

# 两面针镇痛分散片的溶出度测定方法研究

林茵, 邱凯峰, 覃逢超, 伍俊妍\* (中山大学孙逸仙纪念医院, 广州 510120)

**摘要:** 目的 建立两面针镇痛分散片溶出度的测定方法。方法 采用浆法、转速为  $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 介质 900 mL, 测定溶出曲线。色谱条件:  $\text{C}_{18}$  色谱柱, 流动相为乙腈- $0.02\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  磷酸二氢钾溶液(32:68), 检测波长为 328 nm, 流速为  $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 柱温为  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 进样量是  $100\text{ }\mu\text{L}$ 。结果 采用 pH 6.8 磷酸盐溶液为两面针镇痛分散片的溶出度测定介质时, 氯化两面针碱在  $1.562\sim 18.744\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $r=0.999\ 7$ ) 内与峰面积有良好的线性关系。结论 本方法简便、准确、专属性强、回收率高, 可用于该制剂的质量控制。

**关键词:** 两面针镇痛分散片; 高效液相色谱法; 溶出度测定; 氯化两面针碱

中图分类号: R943; R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)11-1032-03

## Determination of the Dissolution of Nitidine Chloride in Liangmianzhen Zhentong Dispersible Tablets

LIN Yin, QIU Kaifeng, QIN Fengchao, WU Junyan\* (Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish a methodology for the determination of the dissolution of nitidine chloride in Liangmianzhen Zhentong Dispersible tablets. **METHODS** Dissolution curves were generated by use of slurry, at speed of  $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  and volume of 900 mL for medium. HPLC was performed on a  $\text{C}_{18}$  column using acetonitrile- $0.02\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  potassium dihydrogen phosphate solution (32:68) as the mobile phase at a flow rate of  $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . The detection wavelength was 328 nm. The column temperature was  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the inject volume was  $100\text{ }\mu\text{L}$ . **RESULTS** The linear range of nitidine chloride was  $1.562\sim 18.744\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $r=0.999\ 7$ ), with pH 6.8 phosphate solution as dissolution medium in the measurement. **CONCLUSION** The methodology is simple, accurate, specific, and of high recovery rate. It is applicable for the quality control in preparing Liangmianzhen Zhentong Dispersible tablets.

**KEY WORDS:** Liangmianzhen Zhentong Dispersible tablets; HPLC; determination of dissolution; nitidine chloride

两面针药材收载于中国药典 2010 年版, 性味辛、苦、微温, 小毒, 具有祛风通络、祛湿止痛、消肿解毒等作用。现代研究证明<sup>[1-3]</sup>: 两面针具有消肿止痛、抗菌等活性, 同时在抗癌方面也有开发价值。两面针镇痛片为中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂第十七册收载的制剂, 制剂中每片含提取物 0.1 g, 含原药材 5.6 g。两面针镇痛片具有清热解毒、理气活血、通络止痛的作用, 用于癰热郁结而致的溃疡病、肠痉挛、胆囊炎、肝癌等引起的腹部疼痛<sup>[1-2]</sup>。本课题组研究发现两面针镇痛片溶出偏慢, 故将其制成崩解迅速的分散片, 有利于药物的溶出, 提高药物的血药浓度及生物利用度, 方便临床用药, 拓展两面针片的剂型应用范围。本实验对制成的分散片的溶出度测定方法进行研究, 为该分散片的质量控制提供参考。

### 1 材料和仪器

氯化两面针碱对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 110848-200502, 供含量测定用); 两面针镇痛分散片(规格:  $14\text{ mg}\cdot\text{片}^{-1}$ , 广东药学院提供, 批号: 20110201, 20120202, 20120203, 20120204)。乙腈、甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

岛津 LC10<sub>ATVP</sub> 高效液相色谱仪(日本岛津有限公司); ZRS-8 型智能溶出测定仪(天津大学无线电厂)。

### 2 方法与结果

#### 2.1 色谱条件及系统适应性试验<sup>[4]</sup>

色谱柱: Kromasil  $\text{C}_{18}$  ( $150\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}$ ,  $5\text{ }\mu\text{m}$ ); 流动相: 乙腈- $0.02\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  磷酸二氢钾溶液(32:68, 用磷酸溶液调节 pH 至 3.0); 流速:  $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 检测波长: 328 nm; 柱温:  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 进样量:  $20\text{ }\mu\text{L}$ 。在此条件下, 供试品中氯化两面针

作者简介: 林茵, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 13600048246  
Tel: (020)81332451 E-mail: junewu@tom.com

E-mail: linyin73@163.com

\*通信作者: 伍俊妍, 女, 硕士, 主任药师

碱峰能达到基线分离,理论板数按氯化两面针碱峰计应 $\geq 2\,000$ ,色谱图见图1。

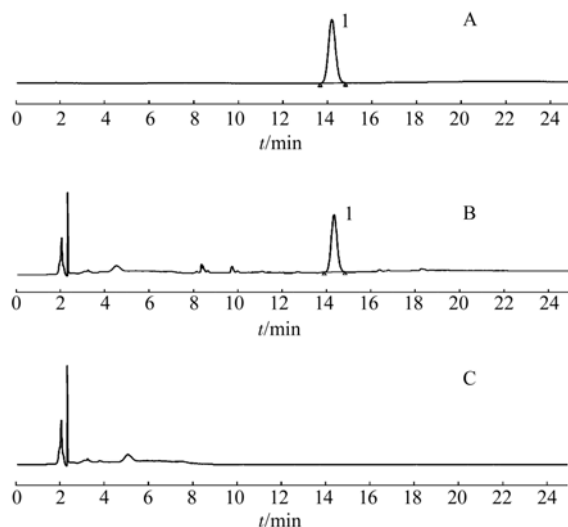


图1 高效液相色谱图

A-对照品; B-供试品; C-阴性样品; 1-氯化两面针碱

Fig 1 HPLC chromatograms

A-control; B-sample; C-negative sample; 1-nitidine chloride

## 2.2 对照品溶液的制备

精密称取氯化两面针碱对照品 15.62 mg, 置 200 mL 量瓶中, 加入流动相溶解并定容至刻度, 得浓度为  $0.078\,1\,\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的对照品贮备液。再精密移取 10 mL 氯化两面针碱对照品贮备液置 50 mL 量瓶中, 得到  $15.62\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的对照品溶液。

## 2.3 供试品溶液的制备

采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法第一法即浆法, 设转速为  $50\,\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 溶出介质分别为水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液, 溶出介质是 900 mL, 分别在 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 分别取样 5 mL 并同时补充等量介质, 采用  $0.45\,\mu\text{m}$  的过滤头滤过, 作为供试品溶液; 精密移取供试品溶液、对照品溶液各 100  $\mu\text{L}$  注射进入液相色谱仪, 测定氯化两面针碱的峰面积, 以外标法计算每个时间点氯化两面针碱的溶出量。

## 2.4 线性关系考察

精密移取浓度为  $0.078\,1\,\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的氯化两面针碱对照品贮备液 1, 2, 3, 5, 10, 12 mL 置 50 mL 量瓶中, 加入流动相稀释并定容至刻度, 精密移取 100  $\mu\text{L}$  注射进入液相色谱仪, 测定氯化两面针碱的峰面积, 以峰面积为横坐标, 浓度为纵坐标

进行线性回归, 得回归方程为  $Y=0.001\,09X+1.014$  ( $r=0.999\,7$ )。表明氯化两面针碱在  $1.562\sim 18.744\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  内与峰面积呈良好的线性关系。

## 2.5 专属性试验

按两面针镇痛分散片的处方称取各辅料, 分别加入溶出介质水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液, 超声溶解并稀释成一定浓度, 滤过, 取续滤液, 精密移取续滤液 100  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪, 结果显示, 辅料在氯化两面针碱保留时间处并未出峰, 表明辅料对氯化两面针碱溶出度测定无干扰, 此法专属性强。

## 2.6 滤膜吸附试验

分别取氯化两面针碱在 4 个介质中的对照品溶液, 两面针镇痛分散片在 4 个介质中的溶出液, 取尼龙 6(孔径  $0.45\,\mu\text{m}$ )作为过滤头, 分别对氯化两面针碱对照品溶液、两面针镇痛分散片的溶出液作高速离心( $4\,000\,\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 5 min), 过滤弃去 2, 3, 4 mL 后取滤出液, 精密移取 100  $\mu\text{L}$  注射进入液相色谱仪, 测定氯化两面针碱的峰面积, 观察同一浓度值峰面积的变化情况。

结果显示, 在 4 个介质中两面针镇痛分散片的溶出液、氯化两面针碱对照品溶液, 当过滤弃去 3 mL 时, 峰面积与高速离心相比偏差均 $<2\%$ 。表明与高速离心相比, 此过滤头对氯化两面针碱对照品溶液、两面针镇痛分散片溶出液过滤弃去 3 mL 后, 对主药没形成吸附影响。

## 2.7 稳定性试验

分别取氯化两面针碱对照品溶液、两面针镇痛分散片在 4 个介质中相当于完全溶出时 80%, 100%溶出量的溶出液, 分别在 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 h 测定氯化两面针碱的峰面积, 观察在测定时间内峰面积的变化情况。结果显示, 在 24 h 内氯化两面针碱的峰面积与 0 h 比较, 其变化均 $<1\%$ , 表明在 24 h 内测定样品溶液是稳定的。

## 2.8 重复性试验

分别配制两面针镇痛分散片在 4 个介质中相当于累计溶出 80%, 100%的溶出液, 每个浓度配制 6 份, 测定其氯化两面针碱的溶出量。结果显示, 2 个浓度中氯化两面针碱的溶出量 RSD 均 $<2\%$ , 表明此法测定氯化两面针碱溶出度重复性高。

## 2.9 中间精密度试验

与重复性试验的仪器、时间、操作人员不同,

分别配制两面针镇痛分散片各个介质中相当于累计溶出 80%, 100% 的溶出液, 每个浓度配制 6 份, 测定氯化两面针碱的溶出量。结果显示, 2 个浓度中氯化两面针碱的溶出量相对标准偏差分别是 0.9%, 0.6%, 每个浓度与重复性比较, 12 个结果的相对标准偏差分别是 0.7%, 0.8%, 表明此法测定两面针镇痛分散片的氯化两面针碱溶出度的中间精密度良好。

## 2.10 回收率试验

分别配制两面针镇痛分散片在 4 个介质中相当于累计溶出 40%, 80%, 120% 的溶出液, 每个浓度配制 3 份, 测定两面针镇痛分散片中氯化两面针碱的溶出量, 计算其回收率, 结果显示, 两面针镇痛分散片中氯化两面针碱在 4 个介质中 3 个浓度的平均回收率是 99.6%, RSD 是 0.7%, 表明此法测定两面针镇痛分散片中氯化两面针碱溶出度的回收率高。

## 2.11 溶出曲线测定

分别取两面针镇痛分散片 12 片 (批号: 20120201), 按“2.1”项下溶出条件, 测定其溶出曲线, 结果见图 2。结果显示, 两面针镇痛分散片在 4 个介质中 15 min 溶出即达溶出平台, 已基本全部溶出。由此可见, 考虑到药物主要在小肠吸收, 为模拟其在体内的吸收情况, 暂定两面针镇痛分散片的溶出度测定可采用 pH 6.8 磷酸盐溶液为溶出介质。

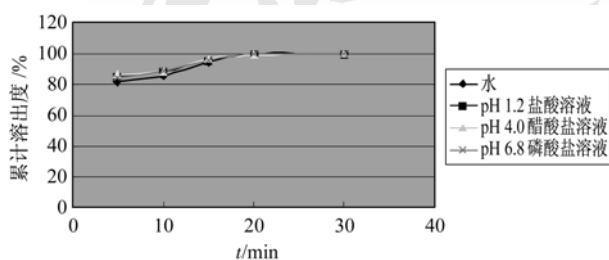


图 2 两面针镇痛分散片在 4 个介质中的溶出曲线

Fig 2 Dissolution curve of Liangmianzhen Zhentong Dispersible tablets in four mediums

## 2.12 溶出均一性试验

分别取两面针镇痛分散片 3 批, 每批 12 片 (批号: 20120202, 20120203, 20120204), 按“2.1”项下色谱条件, 测定其在 pH 6.8 磷酸盐溶液中溶

出曲线, 结果显示, 两面针镇痛分散片中氯化两面针碱在 pH 6.8 磷酸盐溶液中溶出行为相似。

## 2.13 溶出度指标制定

由“2.12”的试验结果可知, 两面针镇痛分散片在 pH 6.8 磷酸盐溶液中的溶出 15 min 已达溶出平台, 基本已全部溶出, 与 15 min 的溶出量无差别。考虑到处方工艺以及生产的偏差, 为控制本品质量, 适当延迟溶出度取样时间及限度, 初步确定为 30 min 时溶出不低于 80%。

## 3 讨论

测定药物制剂的在多介质中的溶出度, 已成为“剖析”和“肢解”固体制剂内在品质的一种孳肌分理、抽丝剥茧的重要手段, 成为固体制剂内在品质呈现于外在的一种“表象”、“映射”与“载体”。中药固体制剂与汤剂不同, 药物在体内需要经过崩解、溶出的过程, 才能有机会透过生物膜, 被体内吸收。但目前对中药制剂进行溶出度测定较少, 可能是由于中药成分复杂, 测定单一指标不能代表制剂中药物的溶出情况。但氯化两面针碱是两面针的有效成分, 所以本实验以其为测定指标, 考察制剂的溶出情况。

两面针镇痛分散片在 4 个介质中溶出情况良好, 提示该制剂的有效成分在体内有可能有较好的吸收和生物利用度。考虑到药物主要在小肠吸收, 为模拟其在体内的吸收情况, 暂定两面针镇痛分散片的溶出度测定可采用 pH 6.8 磷酸盐溶液为溶出介质。

## REFERENCES

- [1] YAO R C, HU J. Review of the study on the constituents and pharmacology of *Zanthoxylum nitidum* [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2004, 22(5): 264-267.
- [2] LIU S H, QIN Q Y, TANG X L, et al. A review of studies and developments of *Zanthoxylum nitidum* [J]. J Guangxi Acad Sci(广西科学院学报), 2005, 21(2): 130-132.
- [3] WANG D M, FENG J, JIAO A J, et al. Determination of 14 trace elements in *Zanthoxylum Nitidum* (Roxb.) DC. in 10 different habitats of Guangxi by ICP-AES [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2012, 29(3): 219-222.
- [4] ZHANG S R, WANG G F, ZOU H Q, et al. Determination of the content of nitidine chloride in *Zanthoxylum nitidum* by RP-HPLC [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 1998, 29(7): 445-446.

收稿日期: 2012-05-14