

吴茱萸碱分散片及吴茱萸碱不同处理方法的溶出度测定

盛蓉^{*}, 陈佳², 宋英¹, 赵雪丽²

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 2. 成都中医药大学药学院, 成都 610075)

[摘要] **目的:**测定吴茱萸碱分散片及吴茱萸碱经不同方法处理后的溶出度。**方法:**依据《中华人民共和国药典》2010 年版溶出度测定法第二法(浆法),以 1% SDS 900 mL 为溶出介质,转速 100 r·min⁻¹;制备吴茱萸碱-泊洛沙姆 188 固体分散体、吴茱萸碱超微粉及吴茱萸碱超微粉-泊洛沙姆 188 固体分散体,HPLC 测定溶出度。**结果:**吴茱萸碱分散片 45 min 溶出度 >60%;吴茱萸碱超微粉-泊洛沙姆 188 固体分散体体外溶出度较好。**结论:**建立的吴茱萸碱分散片溶出度测定方法简便、快速,可作为吴茱萸碱分散片的溶出度检测方法;吴茱萸碱几乎不溶于水,超微粉碎联合固体分散体技术能显著提高吴茱萸碱的溶出度。

[关键词] 吴茱萸碱分散片; 吴茱萸碱; 不同处理方法; 溶出度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)24-0032-03

Determination of Dissolution of Evodiamine Dispersible Tablets and Evodiamine Been Processed by Different Methods

SHENG Rong^{1*}, CHEN Jia², SONG Ying¹, ZHAO Xue-li²

(1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Trditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;
2. College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

[Abstract] **Objective:** To determine dissolution of evodiamine dispersible tablets and evodiamine which were processed by different methods. **Method:** According to the second dissolution method (slurry method) in 2010 edition Chinese Pharmacopoeia', 1% SDS solution of 900 mL was used as dissolution medium, rotation speed was 100 r·min⁻¹, HPLC was as quantitative method to determine dissolution, evodiamine-poloxamer 188 solid dispersions, evodiamine ultrafine powder and evodiamine ultrafine powder-poloxamer 188 solid dispersions were prepared. **Result:** Ddissolution of evodiamine dispersible tablets was more than 60% at 45 min; Dissolution of evodiamine ultrafine-poloxamer 188 solid dispersions was higher than others. **Conclusion:** This established dissolution determination method of evodiamine dispersible tablets was simple and rapid, which could be as dissolution detection method of evodiamine dispersible tablets; Evodiamine was almost insoluble in water, but ultrafine grinding combined with solid dispersion technology could significantly improve dissolution of it.

[Key words] evodiamine dispersible tablets; evodiamine; different processing methods; dissolution

吴茱萸碱是吴茱萸中主要活性生物碱^[1],本课题组前期对我院治疗痛风性关节炎临床疗效较好的中药复方“鸡鸣散”进行拆方、大类成分、单一成分的逐步筛选,首次发现吴茱萸碱具有降血尿酸和抑制模型大鼠关节足肿胀作用^[2],根据前期药效学研究及临床用药需求,本课题组将吴茱萸碱制成分散片。但吴茱萸碱为难溶性药物,如何提高水难溶性药物的溶出度和生物利用度一直是当前药剂学研究的难题。据报道,约有 40% 的新活性药物物质存在水溶性差、制剂处方和工艺复杂、口服生物利用度低等问题。本试验采用超微粉碎、固体分散体技术及二者的联合技术对吴茱萸碱进行前处理,进行溶出

[收稿日期] 20120726(005)

[基金项目] 四川省科技计划项目(2009SZ0233)

[通讯作者] ^{*} 盛蓉,硕士,副主任药师,从事中药质量控制与新制剂研发,Tel:028-87783257,E-mail:sheng6710@126.com

度测定,并建立了吴茱萸碱分散片溶出度的测定方法^[3]。

1 材料

HP1100 型高效液相色谱仪(美国惠普),BP211D 型分析天平(德国赛多利斯),RC-806 型智能溶出仪(天津市天大天发科技有限公司),DLXW-S-8 型电热恒温水浴锅(北京市永光明医疗仪器厂),SYFM-8 III 型超微粉碎机(四川厚德医药科技有限公司出品),LA920 型激光粒度仪(日本 HORIBA 公司)。

吴茱萸碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110802-200606),吴茱萸碱分散片(自制,批号 120420,120421,120422,规格 10 mg),泊洛沙姆 188(F68,上海昌为医药辅料技术有限公司),十二烷基硫酸钠(SDS,汕头市西陇化工厂),水为重蒸馏水,乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 吴茱萸碱分散片溶出度的测定

2.1.1 色谱条件^[4-6] 依利特 C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.1% 磷酸溶液(每 100 mL 磷酸溶液含 2 mL 四氢呋喃)38:62,流速 1 mL·min⁻¹,检测波长 225 nm,柱温 30 ℃。

2.1.2 标准曲线的制备 精密称取吴茱萸碱对照品适量,加甲醇制成 34.5 mg·L⁻¹ 的溶液。分别精密吸取吴茱萸碱对照品溶液 0.5, 1, 3, 5, 10, 15, 20 μL 进样,按上述色谱条件注入液相色谱仪,记录峰面积,以吴茱萸碱峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 10\,239.64X + 2.92$ ($r = 0.999\,9$)。表明吴茱萸碱在 0.017 25 ~ 0.69 μg 线性关系良好。

2.1.3 溶出介质的确定 根据 2010 年版《中国药典》对溶出度测定介质的一般要求及吴茱萸碱的理化性质^[7],分别对 0.5% SDS, 1.0% SDS, 0.1 mol·L⁻¹ HCL, pH 6.8 磷酸盐缓冲液和 pH 4.6 乙酸盐缓冲液 5 种溶出介质进行考察。按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第二法,分别取 5 种溶媒 900 mL 作为溶出介质,转速 100 r·min⁻¹,取 1 片药片,精密称定,放入时开始计时,于 45 min 定位吸取溶液 10 mL,微孔滤膜(0.8 μm)过滤,精密吸取滤液 5 mL,用甲醇定容至 10 mL 量瓶,微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取续滤液作为供试品溶液。精密吸取吴茱萸碱对照品溶液和供试品溶液各 20 μL,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定峰面积,按外标法计算溶出度。结果吴茱萸碱分散片在 5 种溶出介质中溶出度分别

为 41.36%, 65.14%, 2.78%, 1.90%, 8.82%, 表明在 1% SDS 溶出介质中的溶出度最好,故选择 1% SDS 为溶出介质。

2.1.4 溶出方法的选择 分别采用转篮法和桨法,以 1% SDS 900 mL 为溶出介质,转速 100 r·min⁻¹,取 1 片药片,按 2.1.3 项下方法操作,精密吸取续滤液 20 μL 进样,计算溶出度分别为 51.13%, 63.46%, 故采用桨法。

2.1.5 转速考察 以 1% SDS 900 mL 为溶出介质,转法为桨法,分别设定转速为 50, 100, 120 r·min⁻¹,取 1 片药片,精密称定,放入时开始计时,于 45 min 内测定溶出度。结果表明,在相同取样时间点处,吴茱萸碱分散片溶出度分别为 48.62%, 63.46%, 66.73%, 故确定溶出转速 100 r·min⁻¹。

2.1.6 取样时间的确定 取吴茱萸碱分散片(3 批)1 片,精密称定,照溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第二法),以 1% SDS 900 mL 溶液为溶出介质,转速 100 r·min⁻¹,按 2.1.3 项下方法操作,分别于 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60 min 时取溶液 10 mL(同时补充等体积溶液),计算溶出度,溶出曲线见图 1。说明 45 min 时样品已基本溶出,故确定取样时间为 45 min。

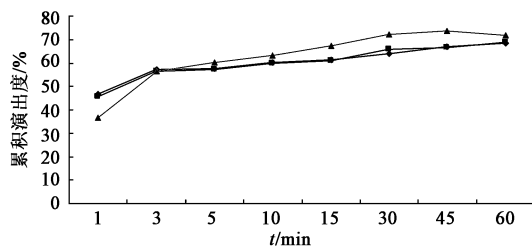


图 1 吴茱萸碱分散片累积溶出度考察

2.1.7 样品测定 取吴茱萸碱分散片(批号 120420, 120421, 120422),按 2.1.3 项下溶出度测定法考察 3 批分散片在 45 min 时溶出率。结果分别为 67.00%, 66.51%, 65.94%。

2.2 吴茱萸碱不同处理方法的溶出度测定

2.2.1 样品的制备

2.2.1.1 吴茱萸碱-泊洛沙姆 188 固体分散体的制备 采用熔融法制备吴茱萸碱-泊洛沙姆 188 固体分散体。按 1:4 比例分别称取吴茱萸碱原料药和泊洛沙姆 188 于蒸发皿中混合均匀,共熔于 (80 ± 5) ℃ 水浴锅上,研磨搅拌均匀 30 min,立即倒入预冷的磁盘上,迅速放置于 -20 ℃ 冰柜中冷却固化 4 h,取出放置干燥器中平衡 1 d,粉碎过筛(80 目),即得。

2.2.1.2 吴茱萸碱超微粉的制备 利用振动磨超

微粉碎机,将原料药进行不同时间的超微粉碎处理,得 5,10,20,30 min 4 个时间点的粉碎样品。取各粉碎时间的样品约 0.5 g,加无水乙醇 3 mL 润湿,以水为分散介质,依据《中国药典》2010 年版二部附录 IX E 粒度和粒度分布测定法的第三法(光散射法),测定药物的 D_{50} 分别为 9.28,8.42,7.67,6.78 μm ; D_{90} (表示累计分布达到 90% 时所对应的粒径值)分别为 13.50,11.98,10.69,9.81 μm ; 平均粒径分别为 9.70,8.65,7.61,6.84 μm 。说明随着超微粉碎时间越长,粒径越小。故确定吴茱萸碱超微粉碎时间为 20 min。

2.2.1.3 吴茱萸碱超微粉-泊洛沙姆 188 固体分散体的制备 采用熔融法制备吴茱萸碱超微粉-泊洛沙姆 188 固体分散体。按比例 1:4 分别称取 **2.2.1.2** 项下吴茱萸碱 20 min 时的超微粉和泊洛沙姆 188 于蒸发皿中混合均匀,按 **2.2.1.1** 项下方法制备,即得。

2.2.2 溶出度的测定 精密称取各样品适量(相当于吴茱萸碱约 10 mg),按照 **2.1.3** 项下溶出度测定法考察各样品在 45 min 时的溶出率。结果依次为 16%,11.60%,66.9% (吴茱萸碱原料药 0%)。表明吴茱萸碱超微粉-泊洛沙姆 188 固体分散体溶出度显著高于其他 3 种样品。

3 讨论

本试验采用固体分散体技术制备吴茱萸碱分散片,分别以聚乙二醇 6000,聚乙二醇 4000,聚乙烯吡咯烷酮 30 和泊洛沙姆 188 等水溶性载体制备吴茱萸碱固体分散体,结果以泊洛沙姆 188 制备的吴茱萸碱固体分散体体外溶出度较好,因此选择泊洛沙姆 188 为载体制备吴茱萸碱-泊洛沙姆固体分散体,进一步制备成吴茱萸碱分散片。

陈菲等^[8]研究表明,pH 对吴茱萸碱溶解度和表观分配系数均无明显影响。从结构上分析,吴茱萸碱属于吡啶啉类生物碱,氮原子上的孤对电子能接受氢离子而表现碱性,但吸电子基团的诱导效应及邻近苯环 $p-\pi$ 共轭效应均能降低氮原子的电荷密度,碱性降低,因而吴茱萸碱溶解和分配行为受 pH 影响较小。在吴茱萸碱分散片溶出度测定方法研究中,吴茱萸碱在不同 pH 条件下的溶出介质中,

溶出度较小且无显著性差异,表明吴茱萸碱溶解和分配行为受 pH 影响较小,表面活性剂能显著提高吴茱萸碱分散片的溶出度,因此选择 1% SDS 作为吴茱萸碱分散片的溶出介质。

超微粉碎技术和固体分散体技术^[9-10]是提高药物溶出速率和生物利用度的常用方法,吴茱萸碱为几乎不溶于水的药物,本试验研究表明固体分散体技术和超微粉碎技术均能提高吴茱萸碱原料药的溶出度,而固体分散体技术联合超微粉碎技术能显著提高吴茱萸碱的溶出度。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:160.
- [2] 宋英,盛蓉,李涓,等. 吴茱萸碱治疗痛风的药效学研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(6):17.
- [3] Pinnamaneni S, Das N K. Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs[J]. Pharmazie, 2002,57(5):291.
- [4] 袁金斌,罗习珍,肖锡林,等. HPLC 法测定吴茱萸中吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量[J]. 现代生物医学进展,2008,8(12):2536.
- [5] 鲍天冬,董宇,杨庆,等. 高效液相色谱法同时测定吴茱萸及其提取物中吴茱萸碱、吴茱萸次碱和吴茱萸内酯含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(6):2.
- [6] 宋亚芳,张启伟,龚慕辛,等. 吴茱萸化学成分分析方法研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(4):82.
- [7] Subhash P C, R Sivappa. A facile total synthesis of rutaecarpine[J]. Tetrahedron Lett,2004,45(5):997.
- [8] 陈菲,李溯,徐世希,等. 提取物纯度对吴茱萸碱和吴茱萸次碱溶解度与表观分配系数的影响[J]. 中国医药工业杂志,2011,42(3):183.
- [9] 管咏梅,李钰,杨明,等. 不同粒径的发酵虫草菌粉粉体学及溶出度[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(23):7.
- [10] 赖珺,廖正根,杨明福,等. 生物利用度的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(18):226.

[责任编辑 全燕]