

• 质量标准 •

# 复方丹参缓释片多指标成分体外释放度研究

李苑新, 袁旭江, 朱盛山\*

(广东药学院中药开发研究所, 广东 广州 510240)

[摘要] 目的: 建立复方丹参缓释片多指标成分的体外释放度测定方法, 评价其体外释药行为。方法: 采用高效液相色谱法、气质联用法和释放度试验, 研究复方丹参缓释片中水溶性、脂溶性、挥发性成分在不同溶出时间的累积释放度。结果: 丹酚酸 B、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、丹参酮 IIA、冰片具有相似的释药行为, 符合一级 Higuchi 方程。结论: 本法简便、快速, 适用于复方丹参缓释片的体外释放度测定。

[关键词] 复方丹参缓释片; 多指标成分; 释放度

[中图分类号] R284.1 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)08-0007-03

## Study on the in Vitro Release of Multi-target Ingredients in Compound Danshen Sustained-release Tablets

LI Yuan-xin, YUAN Xu-jiang, ZHU Sheng-shan

(Research & Development Institute of Chinese Materia Medica of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510240, China)

[Abstract] **Objective:** To develop the methods to determine the in vitro release of multi-target ingredients in Compound Danshen Sustained-release Tablets and to evaluate its release behavior in vitro. **Methods:** HPLC, GC-MS and the release test were applied to determine the accumulated release rate of water-soluble, liposoluble and evaporable constituents in Compound Danshen Sustained-release Tablets in different time. **Results:** Salvianolic acid B, ginsenoside Rg<sub>1</sub>, tanshinone IIA and borneol had a similar release behavior and corresponded first-degree and Higuchi equations. **Conclusions:** The method is convenient and quick, and can be used for the determination of the in vitro release of multi-target ingredients in Compound Danshen Sustained-release Tablets.

[Key words] Compound Danshen Sustained-release Tablets; multi-target ingredients; release rate

复方丹参缓释片是在复方丹参片的基础上研究丹参、三七提取、分离工艺, 由丹参、三七提取物、冰片和相关缓释辅料制成, 具有活血化瘀, 理气止痛之功效, 常用于冠心病、心绞痛的治疗<sup>[1]</sup>。本文采用高效液相色谱法、气质联用法和体外释放度试验, 研究复方丹参缓释片中水溶性成分丹酚酸 B、人参皂苷

Rg<sub>1</sub>, 脂溶性成分丹参酮 IIA, 挥发性成分冰片在不同溶出时间的累积释放度, 评价其体外释药行为, 为复方丹参缓释片的质量控制和体外释放度测定方法的建立提供依据。

### 1 仪器与试药

**1.1 仪器** HP1100 高效液相色谱仪系列(G1311A 四元泵、G1313A 自动进样器、G1316A 柱温箱、G1314A 可变波长检测器); 气相(6890N)-质谱(5973N)联用仪(惠普); BP211D 电子天平(Sartorius); ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

**1.2 试药** 丹参酮 IIA、丹酚酸 B 对照品(广州美晨

[收稿日期] 2005-08-30

[基金项目] 国家自然科学基金课题(30472198); 国家中医药管理局课题(04-05ZP50) 广东省自然科学基金课题(04105450)

[通讯作者] 朱盛山, Tel: (020) 34074782; E-mail: gyzyz@gdpu.edu.cn.

药业有限公司提供); 人参皂苷  $Rg_1$  对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 0703-200221); 复方丹参缓释片(本所研制); 甲醇、乙腈为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为高纯水。

## 2 方法与结果

**2.1 供试品溶液的制备** 取复方丹参缓释片(约 0.45g/片), 精密称定。按照《中国药典》2005 年版二部, 附录 XD 释放度测定第一法<sup>[2]</sup>, 以 1000mL 水为溶出介质, 于 1, 2, 4, 6, 8, 10h 分别取样 2 次。第一次取 2mL 用 0.45 $\mu$ m 微孔滤膜过滤, 作供试液 I, 用于检测丹酚酸 B、人参皂苷  $Rg_1$  的含量。第二次取 10mL(取样时吹起杯底沉淀物, 同时补充相同温度体积的水), 置 60mL 锥形分液漏斗中, 每次加入氯仿 5mL 萃取 4 次, 合并萃取液, 用氯仿定容至 25mL, 作供试液 II, 用于检测冰片的含量。另取供试液 II 10mL, 水浴挥干, 加入甲醇溶解, 用甲醇定容至 5mL, 作供试液 III 用于检测丹参酮 IIA 的含量。

**2.2 高效液相色谱法测定供试液 I 中丹酚酸 B、人参皂苷  $Rg_1$  的含量**

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱 Eclipse XDB-C8 (4.6  $\times$  150mm, 5 $\mu$ m), 流动相: 乙腈-0.05% 磷酸溶液 (78:22), 流速: 1.0mL/min, 检测波长: 203nm, 柱温: 30 $^{\circ}$ C, 分析时间 15min。

**2.2.2 系统适用性试验** 精密称取经干燥(105 $^{\circ}$ C)至恒重的对照品丹酚酸 B 9.3mg、人参皂苷  $Rg_1$  2.0mg 置 100mL 容量瓶中, 加水适量使溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 用 0.45 $\mu$ m 微孔滤膜过滤, 得混合对照品溶液。按处方工艺和含量测定项下的方法分别自配制不含丹参、三七提取物的丹参阴性对照液和三七阴性对照液, 用 0.45 $\mu$ m 微孔滤膜过滤。在上述色谱条件下, 分别取丹参阴性、三七阴性、混合对照品溶液、复方丹参缓释片供试液 I 各 5 $\mu$ L 测定, 供试液 I 中丹酚酸 B、人参皂苷  $Rg_1$  与相邻其它峰可达到基线分离, 分离度大于 1.5, 阴性对照液在与丹酚酸 B、人参皂苷  $Rg_1$  对照品相同保留时间处未显示色谱峰, 认为不干扰测定, 见图 1。

**2.2.3 标准曲线的制备** 用微量自动进样器分别吸取混合对照品溶液 1, 3, 5, 8, 10 $\mu$ L 依次进样测定峰面积。以峰面积对进样量进行回归, 得线性方程, 丹酚酸 B:  $Y = 1.4135X + 7.9549, r = 0.9999$ , 人参皂苷  $Rg_1$ :  $Y = 1.8647X - 0.2238, r = 0.9999$ 。结果表明对照品丹酚酸 B 在 0.093 $\mu$ g~0.93 $\mu$ g, 人参皂苷  $Rg_1$

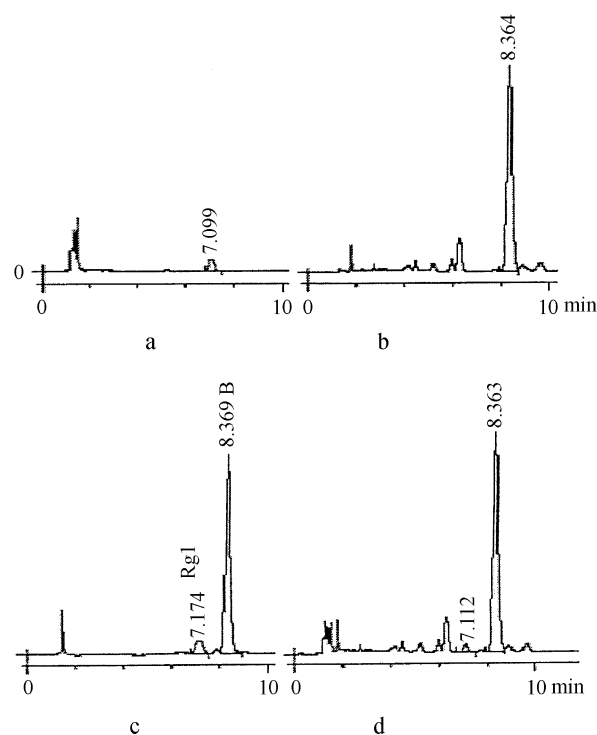


图 1 丹参、三七阴性液、混合对照品、供试液 I 的 HPLC 图  
a 丹参阴性; b 三七阴性; c 混合对照品; d 供试液 I

在 0.02 $\mu$ g~0.2 $\mu$ g 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

**2.2.4 高效液相色谱法测定供试液 I 中丹酚酸 B、人参皂苷  $Rg_1$  在 1, 2, 4, 6, 8, 10h 的体外累积释放结果见表 1。**

表 1 复方丹参缓释片多指标成分在水中的累积释放度 (n=6)

取样时间(h)	平均累积释放度(%)			
	丹酚酸 B	人参皂苷 $Rg_1$	丹参酮 IIA	冰片
1	21.54	18.67	15.25	9.65
2	35.85	38.42	30.16	22.57
4	58.46	63.02	56.31	44.09
6	76.74	80.56	77.68	60.13
8	89.06	91.39	91.69	71.86
10	95.23	96.45	95.39	77.86

**2.3 气质联用法测定供试液 II 中冰片的含量** 采用分流进样、程序升温、毛细管柱分离, 质谱仪 MS (5973N) 检测。GC-MS 联用计算机对总离子流色谱图进行分析和处理, 质谱库检索, 人工解谱, 查对有关资料, 确定冰片中的化学组分, 对各组分的峰面积进行内标校正处理, 计算峰总面积值。冰片在 1, 2, 4, 6, 8, 10h 的体外累积释放结果见表 1。

**2.4 高效液相色谱法测定供试液 III 中丹参酮 IIA 的含量** 按照《中国药典》2005 年版一部, 复方丹参

片中丹参酮 IIA 的含量测定方法<sup>[1]</sup>。丹参酮 IIA 在 1, 2, 4, 6, 8, 10h 的体外累积释放结果见表 1。

**2.5 释药模式分析** 丹酚酸 B、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、丹参酮 IIA、冰片在水中的累积释放数据分别用释药模型: 零级、一级 Higuchi 方程拟合<sup>[2]</sup>, 结果见表 2。

### 3 讨论

实验结果表明, 复方丹参缓释片水溶性成分丹酚酸 B、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, 脂溶性成分丹参酮 IIA 和挥发性成分冰片的体外释药行为基本一致, 符合一级、Higuchi 方程。丹参酮 IIA 是水不溶的脂溶性成分, 冰片是水难溶的挥发性成分, 在释放度试验中存在冰片的挥发损失、丹参酮 IIA 在水中分散不均匀、冰片的释放度出现偏低、丹参酮 IIA 的释放度重现性较差, 仍需进一步完善检测、评价其体外释放度的方法。

表 2 复方丹参缓释片多指标成分在水中的释药模型拟合方程

多指标成分	释放模型	拟合方程	相关系数 $r$
丹酚酸 B	零级方程	$M_t/M_\infty = 0.083t + 0.1992$	0.9782
	一级方程	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.3082t + 0.2126$	0.9909
	Higuchi 方程	$M_t/M_\infty = 0.3547t^{1/2} - 0.1318$	0.9966
人参皂苷 Rg <sub>1</sub>	零级方程	$M_t/M_\infty = 0.0854t + 0.2065$	0.9625
	一级方程	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.3434t + 0.2552$	0.9940
	Higuchi 方程	$M_t/M_\infty = 0.3685t^{1/2} - 0.1419$	0.9911
丹参酮 IIA	零级方程	$M_t/M_\infty = 0.0922t + 0.1345$	0.9723
	一级方程	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.335t + 0.3279$	0.9918
	Higuchi 方程	$M_t/M_\infty = 0.3948t^{1/2} - 0.2351$	0.9932
冰片	零级方程	$M_t/M_\infty = 0.0768t + 0.0804$	0.9789
	一级方程	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.16t + 0.0545$	0.9988
	Higuchi 方程	$M_t/M_\infty = 0.3278t^{1/2} - 0.2253$	0.9970

### [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. 527.
- [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 74, 180.