

亚麻木酚素缓释片的质量标准研究

刘效栓*, 毕映燕, 李季文, 吴晓琴, 钱梦茹(甘肃省中医院药学部, 兰州 730050)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1286-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.49

摘要 目的:为建立亚麻木酚素缓释片的质量标准提供参考。方法:采用高效液相色谱法测定亚麻木酚素缓释片的含量,并测定其体外释放度。色谱柱为 Waters Symmetry Shield-C₁₈,流动相为甲醇-水(35:65, V/V),流速为 1.0 ml/min,检测波长为 282 nm,柱温为室温,进样量为 10 μl。结果:亚麻木酚素的质量浓度在 0.018~0.225 mg/ml 范围内与峰面积呈良好的线性关系($r=0.9995$);精密性、稳定性、重复性试验的 RSD<2%;平均加样回收率为 99.59%,RSD=1.95%($n=6$)。亚麻木酚素缓释片在 2、6、12 h 的累积释放度分别为 10%~30%、50%~70%、80%~100%,均符合规定。结论:该方法准确、简便,专属性、重复性好,可用于亚麻木酚素缓释片的质量控制。

关键词 亚麻木酚素;缓释片;高效液相色谱法;体外释放度

Study on the Quality Specification of Secoisolariciresinol Diglucoside Sustained-release Tablets

LIU Xiao-shuan, BI Ying-yan, LI Ji-wen, WU Xiao-qin, QIAN Meng-ru (Dept. of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference to establish the quality specification of Secoisolariciresinol diglucoside (SDG) sustained-release tablets. METHODS: The content of SDG sustained-release tablets was determined by HPLC and the release property was studied *in vitro*. HPLC conditions were as follows: Waters Symmetry Shield-C₁₈ column, methanol-water (35:65, V/V) as mobile phase at a flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was 282 nm, the column temperature was room temperature and injection volume was 10 μl. RESULTS: The concentration of SDG had a good linear relationship with its peak area value in the range of 0.018~0.225 mg/ml ($r=0.9995$). The RSDs of precision, stability and repeatability test were less than 2%; the average sample recovery were 99.59%, RSD=1.95% ($n=6$). The accumulative release amount of SDG sustained-release tablets in 2, 6, 12 h were 10%-30%, 50%-70% and 80%-100%, respectively, which conform to the provisions. CONCLUSIONS: The method is accurate, simple, specificity and reproducible, and can be used for the quality control of SDG sustained-release tablets.

KEYWORDS Secoisolariciresinol diglucoside; Sustained-release tablets; HPLC; *in vitro* release

亚麻木酚素是一种与人体雌激素十分相似的植物雌激素。现代药理研究证实,亚麻木酚素具有抗氧化、延缓衰老^[1]、抗肿瘤^[2]、预防骨质疏松^[3]、降低血清胆固醇^[4]、免疫调节等功效,尤其在减轻妇女绝经期症状、预防乳腺癌和前列腺癌等方面具有良好的疗效^[5],且其在预防糖尿病方面也发挥着重要作用^[6]。目前,国内外对亚麻木酚素的研究多集中在提取、分离、纯化、药理等方面^[7],关于亚麻木酚素类药物制剂的研究则未见文献报道。本研究以亚麻木酚素缓释片为研究对象,采用高效液相色谱(HPLC)法测定其中亚麻木酚素的含量,并对其体外释放度进行研究,以为建立亚麻木酚素缓释片的质量标准、有效控制制剂质量提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1525型HPLC仪,包括1525型泵、717型进样器、2487型双通道紫外检测器(美国Waters公司);HS 3120型超声波清洗仪(宁波新基生物科技股份有限公司);BS2245型电子分析天平(德国赛多利斯公司);RZQ-8D型自动溶出取样收集系统(天津市天大天发科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

亚麻木酚素缓释片(甘肃省中医院药学部自制,批号:20130306、20130309、20130312);亚麻木酚素对照品(上海同

田生物技术有限公司,批号: MUST-12030303,纯度≥98%);甲醇(天津百世化工有限公司,分析纯);天津光复精细化工有限公司,色谱纯);磷酸二氢钾(上海国药集团,分析纯);氢氧化钠(天津市大茂化学试剂厂,分析纯);盐酸(天津百世化工有限公司,分析纯);蒸馏水(实验室自制)。

2 含量测定方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱: Waters Symmetry Shield-C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相: 甲醇-水(35:65, V/V);流速: 1.0 ml/min;检测波长: 282 nm;柱温: 室温;进样量: 10 μl。在此色谱条件下,样品中被测成分能够达到基线分离,相邻色谱峰的分度度>1.5,理论板数以亚麻木酚素峰计应大于3 000。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取亚麻木酚素对照品9.0 mg,置于10 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,即得。

2.2.2 供试品溶液 取亚麻木酚素缓释片10片,研细,过4号筛,精密称取0.2 g,置于100 ml量瓶中,加甲醇适量,超声(功率: 300 W,频率: 25 kHz)处理15 min,放凉,加甲醇稀释至刻度,滤过;取续滤液1 ml,置于10 ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,振荡,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.3 阴性样品溶液 按亚麻木酚素缓释片的处方工艺,精密称取各辅料适量,按“2.2.2”项下供试品溶液的制备方法制成阴性样品溶液。

* 主任药师。研究方向: 中药制剂质量控制。电话: 0931-2687057。E-mail: Liuxiaoshuan1964@163.com

2.3 专属性试验

取“2.2”项下对照品、供试品及阴性样品溶液各 10 μ l, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱, 详见图 1。结果表明, 样品中的辅料成分对测定无干扰。

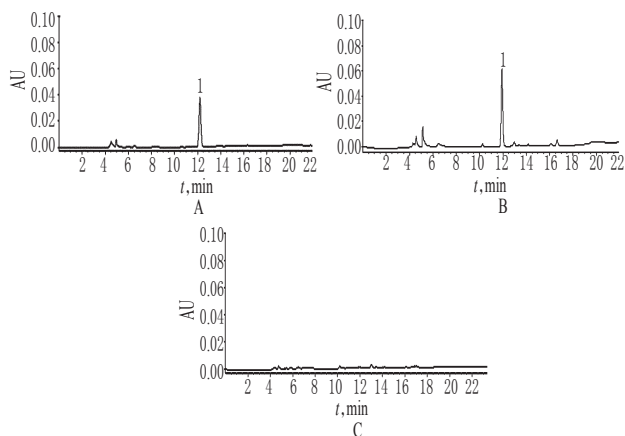


图 1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性样品; 1. 亚麻木酚素

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; C. negative sample; 1. secoisolaricresinol diglucoside

2.4 线性关系考察

精密吸取“2.2.1”项下的亚麻木酚素对照品溶液适量, 加甲醇制成每 1 ml 含亚麻木酚素 0.018、0.045、0.090、0.135、0.180、0.225 mg 的系列溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以峰面积(y)为纵坐标、亚麻木酚素的质量浓度(x , mg/ml)为横坐标, 进行线性回归, 得回归方程: $y=5 \times 10^6 x + 21\ 041$ ($r=0.999\ 5$)。结果表明, 亚麻木酚素的质量浓度在 0.018~0.225 mg/ml 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.5 精密度试验

精密吸取“2.2.1”项下的亚麻木酚素对照品溶液 10 μ l, 按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 记录峰面积。结果, $RSD=0.94\%$ ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.6 稳定性试验

精密吸取同一供试品溶液(批号: 20130309) 10 μ l, 分别于配制 0、4、8、12、18、24 h 时按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果, $RSD=1.99\%$ ($n=6$), 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.7 重复性试验

精密称取同一批亚麻木酚素缓释片(批号: 20130309)粉末各适量, 共 6 份, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果, $RSD=1.63\%$ ($n=6$), 表明该方法的重复性良好。

2.8 加样回收率试验

精密称取已知含量(150.8 mg/g)的亚麻木酚素缓释片粉末适量, 共 6 份, 分别精密加入亚麻木酚素对照品适量, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算加样回收率, 结果见表 1。

2.9 样品含量测定

精密称取亚麻木酚素缓释片粉末适量, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算样品含量, 结果见表 2。

表 1 加样回收率试验结果($n=6$)

Tab 1 Results of recovery tests($n=6$)

称样量, mg	样品含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
100	15.08	15.00	30.02	99.60		
100	15.08	15.00	30.06	99.87		
100	15.08	15.00	30.44	102.40	99.59	1.95
100	15.08	15.00	29.56	96.53		
100	15.08	15.00	29.88	98.67		
100	15.08	15.00	30.15	100.47		

表 2 样品含量测定结果($n=3$)

Tab 2 Results of content determination of samples($n=3$)

批号	含量, mg/g	RSD, %
20130309	150.8	0.85
20130306	149.7	0.96
20130312	151.3	1.06

3 体外释放度测定方法与结果

照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 X C 溶出度测定法中的转篮法进行。取亚麻木酚素缓释片(批号: 20130309) 6 片, 分别置于 900 ml 蒸馏水中, 设定转速 100 r/min、温度 (37 ± 0.5) $^{\circ}$ C, 在不同取样时间点分别取样 5 ml, 经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过(从取样至滤过应在 30 s 内完成), 同时补充 5 ml 相同温度、相同体积的水。精密吸取滤液 10 μ l, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 采用外标法计算样品中的药物浓度及每片药物不同时间点的累积释放度, 结果见表 3。

表 3 亚麻木酚素缓释片不同时间点的累积释放度($n=6$)

Tab 3 Results of accumulative releasing ratio at different time points($n=6$)

样品编号	累积释放度, %						
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
1	16.5	31.4	44.2	66.4	78.7	86.5	92.1
2	15.8	30.8	43.9	68.6	76.3	82.4	93.8
3	16.8	33.7	47.1	65.8	76.5	89.5	95.7
4	17.2	32.6	45.4	66.7	78.8	86.3	93.4
5	16.6	31.5	43.7	63.1	75.6	82	90.8
6	15.3	30.6	42.6	61.8	74.8	82.1	91.5

根据 2010 年版《中国药典》(二部)缓控释制剂指导原则关于取样时间点的规定(第 1 点的累积释放度约 30%, 第 2 点约为 50%, 最后取样点约为 75%), 选择取样时间点为 2、6、12 h 进行累积释放度测定。结果, 本品每片在 2、6、12 h 时的累积释放度分别为 10%~30%、50%~70%、80%~100%, 均符合规定。

4 讨论

4.1 色谱条件的选择

目前, 亚麻木酚素的 HPLC 法测定多使用梯度洗脱系统^[8-9]。笔者曾尝试了不同比例的甲醇-水、乙腈-水、甲醇-酸、乙腈-酸等流动相梯度、等度洗脱系统。结果发现, 甲醇、乙腈等度系统均能将亚麻木酚素与相邻杂质峰完全分离, 但由于乙腈挥发性较甲醇强, 毒性较大, 故最后选择甲醇-水等度洗脱作为流动相系统。

4.2 溶出介质的选择

按照释放度测定法^[10], 笔者考察了水、磷酸盐缓冲液($pH=6.8$)、盐酸溶液(0.1 mol/L)对亚麻木酚素释放度的影响。结果发现, 3 种溶出介质对亚麻木酚素的累积释放度无显著影响, 故选择水作为溶出介质。

基于药师岗位核心能力的《常见疾病用药指导》课程改革初探^Δ

蒋红艳*,刘晓颖,苏溪淇,邓庆华,夏 瀛(重庆医药高等专科学校药学院,重庆 400030)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1288-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.50

摘要 目的:提高高等职业药学专业《常见疾病用药指导》课程的教学质量。方法:基于药师岗位核心能力的培养目标,从《常见疾病用药指导》的课程标准、教材、教学体系等方面进行改革。结果与结论:我校修订了《常见疾病用药指导》课程标准,编写了《常见疾病用药指导》教材,构建了“分模块”课程教学体系、“理实一体化”教学体系及能力递进式教学体系,并实施了新的考核评价标准。这些改革举措真正体现了“以学生为主体,以实践为主线,以能力为本位,以技能为核心”的高职教育教学要求,可以不断提升学生的岗位核心能力。同时,它也将有助于推动高职教育教学模式的变革和高职院校的师资队伍建设。

关键词 药师岗位;核心能力;常见疾病用药指导;教学

Exploration on the *Common Disease Medication Guide* Curriculum Reform Based on Core Competencies of Pharmacists Jobs

JIANG Hong-yan, LIU Xiao-ying, SU Yuan-qi, DENG Qing-hua, XIA Ying (School of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the teaching quality of the curriculums of *Common Disease Medication Guide*. METHODS: Based on the job training objectives of pharmacists core competencies, curriculum standards, textbooks and teaching system from *Common Diseases Medication Guide* were reformed. RESULTS & CONCLUSIONS: *Common Diseases Medication Guide* curriculum standards were revised, preparation of *Common Disease Medication Guide* teaching was composed to build “sub modules” teaching system, the integration of theory and practice teaching system and the ability of progressive teaching system and implement the new evaluation standards. The measures can truly reflect the vocational education requirements of “student-centered, practice-oriented line, competency-based, skills-core”, improve students’ core competencies ability and promote the change of vocational education model and construction of teaching staff in vocational colleges.

KEYWORDS Pharmacist jobs; Core competencies; Common diseases medication guide; Teaching

4.3 体外释放度测定方法的选择

亚麻木酚素缓释片的凝胶骨架材料易吸水膨胀并产生较大的黏性,易粘于杯底,故采用转篮法进行测定。

4.4 检测波长和辅料干扰试验

分别取缓释片样品粉末及其辅料各适量,溶于蒸馏水中,分别在190~390 nm波长范围内进行扫描。结果显示,样品在282 nm波长处有最大吸收,而辅料无吸收,表明辅料对测定无干扰,故最终选择282 nm作为检测波长。

综上所述,该方法准确、简便,专属性、重复性好,可用于亚麻木酚素缓释片的质量控制。

参考文献

[1] 房娜.亚麻木酚素抗氧化产品开发[D].济南:山东师范大学,2013.

[2] McCann SE, Muti P, Vito D, et al. Dietary lignan intakes and risk of pre-andpostmenopausal breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(3):440.

[3] 那晓琳,赵新宇,李丽娜,等.亚麻木酚素对去卵巢大鼠血脂水平的影响[J].*营养学报*, 2012, 34(2):159.

[4] 张进丽.亚麻木酚素(SDG)治疗中老年女性骨质疏松症的临床研究[J].*中国现代医学杂志*, 2013, 23(31):65.

[5] 张文斌,许时婴.亚麻木酚素的微波辅助提取工艺研究[J].*天然产物研究与开发*, 2006, 18(2):286.

[6] 沈晓东,李多伟,赵蓉,等.亚麻木酚素的研究进展[J].*中成药*, 2009, 31(4):598.

[7] 张文斌,许时婴.大孔吸附树脂法分离纯化亚麻木酚素的研究[J].*食品工业科技*, 2006, 27(10):96.

[8] Jatinder KM, Valeriya KR, Shankar PS, et al. HPLC method with fluorescence detection for the quantitative determination of flaxseed lignans[J]. *J of Chromatography B*, 2010, 878(30):3 076.

[9] 龙惊惊.亚麻籽中亚麻油和木酚素SDG的提取工艺研究[D].哈尔滨:东北林业大学,2012.

[10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录87.

^Δ 基金项目:重庆医药高等专科学校教研教改项目(No.ygzjg201329)

* 副教授,硕士。研究方向:常见疾病用药指导、药理学的教学和科研。电话:023-61969033。E-mail:Jianghy200568@126.com

(收稿日期:2014-09-23 修回日期:2014-11-10)

(编辑:孙 冰)