

酒肝清胶囊中甘草酸的溶出度测定

李海燕¹, 金向群^{1*}, 随志刚¹, 孙明谦¹, 代春红¹, 肖 锋¹, 睢 诚²
(1. 吉林大学药学院, 吉林长春 130021; 2. 中国药科大学, 江苏南京 210009)

[摘要] 目的: 对酒肝清胶囊中甘草酸进行了溶出度测定, 以考察其内在质量。方法: 应用搅拌浆法, 以 HPLC 法测定酒肝清胶囊中甘草酸的含量为指标, 对酒肝清胶囊中甘草酸进行溶出度测定。结果: 以含 0.5% 十二烷基硫酸钠的蒸馏水溶液为溶剂, 转速 100 r·min, 经 45 min, 溶出度为标示量的 75% 以上。结论: 溶出度测定是控制中药复方制剂内在质量的一种可行的方法。

[关键词] 酒肝清; 甘草酸; 溶出度; 高效液相色谱法

[中图分类号] R284.1 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)04-0006-03

Study on Dissolution of Glycyrrhizic Acid in Jiuganqing Capsules

LI Hai-yan¹, JIN Xiang-qun^{1*}, SUI Zhi-gang¹, SUN Ming-qian¹, DAI Chun-hong¹, XIAO Feng¹, SUI Cheng²
(1. School of Pharmacy of Jilin University, Changchun 130021, China;
2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[收稿日期] 2007-08-09

[基金项目] 吉林省科委项目(20050910)

[通讯作者] * 金向群, Tel: (0431) 85619662; E-mail: jinxq@jlu.edu.cn

[**Abstract**] **Objective:** To determine the dissolutions of glycyrrhizic acid in Jiuganqing capsules in order to examine its inner quality. **Method:** The content of glycyrrhizic acid was determined by HPLC as index to determine the dissolution of glycyrrhizic acid in Jiuganqing capsules by paddle method. **Result:** 900 mL of 0.5% SDS solution was used as solvent. Paddle method was used with rotation rate at $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, after 45 min, dissolution is over 75% labelled amount. **Conclusion:** The determination of dissolution is a feasible method for controlling the inner quality of traditional Chinese medicinal preparations.

[**Key words**] Jiuganqing capsules; glycyrrhizic acid; dissolution; HPLC

酒肝清胶囊是吉林大学开发研制的原中药二类新药(临床批件号为: 2005L02218), 具有清热利湿, 解酒泻毒, 活血祛瘀之功效。用于酒精性脂肪肝(温热内蕴或肝胆湿热型脂肪肝); 症见: 口苦咽燥、胁痛低热、恶心腹胀、纳食欠馨、心烦口干、大便秘结或溏垢、小便短赤、舌苔黄腻, 舌质红, 脉弦数或滑。该药是由甘草、黄芩和赤芍 3 味中药中提取的有效部位: 甘草总苷、黄芩总苷和赤芍总苷组成的复方中药, 该药是通过多种成分的共同或协调作用起效的, 这些成分在体外的溶出情况必然会影响其体内吸收, 而体外溶出度是药品体内溶出的指标, 是表征药品质量的重要依据^[1-3], 因此, 我们采用 HPLC 法, 对该药中甘草酸的溶出度进行了含量测定, 为评价和控制该药的质量建立了方法。

1 仪器及药品

岛津 10A 高效液相色谱仪; KQ-250 型超声波处理器; RCZ-8A 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂)。

甘草酸对照品(批号: 110731-200205) 购于中国药品生物制品检定所, 其纯度在 98% 以上; 酒肝清胶囊由吉林大学药学院研制; 甲醇为色谱纯, 水为二蒸水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱为迪马 C_{18} 柱(5 μm , 4.6 mm \times 150 mm); 甲醇-0.2 mol. L^{-1} 醋酸溶液-冰醋酸(200: 405: 1) 为流动相; 检测波长为 250 nm, 理论板数按甘草酸峰计算不得低于 2 000。

2.2 对照品溶液及标准曲线的制备 精密称取甘草酸对照品适量, 加甲醇制成每 1 mL 含 0.03 mg 溶液, 分别精密吸取该对照品溶液 2、4、6、8、10 μL , 分别注入液相色谱仪, 测定。

以进样量为横坐标, 以峰面积值为纵坐标作图, 得近似一条通过原点的直线。回归方程为 $Y = 6.97 \times 10^5 X + 3.64 \times 10^3$, $r = 0.9996$, 结果表明, 甘草酸

进样量在(0.06~0.3) μg 范围内, 进样量与峰面积呈良好的线性关系。

2.3 供试品溶液的制备 取酒肝清胶囊 1 粒, 照溶出度测定法测定^[4], 以含 0.5% 十二烷基硫酸钠的蒸馏水溶液 900 mL 为溶剂, 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 依法操作, 经 45 min 时, 取溶液适量, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 弃去初滤液, 取续滤液。

2.4 溶出度样品测定 按供试品溶液的制备方法分别制得 6 批供试品溶液, 精密吸取对照品和供试品溶液各 10 μL , 分别注入色谱仪, 记录色谱图, 按峰面积计算每粒甘草酸的溶出量。

2.5 不同转速对释放度的影响 由于不同转速对释放度有一定的影响, 因此, 进行了如下试验, 结果见表 1。

表 1 甘草酸不同转速、不同时间条件下的释放度结果(%)

转速(转)	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	120 min
50	55.3	64.8	70.1	81.2	85.3	92.3	94.2
80	66.6	74.2	79.7	86.6	89.0	95.6	96.3
100	86.0	85.3	97.9	98.7	99.0	99.2	99.5
120	85.6	86.4	98.2	98.6	99.1	99.7	99.6

结果显示: 甘草酸释放度实验转速在 80、100 和 120 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的条件下, 在 45 min 时的释放度结果有明显差异, 但都符合释放度限量要求(45 min 释放 75% 以上); 而在 100 和 120 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的条件下, 在 45 分钟时的释放度结果没有显著差异。因此, 将其定为 100 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

2.6 精密度和重复性试验 取 6 h 酒肝清胶囊的溶出液, 重复进样 5 次, 记录甘草酸峰面积, 以考察其精密度; RSD 值为 0.9%, 表明其精密度较好。

并对 3 批样品的释放度和 1 批样品释放度均一性进行了测定, 结果见表 2、3。

表 2 3 批样品释放度实验结果(%)

批号	释放度(45 min/最小值)
1	97.34
2	98.12
3	97.69

表 3 一批样品释放度均一性实验结果

释放度(%)						RSD%
96.85	97.40	96.99	97.03	97.56	97.45	0.30

2.7 稳定性试验 取样品 45 min 溶出液于不同时间连续测定,观察峰面积稳定性。分别取放置 4, 8, 12, 16, 24 h 的供试品溶液,测定的含量,以考察其稳定性。RSD 值为 1.25%,表明供试品溶液至少在 24 h 内稳定。

2.8 加样回收率试验 精密称取甘草酸对照品适量,加入到已测知甘草酸含量的酒肝清胶囊内容物中,以含 0.5% 十二烷基硫酸钠的蒸馏水溶液为溶剂,转速 100 r·min⁻¹,依法操作,测定甘草酸的含量,计算回收率,测定结果见表 4。

表 4 甘草酸回收率实验结果

No	取样量(g)	样品中甘草酸含量(mg)	对照品加入量(mg)	实测值(mg)	回收率(%)
1	0.085 30	1.69	1.02	2.69	98.35
2	0.081 03	1.61	1.01	2.61	99.26
3	0.071 27	1.41	1.00	2.41	99.93
4	0.081 23	1.61	1.01	2.61	98.97
5	0.083 68	1.66	1.02	2.66	98.35
6	0.072 13	1.43	1.00	2.43	100.19
$\bar{x} = 99.17\%$				RSD= 0.79%	

3 结果与讨论

药物的溶出与否直接影响药物的疗效,酒肝清胶囊为原中药二类新药,为了考察该药在体外的溶出情况,我们曾建立了以黄芩苷和赤芍苷为溶出指标的溶出方法^[5],本文又建立了以甘草酸为指标的溶出方法,实验结果表明,在 45 min 时甘草酸的释放度为 97.9%,证明该药在体外的溶出度较好,符合药物的溶出度标准,该方法的建立将进一步保证了该制剂的临床疗效。

转篮法与搅拌浆法的选择 由于转篮法较为常用,因此进行了试验,结果发现:酒精肝胶囊中的内

容物极易容易粘在篮轴及篮体的网上,对测定结果有较大的影响;采用搅拌浆法,可使酒精肝胶囊中的内容物较好地分散在溶液中,故选择搅拌浆法。

溶剂的选择 取酒肝清胶囊 1 粒,照溶出度测定法测定,以蒸馏水溶液为溶剂,转速 100 r·min⁻¹,依法操作,结果发现有较多小的颗粒悬浮在溶液中,静止后,小颗粒迅速沉于底部,取溶液适量,过滤,弃去初滤液,取续滤液进行含量测定。从实验结果可知,不符合要求。对不溶物进行了含量测定,结果发现甘草酸含量较高,考虑加入助溶剂来解决该问题,因此采用含 0.5% 十二烷基硫酸钠的蒸馏水溶液为溶剂,转速 100 r·min⁻¹,依法操作,结果见表 5。

表 5 不同溶剂对样品释放度的影响(甘草酸,%)

溶剂	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	120 min
蒸馏水	35.9	36.8	39.6	40.8	43.6	45.9	46.8
0.5% 十二烷基硫酸钠	86.0	85.3	97.9	98.7	99.0	99.2	99.5

从实验结果可知,符合要求,因此采用含 0.5% 十二烷基硫酸钠的蒸馏水溶液为溶剂。

酒肝清溶出度试验质量标准 取酒肝清胶囊 1 粒,照溶出度测定法测定,以含 0.5% 十二烷基硫酸钠的蒸馏水溶液为溶剂,转速 100 r·min⁻¹,依法操作,经 45 min 时,取溶液适量,过滤,弃去初滤液,取续滤液,照含量测定项下的方法操作,另精密称取甘草酸对照品适量,加甲醇制成每 1 mL 含 0.03 mg 的溶液,同法测定,计算出每粒胶囊中甘草酸的溶出度为标示量的 75% 以上。

[参考文献]

- [1] 韩玲玲,胡容峰. 高效液相色谱法测定六味地黄丸的溶出度[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(4): 8.
- [2] 田书霞,蒋晔,李艳荣. HPLC 测定一清胶囊的溶出度[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(6): 544.
- [3] 阮健,尹爱群,刘群. 牛黄解毒片的溶出度考察[J]. 中国药师, 2005, 8(3): 256.
- [4] 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 73.
- [5] 金向群,随志刚,孙明谦,等. 酒肝清胶囊中黄芩苷及芍药苷的溶出度测定[J]. 时珍国医国药 2006, 17(7): 1165.