

益阴消渴滴丸中葛根素溶出度研究

秦剑^{*}, 翁代群¹, 曾朝英¹, 李卿¹, 陈用芳², 陈刚莲²

(1. 重庆市中药研究院, 重庆 400065; 2. 重庆康刻尔制药有限公司, 重庆 401122)

[摘要] 目的:研究益阴消渴滴丸中葛根素体外溶出度。方法:采用转篮法,水为溶出介质,转速 100 r·min⁻¹。以葛根素为指标,考察滴丸在不同时间的累积溶出度,同时与原剂型益阴消渴胶囊比较。结果:葛根素在 88.4~2 210 μg 与峰面积具有良好的线性关系($r=0.999\ 9$),滴丸中葛根素在 10 min 时累积溶出率达到 88.47%,胶囊剂 10 min 时累积溶出率仅为 0.25%,120 min 时为 87.43%。结论:益阴消渴滴丸可提高难溶性有效成分葛根素的溶出度。

[关键词] 益阴消渴滴丸;葛根素;溶出度

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)06-0100-03

Study on *in vitro* Dissolution of Puerarin in Yiyin Xiaoke Pills

QIN Jian^{1*}, WENG Dai-qun¹, ZENG Chao-ying¹, LI Qing¹, CHENG Yong-fang², CHENG Gang-lian²

(1. Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China;

2. Chongqing Conquer Pharmaceutical Co. Ltd., Chongqing 401122, China)

[Abstract] **Objective:** To establish the method of the dissolubility of puerarin in Yiyin Xiaoke Pills. **Method:** Basket-stirring method was used for the determination of *in vitro* dissolution and HPLC method was applied to determine the accumulated dissolution rate of puerarin at the different time. **Result:** The calibration curve was linear in the range of 88.4 – 2 210 μg, ($r = 0.999\ 9$). The accumulated dissolution rate of puerarin in Yiyin Xiaoke pills reached 88.47% in 10min, while the accumulated dissolution rate of puerarin in capsule was only 0.25%. **Conclusion:** Yiyin Xiaoke pills can improve the dissolution rate of poorly soluble drugs of the kind of puerarin.

[Key words] Yiyin Xiaoke pills; puerarin; *in vitro* dissolution

益阴消渴胶囊为云南傣族民间药物,现已收入国家药品标准,处方由葛根、荔枝核、野苦瓜、山药组成,中医功能主治为益气养阴,清热生津,用于Ⅱ型糖尿病所致的消渴症。其中葛根为主药,现代研究表明,葛根中所含的葛根素既可有效控制血糖浓度,又可阻止蛋白糖基化的进程,减少血清糖基化终产物(AGES)的形成,下调 AGES 受体(RAGE)的过度表达^[1],是治疗糖尿病的有效成分。但葛根素在水中溶解度极小,37℃时水中溶解度仅为 0.01

mol·L⁻¹^[2],口服后溶出、吸收缓慢,生物利用度差,采用普通胶囊剂型不能充分发挥葛根素的作用。应用固体分散技术研究制成滴丸速释制剂,可实现难溶性成分的快速溶出、释放,提高药品生物利用度和临床疗效。本实验以葛根素为指标成分,进行益阴消渴滴丸体外溶出度的研究。

1 材料

SHIMADZU 2010AHT 高效液相色谱仪(包括自动进样器,柱温箱,ClassVP 工作站,日本岛津公司);DWJ-2000S5-D 滴丸机(烟台百药泰中药科技发展有限公司);78X-2B 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司)。益阴消渴滴丸(自制),益阴消渴胶囊(按国家标准 WS-10342(ZD-0342)-2002 规定方法自制)。葛根素对照品(含量测定用,批号

[收稿日期] 20101021(005)
[基金项目] 重庆市科学技术委员会科技特派员“百人计划行动”资助项目(CSTC,2009DA0001-A16)
[通讯作者] *秦剑,研究员,从事中药新药研究, Tel: 023-89029066, E-mail: 023qin@163.com

110752-20050209,中国药品生物制品检定所),甲醇(色谱纯,美国 Fisher 公司),水为重蒸水。其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 葛根素含量测定方法研究

2.1.1 色谱条件: Diamonsil C₁₈ 柱(4.6 mm × 250

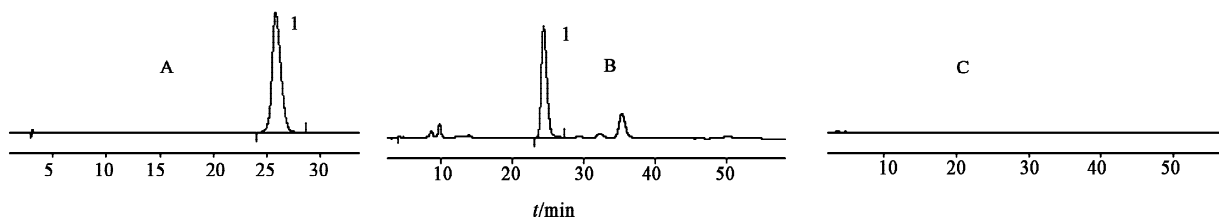


图1 益阴消渴滴丸中葛根素测定 HPLC

A. 对照品; B. 样品; C. 阴性样品; 1. 葛根素

2.1.2 标准曲线制备 精密称取葛根素对照品 0.002 21 g, 置 10 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并定容至刻度, 摇匀, 再精密吸取 2 mL 置 5 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 即得 $88.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的葛根素对照品溶液, 精密吸取此对照溶液 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25 μL , 进样, 测定峰面积, 以峰面积对进样量进行回归, 用最小二乘法求出回归方程为 $A = 6\,987.2C$, $r = 0.999\,9$ 。结果表明葛根素进样量在 $88.4 \sim 2\,210 \mu\text{g}$ 与峰面积具有良好线性关系。

2.1.3 样品含量测定 取滴丸 20 丸(胶囊 10 粒), 滴丸研细、混匀, 精密称取约 0.088 g(胶囊取出内容物, 混匀, 精密称取约 0.25 g), 置 25 mL 量瓶, 加甲醇 20 mL 超声 10 min, 冷却后用甲醇定容至刻度, 摇匀, 过滤, 作为供试品溶液。精密吸取供试品溶液、对照品溶液各 10 μL , 进样, 测定, 外标法计算滴丸、胶囊中葛根素含量, 作为益阴消渴滴丸和胶囊 100% 溶出的参照计算值。

2.1.4 精密度试验 精密吸取上述葛根素标准品溶液 10 μL , 平行进样 5 次, 测定峰面积, 计算 RSD 0.72%, 表明仪器精密度良好。

2.1.5 重复性试验 取同一批号的益阴消渴滴丸样品 20 丸, 研匀, 精密称定, 按拟定的含量测定方法, 分别制备 5 份供试品溶液, 测定滴丸中葛根素含量, 计算 RSD 0.16%, 表明含量测定方法重现性良好。

2.1.6 稳定性试验 精密吸取同一样品溶液, 分别于 0, 1, 4, 8, 12 h 进样, 记录色谱图, 测定葛根素峰面积, 求出其 RSD 0.91%。表明样品溶液在 12 h 内稳定。

mm, 5 μm , 迪马公司), 甲醇-水(25:75)为流动相, 流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 检测波长 250 nm, 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ 。理论塔板数按葛根素峰计算, 不低于 2 000。此条件下葛根素峰峰形对称、尖锐, 与相邻峰达到基线分离。色谱图见图 1。

2.2 溶出度测定

2.2.1 溶出度方法选择 参考文献[3, 5], 采用《中国药典》2005 年版二部附录 XC 溶出度测定项下转蓝法。

2.2.2 溶出介质选择 量取经脱气处理后的溶出介质 200 mL, 温度 $(37.0 \pm 0.5) ^{\circ}\text{C}$, 转蓝转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。取滴丸 10 丸投入转蓝内, 立即开启旋转并记时, 10 min 后吸取溶液 5 mL, 立即用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤, 自取样至滤过在 30 s 内完成, 取续滤液进样测定。分别选择比较了水、人工胃液 2 种介质, 测定中发现, 采用人工胃液为溶出介质时, 样品溶液中色谱峰发生比较大的变化, 且葛根素出峰时间比标准品溶液出峰时间提前了约 3 min, 对定量分析有一定影响, 采用水为溶出介质时则无此问题, 且溶出速度适宜, 最终确定采用水为溶出介质。

2.2.3 转速选择 在溶出度测定中, 转蓝法通常采用 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度。参考文献[3, 5], 确定采用 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度。

2.2.4 益阴消渴滴丸和胶囊溶出度测定 取益阴消渴滴丸 10 丸(胶囊 1 粒), 精密称定, 置转蓝中, 溶出介质为经脱气处理的 200 mL 水, 温度 $(37.0 \pm 0.5) ^{\circ}\text{C}$, 转蓝转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 依法操作, 在 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120 min, 分别精密吸取释放液 5 mL, 同时立即补充等量等温介质。立即用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤释放液, 自取样至滤过在 30 s 内完成。取续滤液进样测定, 外标法计算葛根素含量。共平行测定 6 组, 求出各个时间点平均葛根素累积溶出率, 绘制溶出曲线。

2.3 结果 益阴消渴滴丸和益阴消渴胶囊累积溶

出率后,以取样时间点为横坐标,累积溶出率为纵坐标,绘制溶出曲线,见图 2。

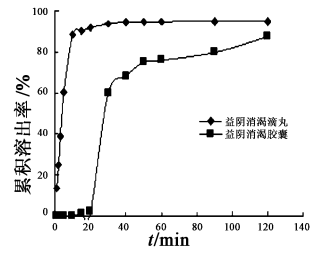


图 2 益阴消渴滴丸/胶囊累积溶出曲线

3 讨论

体外溶出度可以反应难溶性口服药物的生物利用度,也是控制药品质量的重要指标。大多数中药制剂由于成分复杂,有效成分不清楚,定量分析困难等原因,难以确定检测指标和建立合适的分析方法,溶出度研究较少。葛根素与研究对象益阴消渴滴丸的临床疗效确切相关,是其有效成分。本文选择葛根素为指标,进行益阴消渴滴丸剂型的溶出度研究,能客观、真实地反应制剂的质量和溶出性能,并为其临床应用提供科学数据。

在预试中发现,滴丸在 5 min 内即能迅速溶出,而胶囊剂溶出极为缓慢,为了兼顾 2 种剂型的溶出

情况,更全面地刻画、描述两种剂型的溶出行为,在取样时间上设计了较多的点。

采用固体分散技术研究制成的滴丸,在 10 min 时其中葛根素的累积溶出率就已经接近 90%,而胶囊剂在 10 min 内基本无溶出,直至 30 min 时才约为 60%,120 min 时才接近 90%,表明难溶性的有效成分葛根素在滴丸剂型中的溶出速度远远大于胶囊剂,两者有明显差异。

[参考文献]

[1] 茅彩萍,顾振纶. 葛根素对糖尿病大鼠主动脉糖基化终产物的形成及其受体表达的影响[J]. 中国药理学通报,2004,20(4):393.

[2] 王成,刘玉玲,谷士杰. 葛根素的溶解性及其络合助溶的研究[J]. 中国药学杂志,1993,28(5):294.

[3] 吴素香,姜宁华. 葛根芩连分散片的制备和葛根素的体外溶出度考察[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(5):639.

[4] 程岚,袁子民,赵琳. 愈风宁心微丸与愈风宁心片溶出度的比较研究[J]. 时珍国医国药,2006,17(1):76.

[责任编辑 全燕]

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](http://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。详见本刊稿约第 7 条:投稿及缴费。