

- 5 邱德有,等.真菌学报,1994,13(4):314
- 6 王伟,等.中山大学学报(自然科学版),1999,38(3):116
- 7 陈毓亨,等.国外医学药学分册,1994,21(1):36
- 8 郭波,等.云南大学学报,1998,20(3):214
- 9 李海燕,等.云南大学学报,1999,21(3):243
- 10 张玲琪,等.菌物系统(原《真菌学报》),1999,18(1):49
- 11 梁宗琦,等.生物多样性,1999,7(2):145
- 12 翟中和编.细胞生物学.北京:高等教育出版社,1995:379
- 13 Roth J, et al. Ann New York Academy Sci, 1986, 436: 1
- 14 王伯荪,等著.植物种群学.广州:广东高等教育出版社,1995:294

(1999-11-24收稿)

## 中药溶出度的研究概况

广西梧州市药检所(543000) 薛漓\*

**摘要** 研究表明,剂型、生产工艺、辅料等因素对中药溶出度均有影响,对同一品种不同厂家的中药制剂的溶出度作了对比考察,并对测定溶出度的方法作了总结。

**关键词** 中药 溶出度 影响因素

溶出度是指固体药物制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度。溶出度的大小直接影响药物的生物利用度。西药片剂、胶囊剂早已将溶出度测定作为常规质控方法,对中药溶出度的研究也日益增多,笔者拟对此作一综述。

### 1 影响中药溶出度的一些因素

1.1 剂型:研究表明,药物的溶出度与剂型有密切的关系。孙永珠等<sup>[1]</sup>报道,毛冬青片剂 30 min 释放量与胶囊剂 2 min 释放量相近,50 min 时的释放量后者为前者的 2.2 倍。舒胆灵胶丸与微囊型胶囊剂的溶出度对比结果表明<sup>[2]</sup>,后者的溶出度 30 min 达 80% 左右,45 min 达 90% 左右,1 h 基本全部溶出,而胶丸剂 1 h 仅溶出 10% 左右,差别显著。雷公藤滴丸中雷公藤内酯醇的溶出速率则明显高于片剂<sup>[3]</sup>。一般来说,中药片剂中素片的溶出度优于糖衣片:如颅痛定糖衣片  $T_{50}$ (主成分溶出 50% 时所需要的时间)为素片  $T_{50}$  的 2 倍以上<sup>[4]</sup>。不同厂家的复方丹参片样品间相对累积释放量有显著性差异,其中  $T_{50}$  最快与最慢相差 10 倍,但如果除去糖衣后再作溶出速率试验,结果其溶出速率无明显差别,建议不包糖衣或改包薄膜衣,以提高本品质量和生物有效性<sup>[5]</sup>。刘产明等<sup>[6]</sup>以盐酸小檗碱为指标,比较了胃幽净漂浮片和普通片的溶出速率,结果前者  $T_{50}$  为 1.18 h,具备缓释作用;而后者  $T_{50}$  为 3.16 min,并在 15 min 内全部溶解。

1.2 生产工艺:范成德等<sup>[7]</sup>对用不同提取方法试制的 4 种人参叶皂苷片剂(提取片、水醇片、浸膏片和

生药粉末片)进行溶出度测定对比,结果在不同介质中溶出速度有一定差异。中药粉碎度对溶出度有明显影响。三七微粉、细粉、粗粉和颗粒在 45 min 时溶出物含量和三七总皂苷溶出量测定结果表明,粒度越小溶出度越大<sup>[8]</sup>。对于由中药粉末制成的丸剂来说,粉末粒度对丸剂溶散时间和药物溶出度的影响恰好相反,粉末粗使丸剂溶散快,但成分溶出慢;粉末细,则丸剂的溶散慢,同样也影响成分溶出。对不同工艺生产的加味道遥丸(水泛丸)的溶散与溶出的系统研究表明,用 100 目粉末泛制,经 80℃ 间歇干燥而成的丸剂,溶散时间较短,溶出度较大<sup>[9]</sup>。雷佩琳等报道<sup>[10]</sup>,用湿热灭菌的二妙丸,其崩解度与溶出度均优于干热灭菌。陈大为等<sup>[11]</sup>研究了水飞蓟素与可压性淀粉的研磨混合物用直接压片法制成的片剂,与其物理混合物及市售水飞蓟素片相比,90 min 时,最大溶出度分别提高了 2.18 和 3.43 倍。

1.3 辅料:辅料对药物溶出度的影响很大,且机制复杂。敖秉臣等<sup>[12]</sup>对青蓝、葛根、芦丁、毛冬青中总黄酮溶出度的研究表明,氢氧化铝、碳酸钙、糊精、乳糖及淀粉几种不同填充剂对不同的黄酮类成分的溶出过程有显著影响,而且无统一内在规律;氢氧化铝是青蓝片、芦丁片较好的填充剂,碳酸钙适合于作葛根片的填充剂,而毛冬青片则宜用糊精作填充剂。林凯葵<sup>[13]</sup>研究了羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、淀粉和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)4 种粘合剂对新癯片硬度和溶出度的影响,结果表明不同粘合剂对其中九节茶水溶性成分的溶出速

\* Address: Xue Li, Wuzhou Institute for Drug Control, Wuzhou  
薛漓 1982年毕业于广西中医学院中药专业,学士,现为副主任中药师,从事中药检验工作 18年。先后在有关大学及研究所进修植物分类、矿物学及中药鉴定课程,已在国家级药学杂志上发表论文 10篇。

率和片剂硬度均有明显影响,4种样品的  $T_{50}$   $T_d$ (溶出 63.2% 所需要的时间)及  $m$ (溶出曲线斜率)均有显著性差异。对以 Ls 羟丙基纤维素(Ls HPC)、淀粉和羧甲基淀粉钠(CMS-Na)为辅料制成的3种骆驼蓬总生物碱胶囊剂的溶出度研究也有类似结果<sup>[14]</sup>。陈大为等<sup>[11]</sup>研究了可压性淀粉、微晶纤维素、结晶乳糖、 $\beta$ -环糊精与水飞蓟素研磨混合物的溶出度,结果以前二者为最高,综合成本等因素,以可压性淀粉为最适研磨辅料,且以 1:5 的重量比为最佳。罗云等<sup>[15]</sup>研究果表明,用淀粉作赋型剂制成的强力银翘片,30 min 时扑热息痛溶出度只有 42.7%,而用交联聚维酮作赋型剂制成的片剂则为 93.2%。

## 2 不同厂家的同一品种溶出度考察

陈星灿等<sup>[16]</sup>报道,不同厂家生产的复方丹参片其主要成分及溶出度有显著差异。刘华钢等<sup>[17-20]</sup>以清火栀麦片中穿心莲内酯,银黄片中黄芩苷、绿原酸,复方黄连素片中盐酸小檗碱和芒果止咳片中芒果苷为指标,测定不同厂家、不同批次产品、不同条件下的溶出度,发现各样品间  $T_{50}$   $T_d$   $m$  有显著性差异,其中  $T_{50}$  最快与最慢相差最长达 30~50 倍,  $T_d$  最快与最慢相差 10~20 倍。周件贵等<sup>[21,22]</sup>测定五仙回春胶囊中淫羊藿苷的溶出度,结果不同样品间差异显著。郑晓英等<sup>[23,24]</sup>对元胡止痛片的考察结果表明,不同厂家的产品中延胡素乙素的含量相差 2.4~3.8 倍,  $T_{50}$  最快与最慢相差 1.7~3.12 倍。王昕等<sup>[25]</sup>用 HPLC 法测定了 4 批市售银杏叶片的溶出度,结果 1 批在 90 min 内溶出度几乎为零,3 批溶出度参数的  $t$  间  $F$  检验结果有显著差异。对愈风宁心片<sup>[26]</sup>、六味地黄丸<sup>[27]</sup>溶出度的考察均得到类似结果。上述研究均表明,中成药片剂的崩解时限与  $T_{50}$  不成正比,应增设溶出度检查,才能更好地控制药品内在质量。对影响溶出度的因素,除与生产工艺、药用原辅料及共存成分有关外,与贮存时间长短也有关系<sup>[28]</sup>。

## 3 溶出度测定方法

中药多为复方制剂,成分复杂,溶出度测定方法的建立需要对测定指标、测定方法、测定介质、温度、转速、评价标准等作认真的选择。刘雅敏等<sup>[29]</sup>探讨测定小活络丸中乌头碱溶出度的方法,认为以浆法,介质: pH3 的 70% 乙醇液, (37±0.5) °C, 转速 100 r/min 较合适。将乌头碱的相对累积溶出率与用生物测定小活络丸在小鼠体内的吸收率做相关性分析,结果显示二者间有极显著的线性相关性,说明用

本法测定乌头碱的溶出度参数对评估小活络丸的内在质量有实用价值。作者还认为,中药蜜丸单剂量体积大,转篮法一般无法容纳样品,多数被测成分含量极低,达不到常用仪器的最低检测浓度,需加大被测样品量,因而浆法比较适合中药丸剂的特点。聂诗明等<sup>[30]</sup>考察雷公藤片的溶出度,采用分光光度法,以二萜内酯类物质为测定指标,浆法,介质: 10% 异丙醇的人工胃液及 10% 异丙醇的 pH7.2 磷酸盐缓冲液, (37±0.5) °C, 转速 50 r/min, 结果 5 批样品均有较好的溶出度,其  $T_{50}$   $T_d$  无显著差异。在供试液的制备中,通过醋酸乙酯处理使样品纯化,避免辅料及其他成分的干扰,保证测定结果可靠。从 5 批样品的溶出曲线分析,本品缓慢持续溶出,无突释现象,说明质量稳定,缓释性能良好。刘燕平等<sup>[31]</sup>用不同的溶出介质对采用包衣制粒工艺制成绞股蓝总苷微丸(此微丸装入硬胶囊)胶囊剂,进行了体外溶出度研究并考察其稳定性,结果认为转篮法,介质: 水-无水乙醇(1:1), (37±0.5) °C, 转速 100 r/min, 60 min 取样测定,用于处方筛选研究及质量控制是可行的。何群等<sup>[32]</sup>研究了不同转速、不同方法(转篮法与浆法),提取物与基质不同对比对麻杏石甘桂体外溶出度的影响,为建立该制剂的质控指标提供了依据。周件贵等<sup>[22]</sup>以总溶出度为指标,采用转篮法,介质: 人工胃液, (37±0.5) °C, 转速 100 r/min, 测定五仙回春胶囊的溶出度,结果样品 30 min 内累计溶出度均在 70% 以上,为制订制剂的质量标准提供了参考。

## 4 小结

随着生物药剂学的发展,药物溶出度的测定已越来越引起人们的重视。由于中成药成分组成复杂,主要有效成分不确切或含量低给选择测定指标,建立含量测定方法等造成较大的困难。测定溶出度仍以比色法、分光法为主,但受复方制剂中其他成分的干扰较大,今后应推广 HPLC 法、TLCS 法的使用。

在现有报道中,许多品种并没有规定含量控制指标,不同批次产品的主成分含量本身差别就很大,因此,降低了溶出度测定结果的评价意义。总之,中成药溶出度的研究难度大,但意义深远,宜有计划、有步骤地进行。

## 参考文献

- 1 孙永珠,等. 中成药研究, 1983, 5(9): 10
- 2 唐建华,等. 现代应用药学, 1992, 9(5): 203
- 3 方江. 中国医药工业杂志, 1997, 28(6): 256
- 4 周厚琼,等. 中国医院药学杂志, 1984, 4(5): 30
- 5 辛勋. 中成药, 1992, 14(12): 6
- 6 刘产明,等. 中成药, 1998, 20(12): 3

- 7 范成德,等. 医院药学杂志, 1982, 2(2): 2  
 8 刘产明,等. 中成药, 1998, 20(2): 17  
 9 狄留庆,等. 中成药, 1998, 20(5): 9  
 10 雷佩琳,等. 中成药研究, 1984, 6(3): 14  
 11 陈大为,等. 中成药, 1993, 15(5, 6): 2  
 12 敖秉臣,等. 中国医院药学杂志, 1984, 4(3): 1  
 13 林凯葵,等. 中成药, 1998, 20(6): 2  
 14 张学农,等. 中成药, 1998, 20(8): 5  
 15 罗云,等. 中成药, 1997, 19(11): 10  
 16 陈星灿,等. 中草药, 1990, 21(11): 14  
 17 刘华钢,等. 中成药, 1995, 17(5): 3  
 18 刘华钢,等. 中成药, 1996, 18(1): 3  
 19 刘华钢,等. 时珍国药研究, 1998, 9(2): 137  
 20 刘华钢,等. 中成药, 1993, 15(12): 11  
 21 周件贵,等. 中国中药杂志, 1992, 17(11): 666  
 22 周件贵,等. 中草药, 1991, 22(12): 541  
 23 郑晓英,等. 中成药, 1994, 16(7): 3  
 24 李素民,等. 中成药, 1998, 20(11): 7  
 25 王昕,等. 中国医药工业杂志, 1998, 29(1): 27  
 26 冯莉,等. 中国医院药学杂志, 1993, 13(6): 264  
 27 王义海,等. 中成药, 1995, 17(9): 9  
 28 安彩贤,等. 中成药, 1990, 12(6): 5  
 29 刘雅敏,等. 中成药, 1993, 15(7): 2  
 30 聂诗明,等. 中国中药杂志, 1996, 21(11): 667  
 31 刘燕平,等. 中国医药工业杂志, 1996, 27(8): 349  
 32 何群,等. 中药材, 1998, 21(6): 314

(1999-07-22收稿)

## 黄酮苷类化合物分离鉴定的研究进展<sup>△</sup>

河南师范大学化学与环境科学学院(新乡 453002) 渠桂荣\* 郭海明

**摘要** 对近 5 年间有关黄酮苷的提取分离、结构鉴定的新进展作了综述,对质谱、紫外光谱、核磁共振等波谱方法用于结构研究的最新应用作了介绍。

**关键词** 黄酮苷 分离纯化 结构研究

黄酮苷是自然界中很重要的一大类天然有机化合物。有关它的提取、分离纯化、结构研究国内外已有一些零星报道。笔者重点对近 5 年间黄酮苷类的提取分离新技术、结构研究方法的新进展作一系统总结。

### 1 提取分离

1.1 提取: 黄酮苷类化合物多存在于植物的花、叶、果等组织中,一般可用丙酮、乙酸乙酯、乙醇、水或某些极性较大的混合溶剂进行提取,其中用得最多的是甲醇-水(1:1)或甲醇。一些多糖苷类则可以用沸水提取<sup>[1]</sup>。提取方法常用的有:煎煮法<sup>[2]</sup>、冷浸法<sup>[3-5]</sup>、回流<sup>[6,7]</sup>、渗漉<sup>[8]</sup>等经典方法。刘峥等人对银杏叶总黄酮水浸提法作了研究,采取正交设计实验,确定了最佳水浸提条件<sup>[3]</sup>。煎煮法常用的溶剂为水,煎煮次数为 2~3 次<sup>[2]</sup>;冷浸常用溶剂为 95%乙醇-甲醇和水。郭孝武等人运用超声技术提取黄酮苷是目前比较新的提取方法,此方法大大缩短了提取时间,提高了有效成分的提出率及药材的利用率<sup>[9]</sup>。

1.2 分离纯化: 黄酮苷类的分离方法主要有各种柱层析法、HPLC法、离心薄层层析法、制备性薄层层析法和纸层析法等。

1.2.1 柱层析法: 1)聚酰胺柱层析法: 聚酰胺对各种黄酮苷类有较好的分离效果,其层析容量较大,适合于制备性分离,洗脱剂常用水-甲醇,也有用水-乙醇<sup>[4,5]</sup>和甲醇-氯仿<sup>[6]</sup>; 2)硅胶柱层析法: 此法的应用范围最广,不仅可以分离黄酮苷,也可以分离各种黄酮苷元<sup>[1]</sup>。例如: Kikuchi 等人用此法从正丁醇提取物中分离得到 8 个黄酮及黄酮苷<sup>[10]</sup>; Lin 等人亦用此法分离出具有抗血小板活性的黄酮碳苷<sup>[11]</sup>; 3)葡聚糖凝胶柱层析: 它主要靠分子筛作用分离黄酮苷类,在洗脱时,一般按分子量的大小顺序洗出柱体。李教社等人用此法从蜜蒙花中分离得到 3 个黄酮苷类化合物<sup>[8]</sup>;李文魁等人亦用此法从朝鲜淫羊藿地上部分分离得到 2 种黄酮苷类化合物<sup>[12]</sup>。

1.2.2 HPLC法: 应用 HPLC法分离黄酮苷类化合物的报道较多<sup>[13,2]</sup>。邬安珍等人对 18 种黄酮及黄酮苷类化合物在 C<sub>8</sub>、C<sub>18</sub>和 CN 3 种固定相上的梯度洗脱、RP-HPLC法分离做了研究,结果表明, C<sub>18</sub>柱基本可以对植物黄酮苷元和配基实现分离,但它对极性大的苷部分洗脱出慢峰,总洗脱时间增长和分离效果不太理想,而 C<sub>8</sub>填料极性介于 C<sub>18</sub>和 CN 二者之间,因而对黄酮苷类的分离比较理想,峰形和分

\* Address: Qu Guihong, Department of Chemistry, Henan Normal University, Xinxiang

渠桂荣 女, 49 岁, 1976 年毕业于河南师范大学化学系, 现任河南师范大学化学与环境科学学院副院长, 教授, 硕士生导师, 多年来从事天然药物化学及近代波谱分析研究, 在国内外核心期刊发表学术论文近 30 篇, 获河南省优秀论文奖 6 篇, 获河南省科技进步三等奖两项。目前正在主持国家自然科学基金、国家新药基金项目与河南省重点攻关项目的研究。

<sup>△</sup>国家自然科学基金资助项目 No: 29972010