

## 不同厂家银杏叶片的溶出度研究

杨艳 孙劲婧 王鹤霖 张永光

烟台荣昌制药股份有限公司

**[摘要]**目的: 对比研究目前市场销量领先的几个厂家的同一剂型银杏叶片中总黄酮醇苷的溶出度。方法: 采用高效液相色谱法测定不同厂家银杏叶片中总黄酮醇苷的溶出度。采用安捷伦1260型高效液相色谱仪, 色谱柱型号为XDB-C18 (4.6×150mm, 5 μm), 流动相为甲醇-0.4%磷酸溶液 (50:50), 设置流速为1.0mL/min, 检测波长为360nm, 柱温为35℃, 进样量为10 μL。溶出度的研究采用小杯法。结果: 不同厂家银杏叶片溶出度有明显差异, 其中A厂家溶出度最高, 达到96%, J厂家溶出度最低, 为17.9%。结论: 片剂崩解的快慢与其溶出度的高低相关性不大, 不同厂家银杏叶片溶出度存在较大差异, 建议在质量标准中加入体外溶出度检测, 进一步指导临床疗效。

**[关键词]**银杏叶片; 总黄酮醇苷; 溶出度

**[DOI]** 10.12252/j.issn.2096-627X.2021.09.1587

银杏叶片是用银杏叶提取物制成的中药片剂, 其活性成分主要为总黄酮和白果内酯, 具有改善心脑血管循环, 抑制血小板凝聚酶、抗菌、抗病毒、抗癌等作用<sup>[1]</sup>。我国银杏种植资源分布广泛且丰富, 市场投放量已有数家, 但目前临床上反映, 银杏叶制剂的疗效存在很大的差异。有文献报道片剂崩解时限的长短与其溶出度的高低并不相关<sup>[2]</sup>, 且另有文献报道银杏叶片的生物等效性与其体外溶出度一致。故参考文献《不同剂型银杏叶制剂的溶出度研究》一文, 采用高效液相色谱仪法, 对不同厂家同一剂型的银杏叶片进行体外溶出度试验, 对比研究累积溶出率的高低, 为评估和控制药品质量提供依据。

### 一、仪器与试剂

#### (一) 仪器

ZRS-8G智能溶出测定仪 天津大学仪器厂

1260高效液相色谱仪 安捷伦

XPE205电子天平 梅特勒-托利多

#### (二) 试剂

供试药品均为市售销量领先药品, 剂型均为薄膜包衣片。

对照品: 槲皮素 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100081-201610)

试剂: 甲醇 (默克 色谱纯); 盐酸 (国药 优级纯); 磷酸 (国药 分析纯) 超纯水 (自制)

### 二、方法与结果

#### (一) 色谱条件

以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 色谱柱型号: XDB-C18 (4.6×150mm 5 μm); 以甲醇-0.4%磷酸溶液 (50:50) 为流动相; 检测波长为360nm, 流速为1.0mL/min, 柱温35℃, 进样量10 μL。

#### (二) 总黄酮醇苷含量测定法

对照品储备液制备: 取槲皮素对照品适量, 精密称定, 加甲醇溶解并制成浓度约为0.1mg/mL的储备液。

供试品溶液制备: 取药品10片, 精密称定, 研细, 取约相

当于总黄酮醇苷9.6mg的粉末, 精密称定, 精密加入甲醇-25%盐酸溶液 (4:1) 的混合溶液25mL, 摇匀, 置水浴中加热回流30分钟, 然后迅速冷却到室温, 转移至50mL容量瓶中, 用甲醇多次洗涤并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 弃去初滤液, 取续滤液, 即得。

测定法: 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10 μL, 注入液相色谱仪, 以槲皮素对照品的峰面积为对照, 分别按下表相对应的校正因子计算槲皮素、山柰素和异鼠李素的含量, 用待测成分色谱峰与槲皮素色谱峰的相对保留时间确定槲皮素、山柰素、异鼠李素的峰位, 其相对保留时间应在规定值的±5%范围之内, 即得。槲皮素、山柰素、异鼠李素的相对保留时间分别是1.00、1.77、2.00; 校正因子 (F) 分别是1.0000、1.0020、1.0890。

#### (三) 溶出度测定方法

供试品溶液制备: 采用小杯法, 各厂家银杏叶片随机取6片, 按照《中国药典》2020年版四部溶出度与释放度测定法第三法进行。使用0.1mol/L盐酸作为溶出介质, 控制溶出仪温度在37℃±0.5℃, 设定转速100r/min。待温度稳定后, 即投入银杏叶片, 并开始计时, 分别在5、10、20、30、45、60min时间点取样10mL, 同时立即补充温度相当的同一种溶出介质10mL, 样品分别经过0.45 μm微孔滤膜过滤, 精密量取5mL, 置于具塞锥形瓶内, 精密加入甲醇10mL, 25%盐酸溶液5mL, 置于水浴锅上加热回流30分钟。完毕后冷却至室温, 然后转至50mL容量瓶中, 用甲醇多次洗涤并稀释至刻度、摇匀, 用0.45 μm微孔滤膜过滤即得供试品溶液。

对照品溶液制备: 精密吸取总黄酮醇苷含量测定法下配置的对照品储备液0.2mL置于10mL容量瓶中, 用甲醇稀释并定容至刻度。

测定法: 同总黄酮醇苷含量测定方法, 测定槲皮素、山柰素、异鼠李素的峰面积, 按照校正因子, 计算出总黄酮醇苷的溶出含量, 根据每片总黄酮醇苷的含量, 计算出各时间点的总黄酮醇苷溶出度, 并绘制银杏叶片的累积溶出度曲线, 见表1、图1。

表1 不同厂家银杏叶片平均累积溶出百分率 ( $\bar{x} \pm s$ , %), n=6

厂家	时间 (min)					
	5	10	20	30	45	60
A	0.7±0.08	8.3±0.60	39.2±0.36	79.6±1.87	96.0±0.55	92.9±0.52
B	22.6±0.56	55.9±0.74	85.3±0.23	82.2±0.20	78.1±0.05	71.5±0.26
C	4.6±0.62	38.9±3.45	86.1±0.13	82.2±0.43	80.0±0.02	77.3±0.20
D	2.0±0.13	26.7±0.03	66.9±2.56	85.1±0.39	81.3±0.04	77.8±0.88
E	1.5±0.08	14.9±0.19	44.9±1.60	71.9±0.35	74.1±0.12	71.1±0.02
F	1.6±0.08	11.6±1.40	33.0±2.64	43.4±3.28	60.2±5.71	69.8±6.65
G	0±0.00	2.9±0.49	25.6±4.12	53.1±6.86	61.6±4.91	61.5±4.65
H	1.4±0.05	4.3±0.04	11.8±0.18	19.1±0.11	28.6±0.30	37.7±0.44
I	0±0.00	3.2±0.01	8.3±0.54	12.9±0.98	21.2±0.18	35.5±0.71
J	0±0.00	0.9±0.03	6.8±0.01	10.5±0.02	13.3±0.12	17.9±0.13
K	0±0.00	0.8±0.12	12.5±0.28	21.8±0.39	38.7±0.87	52.9±0.78

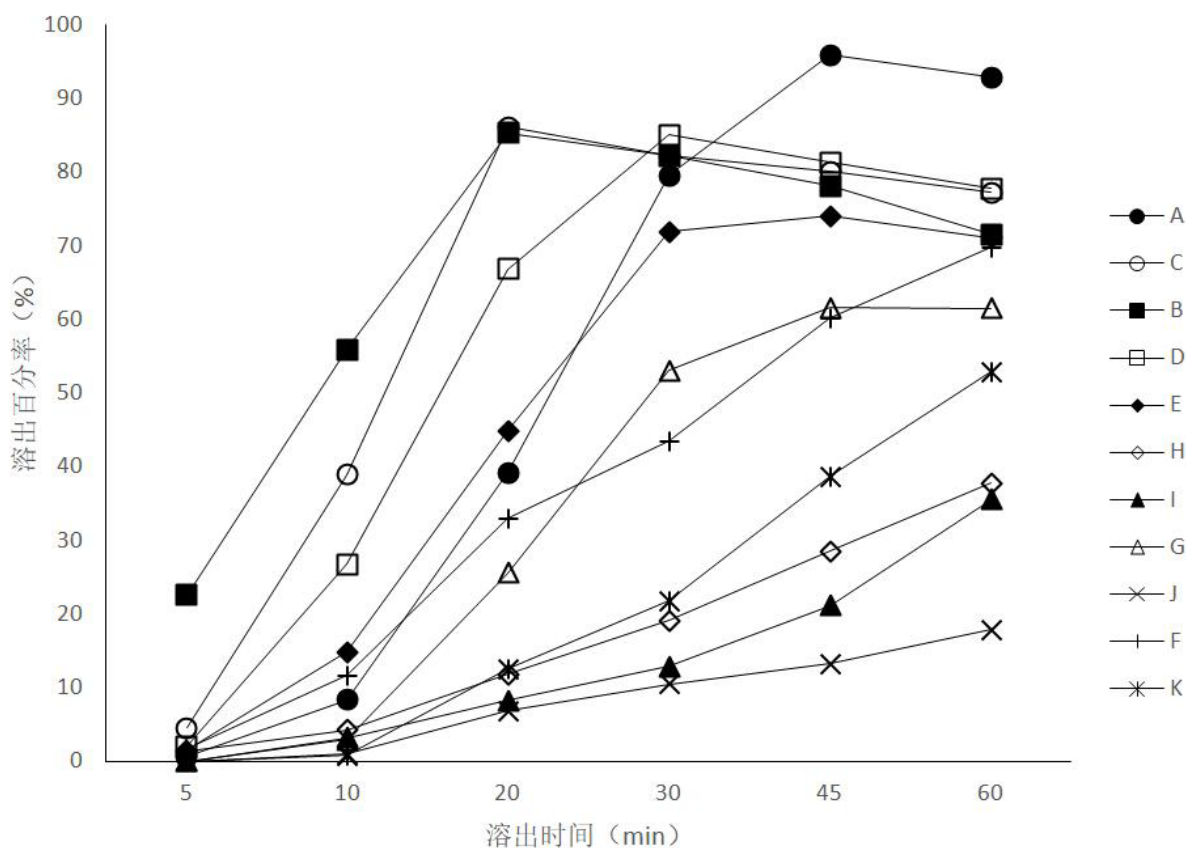


图1 不同厂家银杏叶片累积溶出曲线图

#### (四) 崩解时限检查

按照《中国药典》2020年版崩解时限检查法进行。实验结果如下为：

厂家A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K的崩解时限(min)分别为17、6、6、19、11、14、36、35、35、25、30。

#### (五) 系统适用性

取溶出度测定方法项下对照品溶液，连续进样6针，记录槲皮素峰面积。结果：相对标准偏差RSD为0.4%，系统适用性良好。

#### (六) 重复性

取同一批银杏叶片6片，按照“溶出度测定方法”，在60min时间点进行取样，制备供试品溶液，进样，记录峰面积，计算溶出度，结果：相对标准偏差RSD为1.5%，重复性良好。

#### (七) 稳定性试验

取重复性项下供试品溶液和对照品溶液，于室温条件下放置，分别于0h、2h、4h、6h、8h、10h、12h取样，按照上文中色谱条件分别进样，记录各个时间点槲皮素、山奈素、异鼠李素峰面积。结果：供试品溶液相对标准偏差RSD分别为0.5%、0.5%、2.0%，对照品溶液相对标准偏差RSD为0.7%，表明，供试品溶液、对照品溶液在室温放置12h内稳定。

### 三、讨论

(一) 银杏叶片均为市场销量领先的同一剂型的薄膜包衣片。

(二) 从系统适用性、重复性、供试品溶液稳定性数据显示，此方法适用于银杏叶片片剂的溶出试验。

(三) 抽取的这11家银杏叶片发现，厂家C、E存在总黄酮醇苷含量不合格情况，后续的累积溶出百分率计算均按照药品使用说明书标示量进行计算。

(四) 在溶出过程中发现不同厂家银杏叶片薄膜包衣崩解时间各不相同，厂家B、C、D在5分钟内开始崩解，B、C在

20分钟内全部溶解，但因含量不合格，溶出度偏高；厂家A在45分钟内持续溶出，累积溶出率在45分钟时达到最高96%，最为理想；厂家E在溶出速度上缓慢，累积溶出率74.1%；厂家F、G 60分钟内6个片剂有的完全溶解，有的未完全溶解，累积溶出率有明显差异；厂家H、I、J、K在60分钟内均未完全溶解，累积溶出率偏低。从数据发现有部分厂家累积溶出率趋势下降，这是由于银杏叶片完全溶解后继续取样并同时加入等量同温新鲜溶出介质造成的，对试验无任何影响。

(五) 溶出度对比研究发现，不同厂家银杏叶片溶出速度、百分率各不相同，即使同一厂家同一批次间也会出现溶出不一致的现象，厂家F、G批内溶出度存在很大的差异，厂家A生产的样品，批内差异不明显，溶出比较一致，说明不同厂家产品的一致性存在较大差别。

(六) 虽然目前质量标准中仅以崩解时限而不是溶出度作为中成药的体外释放指标，但从试验崩解时限数据上看，银杏叶片崩解时限的快慢与其溶出度的高低相关性并不大。有文献报道银杏叶片的生物等效性与其体外溶出度是一致的，溶出度的速率、高低进一步影响了药物吸收和临床疗效。因此有必要测定银杏叶片的溶出度。

(七) 本实验涉及厂家以及批次较少，并且还可以选择更多溶出条件进行探讨，所以本次实验结论仅对试验考察的批次负责。

#### 参考文献：

- [1] 齐惠珍, 粥霞瑾, 王明霞等. 不同剂型银杏叶制剂的溶出度研究[J]. 河北医药, 2015, 37(16): 2519-2521
- [2] 国家药典委员会. 中国药典2020版第一部[S]. 中国医药科技出版社, 2020: 1613

作者简介：杨艳，女，质量分析研究员 研究方向：药学。