

# 肿节风分散片体外溶出度试验研究

张卫华, 高 丽, 郑清婷, 张永丽\*

(北京因科瑞斯生物制品研究所, 北京 102209)

[摘要] 目的: 建立肿节风分散片的溶出度测定方法。方法: 采用浆法, 以高效液相进行肿节风分散片溶出度试验探索。结果: 采用该试验最终确定的方法, 5 min 测定肿节风分散片累积溶出百分率, 限度为标示量的 70%。结论: 肿节风分散片批内和批间样品的溶出累积释放百分率(%) 差异较小, 说明该方法的重现性较好。

[关键词] 肿节风分散片; 溶出度

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010) 03-0013-03

## Studies on the Dissolution of Herba Sarcandrae Extract Dispersible Tablets in Vitro

ZHANG Wei-hua, GAO-li, ZHENG Qing-ping, ZHANG Yong-li\*

(Beijing Increase Biological Research Institute, Beijing 102209, China)

**[ Abstract ] Objective:** To establish the dissolution determination method of Zhongjiefeng dispersible tablets. **Methods:** HPLC method was developed for the determination of isofroxitin the dissolution of Herba Sarcandrae extract dispersible tablets. **Results:** The accumulation release percentage in 5 minutes is not lower than 70% of the indication quantity. **Conclusion:** The the differences of the accumulation release percentage were shown in identical batch and the different batches samples. This method can be used for the quality control of Herba Sarcandrae extract dispersible tablets.

**[ Key words ]** Herba Sarcandrae extract dispersible tablets; dissolution

肿节风分散片是由肿节风片<sup>[1]</sup>经剂型改变而来的新药制剂, 具有清热解毒消肿散结的功效, 用于肺炎、阑尾炎、蜂窝组织炎属热毒壅盛证候者, 并可用于癌症辅助治疗。由于原制剂肿节风片为糖衣片, 包衣辅料较复杂、工艺较繁琐, 成品容易龟裂、出现色斑, 稳定性不好。为此, 将其制成分散片, 通过溶出度试验评价肿节风分散片中活性成分的溶出速度和程度。通过全面系统的溶出度试验研究, 制定了质量标准, 以更好控制产品质量。

### 1 实验材料与仪器

#### 1.1 实验仪器 岛津 LC-2010A 高效液相色谱

仪; BT25S 电子天平、BS110S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); RC-6 药物溶出仪(天津国铭医药设备有限公司)

**1.2 药品与试剂** 乙腈为色谱纯(迪马公司, 批号 20040517); 甲醇为色谱纯(迪马公司, 批号 20040623); 磷酸为分析纯(北京化学试剂公司; 批号 20040115); 高纯水; 肿节风分散片, 由北京因科瑞斯生物制品研究所试制; 异秦皮对照品(供含量测定用, 批号 110837-200304), 由中国药品生物制品检定所提供, 纯度在 98% 以上。

#### 2 方法与结果

**2.1 检测波长的确定** 取异秦皮对照品, 加甲醇制成  $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液, 用紫外可见分光光度仪在 200 ~400 nm 波长范围内进行扫描, 结果表明异秦皮在 344 nm 处有最大吸收, 故选择 344 nm 作

[收稿日期] 2009-06-05

[通讯作者] \* 张永丽, Tel: (010) 82271393; E-mail: strong\_zzz@ yahoo. com. cn

为检测波长。

**2.2 工作曲线测定** 因为在溶出度方法摸索中,不同的溶出样品浓度有差异,为便于进行样品测定,首先进行工作曲线的测定。

精密称取异秦皮对照品适量,加甲醇制成浓度为  $13 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的对照品溶液。分别精密吸取该溶液 1, 3, 5, 7, 10 mL, 分别置 10 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,分别精密吸取 20  $\mu\text{L}$ , 注入液相色谱仪,连续测定 2 次,求出平均峰面积,分别以进样量为横坐标,色谱峰面积为纵坐标,以进样量对峰面积进行线性回归,得到线性回归方程为:  $Y = 2\,716\,861.29X - 11\,424.25$ ,  $r = 0.999\,9$ , 说明异秦皮进样量在 0.026 ~ 0.26  $\mu\text{g}$  之间,线性关系良好。

**2.3 溶出介质的选择** 常用的溶出介质为蒸馏水,经试验,在该溶出介质中肿节风分散片溶出完全,故确定溶出介质为蒸馏水。

**2.4 溶出介质体积的选择** 由于本品每片含异秦皮的量较少,若溶出介质的体积为 900 mL,则由于供试品溶液的浓度太小,无法进行检测,故采用《中国药典》<sup>[1]</sup>。根据预试验结果,溶出介质的体积若为 150 mL,则制得的供试品溶液中异秦皮的浓度偏小,而在体积为 100 mL、37 的蒸馏水中,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 100 mL。

**2.5 转速的选择** 取肿节风分散片适量,以蒸馏水 100 mL 作为溶出介质,分别考察转速为 50, 75, 100  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  的条件对溶出的影响,按“2.2 工作曲线测定”方法测定样品液中异秦皮的含量,并计算药物浓度,求出药物累积释放度,结果见表 1。

表 1 溶出转速的选择结果

转速 ( $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ )	累积溶出百分率(%)				
	5	10	20	30	45
50	67.92	74.13	76.55	76.81	80.15
75	90.65	94.56	94.91	95.23	95.49
100	92.85	94.29	95.06	96.42	96.62

以上结果表明,在相同时间点,浆法 100  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  和 75  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  时药物累积溶出百分率相当,均高于 50  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  时药物累积溶出百分率,因此确定浆法的转速为 75  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

**2.6 滤膜对含量测定影响的考察** 取肿节风分散片照《中国药典》<sup>[1]</sup>,以蒸馏水 100 mL 作为溶剂,转速 75  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 30 min 各取样 2 mL(同时补充等温

同量溶出介质),分别以 0.45  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜和定量滤纸过滤,取续滤液作为供试品溶液。按照以上确定的方法测定两份样品液中异秦皮的含量,结果二者含量差异小于 1%,无明显差异,说明滤膜对含量测定结果无影响。

## 2.7 溶出度测定方法的验证

**2.7.1 专属性试验** 按处方比例,制备不含肿节风的空白片,照溶出度测定法<sup>[1]</sup>,以蒸馏水作为溶剂,转速 75  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 30 min 各取样 2 mL(同时补充等温同量溶出介质),以 0.45  $\mu\text{m}$  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,结果供试品色谱在对照品色谱峰位置未见色谱峰出现,说明辅料对其测定无干扰。

**2.7.2 线性关系考察** 为便于溶出度检查方法摸索中样品液的测定,在试验 2.2 中已经进行了工作曲线的测定。测得的试验结果以进样量为横坐标,以峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,并以进样量对峰面积进行线性回归,得回归方程为  $Y = 2\,716\,861.29X - 11\,424.25$   $r = 0.999\,9$ , 说明异秦皮进样量在 0.026 ~ 0.26  $\mu\text{g}$  之间,线性关系良好。

**2.7.3 精密度实验** 取异秦皮对照品适量,精密称定,加甲醇溶解,制成每 1 mL 含 6.5  $\mu\text{g}$  的对照品溶液,照高效液相色谱法<sup>[1]</sup>,重复测定 5 次,测得样品峰面积相对标准偏差为 0.20%。

**2.7.4 稳定性实验** 取已知浓度(6.5  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )的对照品溶液,照高效液相色谱法<sup>[1]</sup>,于 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 测定其峰面积,24 h 内测定结果基本稳定。

**2.7.5 回收率实验** 采用加样回收法测定。取适量异秦皮对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并稀释制成 360  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的对照品溶液,精密量取 1 mL, 2 mL, 4 mL 对照品溶液,分别加入 100 mL 量瓶中,分别加入一定处方比例的辅料,振摇,使辅料充分吸附药物,加入蒸馏水稀释至刻度,摇匀,每个平行做 3 份,按以上确定的条件进行测定,计算异秦皮的含量,计算回收率。

由表 2 可知,该方法平均加样回收率为 98.21%,  $\text{RSD} < 2\%$ , 说明该方法准确可信。

**2.8 溶出度均一性试验** 取肿节风分散片(批号为 20040917),照溶出度测定法<sup>[1]</sup>,以蒸馏水 100 mL 为溶剂,每一溶出杯内投入一片,转速 75  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 分别在 5, 10, 20, 30, 45 min 时取样适量(同时补充等温同量溶出介质),以 0.45  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过,作

为供试品溶液,按“2.2 工作曲线测定方法”测定样品液中异秦皮的峰面积,并求出药物累积溶出百分率,结果见表 3。

表 2 回收率测定结果数据表

试验次数	加入量 (mg)	检出量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	0.36	0.3443	95.64		
2	0.36	0.3463	96.18		
3	0.36	0.3517	97.70		
4	0.72	0.7130	99.03		
5	0.72	0.7127	98.99	98.21	1.67
6	0.72	0.7023	97.54		
7	1.44	1.4450	100.35		
8	1.44	1.4442	100.29		
9	1.44	1.4137	98.17		

表 3 样品溶出曲线数据表

溶出时间 (min)	累积溶出百分率 (%)						平均值	标准差
	1	2	3	4	5	6		
5	94.16	93.69	92.22	92.15	85.12	85.38	90.42	4.60
10	96.42	96.07	93.66	93.62	92.37	91.79	93.99	2.02
20	97.75	97.53	97.54	97.79	94.00	93.76	96.40	2.03
30	98.48	98.67	98.03	98.60	96.56	96.27	97.77	1.10
45	97.71	98.54	97.65	97.81	96.77	96.15	97.42	0.87

2.9 重复性试验 取肿节风分散片(批号为

20040917、20040921、20040925),按“2.2 工作曲线测定方法”测定样品液中异秦皮的峰面积,并求出药物累积溶出百分率,结果见图 1。

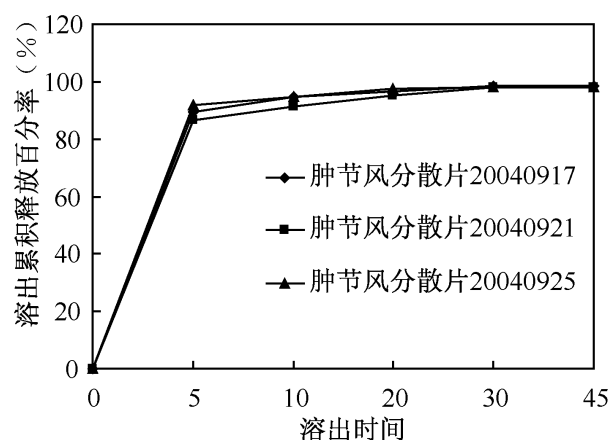


图 1 不同批次肿节风分散片溶出曲线图

### 3 讨论

由上述溶出度均一性试验和重复性试验结果可知:肿节风分散片批内和批间样品的溶出累积释放百分率差异较小,说明该方法的重复性较好。3批样品的溶出度试验结果表明,5 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 89.09%。

在肿节风分散片的溶出度试验中,5 min 时间点的溶出累积释放百分率即可达到 80% 以上,说明辅料对该药物的溶出影响不大。

### [参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2005. 附录 65.

## 本刊欢迎网上投稿

《中国实验方剂学杂志》2010 年正式施行网上投稿,请登录本刊网站 www.syfjxzz.com 注册会员,登陆采编系统之后按照提示在线投稿。本刊对网上来稿免收稿件处理费。编辑部对来稿有修改权。经审后,如录用,请按通知要求交纳论文发表费。(见本刊稿约 7 投稿及缴费)