

# 参杞益脑胶囊中 $\beta$ -细辛醚的溶出度研究

严全鸿\*

(广东省药品检验所, 广州 510180)

[摘要] 目的:建立了高效液相色谱法测定参杞益脑胶囊中  $\beta$ -细辛醚溶出度的方法。方法:色谱柱为 Lichrospher(r) 100 RP-18e (4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu$ m), 流动相为甲醇-0.1% 冰醋酸溶液 (60:40), 柱温 35  $^{\circ}$ C, 流速 1.0 mL  $\cdot$  min $^{-1}$ , 检测波长 257 nm, 采用转篮法, 以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 500 mL 为溶出介质, 转速 100 r  $\cdot$  min $^{-1}$ 。结果: $\beta$ -细辛醚线性范围 0.007 ~ 0.352  $\mu$ g, 胶囊在 30 min 的溶出度均大于 70%。结论:结果准确可靠, 可用于参杞益脑胶囊的质量控制。

[关键词] 参杞益脑胶囊;  $\beta$ -细辛醚; 溶出度; 高效液相色谱法

[中图分类号] R 284.1 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)06-0065-03

## Study on Dissolution of $\beta$ -asarone in Shenqiyiniao Capsules

YAN Quan-hong\*

(Guangdong Institute of Drug Control, Guangzhou 510180, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a high performance liquid chromatographic method to determine the dissolution of  $\beta$ -asarone in Shenqiyiniao Capsules. **Method:** The column was Lichrospher (r) 100 RP-18e (4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu$ m). The mobile phase composed of methanol-0.1% glacial acetic acid solution (60:40) and the temperature of column was 35  $^{\circ}$ C. The flow rate was 1.0 mL  $\cdot$  min $^{-1}$  and the detective wavelength was at 257 nm, external method. The dissolution of the  $\beta$ -asarone was determined by basket stirring technique with 0.5% sodium dodecyl sulfate 500 mL at a speed of 100 r  $\cdot$  min $^{-1}$ . **Result:** The linear range of  $\beta$ -asarone was 0.007 ~ 0.352  $\mu$ g. The dissolution of  $\beta$ -asarone was above 70% at 30 minutes. **Conclusion:** The method is sensitive, accurate and suitable for the quality control of Shenqiyiniao Capsules.

[Key words] Shenqiyiniao capsules;  $\beta$ -asarone; dissolution; high performance liquid chromatography

参杞益脑胶囊具有补益肝肾, 益气养血, 健脑益智等功能, 由石菖蒲等 13 味中药组成,  $\beta$ -细辛醚 ( $\beta$ -asarone) 为石菖蒲的主要活性成分之一<sup>[1]</sup>。由于中药固体制剂体外溶出度与其内在质量及临床疗效直接相关, 为更好地控制药品质量, 本文参考《中国药典》2005 年版二部附录 X C 溶出度测定法第一法<sup>[2]</sup>, 以  $\beta$ -细辛醚含量为定量指标, 建立了参杞益脑胶囊中  $\beta$ -细辛醚的溶出度测定方法。

### 1 仪器与药品

Agilent 1100 高效液相色谱仪, 配置 G1311A 四

元泵; G1313A 自动进样器; G1316A 柱温箱; G1315B 二极管阵列 (DAD) 检测器; Agilent 化学工作站; 美国 VARIAN VK7025 自动溶出仪。

甲醇为色谱纯, 水为超纯水, 其他试剂均为分析纯。 $\beta$ -细辛醚对照品 (广州中医药大学第一附属医院实验中心, 按面积归一化法测定, 含量为 98.94%)。参杞益脑胶囊 (批号 20060701, 20060702, 20060802, 深圳万基药业有限公司生产并提供); 不含石菖蒲的阴性样品 (深圳万基药业有限公司生产并提供)。

### 2 方法与结果

**2.1 溶出条件的选择** 溶出方法采用第一法<sup>[2]</sup>, 取本品, 以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 500 mL 为溶出介质, 转速分别为 50, 75, 100 r  $\cdot$  min $^{-1}$ , 于 30 min 取溶液 10 mL 滤过测定其溶出量, 结果见表 1。

[收稿日期] 2009-12-25

[基金项目] 广东省药品检验所科技创新基金资助项目 (SN20071307)

[通讯作者] \* 严全鸿, Tel: (020)81853846; E-mail: zdyanqh@sohu.com

表 1 不同转速时  $\beta$ -细辛醚的溶出度 %

| 转速<br>$/r \cdot \min^{-1}$ | 溶出度   |      |       |      |      |      | 平均<br>溶出度 |
|----------------------------|-------|------|-------|------|------|------|-----------|
|                            | 1     | 2    | 3     | 4    | 5    | 6    |           |
| 50                         | 83.0  | 64.2 | 57.8  | 74.4 | 84.1 | 78.1 | 73.6      |
| 75                         | 79.7  | 86.1 | 98.9  | 96.7 | 81.9 | 84.3 | 87.9      |
| 100                        | 106.2 | 90.7 | 100.9 | 98.6 | 87.6 | 98.5 | 97.1      |

溶出曲线: 取本品 6 粒, 采用第一法<sup>[2]</sup>, 以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 500 mL 为溶出介质, 转速为  $100 r \cdot \min^{-1}$ , 分别于 5, 10, 20, 30, 45, 60 min 取溶液 5 mL, 并及时在操作容器中补充上述溶出介质 5 mL, 取续滤液作为供试品溶液, 依法测定, 其溶出曲线如图 1。

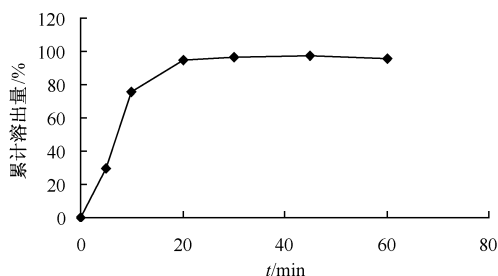


图 1  $\beta$ -细辛醚溶出曲线

综合上述结果, 最终选择的溶出条件为第一法, 以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 500 mL 为溶出介质, 转速为  $100 r \cdot \min^{-1}$ , 取样时间为 30 min。

**2.2 色谱条件<sup>[3]</sup>** 色谱柱: Lichrospher® 100 RP-18e (4.6 mm × 250 mm, 5  $\mu$ m); 流动相甲醇-0.1% 冰醋酸溶液 (60:40); 柱温 35  $^{\circ}$ C; 流速 1.0 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>; 检测波长 257 nm, 进样体积 50  $\mu$ L。在上述色谱条件下  $\beta$ -细辛醚与其他组分能达到基线分离, 石菖蒲阴性及胶囊壳无干扰, 参杞益脑胶囊供试品溶液图谱中  $\beta$ -细辛醚峰的理论板数为 7 068, 图谱见图 2~4。

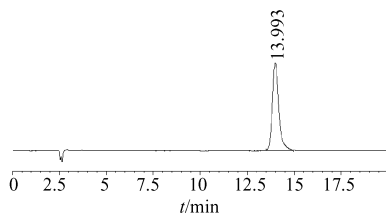


图 2  $\beta$ -细辛醚对照品的色谱图

**2.3 标准曲线及线性范围试验** 精密称取  $\beta$ -细辛醚对照品 22.24 mg 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度 (0.440 1 mg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>), 精密量取 2 mL 置

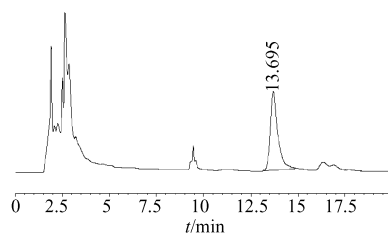


图 3 参杞益脑胶囊溶出液的色谱图

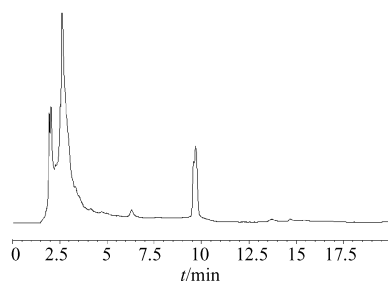


图 4 阴性对照色谱图

50 mL 量瓶中, 加 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品储备液。精密量取对照品储备液 2, 2, 2, 5, 5, 5, 10 mL 分别至 250, 100, 50, 50, 25, 20, 25 mL 量瓶中, 加 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液稀释至刻度, 摇匀, 分别取 50  $\mu$ L 按 2.2 项下色谱条件注入液相色谱仪, 以峰面积  $Y$  为纵坐标, 对照品浓度  $X$  ( $\mu$ g  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>) 为横坐标, 进行线性回归。回归方程为  $Y = 0.112 1X + 1.089 8$ ,  $r = 0.999 9$ ; 表明  $\beta$ -细辛醚在 0.007 ~ 0.352  $\mu$ g 具有良好的线性关系。

**2.4 精密度试验** 取同一供试品溶液, 连续进样 6 次, 按 2.2 项下色谱条件测定  $\beta$ -细辛醚峰面积, RSD 为 0.7%。

**2.5 稳定性试验** 取同一供试品溶液, 分别于 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 h 进样 50  $\mu$ L, 按上述色谱条件测定  $\beta$ -细辛醚的含量, RSD 1.9%, 结果表明供试品溶液在 6 h 内稳定。

**2.6 回收率试验** 精密称取本品内容物 (20060702, 每粒含  $\beta$ -细辛醚为 1.54 mg, 平均装量 0.461 9 g) 9 份, 每份约 0.23 g 置 500 mL 量瓶中, 分别精密加入  $\beta$ -细辛醚对照品溶液 (0.440 1 mg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>) 1, 2, 3 mL 各 3 份, 再加 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液约 300 mL 超声 30 min, 放冷, 加 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液稀释至刻度, 按 2.2 项下色谱条件, 各进样 50  $\mu$ L, 记录色谱图, 计算回收率见表 2。

表 2 加样回收试验

| No. | 样品含量<br>/mg | 加入量<br>/mg | 测得量<br>/mg | 回收率<br>/% | 平均<br>值/% | RSD<br>/% |
|-----|-------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 1   | 0.752 4     | 0.440 1    | 1.175 1    | 96.0      |           |           |
| 2   | 0.793 2     | 0.440 1    | 1.225 5    | 98.2      |           |           |
| 3   | 0.796 0     | 0.440 1    | 1.213 4    | 94.8      |           |           |
| 4   | 0.771 3     | 0.880 2    | 1.668 9    | 102.0     |           |           |
| 5   | 0.789 0     | 0.880 2    | 1.654 2    | 98.3      | 98.1      | 2.0       |
| 6   | 0.785 9     | 0.880 2    | 1.657 5    | 99.0      |           |           |
| 7   | 0.765 3     | 1.320 3    | 2.060 8    | 98.1      |           |           |
| 8   | 0.792 9     | 1.320 3    | 2.086 3    | 98.0      |           |           |
| 9   | 0.800 2     | 1.320 3    | 2.101 9    | 98.6      |           |           |

**2.7 样品溶出度测定** 取本品,照溶出度测定法(《中国药典》2005 年版二部附录 XC 第一法),以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 500 mL 为溶出介质,转速为 100 r·min<sup>-1</sup>,依法操作,经 30 min 时,取溶液适量,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另取 β-细辛醚对照品约 20 mg 置 50 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 2 mL 置 250 mL 量瓶中,加 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液各 50 μL,按 2.2 项下色谱条件注入液相色谱仪测定,计算每粒的溶出量(以含量作为 100% 溶出时的参考值,含量测定方法同文献<sup>[3]</sup>),限度为 70%。3 批样品的溶出度结果见表 3,均符合规定。

表 3 样品中 β-细辛醚的溶出度 %

| 批号       | 溶出度   |      |       |       |      |       | 平均溶<br>出度 |
|----------|-------|------|-------|-------|------|-------|-----------|
|          | 1     | 2    | 3     | 4     | 5    | 6     |           |
| 20060701 | 93.7  | 91.1 | 86.3  | 109.4 | 97.4 | 92.7  | 95.1      |
| 20060702 | 106.7 | 84.1 | 109.8 | 95.2  | 78.8 | 106.2 | 96.8      |
| 20060802 | 92.3  | 83.1 | 82.3  | 112.9 | 89.3 | 80.4  | 90.0      |

### 3 讨论

陈苏伟<sup>[4]</sup>等认为中药制剂溶出度试验不同于化学药品的溶出度试验,其差异的关键问题在于指标

成分的确定和选择适宜的分析方法。本文曾尝试采用紫外吸收自身对照法检测,由于中药成分复杂且紫外法干扰性强,自身对照溶液的吸收值随前处理时间不同而异,难以定出适宜的指标。故改为选择主要活性之一 β-细辛醚为指标成分,根据 β-细辛醚的特性选择高效液相色谱法,建立了参杞益脑胶囊中 β-细辛醚的溶出度测定方法。方法简便,准确,专属性强。

由表 2 的数据可知同批之间及不同批号间溶出度均有较大差异,其原因可能是胶囊中活性成分含量不均匀或溶出速率差异引起,考虑到用药的安全和疗效,增加溶出度检查方法是必要的,应将其作为该品种的质量控制标准之一。

考察了水、0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液及 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液等各 500 mL 作为溶出介质。0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液作为溶出介质时,β-细辛醚不稳定,有部分转化为 α-细辛醚,不宜采用。由于 β-细辛醚几乎不溶于水,在水中的溶出效果差,用 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液后 β-细辛醚在介质中的溶出效果好,故采用 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液作为溶出介质。

### [参考文献]

- [1] 胡锦涛,顾健,王志旺. 石菖蒲及其有效成分对学习记忆的实验研究[J]. 中药材, 1999, 22 (11): 584.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 73.
- [3] 严全鸿,饶春意. 高效液相色谱法测定参杞益脑胶囊中 β-细辛醚的含量[J]. 时珍国医国药, 2008, 19 (10): 77.
- [4] 陈苏伟,陈琴鸣,陈健苗. 中药制剂溶出度测定方法研究现状与探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14 (15): 2062.

[责任编辑 全燕]