

[J]. 中草药, 2002, 33(1): 47-50.

[4] 玄 敏, 程雪梅, 王长虹, 等. 龙胆和坚龙胆对照提取物的制备[J]. 中成药, 2015, 37(4): 746-751.

[5] 孙艳荣, 王跃生, 梁 玲, 等. 高效液相色谱法测定穿心莲内酯掩味树脂复合物的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(10): 4-6.

[6] 孙运栋, 生依灵, 李红菊, 等. 柚橼酸莫沙必利掩味树脂复合物的制备及评价[J]. 中国药剂学杂志: 网络版, 2013, 11(5): 100-106.

[7] 周小圆. 黄藤素树脂缓释微囊的制备, 表征及释药特性研究[D]. 广州: 广东药学院, 2013.

[8] 李伟男, 南 洋, 杨德强, 等. 夏天无总生物碱-树脂复合物的制备[J]. 中国药剂学杂志: 网络版, 2010, 8(1): 17-26.

[9] 葛振中. 无味盐酸苯环壬酯树脂复合物口腔崩解片的研究[D]. 开封: 河南大学, 2014.

[10] 罗 丹, 李小芳, 余 琳, 等. 液固压缩技术增溶制剂中的葛根总黄酮[J]. 中成药, 2015, 37(3): 522-525.

[11] 张春月. 盐酸文拉法辛药物树脂液体缓释制剂的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.

[12] 任树龙, 王亚静, 郑 银, 等. 基于苦味产生机制的掩味策略与评价[J]. 中南药学, 2014, 6(14): 562-566.

[13] 雍国平, 李光水, 郑 飞, 等. β -环糊精包合物的结构研究[J]. 高等学校化学学报, 2000, 21(7): 1124-1126.

[14] 吴 静. 双氯芬酸钠药物树脂液体缓释制剂的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.

不同厂家龙胆泻肝丸中龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的溶出度测定和比较

玄 敏¹, 程雪梅^{1,2}, 王峥涛^{1,2}, 王长虹^{1,2*}

(1. 上海中医药大学中药研究所, 中药标准化教育部重点实验室, 上海 201203; 2. 上海中药标准化研究中心, 上海 201203)

摘要: 目的 建立龙胆泻肝丸(龙胆、栀子、黄芩等)中龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷溶出度的检测方法, 并比较7个生产厂家8批样品的溶出度情况。方法 HPLC法测定龙胆泻肝丸中龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的含有量。以0.1 mol/L盐酸为溶出介质进行溶出度试验, 测定不同厂家该药物中3种成分的体外溶出度, 绘制累积溶出曲线。然后, 通过相似因子(f2)法对累积溶出度进行比较。结果 龙胆苦苷、栀子苷的溶出参数(T_{50} 和 T_d)无显著性差异($P > 0.05$)。与龙胆苦苷和栀子苷相比, 黄芩苷的溶出参数(T_{50} 和 T_d)有显著性差异($P < 0.05$)。8批样品中, 龙胆苦苷和栀子苷的相似因子(f2)值均大于50, 而黄芩苷小于50。结论 有必要对龙胆泻肝丸中这3种成分进行溶出度测试。

关键词: 龙胆泻肝丸; 龙胆苦苷; 栀子苷; 黄芩苷; 溶出度; HPLC

中图分类号: R927.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)04-0790-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.04.015

Determination and comparison of dissolution rates of gentiopicroside, geniposide and baicalin in Longdan Xiegan Pills from different manufacturers

XUAN Min¹, CHENG Xue-mei^{1,2}, WANG Zheng-tao^{1,2}, WANG Chang-hong^{1,2*}

(1. Institute of Chinese Material Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; The MOE Key Laboratory for Standardization of Chinese Medicines, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai R&D Centre for Standardization of Chinese Medicines, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: AIM To establish a method for determining the dissolution rates of gentiopicroside, geniposide and baicalin in Longdan Xiegan Pills (*Gentiana scabra*, *Gardenia jasminoides*, *Scutellaria baicalensis*, etc.) and to compare the dissolution behaviors of eight samples from seven manufacturers. **METHODS** HPLC was applied to

收稿日期: 2015-06-05

基金项目: 国家药品标准提高暨2015版药典科研任务资助(2012)

作者简介: 玄 敏(1988—), 女, 硕士生, 研究方向为药物分析及中药质量标准。E-mail: dfzz-0088@163.com

*通信作者: 王长虹(1964—), 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新制剂与体内过程。Tel: (021) 51322511, E-mail: wch-cxm@163.com

determining the contents of gentiopicroside, geniposide and baicalin in Longdan Xiegan Pills. The dissolution test was carried out with 0.1 mol/L hydrochloric acid as dissolution medium, and the cumulative dissolution curves of these three constituents were drawn. Then similarity factor (f_2) method was used for comparing the cumulative dissolution rates. **RESULTS** There were no significant differences in the dissolution parameters of gentiopicroside and geniposide (T_{50} and T_d) ($P > 0.05$). Compared with geniposide and baicalin, there were significant differences in the dissolution parameters of gentiopicroside (T_{50} and T_d) ($P < 0.05$). The similarity factor (f_2) values of gentiopicroside and geniposide were more than 50, while that of baicalin was less than 50. **CONCLUSION** It is necessary to conduct dissolution tests for these three constituents in Longdan Xiegan Pills.

KEY WORDS: Longdan Xiegan Pills; gentiopicroside; geniposide; baicalin; dissolution rates; HPLC

龙胆泻肝丸是由龙胆、柴胡、黄芩、栀子(炒)、泽泻、木通、车前子(盐炒)、当归(酒炒)、地黄、炙甘草10味中药制成的水丸,功能清肝胆,利湿热,主治肝胆湿热、头晕目赤、耳鸣耳聋、耳肿疼痛、肋痛口苦、尿赤涩痛、湿热带下^[1]。其用药历史悠久,临床应用广泛,生产厂家众多,但各厂的生产条件和工艺不尽相同,质量参差不齐,临床疗效也有所差异。溶出度是评价固体制剂生物利用度的体外方法,是考察制剂内在质量的指标之一^[2-3],《中国药典》2010年版共收载418个溶出度检查项目,其中绝大部分为化学药物,而中药制剂一般只进行崩解时限的检查。事实上,崩解和溶出是两个不同层面的概念,崩解不代表溶出,药物只有溶出后才可以吸收进入体循环,从而发挥疗效,故有必要对中药制剂进行溶出度检查。曾有文献对复方丹参片、三黄片、利胆片、复方苦木消炎片、乐脉分散片、穿心莲滴丸的体外溶出度进行研究^[4-9],集中在中药复方片剂,而龙胆泻肝丸的相关研究也有报道^[10-11],主要集中在溶出度检测方法的建立及不同剂型制剂的溶出度比较。本实验收集了市面上7个厂家的8批龙胆泻肝丸样品,对其进行体外溶出度比较,绘制了累积溶出曲线,对溶出数据进行了模型拟合。然后,采用相似因子 f_2 法对溶出曲线进行了比较,考察了不同厂家龙胆泻肝丸的溶出度情况,为中药制剂溶出度检测方法的建立和质量控制提供参考。

1 仪器与试药

Agilent 1260高效液相色谱仪,包括G1315C型四元梯度泵、G1311B型在线脱气机、G1367E型自动进样器、G1316A型DAD柱恒温箱、G1330B型DAD检测器;Agilent Chemstation色谱工作站;RCZ-6C2药物溶出仪(上海黄海药检仪器有限公司);BT-124S电子分析天平(德国Sartorius公司);KQ-250DB数控超声波清洗器(昆山

市超声仪器有限公司)。龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷由上海中药标准化研究中心提供(纯度>98%)。8批龙胆泻肝丸购自不同生产厂家及药店,具体信息见表1。甲醇、乙腈为色谱纯;水为超纯水;其他试剂为分析纯。

表1 样品信息

Tab. 1 Information of samples

生产厂家	批号
A	1305251
B	20121201
C	130201
D	1301001
E-1	2082234
E-2	3082075
F	1303209
G	20130406

2 方法与结果

2.1 龙胆泻肝丸的含有量测定 参照《中国药典》龙胆泻肝丸质量标准^[1],对其中的龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷进行含有量测定。

2.1.1 色谱条件与系统适应性试验 Agilent Extend C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相为甲醇(A)-0.2%磷酸水(B),梯度洗脱(条件见表2);体积流量1.0 mL/min;检测波长254 nm;柱温30℃;进样量10 μL。理论塔板数按龙胆苦苷峰计算,应不低于3 000。

表2 梯度洗脱条件

Tab. 2 Gradient elution conditions

时间/min	A/%	B/%
0~25	20	80
25~30	20→47	80→53
30~50	47	53

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷对照品适量,加甲醇制成每1 mL含龙胆苦苷40 μg、栀子苷30 μg、黄芩苷85 μg的

混合溶液, 即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取龙胆泻肝丸, 研细, 精密称取1g, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入50%甲醇50mL, 密塞, 称定质量, 超声(功率250W, 频率50kHz)20min, 放冷, 再称定质量, 50%甲醇补足减失的质量, 摆匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.1.4 含有量测定 取8批龙胆泻肝丸样品, 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下检测, 含有量测定结果见表3。由表3可知, 8批样品指标成分的含有量均达到了药典标准(龙胆苦苷不得少于0.80 mg/g, 桔子苷不得少于1.30 mg/g, 黄芩苷不得少于3.80 mg/g)。

表3 3种成分的含有量($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Contents of three constituents ($\bar{x} \pm s$)

龙胆苦苷/(mg·g ⁻¹)	桔子苷/(mg·g ⁻¹)	黄芩苷/(mg·g ⁻¹)
2.81 ± 0.02	3.45 ± 0.03	5.84 ± 0.06
1.10 ± 0.01	4.10 ± 0.02	4.34 ± 0.04
2.86 ± 0.01	2.48 ± 0.02	3.81 ± 0.03
3.13 ± 0.03	2.02 ± 0.02	6.18 ± 0.05
2.59 ± 0.02	3.83 ± 0.02	4.90 ± 0.02
2.40 ± 0.03	2.74 ± 0.02	5.98 ± 0.07
2.82 ± 0.03	5.22 ± 0.05	3.93 ± 0.05
4.83 ± 0.03	4.55 ± 0.05	3.90 ± 0.04

2.2 溶出条件筛选

2.2.1 溶出介质的选择 以A企业生产的龙胆泻肝丸为研究对象, 分别考察了龙胆苦苷、桔子苷、黄芩苷在水、0.1 mol/L盐酸、0.1%吐温-80水溶液等不同溶出介质中的累积溶出率^[12]。结果表明, 在拟定的溶出条件下, 以0.1 mol/L盐酸为溶出介质时, 3种成分的累积溶出率最大。因此, 选用0.1 mol/L盐酸作为溶出介质。

2.2.2 取样时间的考察 以A企业生产的龙胆泻肝丸为研究对象, 分别考察了10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、6 h、18 h的累积溶出率。结果表明, 到6 h时, 大部分样品中龙胆苦苷、桔子苷的累积溶出率达到90%以上, 而黄芩苷在60%以下, 为了全面考察其溶出, 将取样时间延长至18 h。因此, 确定取样时间为0.5、1、1.5、2、3、6、18 h。

2.3 溶出度测定 取龙胆泻肝丸6粒, 平行6份, 采用桨法, 溶出介质为200 mL 0.1 mol/L盐酸(符合漏槽条件), 转速为100 r/min, (37.0 ± 0.5)℃恒温, 于规定时间(0.5、1、1.5、2、3、6、18 h)取样(取样位置固定), 每次5 mL(同

时补加相同温度的溶出介质5 mL), 过滤, 取续滤液。在“2.1.1”项色谱条件下进行检测, 计算累积溶出度, 并绘制累积溶出曲线, 结果见图1。

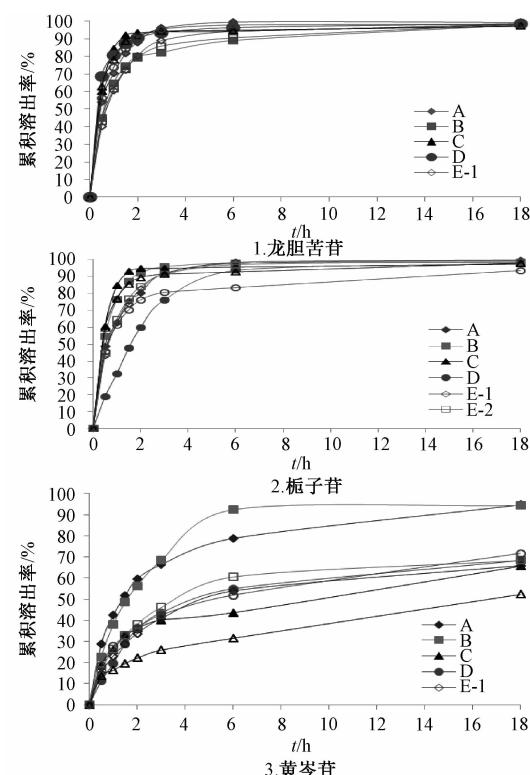


图1 龙胆苦苷、桔子苷、黄芩苷的累积溶出曲线

Fig. 1 Cumulative dissolution curves of gentiopicroside, geniposide and baicalin

由图可知, 在不同厂家样品中, 龙胆苦苷、桔子苷的累积溶出曲线轮廓均较为相似, 而黄芩苷差异较大。6 h时, 绝大部分样品中龙胆苦苷、桔子苷的累积溶出率均可达到90%以上; 黄芩苷的溶出行为则差异较大, 溶出至6 h时, B企业样品中其累积溶出率达到90%, 其余则在20%~80%之间。当溶出至18 h时, 有2批样品的累积溶出率达到90%, 其余样品则只能达到50%~70%。由此推测, 龙胆苦苷和桔子苷易溶于水, 而黄芩苷难溶于水的性质可能导致了上述差异。

2.4 溶出模型拟合 以A厂家龙胆泻肝丸为研究对象, 分别采用零级动力学、一级动力学、Higuchi、Weibull模型对溶出数据进行拟合^[11], 推测溶出机制, 结果见表4。

由表4可知, 采用一级动力学、Weibull模型拟合溶出数据时, 相关系数较高; 采用Weibull模型时, 3种成分拟合方程的相关系数均可达到

表4 龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷溶出数据的拟合结果

Tab. 4 Fitting results of dissolution data on gentiopicroside, geniposide and baicalin

成分	模型	拟合方程	相关系数(r)
龙胆苦苷	零级动力学	$F = 8.170t$	0.510 8
	一级动力学	$F = 100[1 - e^{(-1.262t)}]$	0.995 9
	Higuchi	$F = 36.453t^{0.5}$	0.742 0
	Weibull	$F = 100[1 - e^{(-(t^{0.754})/0.79)}]$	0.999 6
栀子苷	零级动力学	$F = 8.004t$	0.571 3
	一级动力学	$F = 100[1 - e^{(-0.995t)}]$	0.992 9
	Higuchi	$F = 35.12t^{0.5}$	0.790 3
	Weibull	$F = 100[1 - e^{(-(t^{0.704})/0.958)}]$	0.999 1
黄芩苷	零级动力学	$F = 6.994t$	0.761 5
	一级动力学	$F = 100[1 - e^{(-0.441t)}]$	0.984 7
	Higuchi	$F = 28.79t^{0.5}$	0.921 0
	Weibull	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.215)^{0.518})/1.551}]$	0.999 6

0.999 以上。因此,选用Weibull模型进行溶出数据拟合,并计算溶出参数 T_{50} 和 T_d 。Weibull模型拟合结果见表5,溶出参数见表6。

由两表可知,对龙胆苦苷采用Weibull模型拟合方程时,相关系数除F样品外,均可达到0.999以上,拟合效果良好,溶出参数差异较小,推测其溶出机制符合该模型;栀子苷的Weibull模型拟合结果表明,除2个样品的拟合方程相关系数为0.998外,其余均在0.999以上,拟合效果较好,溶出参数差异较小,推测其溶出机制也符合该模型;在黄芩苷的Weibull模型拟合方程中,只有2个样品的相关系数达到0.999,其他仅达到0.99,拟合效果相对较差,说明其溶出参数差异较大,相关机制有待作进一步研究。

表5 龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的溶出参数

Tab. 5 Dissolution parameters of gentiopicroside, geniposide and baicalin

生产厂家	龙胆苦苷		栀子苷		黄芩苷	
	T_{50}/h	T_d/h	T_{50}/h	T_d/h	T_{50}/h	T_d/h
A	0.49 ± 0.05	0.72 ± 0.02	0.62 ± 0.06	0.98 ± 0.03	1.49 ± 0.15	2.68 ± 0.21
B	0.59 ± 0.05	0.85 ± 0.02	0.47 ± 0.05	0.66 ± 0.07	1.71 ± 0.20	2.46 ± 0.30
C	0.50 ± 0.03	0.53 ± 0.03	0.50 ± 0.05	0.58 ± 0.07	6.83 ± 0.25	17.98 ± 0.51
D	0.35 ± 0.04	0.46 ± 0.05	1.61 ± 0.08	2.41 ± 0.32	5.81 ± 0.36	11.97 ± 0.73
E-1	0.66 ± 0.04	1.10 ± 0.07	0.68 ± 0.11	1.17 ± 0.12	6.00 ± 0.40	14.07 ± 0.83
E-2	0.61 ± 0.02	0.98 ± 0.02	0.66 ± 0.06	0.93 ± 0.07	4.77 ± 0.46	10.98 ± 0.85
F	0.37 ± 0.03	0.55 ± 0.04	0.56 ± 0.10	0.63 ± 0.10	16.97 ± 0.74	37.23 ± 0.75
G	0.40 ± 0.02	0.68 ± 0.02	0.62 ± 0.06	1.18 ± 0.42	4.91 ± 0.18	11.84 ± 0.71

表6 龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的Weibull模型拟合结果

Tab. 6 Weibull fitting results of gentiopicroside, geniposide and baicalin

生产厂家	龙胆苦苷		栀子苷		黄芩苷	
	拟合方程	相关系数	拟合方程	相关系数	拟合方程	相关系数
A	$F = 100[1 - e^{(-(t^{0.754})/0.79)}]$	0.999 6	$F = 100[1 - e^{(-(t^{0.704})/0.958)}]$	0.999 1	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.215)^{0.518})/1.551}]$	0.999 6
B	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.392)^{0.346})/0.779}]$	0.999 3	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.202)^{0.637})/0.588}]$	0.999 7	$F = 100[1 - e^{(-(t+0.002)^{0.881})/2.162}]$	0.997 5
C	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.484)^{0.217})/0.438}]$	0.999 1	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.476)^{0.254})/0.42}]$	0.998 8	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.225)^{0.377})/2.925}]$	0.993 5
D	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.243)^{0.356})/0.535}]$	0.999 8	$F = 100[1 - e^{(-(t+0.005)^{1.101})/2.402}]$	0.999 5	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.428)^{0.441})/2.868}]$	0.994 4
E-1	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.204)^{0.63})/0.91}]$	0.999 3	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.817)^{1.01})/1.019}]$	0.999 9	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.347)^{0.422})/2.953}]$	0.996 7
E-2	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.313)^{0.451})/0.84}]$	0.999 2	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.121)^{0.698})/0.864}]$	0.999 8	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.393)^{0.395})/2.451}]$	0.993 1
F	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.32)^{0.387})/0.525}]$	0.998 3	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.413)^{0.287})/0.551}]$	0.999 0	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.478)^{0.564})/5.604}]$	0.996 1
G	$F = 100[1 - e^{(-(t^{0.746})/0.731)}]$	0.999 7	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.393)^{0.297})/0.855}]$	0.998 5	$F = 100[1 - e^{(-(t-0.184)^{0.443})/2.886}]$	0.999 6

对3种成分的溶出参数 T_{50} 和 T_d 进行方差分析,结果见表7。由表7可知,龙胆苦苷、栀子苷的溶出参数差异无统计学意义($P > 0.05$);黄芩苷与龙胆苦苷和栀子苷相比,溶出参数差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明龙胆苦苷和栀子苷的溶出行为相似,而黄芩苷与龙胆苦苷和栀子苷的溶出行为不同。由于龙胆苦苷和栀子苷为大极性环烯醚萜类水溶性成分,性质较为相似,故溶出行为相似,而黄芩苷水溶性较差,导致其溶出行为与前两者不同。

表7 龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷溶出参数(T_{50} 和 T_d)的方差分析Tab. 7 Variance analysis of dissolution parameters (T_{50} and T_d) of gentiopicroside, geniposide and baicalin

名称	T_{50}		T_d			
	龙胆苦苷	栀子苷	黄芩苷	龙胆苦苷	栀子苷	黄芩苷
龙胆苦苷	—	0.900	0.001	—	0.937	0.001
栀子苷	0.900	—	0.001	0.937	—	0.001
黄芩苷	0.001	0.001	—	0.001	0.001	—

2.5 累积溶出曲线比较 以A厂家的龙胆泻肝丸为参比制剂,选用0、0.5、1、1.5、2 h的溶出数

据,采用相似因子 f_2 法,对不同厂家样品中龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的累积溶出曲线进行相似因

子比较^[13],结果见表8。

表8 龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷累积溶出曲线的相似因子

Tab. 8 Similarity factors of the cumulative dissolution curves of gentiopicroside, geniposide and baicalin

名称	f_2							
	A	B	C	D	E-1	E-2	F	G
龙胆苦苷	100.00	58.29	53.25	53.36	51.54	53.77	59.38	78.70
栀子苷	100.00	50.01	41.13	30.54	75.61	77.20	49.99	72.90
黄芩苷	100.00	58.55	31.76	32.47	32.34	36.99	22.98	34.28

由表可知,与参比制剂相比,各样品中龙胆苦苷的 f_2 值均大于50,大部分样品中栀子苷大于50,而大部分样品中黄芩苷小于50。由此表明,不同厂家样品中龙胆苦苷和栀子苷溶出行为的一致性较好,而黄芩苷溶出行为差异较大。其中,E厂

家2批样品的 f_2 值相当,证明其工艺稳定性良好。

以不同样品中的龙胆苦苷为参比,选用0、0.5、1、1.5、2 h的溶出数据,对8批龙胆泻肝丸中龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的累积溶出曲线进行相似因子比较^[13],结果见表9。

表9 栀子苷和黄芩苷的累积溶出曲线的相似因子

Tab. 9 Similarity factors of the cumulative dissolution curves of geniposide and baicalin

名称	f_2						
	A	B	C	D	E-1	E-2	F
龙胆苦苷	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
栀子苷	64.47	49.80	92.94	25.56	79.08	69.76	79.66
黄芩苷	31.38	36.99	15.98	15.89	21.48	24.20	11.96

由表可知,与龙胆苦苷相比,大部分栀子苷的 f_2 值大于50,而黄芩苷均小于50,进一步表明栀子苷与龙胆苦苷溶出行为相似,而黄芩苷与其溶出行为不同。其中,E厂家2批样品的 f_2 值相当,进一步证明其工艺稳定性良好。

3 讨论

在溶出介质的选择中,本实验分别考察了水、0.1 mol/L盐酸、0.1%吐温-80。结果,以水为溶出介质时,龙胆苦苷、栀子苷可达到较好的溶出效果,而黄芩苷溶出效果很差,推测可能是由于其水溶性较差所导致;以0.1%吐温-80为溶出介质时,黄芩苷达到了较好的溶出效果,说明其可对难溶于水的黄芩苷起到增溶作用,但龙胆苦苷和栀子苷溶出效果不理想,相关影响有待于作进一步研究;以0.1 mol/L盐酸为溶出介质时,3种成分的溶出效果均较理想,与文献[11]报道一致。因此,选用0.1 mol/L盐酸作为溶出介质。

中药丸剂作为传统缓释制剂,其崩解、溶出比较缓慢。预实验结果显示,采用常规转速50 r/min时,龙胆泻肝丸样品的崩解、溶出效果不佳。因此,参考文献[10-11],将转速提高为100 r/min,以期龙胆泻肝丸能达到较好的溶出。

A厂家为国内知名药企,故选用该厂家龙胆泻肝丸作为参比制剂,进行累积溶出曲线的比较。另

外,E-1和E-2为同一厂家生产的不同批次产品,其中龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的累积溶出曲线相似, f_2 值相近,说明该厂家龙胆泻肝丸批次间的稳定性良好。

虽然不同厂家龙胆泻肝丸中龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的含有量均符合药典规定,但由于原辅料来源、生产工艺及条件的不同,致使3种成分的溶出度存在较大差异。因此,为保证不同厂家同一产品的生物等效性,有必要对龙胆泻肝丸进行溶出度测试。本实验建立了该药物的溶出度评价方法,有着简便、准确的优点,可为其质量控制提供实验依据。

另外,中药成分多样复杂,其疗效受多种因素的影响,体外溶出与体内吸收存在一定差异。因此,两者之间的关系还应结合药理效应、生物效应等指标作进一步研究^[11]。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2010年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 636-637.
- [2] 赵明. 中药药物固体制剂溶出度研究概况[J]. 安徽医药, 2007, 11(2): 171-173.
- [3] 薛强. 溶出度的测定和评价方法[J]. 药物研究, 2008, 27(35): 73-74.
- [4] 陈晓兰, 石晋枝, 张永萍, 等. 不同厂家三黄片中盐酸小檗碱溶出度的比较[J]. 中国药业, 2013, 22(22): 30-32.
- [5] 王丽芳. 乐脉分散片中3种活性成分的溶出度比较[J]. 中

国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 50-53.

[6] 严婷, 黄方威, 王金钱, 等. 不同厂家复方丹参片物质组溶出度研究[J]. 药物评价研究, 2013, 36(6): 442-447.

[7] 孟姝, 都述虎, 林玉莲. HPLC 测定利胆片的溶出度[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 123-126.

[8] 陈刚, 李晓凤, 苏文俏, 等. HPLC 法测定复方苦木消炎片中穿心莲内酯溶出度[J]. 中国药师, 2013, 16(12): 1799-1802.

[9] 宋英, 陆静冉, 沈鸣, 等. HPLC 法测定穿心莲滴丸中脱水穿心莲内酯的溶出度[J]. 中成药, 2012, 34(1): 178-180.

[10] 田书霞, 蒋晔, 郝福. RP-HPLC 同时测定龙胆泻肝丸中3种有效成分的溶出度[J]. 中成药, 2006, 28(11): 1578-1581.

[11] 周永全, 顾佳莹, 张宁. 龙胆泻肝丸溶出特性研究[J]. 中成药, 2012, 34(9): 1674-1679.

[12] 李凯, 樊鑫. 不同溶出介质对尼莫地平片剂溶出度的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(3): 351-353.

[13] Zhang Y, Huo M R, Zhou J P, et al. DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles [J]. APPS J, 2010, 12(3): 263-271.

芪白平肺颗粒中人参和黄芪提取工艺的优化

靳瑞婷^{1,3}, 陶永华^{2,3,4}, 李雪峰^{2,3,4}, 吴云^{2,3,4}, 王振中^{2,3,4*}, 萧伟^{2,3,4}

(1. 南京中医药大学, 江苏南京 210000; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222047; 3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222047; 4. 中药提取精致新技术重点研究室, 江苏连云港 222047)

摘要: 目的 优化芪白平肺颗粒中人参和黄芪的提取工艺。方法 在单因素试验的基础上, 采用 Box-Behnken 响应面法, 以乙醇体积分数、药液比、提取时间为自变量, 并通过信息熵法对人参皂苷 $Rg_1 + Re$ 、人参皂苷 Rb_1 、黄芪甲苷的含有量及干膏率进行客观加权。然后, 以综合指标为因变量, 优化实验结果。结果 最佳提取条件为8倍量70%乙醇, 提取2次, 每次2 h。结论 Box-Behnken 响应面与信息熵的结合可用于优化芪白平肺颗粒的提取工艺。

关键词: 芪白平肺颗粒; 人参; 黄芪; 提取工艺; Box-Behnken 响应面; 信息熵

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)04-0795-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2016.04.016

Optimization of the extraction processes of *Panax ginseng* and *Astragalus membranaceus* in Qibai Pingfei Granules

JIN Rui-ting^{1,3}, TAO Yong-hua^{2,3,4}, LI Xue-feng^{2,3,4}, WU Yun^{2,3,4}, WANG Zhen-zhong^{2,3,4*}, XIAO Wei^{2,3,4}

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China; 2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222047, China; 3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222047, China; 4. The Key Laboratory for the New Technique Research of TCM Extraction and Purification, Lianyungang 222047, China)

ABSTRACT: AIM To optimize the extraction processes of *Panax ginseng* and *Astragalus membranaceus* in Qibai Pingfei Granules. **METHODS** Based on single factor experiment, Box-Behnken response surface method was used with ethanol concentration, solvent ratio and extraction time as independent variables. The contents of ginsenoside $Rg_1 + Re$, ginsenosides Rb_1 and astragaloside A, together with the ratio of dry extraction were objectively weighted by information entropy. Then the test result was optimized with comprehensive index as dependent

收稿日期: 2015-06-25

作者简介: 靳瑞婷 (1989—), 女, 硕士生, 研究方向为中药学。Tel: 15861230373, E-mail: jinruiting1407@126.com

* 通信作者: 王振中 (1968—), 男, 博士, 高级工程师, 从事中药新药的研究与开发。Tel: (0518) 811522367, E-mail: kanionlunwen@126.com