基硫酸钠溶液制成浓度为 50.4 μg·mL<sup>-1</sup> 的对照品储备液。分别精密吸取储备液 1, 3, 5, 7, 10 mL, 分置 5 个 10 mL 量瓶中, 用 0.5% 的十二烷基硫酸钠溶液稀释至刻度, 摇匀, 分别吸取 10 μL, 注入液相色谱仪, 连续测定 2 次, 以进样量为横坐标, 色谱峰峰面积平均值为纵坐标, 绘制标准曲线, 得回归方程  $Y=3\,346\,125.03X-7\,891.76$ ,  $r=0.999\,7$ , 说明盐酸小檗碱进样量在 0.050 4~0.504 μg 与色谱峰面积线性关系良好。

**2.2.4.3 滤膜对测定的影响** 取 2.2.4.2 中第 3 份供试液以 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液, 吸取 10 μL, 注入液相色谱仪, 连续测定 2 次, 其盐酸小檗碱平均峰面积值与直接进样测定结果差别很小, 为 0.27%, 表明在本试验条件下, 滤膜对盐酸小檗碱的测定没有影响。

**2.2.4.4 精密度试验** 取样品 1 片, 按照上述方法进行溶出度试验, 精密吸取溶出时间为 30 min 的样品溶液, 连续进样测定 6 次, 每次进样 10 μL, 结果峰面积的 RSD 为 0.81%, 精密度良好。

**2.2.4.5 稳定性试验** 取样品 1 片, 按照上述方法进行溶出度试验, 精密吸取溶出时间为 30 min 的样品溶液, 分别于 0, 1, 2, 4, 6, 8 h 进样 10 μL 测定, 结果峰面积的 RSD 为 1.06%, 表明在 8 h 内测定溶液稳定。

**2.2.4.6 回收率试验** 按处方量称取除盐酸小檗碱以外其他的药品和辅料, 混匀后分别精密称取 9 份, 每份 0.1 g, 置 9 个 100 mL 的量瓶中, 分别精密加入浓度为 1.46 mg·mL<sup>-1</sup> 的盐酸小檗碱甲醇溶液

1, 2, 4 mL, 每个体积平行 3 份, 每个量瓶加入约 80 mL 的 0.5% 的十二烷基硫酸钠溶液, 充分振摇, 再以 0.5% 的十二烷基硫酸钠溶液分别稀释至刻度, 摇匀, 分别取样, 测定盐酸小檗碱的回收率, 结果见表 3。

表 3 胆宁分散片溶出度加样回收率结果

| No. | 加入量 /mg | 检出量 /mg | 回收率 /% | 平均回收率 /% | RSD /% |
|-----|---------|---------|--------|----------|--------|
| 1   | 1.46    | 1.380 0 | 94.52  |          |        |
| 2   | 1.46    | 1.394 6 | 95.52  |          |        |
| 3   | 1.46    | 1.380 7 | 94.57  |          |        |
| 4   | 2.92    | 2.882 7 | 98.72  |          |        |
| 5   | 2.92    | 2.879 8 | 98.62  | 97.12    | 1.78   |
| 6   | 2.92    | 2.869 9 | 98.28  |          |        |
| 7   | 5.84    | 5.727 3 | 98.07  |          |        |
| 8   | 5.84    | 5.715 9 | 97.88  |          |        |
| 9   | 5.84    | 5.715 5 | 97.87  |          |        |

**2.2.5 溶出度均一性试验** 取胆宁分散片(批号 20051207), 照溶出度测定法(《中国药典》2005 年版二部附录 XC 第二法), 以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 500 mL 作为溶剂, 每一溶出杯内投入一片, 转速 100 r·min<sup>-1</sup>, 分别在 5, 10, 20, 30, 45, 60 min 时取样适量(同时补充等温同量溶出介质), 以 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 作为供试品溶液, 按上述检测方法测定供试品溶液盐酸小檗碱的峰面积, 并求出药物累积溶出百分率, 根据试验结果, 绘制同一批次的胆宁分散片溶出曲线, 见图 1。

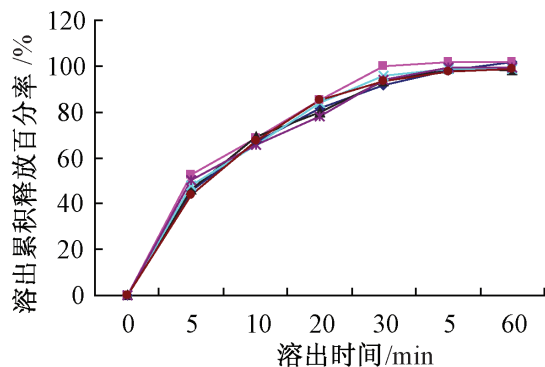


图 1 同一批次胆宁分散片溶出曲线图

**2.2.6 重复性试验** 取胆宁分散片(批号为 20051207, 20051211, 20051215), 按上述检测方法测

定供试品溶液中盐酸小檗碱的峰面积, 求出药物累积溶出百分率, 并绘制不同批次的胆宁分散片的溶出曲线, 见图 2。

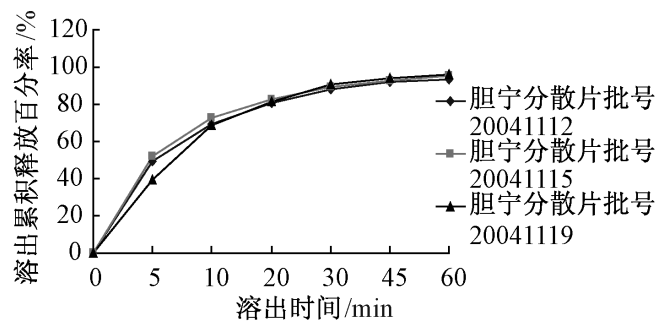


图 2 不同批次胆宁分散片溶出曲线图

胆宁分散片溶出度均一性试验和重现性试验结果, 表明胆宁分散片批内和批间样品的溶出累积释放率差异较小, 说明该方法的重现性较好。3 批样品的溶出度试验结果表明, 30 min 后样品的累积释放百分率趋于平稳, 该时间点的溶出累积释放百分率平均值为 89.39%。

**2.3 结论** 本法用于测定胆宁分散片溶出度简便、准确, 重复性好, 可用于胆宁分散片的质量控制。

### 3 讨论

中药分散片的溶出度测定方法大多选用浆法<sup>[3-4]</sup>, 在预实验中发现, 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。盐酸小檗碱为胆宁分散片中的难溶性有效成分之一, 也为胆宁分散片的含量测定指标之一, 因此选择其作为溶出度的测定指标。

### [参考文献]

- [ 1 ] 卫生部. 中药成方制剂. 12 册[ S ]. WS3-B-2388-97.
- [ 2 ] 田淑霞. 中成药多组分溶出度检查方法的研究与应用[ D ]. 河北医科大学学位论文, 2006.
- [ 3 ] 曾彬, 易进海. 左金分散片的溶出度测定[ J ]. 华西药理学杂志, 2006, 21(2): 190.
- [ 4 ] 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]