

500 mg/6 mL 对蒿酮测定的影响,结果采用 200 mg/3 mL 小柱时,供试品的回收率只有 93.86%,而采用 500 mg/6 mL 小柱时,回收率达到 98.28%。可见,SPE 小柱的吸附容量会影响蒿酮测定结果的准确性。可能是由于样品中绿原酸类和杂质的竞争性吸附导致蒿酮在 200 mg/3 mL 小柱上吸附不完全,而 500 mg/6 mL 小柱由于吸附容量增大,能够完全吸附蒿酮,所以后者的回收率要明显高于前者。

实验采用 HPLC 测定青银注射液中蒿酮,该法准确可靠,精密度好,具有良好的重现性和回收率,可用于该制剂中蒿酮的质量控制。

参考文献:

- [1] 田吉,冯文字,何兵.青蒿及其制剂的挥发性成分分析[J].时珍国医国药,2007,18(8):1840-1842.
- [2] 邱华荣,田吉,冯文字,等.青银注射液中绿原酸与樟脑的含量测定[J].中成药,2004,26(8):621-623.

复方丹参缓释胶囊在犬体内的药动学研究

李丹^{1,2},宋洪涛^{1*},初阳³,陈大为⁴,何仲贵⁴

(1.南京军区福州总医院药学科,福建福州 350025;2.沈阳医学院奉天医院药剂科,辽宁沈阳 110024;
3.中国医科大学附属第一医院药剂科,辽宁沈阳 110001;4.沈阳药科大学药学院,辽宁沈阳 110016)

摘要:目的 考察复方丹参缓释胶囊在犬体内的药效动力学。方法 采用多元定时释药技术制备复方丹参缓释胶囊,以血小板聚集抑制率为评价指标,以市售复方丹参片为参比制剂,对自制复方丹参缓释胶囊进行犬体内药效动力学研究。结果 犬单剂量口服给药后,复方丹参缓释胶囊的效应峰值(E_{max})为 18.62%,效应达峰时间(t_{max})为 8 h,效应半衰期($t_{1/2}$)为 2.40 h,平均效应滞留时间(MRT)为 8.11 h;而市售复方丹参片的 E_{max} 为 44.34%, t_{max} 为 3.5 h, $t_{1/2}$ 为 1.54 h,MRT 为 4.57 h。结论 与复方丹参片相比,复方丹参缓释胶囊的药效更加温和而持久,达到了预期的缓释效果。

关键词:复方丹参缓释胶囊;药动学;血小板聚集抑制率

中图分类号:R286.02 文献标识码:B 文章编号:0253-2670(2009)03-0402-03

复方丹参片由丹参、三七和冰片组成,具有活血化瘀、理气止痛之功效,临床广泛用于冠心病等心血管疾病的防治,疗效确切^[1]。将复方丹参片的处方药材提取精制后采用多元定时释药技术制备成的复方丹参缓释胶囊可使制剂中理化性质不同的各成分在缓释的同时达到同步释放,遵循了中药制剂复方配伍的整体观和用药思想。为考察复方丹参缓释胶囊的体内情况,本实验以血小板聚集率为评价指标,以市售复方丹参片为参比制剂,对复方丹参缓释胶囊进行了家犬体内药动学研究。

1 仪器与试药

SC-2000 型血小板聚集测试仪(北京赛科希德科技发展有限公司),DT5-5 型离心机(北京医用离心机厂),ST 型一次性使用真空采血管(北京积水创格医疗科技有限公司),一次性使用静脉血样采血针(苏州林华医疗器械有限公司),ZRD6-A 型药物

溶出度仪(上海黄海药检仪器厂),LC-10A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),UV-9100 型紫外可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司),GC-9A 型气相色谱仪(日本岛津株式会社)。

复方丹参缓释胶囊(自制),复方丹参片(批号 C7A006,广州白云山制药有限公司),二磷酸腺苷试剂(ADP,北京赛科希德科技发展有限公司),甲醇、乙睛为色谱纯,其他试剂为分析纯。

家犬,6 只,雌雄各半,体质量(15 ± 1.5) kg,由沈阳军区总医院动物实验科提供。

2 方法与结果

2.1 复方丹参缓释胶囊中丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片的体外释放曲线:在模拟人体胃肠道 pH 值变化条件下,分别采用高效液相色谱法、紫外分光光度法和气相色谱法测定复方丹参缓释胶囊中丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片的体外释放度^[2],结果见图 1。

* 收稿日期:2008-08-15

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30200363);福建省自然科学基金资助项目(2006J0116)

作者简介:李丹(1976—),女,辽宁省抚顺市人,硕士,主管药师,跟从导师主要从事药剂学方面的研究。

Tel:(024)81309455 E-mail:lidanjerry@126.com
通讯作者 宋洪涛 Tel:(0591)22859459 Fax:(0591)83712298 E-mail:sohoto@vip.sohu.com

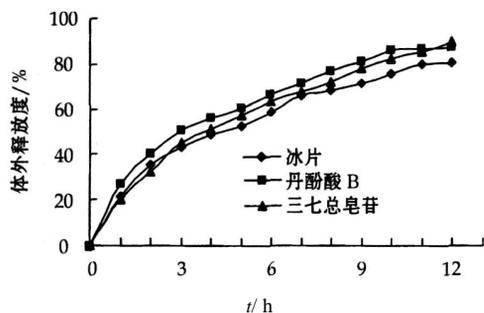


图 1 复方丹参缓释胶囊中三七总皂苷、冰片和丹酚酸 B 的体外释放曲线

Fig. 1 Release curve of notoginseng saponin, borneolum, and salviamolic acid B from Compound Danshen Sustained-release Capsule

结果表明,在模拟人体胃肠道 pH 值变化条件下,丹酚酸 B 与三七总皂苷的相似因子(f_2)值为 66.9,丹酚酸 B 与冰片的 f_2 值为 69.0,三七总皂苷与冰片的 f_2 值为 58.0,表明三者模拟人体胃肠道 pH 值条件下能够同步释放,且三者均呈现出明显的缓释特征。

2.2 给药方案及血样采集:健康家犬 6 只,给药前禁食不禁水 12 h,洗净期为 7 d,两周期随机交叉口服相同剂量的复方丹参缓释胶囊和复方丹参片。于规定时间在前腿静脉处采血 2.7 mL,置于含有枸橼酸钠 0.3 mL 的离心试管中,立即轻轻混匀,2 h 内测定其血小板聚集率。复方丹参缓释胶囊组采血时间为服药后 0、3、6、7、8、8.25、8.5、8.75、9、10、11 h,复方丹参片组为服药后 0、1.5、3、3.25、3.5、3.75、4、5、7、9、11 h。

2.3 血小板聚集率的测定:将抗凝血在 25 条件下 600 r/min 离心 8 min,提取富血小板血浆 200 μ L,加入磁棒,将已提取血小板的血浆再以 25 000 r/min 离心 10 min,提取贫血小板血浆 200 μ L,作为自身对照,上机调零点,用血小板聚集测试仪进行测试。当机器预温至 37 $^{\circ}$ C,即用最终浓度为 2 μ mol/L ADP 作为致聚剂进行比浊测试,记录时间为 5 min,自行计算聚集率与时间的关系曲线,测定血小板最大聚集率。整个实验由专人操作,试管用具硅化处理,标本采集后 2 h 内测试完毕。计算血小板聚集抑制率[血小板聚集抑制率 = (给药后最大聚集率 - 给药前最大聚集率) / 给药前最大聚集率 \times 100 %]。

2.4 血小板聚集抑制率试验结果:家犬口服复方丹参片和复方丹参缓释胶囊后的体内血小板聚集抑制

率试验的药效时间曲线见图 2。

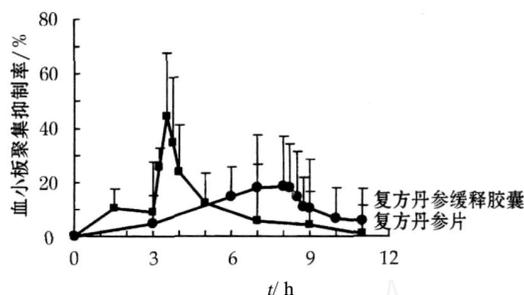


图 2 血小板聚集抑制率-时间曲线

Fig. 2 Inhibitory rate of platelet aggregation-time curve

2.5 非隔室模型拟合统计结果:采用统计矩的非隔室动力学模型对 6 条家犬药效动力学数据进行处理,其中 E_{max} 和 t_{max} 由原始药效经时数据直接读取,清除速度常数(k_e)可根据药效时间曲线消除相中末段直线部分的 3 个试验点的 $\lg E$ 对时间进行线性回归,由直线的斜率求出,半衰期($t_{1/2}$)由 $0.693/k_e$ 求得,药效时间曲线下面积 AUC 由梯形法求得,结果见表 1。

表 1 非隔室模型拟合的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of fitting non-compartment model

参数	复方丹参缓释胶囊	复方丹参片
$E_{max}/\%$	18.62	44.34
t_{max}/h	8	3.5
k_e/h^{-1}	0.289	0.451
$t_{1/2}/h$	2.40	1.54
AUC_{0-11}	100.5	103.4
$AUMC_{0-11}$	687.8	454.2
AUC_0	120.6	105.5
$AUMC_0$	978.5	481.4
MRT/h	8.11	4.57

3 讨论

复方丹参缓释胶囊中含有 3 味药材,成分比较复杂。实验曾选用丹酚酸 B 和丹参素作为指标成分进行了家犬体内的药物动力学研究的预试验,结果发现在常规服用剂量下,血浆中无法检测到指标成分。

冠心病与心肌梗死患者的血小板聚集性增高,血小板被激活发生聚集,除了参与血栓的形成外,血小板聚集时血栓素 A_2 (TXA_2) 水平升高,还可引起冠脉痉挛,形成的微血栓同时造成心肌微血管阻塞,使心肌微循环发生障碍。由此可知,血小板聚集性的增强对引起心肌缺血是非常重要的因素。复方丹参能明显降低正常家兔二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率,降低全血黏附率^[3],其有效成分丹参

素可抑制血小板 TXA_2 合成和释放前列腺素类缩血管物质。因此,以血小板聚集率为指标可以考察复方丹参缓释胶囊的体内药效动力学变化情况。

对血小板聚集率实验影响的因素有很多,采血时是否顺利、血样放置时间、测定血小板聚集率实验人员的操作都会对实验结果产生很大影响。本实验采血时不能使用留置针采血,因为本实验的结果对肝素非常敏感。在预试验时曾采用留置针采血,分别用枸橼酸钠和生理盐水封管,结果发现效果不理想,血中出现凝块不能进行血小板聚集率的测定。采血时要求进针要快,如果一次采血不顺利,需要更换另一条血管重新采血,否则血液中凝血机制已经启动影响实验结果。为了消除实验操作误差,本实验的全部血样都由同一个人用同一台仪器的同一个通道

测定,且血样须在 2 h 内进行测定。

与复方丹参片相比,复方丹参缓释胶囊的 E_{\max} 显著降低, t_{\max} 约延迟了 4.5 h, MRT 约延长了 2 倍。该实验结果表明复方丹参缓释胶囊的药效缓和而持久,达到了预期的缓释效果。由于受实验条件制约,本实验仅考察了给药后 11 h 的药效数据,从实验结果最后一个时间点的效应来看,复方丹参缓释胶囊的药效维持时间可能还会更长。

参考文献:

- [1] 周燕霞,李元波. 复方丹参研究概况[J]. 江苏中医药, 2007, 39(7): 65-67.
- [2] 李丹,宋洪涛,陈大为,等. 挤出滚圆法制备复方丹参速释微丸[J]. 中草药, 2007, 38(1): 36-40.
- [3] 秦彩玲,刘婷,张毅,等. 复方丹参方对正常家兔血浆血小板聚集性及 TXA_2 和 PGI_2 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(3): 18-20.

HPLC 法测定补气膏中二苯乙烯苷

沈月芳¹,姚彤炜²,王珏¹,盛炳义^{1*}

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310003; 2. 浙江大学药学院,浙江 杭州 310027)

补气膏由制何首乌、红参、枸杞子、白术、当归等 8 味中药经提取而成,具有补益气血,健脾滋胃,用于脾肾虚弱,气血两亏,神疲乏力,头昏耳鸣。制何首乌为其君药,是传统中药,临床应用十分广泛,能补肝肾,益精血,乌须发,强筋骨,其所含的二苯乙烯苷是制何首乌的重要生理活性成分。故以其作为质量标准评价指标是合理可行的。为此,本实验建立补气膏中二苯乙烯苷的高效液相色谱测定方法。

1 仪器与试剂

惠普 HP1100 系列液相色谱仪(自动进样分析), UV-260 紫外分光光度计(日本岛津)。

2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-O-D 葡萄糖苷(简称二苯乙烯苷)对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110844-200404)。乙腈(Merck,色谱纯),水(重蒸馏水),其他试剂均为分析纯。补气膏为浙江大东吴药业有限公司生产。

2 方法与结果

2.1 检测波长的选择:取 29.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 二苯乙烯苷对照品溶液,在 200~400 nm 扫描,结果二苯乙烯

苷在 320 nm 波长处有最大吸收,故选择 320 nm 为测定波长。

2.2 色谱条件:色谱柱为 Agilent C_{18} (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-水(14:86);检测波长为 320 nm;体积流量为 1.0 mL/min;柱温 25 $^{\circ}\text{C}$;样品进样量为 10 μL 。理论板数按二苯乙烯苷峰计应不低于 3 000。色谱图见图 1。

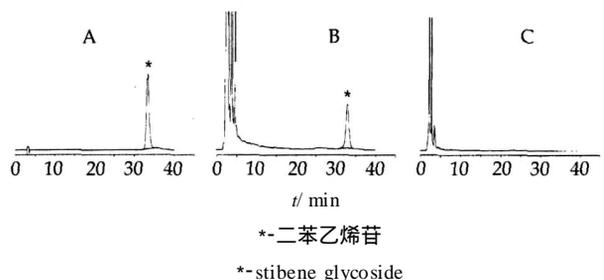


图 1 二苯乙烯苷对照品(A)、补气膏(B)和阴性样品(C)色谱图

Fig. 1 HPLC Chromatograms of stibene glycoside reference substance (A), Buqi Ointment (B), and negative sample (C)

* 收稿日期:2008-09-04

作者简介:沈月芳(1973—),女,主管药师,浙江德清人,1993年毕业于嘉兴卫校药剂专业,2005年6月获浙江大学药学院药学专业硕士学位,现浙江大学药学院硕士在读,主要研究方向是抗生素的临床应用及其抗药性,主持和参与厅级课题2项,以主要作者获厅级成果1项,在核心期刊发表论文多篇。Tel:(0571)87061007-2451 E-mail:websyf@sina.com