

小,对膜施以适当的清洗剂,膜污染可以被降低或消除,达到膜的再生。

与有机高分子膜相比,无机陶瓷膜具有耐高温耐酸碱及有机溶剂,采用陶瓷膜对中药水煎液进行澄清处理时,煎煮液无需冷却可直接过滤,减少了生产环节。

参考文献:

[1] 郭立玮,金万勤,彭国平. 21世纪的植物药深加工现代化技术—膜分离[J]. 南京中医药大学学报, 2000, 16(2): 1-3.
 [2] 孙嘉麟. 日本汉方制剂专利技术[J]. 中成药研究, 1982, (8): 44-45.
 [3] 黄仲涛. 无机膜技术及其应用[M]. 北京: 中国石化出版社, 1999.
 [4] 王曙,贾运涛,孙毅毅. 复方制剂水煎液中总黄酮含量测定方法[J]. 华西药理学杂志, 1996, 11(2): 95-96.
 [5] 中国药典[S]. 2000年版. 一部.

齐墩果酸固体分散体形成和增溶机制研究

向大雄¹,陶昱斐²,王峰¹,李焕德^{1*}

(1. 中南大学 湘雅二医院 临床药学研究室,湖南 长沙 410011; 2. 中南大学 湘雅医学院 药理学系,湖南 长沙 410011)

摘要: 目的 研制齐墩果酸-PVP固体分散物,增加齐墩果酸溶出,并探讨其增溶机制。方法 采用溶剂法制备齐墩果酸-PVP固体分散物。利用差热分析、X射线衍射和体外溶出度测定等方法研究固体分散体中齐墩果酸的结晶性质及对溶出度的影响。结果 差示热分析及X射线衍射证明药物的晶型消失,溶出度增加8倍。结论 通过固体分散法,药物以无定型或者分子状态分散于载体中,因而显著改善溶出度。

关键词: 齐墩果酸;固体分散物;溶出度

中图分类号: R283.6; R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)04-0311-04

Studies on formation and solubilizing mechanism of oleanolic acid solid dispersion

XIANG Da-xiong¹, TAO Yu-fei², WANG Feng¹, LI Huan-de¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha Hunan 410011, China; 2. Department of Pharmacy, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha Hunan 410011, China)

Abstract Object To study the formation and solubilizing mechanism of oleanolic acid solid dispersion. **Methods** The solid dispersion consisting of oleanolic acid and polyvinylpyrrolidone (PVP) was made by solvent evaporation method. By using differential thermal analysis (DTA), X-ray diffraction and dissolution test, the effects of the polymorphism of oleanolic acid in solid dispersion on its dissolution were investigated. The dissolution rates of various solid dispersions and physical mixtures were determined. **Results** The crystal form of oleanolic acid disappeared in the dispersion and the dissolution was increased evidently. **Conclusion** By using solid dispersion phase, the drug was dispersed in PVP in the amorphous form or molecule form, and its solubility was increased.

Key words oleanolic acid; solid dispersion; dissolution rate

齐墩果酸(oleanolic acid, OLA)为一种五环三萜化合物,以游离体和配糖体的形式存在于许多植物中,具有多种生物活性——抗肝炎病毒及护肝作用。目前临床上主要用来治疗急性黄疸型和慢性中毒型肝炎^[1]。

齐墩果酸为白色针状结晶, mp 308℃~310℃,不溶于水,可溶于甲醇、乙醇、乙醚、丙酮与氯仿^[2]。由于药物不易溶解于水,溶出速度慢,吸收

不好,其片剂的生物利用度很低^[3]。为了改善药物的溶出,提高药物的生物利用度,本实验试用结晶性齐墩果酸采用固体分散技术制备成 OLA的固体分散体,并初步探讨了其增加溶出的机制

1 试剂与仪器

齐墩果酸对照品(中国药品生物制品检定所), PVP K₃₀(中国医药集团上海化学试剂公司),甲醇(色谱纯,购自 TEDEA公司); D/Max-3型 X射线

* 收稿日期: 2001-07-11

作者简介: 向大雄(1969-),男,土家族,湖南张家界人,硕士,主管药师,主要从事中药新制剂及中药新药研究与开发,研究方向为中药新型给药系统及中药生物药剂学研究,先后在核心期刊发表论文多篇。
 Tel (0731)4436720 E-mail xiangdaxiong@netease.com

衍射仪(日本),SCRKZ-220-5型微机化差热分析仪(中南大学研制),ZRS-4型溶出仪(天津大学无线电厂),美国 Waters 2690液相色谱-ZQ质谱联用仪,配有电喷雾离子化源(ESI)以及 Masslnxy 5.0质谱工作站。

2 实验方法

2.1 固体分散体制备:将不同比例的 OLA 和 PV PK₃₀混合,用 5 倍量 95% 乙醇溶解,于水浴上蒸干乙醇,置干燥器中放置一周,干燥,研细,过 80 目筛即得。

2.2 固体分散体晶体性质研究

2.2.1 差示热分析:参比物:α-Al₂O₃;升温速率:6℃/min;坩埚:石英;样品重量 400 mg, K 型(镍铬-镍硅);气氛:静止空气。

2.2.2 X 射线衍射分析:分别对齐墩果酸和 PV PK₃₀以及两者的物理混合物和固体分散体进行 X 射线衍射分析。工作条件为 Cu 靶,管压 36 kV,管流 30 mA

2.3 OLA-PV PK₃₀固体分散物溶出度考察

2.3.1 溶出度实验:考察原药、固体分散物(1:6)和物理混合物(1:6),所有样品均过 80 目筛。采用浆法,转速为 100 r/min,温度为(37±1)℃,0.1 mol/L 的磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质(pH=6.8),称取上述样品适量(含 OLA 约 20 mg)投入杯中,自样品与介质接触时开始计时,分别于 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min 采样 5 mL, 0.45 μm 微孔滤膜过滤,得到溶出液样品,并立刻补充同体积等温新鲜介质,每个取样操作在 30 s 内完成。

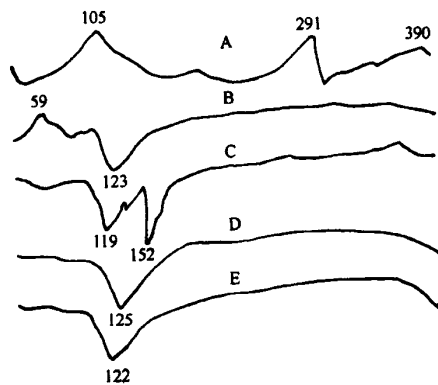
2.3.2 液-质联用法测定固体分散物溶出液中 OLA 含量:色谱条件:色谱柱为 Waters Xterre C₁₈(2.1 mm×150 mm, 3.5 μm),柱温为 40℃,流动相为甲醇-水(85:15),流速为 0.25 mL/min

质谱条件:离子源为 ESI 负离子源,源电压为 2.4 kV,一级锥孔电压为 70 V,加热毛细管温度为 110℃,去溶剂温度为 150℃,鞘气流速为 250 mL/min,辅助气流速为 80 mL/min,扫描方式为选择离子流图(SIR),采用假分子离子峰(m/z 为 456)定量

样品处理及测定:取溶出液样品 0.2 mL 置于 1.5 mL 尖底塑料离心管中,加入 0.1 mol/L 氢氧化钠 0.05 mL, 0.2 mL 甲醇, 0.85 mL 磷酸盐缓冲液(pH 调至 10.5),旋涡振荡 2 min, 9 500 r/min 离心 5 min,取上层液 0.8 mL 转移至样品瓶中,自动进样 5 μL 用外标法计算含量以及累积溶出度。

3 结果与结论

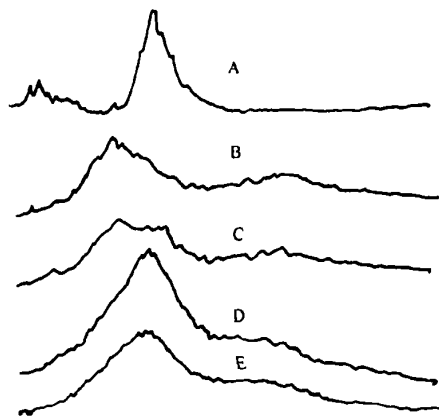
3.1 差示热分析结果:从差示热分析图(图 1)上看,原药 OLA 在 105℃、291℃ 以及 390℃ 出现 3 个放热峰,在 311℃ 有 1 个吸热峰;PV P 的吸热峰出现于 123℃,于 59℃ 有 1 个放热峰。物理混合物中 OLA 的 390℃ 的放热峰部分消失,但是不完全。各比例固体分散物的放热曲线上 OLA 105℃、291℃、390℃ 的放热峰以及 311℃ 吸热峰都消失,只在 122℃~125℃ 处出现一吸热峰应为 PV PK₃₀ 的吸热峰。上述结果提示,固体分散物技术使 OLA 结晶的高熔点峰消失,因此推测在固体分散体中 OLA 可能与 PV P 形成某种复合物或者是晶型改变为无定型。



A-OLA B-PVP C-OLA 与 PVP 物理混合物(1:6) D-OLA-PVP 固体分散物(1:2) E-OLA-PVP 固体分散物(1:6)

图 1 OLA 及其固体分散物 DTA 图

3.2 X 射线衍射结果: X 射线衍射图(图 2)表明,原药 OLA 的晶体衍射峰可辨,但不是太明显,可能



A-OLA B-PVP C-OLA 与 PVP 物理混合物(1:6) D-OLA-PVP 固体分散物(1:2) E-OLA-PVP 固体分散物(1:6)

图 2 OLA 及其固体分散物 X 射线衍射图

由于原料晶体过细所造成。PV PK₃₀属于无定型物,不具有晶体衍射峰,衍射图上仅为—宽带。OLA和PVP的物理混合物(1:6)的X射线衍射图中仍出现晶体衍射峰,但是该衍射峰已经被PV PK₃₀的衍射宽带所掩盖和重叠,可能与样品中OLA所占比例较小有关。各比例固体分散体X射线衍射图中显示OLA-PVP为1:2时结晶衍射峰即已不明显,表明此时固体分散物已经形成,且随着PV PK₃₀比例的加大,衍射峰越来越接近PV PK₃₀衍射图谱,OLA的衍射峰消失得更加明显。进一步说明在固体分散物中,OLA晶体消失,而以无定型或者分子形式分散于非晶体的PVP中,从而达到高度分散状态。这种分散与PV PK₃₀量有关。

3.3 OLA-PVP固体分散物外溶出度考察:结果见图3

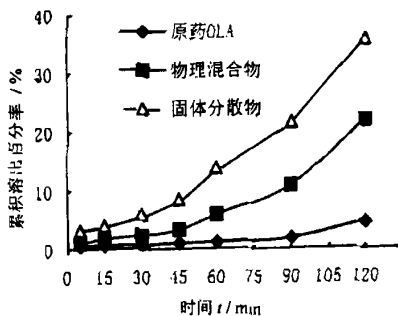


图3 不同状态下 OLA 溶出度比较

从图3可见,120 min时OLA的固体分散体的累积溶出比原药累积溶出高8倍,说明固体分散技术使药物的溶出得到显著改善。物理混合物也可以改善溶出,说明PVP本身就具有增溶作用,与文献报道一致^[5],但是其增溶效果不如固体分散物。

3.4 结论

3.4.1 从研究结果及固体分散体的制备情况看,我们认为OLA-PVP的固体分散体是这样形成的:在饱和OLA和PVP的溶剂系统中,蒸发溶剂,药物浓度逐渐达到溶解度,并进而越过溶解度成为过饱和溶液,过饱和程度会逐渐增强。在这一过程中,一定浓度的PVP有效抑制药物晶核的形成和晶体的长大。挥干溶剂后就得到了OLA-PVP所形成的固体分散物。

3.4.2 采用结晶性齐墩果酸原料应用固体分散法能显著改善其溶出,其机制包括:(1)药物在固体分散中以无定型或分子形式存在,大大增加了药物溶解时的表面积。(2)PVP具有增加溶出的作用。(3)固体分散体中的药物处于高能态,极易重新聚集成

大颗粒,而PVP的围绕有效的防止这种积聚。(4)在溶液中,由于药物在亲水载体中的浓度远远高于药物的溶解度,即溶液中的药物可维持过饱和状态。

4 讨论

4.1 固体分散物的制备方法很多,本实验制备时采用的是溶剂法。其理由是齐墩果酸和PVP都易溶于有机溶剂,而且由于PVP属于对热不稳定的载体材料,不适合熔融法,相比之下溶剂法更加简单、可靠。

4.2 在对齐墩果酸固体分散物的溶出度进行考察之前,我们曾对齐墩果酸的含量测定方法进行了大量的预试验。由于齐墩果酸在结构中没有共轭体系,无明显的紫外吸收,仅在207 nm处出现一双键的末端吸收峰。该末端吸收处于近紫外区域,极易受到干扰。PVP的紫外吸收峰出现在219 nm波长处,可与OLA的吸收峰叠加。根据文献报道^[4],齐墩果酸为五环三萜类化合物,在加热的条件下可与强酸进行显色反应,然后用紫外可见分光光度法对OLA进行含量测定。但是在重复该法时发现,OLA的显色反应所受的影响因素太多,不易控制,即使在同温、同显色剂、同显色时间下同样量的OLA的显色结果会有较大差异,且显色后的样品不稳定,未能使用该法完成对溶出液中OLA的含量测定。在考察高效液相色谱法时,虽可得到较好的OLA的色谱峰(流动相为甲醇-水=80:20),但是由于检测器的灵敏度太低,最低只能检测到8 μg/mL量的OLA,不能对短时间内溶出液样品中OLA含量进行测定。最后我们采用液-质联用完成OLA溶出液中齐墩果酸的含量测定。由于本底干扰大,未见m/z为456处峰图,因此本实验采用选择离子进行定量。

4.3 实验中发现即使保持流动相比例和pH值不变,样品溶液的pH值也能对OLA的色谱行为和质谱检测产生很大的影响。在一定范围内,随着样品的pH值增大,保留时间减小,质谱检测响应增加。当样品溶液pH≥10时,OLA的保留时间和质谱响应的变化不大。因此本实验对样品溶液的预处理目的在于使样品溶液和对照品pH大于10,保证OLA有较稳定的保留时间及较大的质谱响应。

4.4 从溶出液中OLA含量测定的结果上看,虽然固体分散物能显著增加OLA的溶出,但是总体上仍然不理想。齐墩果酸在PVP的增溶作用下处于过饱和状态,属于热力学不稳定体系,在这样的体系中,处于高分散状态的药物有很强的聚集趋势。我们发现溶出液样品在放置一段时间后,出现针状结晶,并沉积于离心试管底部。这可能是造成固体分散物

整体溶出度偏低的原因,为了解决这一问题,必须在取得溶出液样品后立即进行含量测定。同时也说明齐墩果酸以固态溶液或无定型的形式存在,没有PV P形成稳定的化学键合。

参考文献:

[1] 王 兵,蒋朝晖.齐墩果酸的研究[J].中国药学杂志,1992,

27(7): 393-397.

[2] 孙文基.天然药物成分提取分离与制备[M].北京:中国医药科技出版社,1999.

[3] 宓鹤鸣,段纯厚.齐墩果酸片中齐墩果酸的含量测定[J].中成药,1993,(2): 56.

[4] 陈明珠.齐墩果酸片的比色测定[J].中草药,1981,12(9): 128.

[5] 柯 学,平其能,施爱明.头孢味辛酯固态分散体形成和增加溶出的机制[J].中国药学杂志,2001,36(2): 106-108.

影响黄芪有效成分含量的因子的研究

张庆芝¹,吴晓俊²,刘 涤²,胡之璧^{2*}

(1. 云南中医学院 中药系,云南 昆明 650200; 2. 上海中医药研究院中药研究所,上海 200032)

摘要:目的 比较不同产地、不同生境条件膜荚黄芪和蒙古黄芪药材中黄芪甲苷、总黄酮及总多糖的含量。方法 HPLC-ELS法测定黄芪甲苷的含量,比色法测定总黄酮的含量,硫酸-苯酚法测定黄芪总多糖的含量。结果 野生黄芪中总黄酮和总多糖含量高于栽培黄芪,不同地区栽培黄芪的有效成分含量相差不多,旱地栽培黄芪有效成分含量高于水地黄芪。结论 通过对不同产地、不同生境黄芪有效成分含量的比较,为黄芪的栽培提供理论依据。

关键词: 黄芪;黄芪甲苷;总黄酮;总多糖

中图分类号: R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)04-0314-02

Studies on influencing factors of contents of active compound in *Radix Astragal*

ZHANG Qing-zhi¹, WU Xiao-jun², LIU Di², HU Zhi-bi²

(1. Department of Chinese Materia Medica, Yunnan College of TCM, Kunming Yunnan 650200, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai Academy of TCM, Shanghai 200032, China)

Abstract Object To compare the content of astragaloside IV, total flavonoids, polysaccharides in *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. and *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* Hsiao Bge. from different productive areas. **Methods** Astragaloside IV was determined by HPLC-ELS, total flavonoids by spectrophotometer and polysaccharides by sulfuric acid-phenol method. **Results** Content of total flavonoids and polysaccharides in wild species was higher than that in cultispecies of *Radix Astragal*, content of active compounds was almost the same in species from different productive areas and content of active compound in dry-cultivated *Radix Astragal* was higher than that in water-cultivated one. **Conclusion** This study provided theoretical basis for cultivation of *Radix Astragal* in different localities and habitats.

Key words *Radix Astragal*; astragaloside IV; total flavonoids; total polysaccharides

中药质量标准化的研究是我国中医药行业亟待解决的问题。目前评价标准多以一、二个化学成分的含量为指标,这样常常会引起争议。因为传统中医学强调的是中药的整体效应,中药对机体的作用是多成分、多靶点、多环节的,重视诸化学成分在药效上的协同作用。因此建立从整体上综合评价中药质量的方法很有必要。

黄芪来源豆科植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.)或蒙古黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. Var. *mongholicus* Bge. Hsiao干燥根,为传统的补气药,具有补气固表,利尿排脓,敛疮

生肌的功效^[1]。黄芪化学成分众多,主要含有皂苷类、黄酮类、多糖类等有效成分,不同的有效成分具有不同的药理作用^[2-6]。本文通过对不同产地、不同生境和不同生长年限的黄芪中黄芪甲苷、总黄酮、总多糖的含量进行测定,以期对黄芪的栽培加工提供依据。

1 材料和药品

1.1 材料:实验所用材料为黄芪的干燥根。山西、崇明产膜荚黄芪购自上海市药材公司,由上海市中药质量监督检验室叶愈青教授鉴定;膜荚黄芪由佳木斯大学王良信教授提供及鉴定;蒙古黄芪由内蒙古