

国产与进口水飞蓟素片的溶出度研究

李 钢, 盛维强(解放军第 146 医院, 临沂 276001)

摘要: 目的: 考察国产及进口水飞蓟素片的体外溶出条件。方法: 采用中国药典九五版规定的溶出度考察方法, 以人工胃液、人工肠液为溶出介质进行溶出度研究。结果: 本文考察的几种水飞蓟素片的溶出度质量有较大差异, 少数厂家的品种未能达到药典标准。结论: 有必要制定水飞蓟素的溶出度标准, 提高国产水飞蓟素片的质量。

关键词: 水飞蓟素片; 体外溶出度; 紫外分光光度法

中图分类号: R944.4

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2000)04-0218-03

水飞蓟素是菊科植物水飞蓟(*Silybum Marianum* CL. Gaerta.) 种子中的总黄酮提取物。本品对实验性肝中毒有一定的保护作用, 用于慢性肝炎、肝硬化等症^[1~4], 是目前慢性迁移性肝炎、肝硬化的主要治疗药物之一。

水飞蓟素为难溶性药物, 水飞蓟素片的溶出速率较慢, 生物利用度较低^[5]。所以考察

水飞蓟片的溶出度是否符合质量标准对于能否保证疗效相当关键。

1 仪器和试剂

UV-2100 型紫外分光光度计(日本岛津); 751G 紫外分光光度计(上海分析仪器厂); RCD-6 型溶出度仪(上海黄海药检仪器厂); 水飞蓟素(上海朝晖制药厂, 批号: 990304); 水飞蓟

的乳滴。洗脱液使用 0.5% 明胶水溶液, 既有利于二氯甲烷的扩散洗脱, 又可防止乳滴合并或微球粘连。

表 3 不同温度对 RFP-PLA-MS 中药物含量的影响 ($n=3$)

| 贮存温度 (°C) | 药物含量(%) | | |
|--------------|------------------|------------------|------------------|
| | PLA ₁ | PLA ₂ | PLA ₃ |
| 贮存前 | 14.51±0.61 | 15.96±0.80 | 17.07±0.59 |
| 4 | 14.29±0.79 | 15.52±0.27 | 17.21±0.43 |
| 20~25 | 14.52±0.35 | 15.40±0.53 | 16.84±0.77 |
| 37 | 13.02±0.65 | 14.38±0.92 | 15.79±0.41 |

3.2 聚乳酸微球的粒径大小取决于有机相在甘油中的分散状态。聚乳酸分子量影响二氯甲烷溶液的粘度, 分子量越大, 溶液粘度越高。由于分散介质甘油的粘度很高, 大大削弱了有机相粘度变化对分散过程的作用, 使聚乳酸分子量对微球粒径的影响不能有效地表现出来。实验没有出现理论预期的结果, 微球粒径并未随聚乳酸分子量增高而增大。

3.3 聚乳酸是疏水性高分子, 微球中药物的释放是一个溶解、扩散的过程。低分子量聚乳酸

亲水性相对较强, 有利于水向微球内渗透, 溶解药物, 促使药物分子扩散释放。所以聚乳酸分子量越低, 微球的释药速度越快。

3.4 聚乳酸的玻璃化温度为 40~55°C, 软化温度为 32~69°C, 且转化温度随分子量增加而提高。三种分子量聚乳酸微球在 37°C 贮存后均发生不同程度的粘连。聚乳酸分子量低的微球表现为粘连现象发生快, 聚集状态更为严重。

参考文献:

- [1] Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, et al. Poly(lactic acid) for surgical implants[J]. Archives of Surgery, 1996, 93: 839
- [2] Yolles S, Eldridge JE, Woodland JHR. New biodegradable drug delivery system[J]. Polymers News, 1970, 1: 9.
- [3] Jalil R, Nixon JR. Microencapsulation using poly(L-lactic acid) II: preparative variables affecting microcapsule properties[J]. J Microencapsul, 1990, 7(1): 25.
- [4] 张万国, 蒋雪涛. 利福平聚乳酸微球的制备[J]. 第二军医大学学报, 1996, 17(4): 395.
- [5] 张万国, 蒋雪涛. 肺靶向利福平聚乳酸微球的体外释药性能[J]. 中国医院药学杂志, 1996, 17(10): 442

收稿日期: 2000-04-10

素片(镇江第三制药厂,批号:990608;黄山制药厂,批号:991006;上海朝晖制药厂,批号:990811;辽宁盘锦制药厂,批号:990802;德国马博士大药厂,批号:706814)。

2 试验方法

2.1 水飞蓟素片的含量测定

按《上海市药品标准》1993 年版 42 页有关水飞蓟素片质量标准规定的方法进行。精密称取水飞蓟素滴丸 135.11mg,加无水乙醇,于热水浴中振摇 10min,冷却,转移至 100ml 容量瓶中,加无水乙醇至刻度,照分光光度法(中国药典二部附录 95 年版),在 288nm 的波长处测定吸收度。按 $C_{29}H_{22}O_{10}$ 的吸收系数($E_{1cm}^{1\%}$)为 471 计算即得。

2.2 标准曲线的建立

分别精密称取西利宾对照品适量,加无水乙醇制成 50ug/ml 标准溶液,分别取 1、2、3、4、5、6、7、8、9ml 于 25ml 容量瓶中,加入溶出介质至刻度,摇匀,以 1ml 无水乙醇加 9ml 介质为空白,在 288nm 处测定吸收度,并以浓度对吸收度作图得标准曲线。

2.3 回收率试验

分别精密称取 2mg、5mg、8mg 西利宾对照品($n=5$)于 100ml 容量瓶中,加入适量无水乙醇,使之溶解,加入适量辅料;加溶出介质至刻度,过滤,称取 8ml、5ml、2ml 于 25ml 容量瓶中加入溶出介质至刻度,根据标准曲线,计算回收率。

2.4 精密度试验

分别精密称取 2mg、5mg、8mg 西利宾对照品($n=5$)于 100ml 容量瓶中,加入适量无水乙醇,使之溶解,加入溶出介质至刻度,过滤,移取 8ml、5ml、2ml 于 25ml 容量瓶中加入溶出介质至刻度,在 288nm 处长测定吸收度。日内每间隔 1h 测定 1 次,连续测定 5d,计算日内差;日间每天测定 1 次,连续测定 5d,计算日间差。

2.5 水飞蓟素制剂溶出度试验

依中国药典 95 年版二部附录 66 页有关溶出度一法进行。水浴温度(37 ± 0.5) $^{\circ}C$,转蓝转速 100r/min,溶出介质分别为 900ml 人工肠液和人工胃液,分别于 2, 5, 8, 10, 20, 30, 45min 取

样 5ml 同时补加同温度介质 5ml,用 0.8 μ m 微孔滤膜过滤,并在 288nm 波长处测得吸收度,由标准曲线求出累积百分溶出度。

3 实验结果

3.1 标准曲线的建立

不同浓度的西利宾对照品溶液(C)对吸收度(A)作线性回归得标准曲线。

人工肠液标准曲线:

$$C = 35.0021A + 0.0298 \quad r = 0.9995 (n = 5)$$

人工胃液标准曲线:

$$C = 23.0165A + 0.0123 \quad r = 0.9996 (n = 5)$$

3.2 回收率和精密度试验结果

人工肠液中回收率为(98.5 \pm 1)%($n=3$),人工胃液中回收率(97.8 \pm 1)%($n=3$),可以看出在两种溶出介质中,药物回收率都能满足测定需要。

肠液 精密度:日内 $RSD = 0.85\%$ 日间 $RSD = 1.32\%$

胃液 精密度:日内 $RSD = 0.9\%$ 日间 $RSD = 1.5\%$

3.3 水飞蓟素制剂在两种溶出介质中的溶出度

将不同厂家批号的水飞蓟素片剂所测得的吸收度,按溶出标准曲线计算累积百分溶出量,对时间作图(见图 2, 3),得胃液、肠液中的溶出曲线。结果,国内外五家药厂生产的水飞蓟素片剂的溶出总量:镇江制药三厂的产品在 45min 的释放总量低于 40%,而黄山制药厂和进口片溶出总量能达到药典九五版一部中溶出度测定法规定的释放标示量的 70%。

4 讨论

水飞蓟素是难溶于水的药物,其溶出速率较慢,溶出量很低,可能是造成生物利用度低的主要原因,因此水飞蓟片溶出度是保证制剂质量的重要环节。国内外五家药厂生产的水飞蓟素片剂的溶出总量:黄山制药厂溶出总量能达到药典 95 版一部中溶出度测定法规定的释放标示量的 70% 之要求。镇江制药三厂的产品几乎没有释放,这点值得普遍重视。因此,国内少数药厂的制剂工艺需要进一步提高,解决产

品质量差、疗效低的问题。国内药品监督机构

要加大质量检查力度, 严格制止劣药流入市场。

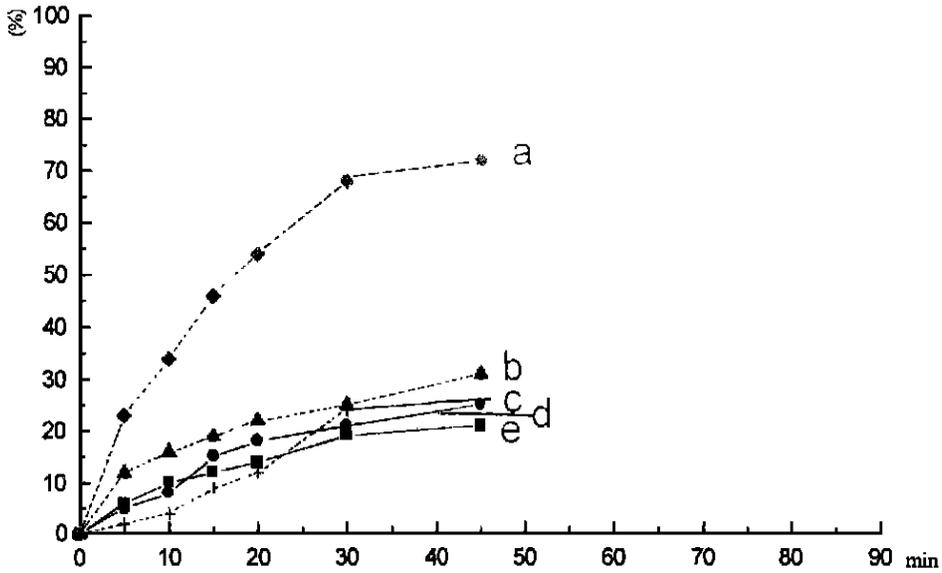


图1 胃液中水飞蓟素片剂累积百分溶出量-时间溶出血线图
 a. 进口片; b. 黄山制药厂; c. 上海朝晖药厂; d. 盘锦制药厂; e. 镇江制药三厂

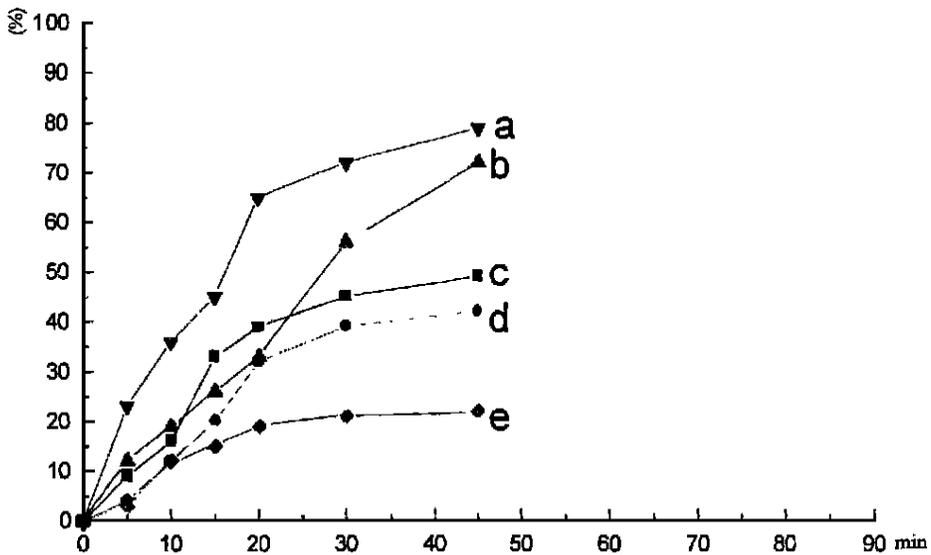


图2 肠液中水飞蓟素片剂累积百分溶出量-时间溶出曲线图
 a. 进口片; b. 黄山制药厂; c. 上海朝晖药厂; d. 盘锦制药厂; e. 镇江制药三厂

参考文献:

[1] Wagner H, Diesel P, Seitz M. Zur Chemie und Analytik von Silymarin aus Silybum marianum Gaertn [J]. Arz. Forsch, 1974, 29: 466.

[2] Halbach G, Trost W. Zur chemie und phamkologie des Silymarins Untersuchungen an einigen unsetzungsprdukten des silybins [J]. Arz. Forsch, 1974, 29: 866.

[3] 沙静姝, 毛洪奎. 水飞蓟宾 [J]. 药学通报, 1983, 18(7): 406.

[4] 李晓玉. 保肝药水飞蓟素的药理 [M]. 国外医学参考资料 (药学分册), 1975, (6): 343.

[5] 沈建民. 药物结构与制剂 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1989: 93

[6] 陈大为, 刘立民, 丁玉芝, 等. 水飞蓟素(益肝灵)片剂溶出速率的研究 [J]. 中成药, 1993, 15(5): 2

[7] 陈大为, 陈星灿, 范晓文. 水飞蓟素(益肝灵)片剂溶出速度的研究 [J]. 中成药, 1992, 14(8): 3