

## 砂生槐子总生物碱水剂和生物黏附片的pH转换两步溶出实验及药动学研究

甘雪辉<sup>1</sup>, 胡春晖<sup>1</sup>, 都涛<sup>1</sup>, 高攀<sup>2</sup>, 章勇<sup>1</sup>, 闫秋丽<sup>1</sup>, 张发斌<sup>1\*</sup>

1. 青海大学医学院, 青海 西宁 810009

2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

**摘要:** 目的 比较砂生槐子总生物碱水剂和片剂的体内外性质。方法 将砂生槐子制备成总生物碱浸膏, 再用生理盐水稀释成水剂; 通过体外黏附力考察筛选出生物黏附材料海藻酸钠、卡波姆的最佳比例, 制备砂生槐子总生物碱生物黏附片。采用体外pH转换两步(pH值分别为1.4、6.5)溶出实验评价砂生槐子总生物碱水剂和片剂在胃肠道中的扩散行为。将20只SD大鼠随机分为2组, 每组10只, 分别ig给予砂生槐子总生物碱片剂和水剂, 给药剂量均为7 mg·kg<sup>-1</sup>, 于给药后0.25、0.50、1.00、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00、8.00、10.00、12.00、24.00、36.00、48.00 h取血200~400 μL于EDTA-Na<sub>2</sub>制备好的离心管中, 分离血浆, 超高效液相色谱(UHPLC)法检测苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的质量浓度。结果 海藻酸钠与卡波姆的比例为2:1时, 离体肠组织的黏附力最大, 为(563.43±20.38) N。体外pH转换溶出实验显示水剂进入模拟胃液后迅速扩散; 片剂在模拟胃液(pH=1.4)中几乎不溶解, 模拟肠液(pH=6.5)中迅速溶解释放, 1 h的累积溶出率在75%以上。药动学实验表明, 水剂组的苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的峰浓度(C<sub>max</sub>)分别是片剂组的2.2、1.9、2.4倍; 水剂组各生物碱的达峰时间(t<sub>max</sub>)均显著小于片剂组(P<0.05); 水剂组氧化苦参碱的血药浓度-时间曲线下面积AUC<sub>0-∞</sub>是片剂组的2.5倍、槐定碱的AUC<sub>0-∞</sub>是片剂组的3.5倍。结论 砂生槐子生物碱水剂体外迅速扩散, 体内生物利用度优于片剂。

**关键词:** 砂生槐子; 总生物碱; 片剂; 水剂; pH转换两步溶出; 药动学; 苦参碱; 氧化苦参碱; 槐定碱

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)04-0702-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.013

## Study on pH conversion two-step dissolution and pharmacokinetics of total alkaloids from *Sophora moocroftiana* aqueous solution and biological adhesive tablets

GAN Xuehui<sup>1</sup>, HU Chunhui<sup>1</sup>, DU Tao<sup>1</sup>, GAO Pan<sup>2</sup>, ZHANG Yong<sup>1</sup>, YAN Qiuli<sup>1</sup>, ZHANG Fabin<sup>1</sup>

1. School of Medicine, Qinghai University, Xining 810009, China

2. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

**Abstract: Objective** The purpose of this study was to compare the *in vivo* and *in vitro* properties of different formulations of the total alkaloids of *Sophora moocroftiana*. **Method** *Sophora moocroftiana* seeds was prepared into an extract, which is then diluted with physiological saline to form an aqueous solution. The best ratio of bioadhesive materials was screened out through *in vitro* adhesion investigation, and the total alkaloid bioadhesive tablets of *Sophora moocroftiana* were prepared. The *in vitro* pH conversion dissolution test was used to evaluate the diffusion behavior of different preparations in the gastrointestinal tract. Twenty SD rats were randomly divided into two groups with ten rats in each group. They were given total alkaloid tablets and water intragaigally at the dose of 7.0 mg·kg<sup>-1</sup>, respectively. At 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 24.00, 36.00, 48.00 h after administration, blood was collected from 200 to 400 μL in a centrifuge tube prepared by EDTA-Na<sub>2</sub> for plasma separation. The mass concentrations of matrine, oxymatrine and sophoridine were determined by UHPLC. **Result** When the ratio of the adhesive material sodium alginate to carbomer was 2 : 1, the adhesion force of the isolated intestinal tissue was the largest, which

收稿日期: 2021-10-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81960641); 青海大学青年基金项目团队资助(2020-QYY-1)

第一作者: 甘雪辉(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为流行病学、包虫病防治。E-mail: xuehui\_1006@163.com

\*通信作者: 张发斌(1970—), 男, 教授, 研究方向为流行病学、包虫病防治。Tel: (0971)5319985 E-mail: qhmczfb@126.com

was (563.43 ± 20.38) N. The *in vitro* pH conversion dissolution test showed that the aqueous solution diffused rapidly after entering the simulated gastric juice; the tablet was almost insoluble in the simulated gastric juice (pH = 1.4), and the drug was quickly dissolved and released in the simulated intestinal juice (pH = 6.5). The cumulative dissolution rate of 1h was 75% above. *In vivo* oral bioavailability experiments showed that the peak concentrations of matrine, oxymatrine, and sophoridine in the liquid group were 2.2, 1.9, and 2.4 times that of the tablet group, respectively. The peak time  $T_{max}$  of each alkaloid in the liquid group was less than that of the tablet group ( $P < 0.05$ ). The  $AUC_{(0-\infty)}$  of oxymatrine of the total alkaloids of *Sophora moorcroftiana* was 2.5 times that of the tablet group, and the  $AUC_{(0-\infty)}$  of sophoridine of the water group was 3.5 times that of the tablet group. **Conclusion** *Sophora moorcroftiana* alkaloids in water spread rapidly *in vitro*, and the bioavailability *in vivo* was better than that of tablets.

**Key words:** *Sophora moorcroftiana*; total alkaloids; tablet; liquid; pharmacokinetics; matrine; oxymatrine; sophoridine

砂生槐 *Sophora moorcroftiana* (Benth.) Baker 是青藏高原特有豆科槐属植物,多以种子入药,具有消炎、解毒、催吐等功效,是一种极为宝贵的药用资源<sup>[1]</sup>。砂生槐子中发现生物碱类、黄酮类、酯类、甾体类、脂肪酸和脂肪酸酯类等多种有效成分<sup>[2]</sup>。在前期的研究中<sup>[3-4]</sup>,本课题组建立了苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱的超高效液相色谱(UHPLC)含量检测方法,并发现砂生槐子生物碱对全球经济负担最重的10种疾病之一的棘球蚴病有良好的免疫调节作用和治疗效果。本研究旨在比较2种顺应性较好的口服给药制剂(水剂和片剂)体内外性质,以便为研发价格低廉、生物利用度高的口服制剂提供理论依据。

水剂具有良好的亲水性,在生物体内具有吸收快、血药浓度迅速升高的特点<sup>[5]</sup>。生物黏附给药系统(bioadhesive drug delivery system, BDDS)可以通过黏附材料增加药物在生物体内特定部位的滞留时间,从而提高药物吸收速率,达到增加药物口服生物利用度的目的<sup>[6-7]</sup>。目前常用的生物黏附材料主要有海藻酸盐和卡波姆,其中,海藻酸盐具有生物相容性好、毒性低、有生物降解性等优点<sup>[8]</sup>;卡波姆成本低、有统一的质量标准,应用广泛。本研究的砂生槐子总生物碱片剂是利用海藻酸盐和卡波姆作为黏附材料制备而成的。

为进一步将砂生槐子总生物碱开发成口服制剂,最大限度地发挥其抗多房棘球蚴绦虫的效果,本研究通过体外黏附性、胃肠道不同pH条件下的药物释放行为以及体内口服生物利用度进行了系统的研究。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

傅里叶变换超高分辨液质联用仪、Accucore aQ UHPLC 色谱柱(150 mm × 2.1 mm, 2.6 μm)、ST 16 R 型台式冷冻离心机、702 超低温冰箱,均购自美国 ThermoFisher Scientific 公司;XS 205 电子天平(奥

豪斯仪器有限公司);KQ 3200 Dr 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);VORTEX-5 涡旋振荡器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);5号药筛(0.18 mm)、IKA 多工位加热磁力搅拌器 RT 10(上海恒勤仪器设备有限公司)。

### 1.2 药物与主要试剂

砂生槐子购自西藏林芝地区,经青海大学医学院杨芳副教授鉴定为豆科槐属植物砂生槐 *Sophora moorcroftiana* (Benth.) Baker 的干燥种子。对照品氧化苦参碱(批号 16837-52-8,质量分数 99.9%)、槐定碱(批号 6882-68-4,质量分数 99.9%)、苦参碱(批号 519-02-8,质量分数 99.9%)、甲苯咪唑(批号 31431-39-7,质量分数 99.9%),均购自天津阿尔塔科技有限公司;甲醇(质谱纯, ThermoFisher Scientific, 美国);甲酸(质谱纯,天津市科密欧化学试剂有限公司);异氟烷(河北一品制药股份有限公司);无水乙醇(天津市富宇精细化工有限公司);娃哈哈纯净水(杭州娃哈哈有限集团公司);生理盐水(西安京西双鹤药业有限公司)。

### 1.3 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 30 只,体质量 180~220 g,由北京华阜康生物科技股份有限公司,实验动物生产许可证号为 SCXK(京)2019-0008,合格证编号 110322210101463013。适应性饲养 1 周后随机分为 3 组,每组 10 只,1 组用于离体组织的体外黏附力检测,另外 2 组用于砂生槐子总生物碱片剂和水剂的药理学实验。实验前禁食 12 h,自由饮水。动物实验已向青海大学医学院医学伦理委员会报备并获得批准(批准文号为 2019-81960641)。

## 2 方法及结果

### 2.1 砂生槐子总生物碱水剂制备

采用课题组前期摸索的水剂制备方法<sup>[9]</sup>,取砂生槐子样品粉碎后过 3 号筛,置于 200 mL 蒸馏烧瓶中,加入无水乙醇(用氨水调至 pH=10),用玻璃棒搅拌混匀,通过“回流提取-旋转蒸发”的方法,得到

砂生槐子总生物碱中药浸膏,用生理盐水稀释成水剂。

## 2.2 片剂制备与体外黏附力考察

取空白大鼠小肠,用生理盐水反复清洗。然后将洗净的小肠加入磷酸盐缓冲溶液(PBS)中浸泡30 min,用502胶水将小肠黏于载玻片上。将生物黏附材料海藻酸钠与卡波姆以不同比例(表1)进行过筛混合10遍(5号药筛),确保其混合的均一度,水剂作为对照。

自制的体外黏附力测定装置如图1所示,将生物黏附材料均匀的涂布在上下两层载玻片的小肠组织上,通过逐滴向纸杯中加入纯净水直至上下两层载玻片分离,最终称量纸杯中水的质量来评价黏附力大小( $g=9.8\text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$ )。

水剂组的黏附力最低,为( $112.86\pm 7.28$ )N,不同比例海藻酸钠和卡波姆体外黏附力均较对照组显著升高( $P<0.05$ ),当海藻酸钠与卡波姆的比例为

表1 不同比例的黏附材料体外黏附力( $\bar{x}\pm s, n=5$ )  
Table 1 *In vitro* adhesion test results of different proportions of adhesive materials ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	黏附力/N
水剂	112.86±7.28
海藻酸钠	438.06±40.38*
卡波姆	397.03±14.75*
海藻酸钠:卡波姆=1:1	421.82±23.63*
海藻酸钠:卡波姆=1:2	330.88±13.68*
海藻酸钠:卡波姆=2:1	563.43±20.38*
海藻酸钠:卡波姆=3:1	441.62±37.11*
海藻酸钠:卡波姆=1:3	368.38±23.33*

与水剂组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs aqueous solution group

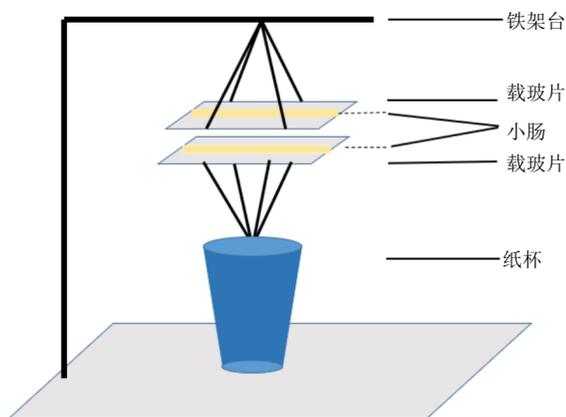


图1 体外黏附力测量示意图

Fig. 1 Schematic diagram of *in vitro* adhesion detection

2:1时,体外黏附力最大,为( $563.43\pm 20.38$ )N,所有后期片剂均采用此比例制备,结果见表1。砂生槐子总生物碱片剂的制备方法参考本课题组前期研究成果<sup>[10]</sup>。

## 2.3 pH转换两步溶出实验

将2种制剂砂生槐子总生物碱(总生物碱有效含量均为 $0.70\text{ mg}$ )置于20 mL烧杯中,首先将 $5.00\text{ mL } 0.05\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}\text{ HCl}$ ( $\text{pH}=1.4$ )加入待测物烧杯中,1 h后将 $10.00\text{ mL } 0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{ Na}_2\text{HPO}_4$ 溶液加入之前的释放介质,调整pH值至6.5,释放条件为转速 $80\text{ rmin}^{-1}$ 、温度( $37\pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,采样时间分别为0、0.10、0.50、1.00、1.25、1.50、2.00、2.50、3.00、5.00、6.00 h,采用前期本课题组报道的方法进行含量测定<sup>[4]</sup>。

两步溶出实验表明,砂生槐子总生物碱水剂组迅速扩散至释放介质,各生物碱在0.1 h释放接近完全。片剂组生物碱在模拟胃液( $\text{pH}=1.4$ )中基本不释放,在模拟肠液( $\text{pH}=6.5$ )中1 h迅速释放,各生物碱的累积溶解率均在75%以上,1 h后出现平台期。结果见图2。

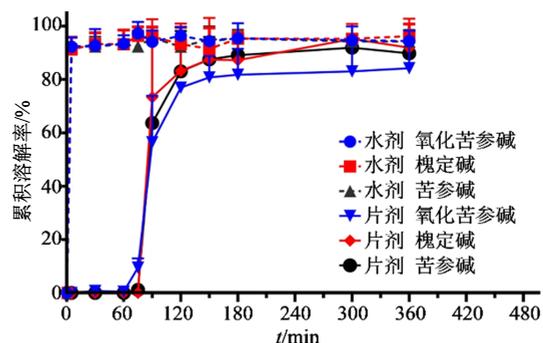


图2 体外pH转换两步溶出溶解度变化图

Fig. 2 Two-step dissolution solubility change diagram of pH conversion *in vitro*

## 2.4 药动学研究

**2.4.1 实验动物分组与血浆样品采集** 将20只SD大鼠随机分为2组,每组10只,分别ig给予砂生槐子总生物碱片剂和水剂,给药剂量均为 $7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。于给药后0.25、0.50、1.00、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00、8.00、10.00、12.00、24.00、36.00、48.00 h取血 $200\sim 400\ \mu\text{L}$ 于EDTA- $\text{Na}_2$ 制备好的离心管中, $13\ 000\times g$ 离心5 min,取上层血浆保存于 $-80\ ^{\circ}\text{C}$ 冰箱。

**2.4.2 血浆样品处理** 血浆样品融化后取 $100\ \mu\text{L}$ ,加入 $200\ \mu\text{L}$ 甲醇,涡旋振荡1 min后 $13\ 000\times g$ 离心5 min取上清 $100\ \mu\text{L}$ ,加入 $2\ \mu\text{L } 10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 甲苯咪唑内标溶液,涡旋振荡1 min后 $13\ 000\times g$ 离心5 min,

取上清,经0.22 μm有机相微孔滤膜滤过后,加入有内衬管的进样瓶进行检测。

**2.4.3 对照品储备液、血浆质控(QC)工作液** 用电子天平精密称量苦参碱0.98 mg、氧化苦参碱1.05 mg、槐定碱0.97 mg于1 000.00 mL的量瓶中,加入色谱级甲醇,涡旋溶解定容,得到各生物碱质量浓度分别为98、105、97 μg·mL<sup>-1</sup>的混合对照品储备液。

取混合对照品储备液加入空白血浆样品溶液,分别配制成1.56、25.00、100.00 ng·mL<sup>-1</sup>的溶液,为低、中、高质量浓度血浆QC工作液。

**2.4.4 色谱质谱条件** 色谱条件:Accucore aQ UHPLC 色谱柱(150 mm×2.1 mm, 2.6 μm);柱温(35±1)°C;样品盘温度(20±0.5)°C;流动相:0.1%甲酸-水溶液(A)、甲醇(B),梯度洗脱程序见表2,进样量1 μL,体积流量0.3 mL·min<sup>-1</sup>。

质谱条件相关参数见表3。所测砂生槐子生物碱相对分子质量分别为:苦参碱(C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O) 248.37、氧化苦参碱(C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 264.36、槐定碱(C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O) 248.36。

表2 色谱梯度洗脱程序

Table 2 Chromatographic gradient elution program

洗脱时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0~6	92~85	8~15
6~8	85~0	15~100
8~10	0	100
10~11	0~92	100~8
11~13	92	8

表3 质谱扫描程序相关参数

Table 3 Related parameters of mass spectrometry scanning program

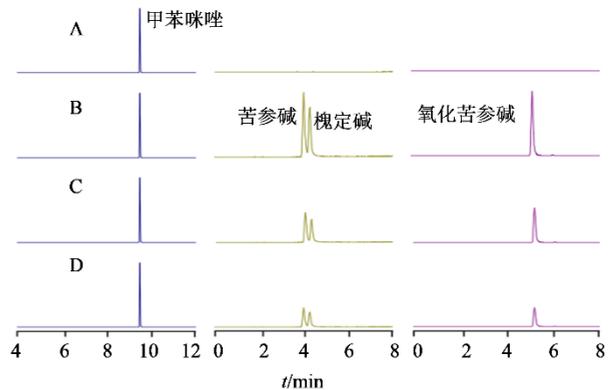
检测条件	参数
扫描模式	Full MS
电喷雾离子源	ESI
载气	高纯氮气(>99.9%)
鞘气流速	35 arb
辅气流速	10 arb
吹扫气流速	0
喷雾电压	3.0 kV
毛细管温度	320 °C
离子透镜电压频率(S-lens RF level)	60
辅气热源温度	350 °C
离子源	正离子源
质量扫描范围 m/z	150.000 0~800.000 0

## 2.5 统计与分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,满足正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。不同比例黏附材料黏附力比较采用单因素方差分析,不同制剂的体内口服生物利用度的比较采用独立样本t检验。药动学参数使用DAS 2.0软件的非房室模型进行处理分析。

## 2.6 方法学考察

**2.6.1 专属性** 取甲醇加入内标溶液为空白溶剂,取混合对照溶液加入内标溶液为对照品,ig给药1 h后的血浆样品按照“2.4.2”项方法进行处理,做专属性检测,色谱图见图3,该方法专属性良好。



A-空白溶剂;B-对照品;C-水剂组血浆样品;D-片剂组血浆样品  
A-blank solvent; B-reference substance; C-plasma samples of liquid group; D-plasma samples of tablet group

图3 UHPLC 色谱图

Fig. 3 UHPLC chromatogram

**2.6.2 线性与范围** 取“2.4.3”项下的混合对照品溶液,加入空白血浆,依次进行稀释,得到苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱质量浓度约为200.000、100.000、50.000、25.000、12.500、6.250、3.125、1.562、0.781 ng·mL<sup>-1</sup>的标准曲线工作液,加入2 μL 10 μg·mL<sup>-1</sup>的甲苯咪唑内标工作液,涡旋震荡,按照“2.4.2”项方法进行样品处理,进样分析。以质量浓度为横坐标,对照品与内标物峰面积比为纵坐标,依据最小二乘法求得各生物碱线性回归方程。结果见表4。

表4 砂生槐各生物碱标准曲线

Table 4 Standard curve of each alkaloids of *Sophora moocrorfiiana*

成分	标准曲线	R <sup>2</sup>	线性范围/(ng·mL <sup>-1</sup> )
苦参碱	Y=0.006 2 X-0.004 8	0.999 7	0.77~196.00
氧化苦参碱	Y=0.003 5 X-0.006 6	0.999 1	0.82~210.00
槐定碱	Y=0.006 4 X-0.006 0	0.999 5	0.76~194.00

**2.6.3 准确度与精密度** 取配制完成的低、中、高质量浓度血浆QC工作液,按“2.3.2”项处理后进样分析。各浓度样品每天精确测量3次,持续测量3 d。各生物碱的日内、日间准确度(RE)与精密度(RSD)见表5。RE为0.51%~6.94%,RSD为0.64%~7.68%,均低于15%,符合美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)有关规定。

**2.6.4 提取回收率** 分别取低、中、高质量浓度的各血浆QC工作液5份按照“2.4.2”项的样品处理方式操作后测定,得到苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱与内标物的色谱峰峰面积比,以此作为样品提取后测定的峰面积,计算得到提取后的浓度;以对照品溶液浓度作为未提取样品浓度;以配制样品提取后浓度与未提取样品浓度的平均值之比计算提取回收率。结果见表6。各生物碱低、中、高3种浓度的提取回收率为94.99%~107.44%,在85~115%内,符合美国分析化学家协会(Association of Official Analytical Chemists, AOAC)标准。

**2.6.5 稳定性** 取配制完成的低、中、高质量浓度血浆QC工作液5份,分别考察以25℃放置24 h、4℃放置24 h、-20℃冰箱冷冻放置7 d、反复冻融3

次的稳定性,测定样品浓度。结果见表7,RSD符合生物样品测量规定,表明在这4种实验条件下,生物碱的稳定性优良。

### 2.7 药动力学结果

大鼠血浆中各生物碱浓度数据采用DAS 2.0软件进行药动力学参数分析处理,经过非房室模型拟合得到主要参数。结果表明,砂生槐子水剂组苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的峰浓度( $C_{max}$ )分别为(147.09±42.36)、(19.47±11.92)、(3.72±1.81)ng·mL<sup>-1</sup>,而片剂组的苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的 $C_{max}$ 分别为(66.73±28.36)、(10.21±6.07)、(1.55±0.17)ng·mL<sup>-1</sup>,水剂组的苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的 $C_{max}$ 分别是片剂组的2.2、1.9、2.4倍。水剂组的苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的达峰时间( $t_{max}$ )分别为(2.18±1.17)、(2.19±1.27)、(2.08±1.43)h,而片剂组的苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的 $t_{max}$ 分别为(6.17±3.25)、(10.75±4.42)、(6.67±3.45)h,水剂组的各生物碱的峰时间 $t_{max}$ 均显著小于片剂组( $P<0.05$ )。水剂组的氧化苦参碱、槐定碱的血药浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>0-∞</sub>)分别为(856.37±107.39)、(326.67±123.80)ng·mL<sup>-1</sup>·h,而片剂组的氧化苦参碱、槐定碱的AUC<sub>0-∞</sub>分别

表5 日内、日间准确度和精密度( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 5 Inter- and intra-day accuracy and precision rat plasma ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

成分	标定质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )	日内			日间		
		测定质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )	RE/%	RSD/%	测定质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )	RE/%	RSD/%
苦参碱	1.56	1.58±0.02	1.27	1.28	1.57±0.03	1.91	0.64
	25.00	26.92±1.39	5.16	7.68	26.25±0.89	3.39	5.00
	100.00	107.63±4.87	4.52	7.63	104.70±1.56	1.49	4.70
氧化苦参碱	1.56	1.57±0.04	2.55	0.64	1.66±0.05	3.01	6.41
	25.00	26.58±0.81	3.05	6.32	26.90±0.22	0.82	7.60
	100.00	107.26±3.54	3.30	7.26	106.88±0.85	0.80	6.88
槐定碱	1.56	1.55±0.04	2.58	6.41	1.54±0.02	1.30	1.28
	25.00	26.32±0.99	3.76	5.28	26.37±1.83	6.94	5.48
	100.00	106.23±2.67	2.51	6.23	107.44±0.55	0.51	7.44

表6 提取回收率( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 6 Extraction recovery ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

名称	标定质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )	提取回收率/%	RSD/%
苦参碱	1.56	94.99±3.58	3.41
	25.00	104.70±1.56	1.49
	100.00	101.46±0.58	0.54
氧化苦参碱	1.56	105.20±5.83	5.54
	25.00	96.88±0.85	0.79
	100.00	100.68±1.60	0.87
槐定碱	1.56	104.48±0.95	0.91
	25.00	107.44±0.55	0.52
	100.00	99.59±0.82	0.80

为(489.12±57.64)、(93.77±47.52)ng·mL<sup>-1</sup>·h,水剂组氧化苦参碱的AUC<sub>0-∞</sub>是片剂组的2.5倍,水剂组槐定碱的AUC<sub>0-∞</sub>是片剂组的3.5倍。说明砂生槐子总生物碱片剂能够使生物碱在体内滞留,增加药物起作用时间,但是不能提高药物在体内的浓度。结果见表8、图4。

### 3 讨论

生物黏附给药系统发展于20世纪中期,可通过增加药物在特定部位的药物浓度,延长药物在胃肠道的滞留时间,从而提高药物的生物利用度<sup>[11-12]</sup>。砂生槐子总生物碱片剂就是利用黏附材料海藻酸钠与卡波姆对砂生槐子生物碱提取物进行包衣,由

表7 稳定性结果( $\bar{x}\pm s, n=5$ )  
Table 7 Stability results ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

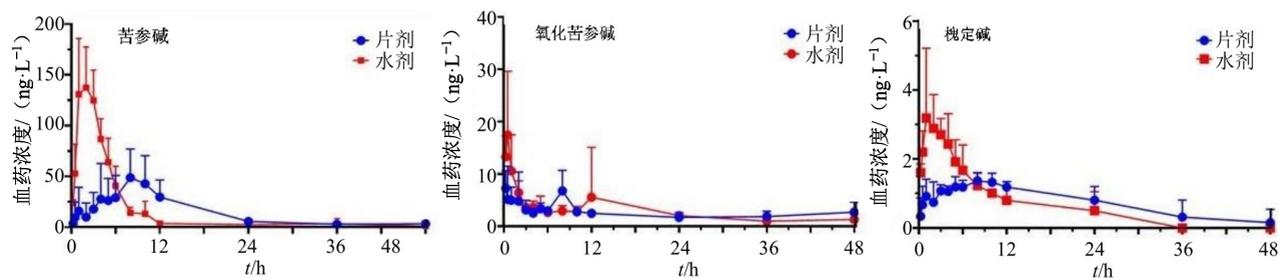
成分	标定质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )	25 °C放置24 h		4 °C放置24 h		反复冻融3次		-20 °C冰箱冷冻放置7 d	
		测定质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )	RSD/%						
苦参碱	1.56	1.56±0.05	3.21	1.60±0.03	1.88	1.59±0.09	5.66	1.58±0.02	1.27
	25.00	26.45±0.65	2.46	25.90±0.80	3.09	25.33±1.50	5.92	24.94±1.36	5.45
	100.00	104.44±6.74	6.45	113.83±1.52	1.34	102.73±0.96	0.93	101.47±3.70	3.65
氧化苦参碱	1.56	1.59±0.05	3.14	1.55±0.02	1.29	1.60±0.01	0.63	1.54±0.04	2.60
	25.00	25.35±1.43	5.64	25.64±0.33	1.29	24.88±0.71	2.85	25.60±1.01	3.95
	100.00	103.26±3.14	3.04	105.91±0.92	0.87	101.26±2.03	2.00	108.91±1.68	1.54
槐定碱	1.56	1.55±0.06	3.87	1.57±0.09	5.73	1.62±0.03	1.85	1.63±0.07	4.29
	25.00	24.98±0.33	1.32	24.12±0.73	3.03	24.64±0.78	3.17	24.91±0.65	2.61
	100.00	102.25±1.17	1.14	109.66±1.37	1.25	101.62±1.14	1.12	108.53±2.82	2.60

表8 药动学参数( $\bar{x}\pm s, n=10$ )  
Table 8 Pharmacokinetic parameters ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

成分	参数	单位	水剂	片剂
苦参碱	AUC <sub>0-t</sub>	ng·mL <sup>-1</sup> ·h	757.87±80.05	657.10±186.40
	AUC <sub>0-∞</sub>	ng·mL <sup>-1</sup> ·h	778.83±83.52	679.86±195.91
	MRT <sub>0-t</sub>	h	6.86±3.21	13.22±1.63*
	MRT <sub>0-∞</sub>	h	9.06±3.38	16.86±2.91*
	t <sub>1/2z</sub>	h	15.23±5.40	8.78±4.26*
	t <sub>max</sub>	h	2.18±1.17	6.17±3.25*
	CL <sub>z/F</sub>	L·h <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	9.08±1.02	11.09±3.41
	V <sub>z/F</sub>	L·kg <sup>-1</sup>	199.81±74.72	135.22±58.65*
氧化苦参碱	C <sub>max</sub>	ng·mL <sup>-1</sup>	147.09±42.36	66.73±28.36*
	AUC <sub>0-t</sub>	ng·mL <sup>-1</sup> ·h	149.26±75.02	127.95±24.73
	AUC <sub>0-∞</sub>	ng·mL <sup>-1</sup> ·h	856.37±107.39	326.67±123.80*
	MRT <sub>0-t</sub>	h	18.78±2.39	21.35±3.72
	MRT <sub>0-∞</sub>	h	388.36±573.13	111.24±41.47
	t <sub>1/2z</sub>	h	1.33±0.81	58.72±30.91*
	t <sub>max</sub>	h	2.19±1.27	10.75±4.42*
	CL <sub>z/F</sub>	L·h <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	17.12±11.09	24.68±10.65
槐定碱	V <sub>z/F</sub>	L·kg <sup>-1</sup>	2 447.93±1 080.44	2 792.81±394.40
	C <sub>max</sub>	ng·mL <sup>-1</sup>	19.47±11.92	10.21±6.07*
	AUC <sub>0-t</sub>	ng·mL <sup>-1</sup> ·h	32.97±12.60	34.79±10.16
	AUC <sub>0-∞</sub>	ng·mL <sup>-1</sup> ·h	489.12±57.64	93.77±47.52*
	MRT <sub>0-t</sub>	h	9.83±6.12	15.35±4.49*
	MRT <sub>0-∞</sub>	h	483.41±371.21	69.34±38.36*
	t <sub>1/2z</sub>	h	334.49±59.05	44.08±28.57*
	t <sub>max</sub>	h	2.08±1.43	6.67±3.45*
槐定碱	CL <sub>z/F</sub>	L·h <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	121.05±95.91	94.52±50.98
	V <sub>z/F</sub>	L·kg <sup>-1</sup>	4 142.78±2 531.44	4 492.84±705.63
	C <sub>max</sub>	ng·mL <sup>-1</sup>	3.72±1.81	1.55±0.17*

与水剂组比较: \*P<0.05

\*P < 0.05 vs aqueous solution group

图4 不同制剂药时曲线( $\bar{x} \pm s, n=10$ )Fig. 4 Pharmacokinetic time curve of different preparations ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

此确保生物碱定向释放在肠道中,增加其在肠道的滞留时间和药物浓度。体外黏附力实验考察了不同比例的海藻酸钠与卡波姆的黏附力有差异,当海藻酸钠与卡波姆比例为2:1时黏附力最大,为下一步制备片剂提供了理论依据。

体外pH转换两步溶出实验是通过模拟体内胃肠道的微环境pH值,初步验证药物在体内的溶解情况<sup>[13]</sup>。胃部pH值为1.4左右,肠道pH值为6.5左右。通过比较不同制剂的体外pH转换两步溶出实验,可考察不同制剂在模拟溶液的溶解趋势,由此可以推测不同制剂在体内的溶解趋势。

本研究建立了快速、专属、准确的UHPLC-MS法测定大鼠血浆中苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱的浓度,用此方法测定了不同制剂砂生槐子总生物碱成分在正常大鼠体内的药动学。研究表明砂生槐子总生物碱片剂的 $t_{max}$ 比水剂时间长,能使生物碱在体内滞留,增加药物起效时间,但其 $C_{max}$ 比水剂组低,无法有效提高药物在体内的浓度。水剂的特点是在体内迅速被吸收代谢<sup>[4]</sup>,观察砂生槐子总生物碱水剂的生物碱代谢药-时曲线,24 h基本代谢完全。由于使用黏附材料,片剂表面有一层肠溶衣,在酸性的胃液中代谢少,甚至不溶解,进入肠道后,药物逐渐溶解,释放生物碱,同时也在代谢,无法造成药物蓄积<sup>[14]</sup>,这可能是砂生槐子总生物碱片剂 $C_{max}$ 比水剂低的原因。

本研究对不同制剂砂生槐子总生物碱胃肠道不同pH值条件下的药物释放行为以及药动学行为进行了系统的研究,为砂生槐子总生物碱的制剂研发提供了科学依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 刘莹. 砂生槐群体遗传特性与代表群体表型性状研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2019.  
Liu Y. Population genetic characteristics and representative

populations' phenotypic traits of *Sophora moorcroftiana* [D]. Yangling: Northwest Agriculture & Forestry University, 2019.

- [2] 赵年寿, 纪鹏, 魏彦明, 等. 砂生槐生物碱成分测定、提取工艺及生物活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(9): 1614-1620.  
Zhao N S, Ji P, Wei Y M, et al. Research progress in the determination, extraction process and biological activity of alkaloids from *Sophora moorcroftiana* [J]. Nat Prod Res Dev, 2020, 32(9): 1614-1620.
- [3] Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: advances in the 21st century [J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(2): e00075-e00018.
- [4] 胡春晖, 张发斌, 丁李, 等. 高效液相色谱法测定藏药砂生槐子中4种生物碱含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(3): 430-434.  
Hu C H, Zhang F B, Ding L, et al. HPLC determination of four alkaloids in Tibetan medicine *Sophora moorcroftiana* seeds [J]. Chin J Pharm Anal, 2015, 35(3): 430-434.
- [5] 周丽. 携带水溶性药物的静电纺丝缓释体系的构建及药物释放研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.  
Zhou L. Construction and drug release study of electrostatic spinning system carrying water-soluble drugs [D]. Suzhou: Soochow University, 2015.
- [6] Chinna R P, Chaitanya K S C, Madhusudan R Y. A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: Current status of formulation and evaluation methods [J]. Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci, 2011, 19(6): 385-403.
- [7] Nawaj S S. Development optimization and evaluation of dual mechanism based gastro floatable and bioadhesive drug delivery system for simvastatin [J]. Asian J Pharm, 2017, 11(2): 135-146.
- [8] 吴方晖, 宋云扬, 阴忆烽, 等. 生物黏附剂对呼吸道黏膜给药的研究进展[A] // 2019全国呼吸毒理与卫生毒理学术研讨会[C]. 厦门: 中国毒理学会, 2019.  
Wu F H, Song Y Y, Yin Y F, et al. Research progress of

- biological adhesive drug delivery in respiratory mucosa [A]// 2019 National Symposium on Respiratory Toxicology and Health Toxicology [C]. Xiamen: Chinese Society of Toxicology, 2019.
- [9] 闵慧, 胡春晖, 胡斌, 等. 基于多指标综合检测优选藏药砂生槐子总生物碱提取工艺及其抗肝纤维化机制研究 [J]. 中医药导报, 2018, 24(10): 14-18.
- Min H, Hu C H, Hu B, et al. Study on the extraction process of total alkaloids from *Sophora pseudoacacia* and its anti-liver fibrosis mechanism based on multi-index comprehensive detection [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 24(10): 14-18.
- [10] 胡春晖, 党云洁, 孙梦娟, 等. 藏药砂生槐子总生物碱生物黏附迷你肠溶片的制备与体内外评价 [J]. 中医药导报, 2018, 24(9): 31-35.
- Hu C H, Dang Y J, Sun M J, et al. Preparation and quality evaluation of Tibetan medical *Sophora moorcroftiana* seed extract mini menadhesive tablets [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 24(9): 31-35.
- [11] 宋道, 张化为, 崔春利. 中药胃肠道生物黏附片的研究进展 [J]. 陕西中医学院学报, 2006, 29(6): 61-62.
- Song X, Zhang H W, Cui C L. Research progress of TCM gastrointestinal bioadhesive tablets [J]. J Shaanxi Coll Tradit Chin Med, 2006, 29(6): 61-62.
- [12] 张燕平, 刘萍. 生物黏附给药系统研究进展 [J]. 中国药物应用与监测, 2006, 3(3): 35-38.
- Zhang Y P, Liu P. Research progress of biological adhesion drug delivery system [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2006, 3(3): 35-38.
- [13] 祁飞, 张晨光, 马悦. 非洛地平缓释片体外多pH溶出方法建立的研究 [J]. 中国药业, 2017, 26(18): 8-10.
- Qi F, Zhang C G, Ma Y. Establishment of *in vitro* multi-pH dissolution method for felodipine sustained release tablets [J]. China Pharm, 2017, 26(18): 8-10.
- [14] 喻明洁, 孙凤军, 熊丽蓉, 等. 注射用右旋雷贝拉唑钠在健康人体内的药代动力学和药效学研究 [J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(17): 1696-1702.
- Yu M J, Sun F J, Xiong L R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of injectable dex-rabrazole for healthy people [J]. J Third Mil Med Univ, 2021, 43(17): 1696-1702.

[责任编辑 兰新新]