

细辛脑片溶出度的研究

谢演晖, 陈安丽, 严小红(广州市药品检验所, 广东 广州 510160)

摘要: **目的** 建立细辛脑片溶出度的测定方法。**方法** 采用桨法, 考察以 0.3 % 吐温水溶液等溶剂为溶出介质, 用高效液相色谱法和紫外分光光度法的测定方法。**结果** 0.3 % 吐温水溶液为溶出介质, 转速 $75\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 取样时间为 45 min 等溶出度条件可以使细辛脑有效地溶出; 采用高效液相色谱法, 用 C_{18} 色谱柱($5\text{ }\mu\text{m}$, $250\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}$), 甲醇: 水(70:30)为流动相, 流速 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 检测波长 258 nm 等测定条件可以满足细辛脑片溶出度的测定。**结论** 该方法简便有效, 测定结果准确, 可用于细辛脑片的溶出度检查及含量测定。

关键词: 细辛脑片; 溶出度; 高效液相色谱法

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)03-0331-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.03.023

Study on Dissolution Test of Asarone Tablets

XIE Yanhui, CHEN Anli, YAN Xiaohong(Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To establish a method for the determination of the dissolution of Asarone tablets. **Methods** Detection was carried out according to the procedure described in the second method in appendix XC of 2010 edition of Chinese Pharmacopoeia. With 0.3 % Tween water solution as the dissolution medium, the analysis was performed by high performance liquid chromatography with ultraviolet spectrophotometry. **Results** Asarone tablets had a high dissolution rate when the dissolution conditions were set as follows: the dissolution medium was 0.3 % Tween, the rotation speed was $75\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, and sampling time was 45 minutes. The chromatographic conditions for the determination of dissolution rate were Agilent C_{18} ($5\text{ }\mu\text{m}$, $250\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}$), the mobile phase consisting of methanol-water(70:30), the flow rate being 1.0 mL/min , and detection wavelength being 258 nm. **Conclusion** The established method is reliable and accurate. It can be used for the determination of dissolution of Asarone tablets.

Keywords: Asarone tablets; Dissolution; High performance liquid chromatography

细辛脑主要成分为 α -细辛脑, 是中药石菖蒲的主要有效成分, 具有平喘、止咳、祛痰、镇静、解痉、抗惊厥等作用^[1-3]。其主要剂型有细辛脑片、细辛脑注射液和注射用细辛脑粉针剂等。细辛脑在醋酸乙酯、氯仿或乙醚中易溶, 在乙醇或石油醚中溶解^[4-5], 在水中不溶的性质增加了细辛脑片溶出度测定的难度。故选择一种合适的溶出介质成为解决其溶出度测定问题的关键。本实验同时建立了对其溶出度的测定方法。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 日本岛津公司 SCL-10Avp 型高效液相色谱仪, 包括 SIL-10ADvp 自动进样器, LC-10ATvp

泵, SPD-10Avp 紫外检测器, CLASS-VP 工作站; Agilent 708DS 型溶出度仪; Milipore 纯水器; AE240 型电子天平, 德国梅特勒公司。

1.2 试剂 细辛脑片, 江苏吉贝尔药业有限公司(简称江苏吉贝尔药业), 批号: 120802、120803 及 120401, 规格: 30 mg/片; 广西亿康药业股份有限公司(简称广西亿康药业), 批号: 1209011, 规格: 30 mg/片。 α -细辛脑对照品, 中国药品生物制品检定所, 批号: 100298-201203; 甲醇为色谱纯, 德国 Merck 公司; 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶出介质选择 国家药品标准 WS-10001-

收稿日期: 2014-02-19

作者简介: 谢演晖, 男, 主管药师, 研究方向: 药物分析。Email: xieyh12@163.com。

基金项目: 2009 年国家药品标准提高项目。

(HD-0169)-2002 溶出度采用浆法^[6],以 5 %乙醇溶液 1000 mL 为溶剂,转速为 100 r·min⁻¹,该法与溶出度方法的指导原则^[7-9]不太符合,后者规定浆法最高转速为 75 r·min⁻¹,对难溶药物,溶出介质可选择表面活性剂,避免使用有机溶剂。故本研究考察了 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸和 0.5 %吐温等 5 种溶出介质,并进行了相关的试验,见表 1~2。细辛脑片标示含量为每片 30 mg,故全溶的细辛脑浓度为 30 μg·mL⁻¹,由表 1 结果可知 0.5 %十二烷基磺酸钠和 0.5 %吐温可以达到漏槽条件,且 0.5 %吐温对细辛脑的溶解性更好,故选用吐温作为溶出介质。由表 2 可知吐温浓度为 0.3 %时足以将细辛脑溶出,故选择 0.3 %吐温为溶出介质。

表 1 不同介质中细辛脑溶出量

溶出介质(1000 mL)	细辛脑溶出量 /μg·mL ⁻¹			
	1 h	2 h	3 h	5 h
0.1 mol·L ⁻¹ 盐酸	7.2	—	14.5	35.9
pH4.5 缓冲液	15.8	42.8	58.0	80.0
pH6.8 缓冲液	17.4	33.4	45.0	58.7
介质 1	16.4	28.1	37.2	54.8
0.5 %十二烷基磺酸钠	72.4	100.5	116.6	136.5
0.5 %吐温	115.2	144.0	157.0	156.9

表 2 吐温的浓度选择

溶出介质	细辛脑溶出量 /%		
	30 min	45 min	60 min
0.1 %吐温	84	87	89
0.3 %吐温	93	94	95
0.5 %吐温	93	95	95

2.2 检测方法选择 国家药品标准 WS-10001-(HD-0169)-2002 的溶出度采用紫外分光光度法。对 0.3 %吐温溶液进行波长扫描,结果在 200 ~ 300 nm 之间有强吸收可干扰紫外测定。因此检测方法选择高效液相色谱法。

2.2.1 溶出度测定方法色谱条件 色谱柱:Agilent C₁₈ (5 μm, 250 mm × 4.6 mm);流动相:甲醇-水 (70 : 30);流速:1.0 mL·min⁻¹;检测波长 258 nm;进样量:20 μL。

2.2.2 供试品溶液制备 取供试品(广西亿康药业)20 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于细辛脑 20 mg),置 100 mL 量瓶中,加流动相适量超声振摇使细辛脑溶解,并用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 10 mL,置 50 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

2.2.3 对照品溶液制备 取细辛脑对照品适量,精密称定,加甲醇适量溶解后,用流动相稀释制成 40 μg·mL⁻¹ 的溶液。

2.2.4 系统适用性试验 按片剂的处方量配制阴性对照溶液,取阴性对照溶液与 α-细辛脑对照溶液分别注入液相色谱仪,记录色谱图,见图 1。结果在阴性对照溶液色谱图中与 α-细辛脑对照品溶液相应的保留时间上无干扰。在本色谱条件下,理论板数以 α-细辛脑计应不低于 2000。

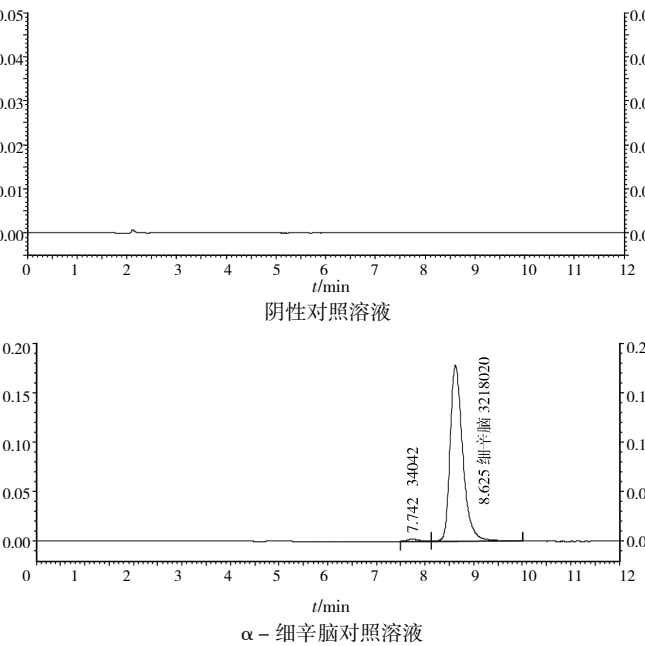


图 1 α-细辛脑色谱图
Figure 1 HPLC results for α-asarone

2.2.5 溶出度测定方法的方法学验证 以广西亿康药业样品为供试品。

2.2.5.1 线性关系考察 精密称取细辛脑对照品适量,加甲醇适量溶解后,用流动相溶解并稀释成每 1 mL 含 40 μg 的溶液,吸取上述溶液 5, 10, 20, 30、40 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,计算回归方程:Y=1.333e-005X-0.916996, r=0.9998 (n=5)。表明在 10.93 ~ 87.47 μg·mL⁻¹ 范围内,细辛脑峰面积与其浓度呈良好线性关系。

2.2.5.2 精密度试验 精密称取细辛脑对照品适量,加甲醇适量溶解后,用流动相溶解并稀释成每 1 mL 含 40 μg 的溶液,重复进样 6 次, RSD 为 0.18 %,表明该仪器的精密度良好。

2.2.5.3 重复性试验 取样品适量,制成每 1 mL 含细辛脑 40 μg 的供试液 6 份,测得其平均含量为 96.4 %, RSD 为 0.8 % (n=6),表明该方法的重复性良好。

2.2.5.4 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液,分

别于配制后的 0, 4, 8, 12, 16, 24 h 进样, 记录色谱图, 计算细辛脑峰面积, 其 RSD 为 1.12 %, 表明细辛脑溶出后 24 h 内稳定。

2.2.5.5 加样回收率试验 取样品, 采用 3 个浓度的加样回收试验, 按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按上述色谱条件进行测定, 计算回收率。结果表明该方法回收率良好, 见表 3。

表 3 加样回收率试验结果(n=9)

Tablet 3 Results of average recovery test of Asarone in Asarone tablets

浓度水平	样品浓度 /mg	加入浓度 /mg	测得浓度 /mg	回收率 /%	平均回 收率/%	RSD /%
低浓度	8.385	8.070	16.63	102.22	101.67	0.35
	8.475	8.070	16.67	101.56		
	8.430	8.070	16.65	101.88		
中浓度	10.94	10.09	21.17	101.46		
	11.02	10.09	21.21	100.96		
	10.91	10.09	21.15	101.54		
高浓度	12.80	12.11	25.11	101.73		
	12.91	12.11	25.25	101.90		
	12.77	12.11	25.08	101.76		

2.3 溶出量测定 以 0.3 %吐温溶液 1000 mL 为溶出介质, 按照溶出度测定法(浆法), 75 r·min⁻¹, 测定两个厂家 4 批样品, 结果见表 4。从两个厂家 4 批样品的溶出量看, 在 45 min 溶出量均大于 70 %, 因此取样时间订为 45 min, 溶出限度为 70 %。

表 4 不同厂家、不同批号的细辛脑溶出量测定结果

Tablet 4 The dissolution result for samples from different company and different batches of the samples

厂家	批号	细辛脑溶出量/%						
		5 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
江苏吉贝尔药业	120802	37	55	62	70	77	81	86
	120803	34	55	62	70	77	81	85
广西亿康药业	120401	33	55	63	71	80	84	88
	1209011	24	65	78	86	84	84	85

3 讨论

细辛脑不溶于水, 选择合适的溶出介质是测定细辛脑片溶出度的关键。国家药品标准 WS-10001-(HD-0169)-2002 采用有机溶剂作为溶出介质不符合溶出度测定的基本原则。而且在满足溶出的前提下, 表面活性剂应尽量选择较低的浓度。由于溶出介质的改变, 使得紫外分光光度法不再适用于细辛脑溶出度测定, 而高效液相色谱法可以满足测定的要求。

本研究建立的高效液相色谱法用于细辛脑溶出度测定时操作简便、干扰因素少、重复性好, 更能真实客观地反映制剂的质量和溶出性能。所建立高效液相色谱法也能应用于细辛脑片、细辛脑原料和细辛脑其他剂型的含量测定, 可为全面控制细辛脑片的药品质量提供依据。

参考文献:

[1] 吴闯. α-细辛脑的研究进展[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(3): 129-132.

[2] 姚丹, 陈卫东. α-细辛脑的临床应用进展[J]. 安徽医药, 2005, 9(7): 537-538.

[3] 赵李宏, 吴建梅, 武凤兰. α-细辛脑近 10 年研究概述[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(7): 562-565.

[4] 朱梅菊. 石菖蒲化学成分体外抗疲劳活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25, 174-176.

[5] 姚荣林. 中药石菖蒲中细辛脑的研究[J]. 首都医药, 2013, 4: 50.

[6] 国家药典委员会. 国家药品标准 WS-10001-(HD-0169)-2002. 细辛脑片[S]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2002: 153.

[7] 谢沐风, 操洪欣. 溶出度测定中的若干问题[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(12): 859-862.

[8] 联东升. 《中国药典》中溶出度检查方法的商榷[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(4): 409-411.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2 部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 85.

(编辑: 邓响潮)

丹参药材的颜色特征与有效成分的相关性研究

王海, 严铸云, 沈昱翔, 何冬梅, 兰英, 万德光 (成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137)

摘要: 目的 对不同产地丹参的表面、断面、提取液的颜色及药材有效成分之间的相关性进行分析研究。方法

收稿日期: 2014-03-19

作者简介: 王海, 男, 讲师, 研究方向: 中药品种与品质。Email: wangpenghai@163.com。通讯作者: 沈昱翔, 讲师, 研究方向: 中药资源可持续利用。Email: 26668567@qq.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81173493); 国家十一五科技支撑计划项目(2006BAI09B03-4)。