

· 药剂与工艺 ·

香荷药条体内外释药相关性的研究

杨 柳, 邓远辉, 董玉珍*

(广东省中医院, 广东 广州 510120)

摘要: 目的 考察香荷药条在体内外释药的相关性。方法 体外溶出方法采用电磁搅拌法, 体内释药量采用测定给药系统体内释药后剩余药量的方法间接测定, 采用 HPLC法以盐酸小檗碱的含量变化作为考察指标。结果 香荷药条的体内释药百分率与体外释放百分率之间存在良好的相关性。结论 香荷药条可通过控制其体外释放达到预测体内吸收的目的。

关键词: 香荷药条; 体内外释药相关性; 小檗碱; HPLC法

中图分类号: R286.01; R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)05-0408-02

Studies on correlativity between *in vivo* and *in vitro* release of XIANGHE SUPPOSITORY*

YANG Liu, DENG Yuan-hui, DONG Yu-zhen

(Guangdong Hospital of TCM, Guangzhou Guangdong 510120, China)

Abstract Object To study the correlativity between the *in vivo* release of healthy volunteers and the *in vitro* dissolution of XIANGHE SUPPOSITORY(XS). **Methods** The electromagnetic stirring method was used to determine the *in vitro* dissolution of XS, and the *in vivo* release was got by the indirect method, assaying the content of the left XS after it had released in administering system, HPLC was used for the determination of XS with the index of variant content of berberine hydrochloride. **Results** A good correlativity was shown between the percentage of *in vivo* release and *in vitro* dissolution of XS. **Conclusion** *In vitro* dissolution test under the given conditions could indicate the *in vivo* absorption of XS.

Key words XIANGHE SUPPOSITORY(XS); correlativity of *in vivo* and *in vitro* XS release; berberine; HPLC method

* XIANGHE SUPPOSITORY(XS) consists of Chinese herbs, such as *Rhizoma Coptidis*, *Cortex Phellodendri*, etc. It has the function of heat-clearing and damp-drying.

香荷药条由黄连、黄柏等多味中药配伍制成,具有清热燥湿、杀虫疗癣之功。经我院多年临床验证,对妇科炎症有良好疗效。它克服了传统外用洗剂使用、携带不便的弊病,独创以棉条为载体的阴道给药途径,达到了缓慢释药和自洁内环境的双重效果。小檗碱是香荷药条抑菌消炎的主要有效成分^[1],本实验以盐酸小檗碱为指标考察香荷药条的体内外释放行为,采用 HPLC法进行定量,并评价体内外试验的相关性,对于处方筛选、质量控制及预测该给药系统在体内的释药情况具有一定的意义。

1 仪器与试药

SP8800高效液相色谱仪(美国光谱物理公司); 8I-2型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器厂); PF-808A型高精度数字 PH 离子计(广州登峰分析仪

器厂);盐酸小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所);实验用药材均购自广州市药材公司;香荷药条(本院中心实验室研制);甲醇、乙腈为色谱纯,其它试剂均为分析纯。

2 实验方法

2.1 色谱条件: 色谱柱: BDS C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μ m);流动相: 乙腈-水(1:1, 1000 mL混合液含磷酸二氢钾 3.4 g, 十二烷基硫酸钠 1.7 g);流速: 1 mL/min;检测波长: 345 nm, 纸速: 0.5 cm/min。在此条件下,小檗碱的色谱峰能达到基线分离,且峰形稳定。

2.2 标准曲线的绘制: 精密称定盐酸小檗碱对照品 6.0 mg,置 50 mL容量瓶中,加 pH 4.5乳酸溶解,稀释至刻度,摇匀,分别精密吸取 0.1, 0.5, 1.0,

* 收稿日期: 2001-08-14

基金项目: 广东省重点科技攻关项目(96220077-03)

作者简介: 杨柳(1974-),女,湖南人,主管中药师,2001年毕业于广州中医药大学中药学院,获医学硕士学位,现主要从事中药制剂工艺及质量研究工作。

1.5, 2.0, 3.0 mL置 10 mL容量瓶中,用 pH 4.5 乳酸稀释至刻度,摇匀,0.45 μ m 微孔滤膜滤过,每次进样 10 μ L,记录峰面积,以峰面积 A 为横坐标,小檗碱浓度 C 为纵坐标,作标准曲线,经回归分析,得回归方程: $C = 1.49 \times 10^{-8} A + 1.18 \times 10^{-4}$, $r = 0.9998$ 结果表明小檗碱在 0.07~ 2.24 μ g 范围内与峰面积之间有良好的线性关系。

2.3 精密度的试验:取小檗碱对照品溶液,按前述方法进样分析,连续进样 6 次,考察测定峰面积,结果 RSD 值为 1.05%。

2.4 稳定性试验:取供试品溶液,每隔 1.5 h 进样 10 μ L,测定小檗碱峰面积,结果 7 h 内小檗碱峰面积 $RSD = 1.70\%$,表明小檗碱在 7 h 内测定结果稳定。

2.5 重现性试验:取同批号样品 6 份,按体外释放实验方法进行操作,分别于 1 h 取样,制备供试液,进样分析,记录峰面积, RSD 值为 0.51%。

2.6 回收率试验:精密称定盐酸小檗碱对照品适量,置适宜的容器中,加处方辅料,加入少量乳酸溶液使小檗碱溶解,用乳酸溶液定容,摇匀,取样稀释,滤膜过滤,按前述方法进样分析,根据标准曲线计算,结果平均回收率为 97.79%, $RSD = 2.66\%$ ($n = 6$)。

2.7 体外释放实验:香荷药条为阴道内局部用药,为了与用药环境条件接近,我们模拟人体阴道环境,按磁力搅拌法实验装置进行溶出。以 pH 4.5 的乳酸溶液 100 mL 为溶出介质,水浴恒温。分别于 0, 1, 2, 4, 8, 12 h 取样 1 mL,溶出液中补加同温介质 1 mL,置 25 mL 量瓶中,用乳酸溶液稀释并定容,摇匀后,0.45 μ m 微孔滤膜过滤,取续滤液依前述方法进样分析,计算不同释放时间的累积释放百分率。

2.8 体内释放的研究:选择健康女性志愿者 10 人,分别进行实验。志愿者经阴道冲洗后,分别置入香荷药条一枚,依次留置 0, 1, 2, 4, 8, 12 h 后取出,干燥至恒重。取上述药条,精密称定重量。置索氏提取器中,加 250 mL 甲醇,索氏回流提取至无色,回收甲

醇,残留物用适量甲醇溶解,定量转移至容量瓶中,稀释定容,过滤,弃去初滤液,取续滤液,作为供试品溶液。精密吸取供试品溶液,进样分析,按文献色谱条件测定峰面积^[2],计算体内给药后样品中盐酸小檗碱的残留量。

3 实验结果

不同时间体内吸收分数和相应时间的体外释放百分率的计算结果见表 1。

表 1 体外释放百分率 F 和体内吸收百分率 f 的实验结果

时间 (h)	$F(\%)$	$f(\%)$
1	51.66	11.66
2	61.94	17.09
4	70.24	33.98
8	89.82	47.21
12	94.22	56.84

以 t 时间内体内吸收百分率为因变量 Y ,以对应时间体外释放百分率为自变量 X ,线性回归得体外相关性方程: $f = -43.329 + 1.0423 F$ ($r = 0.9834$)。结果表明体外释放百分率与体内吸收百分率的线性关系良好。说明本实验建立的体外释放方法与体内吸收分数之间存在良好的相关性。

4 小结与讨论

实验结果表明,香荷药条的体内外释药行为具有一定的相关性,所得结果可以作为药物体内过程的参考。

体内释放实验的实验对象为健康志愿者,相比妇科炎症患者,其阴道分泌物较少,不利于给药后药条中药物的溶解和扩散,这可能是造成香荷药条人体内给药后药物残余量偏高的重要因素。

香荷药条在人体内的药物动力学有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 王本祥. 现代中药药理学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1997.
- [2] 杨柳, 邓远辉, 董玉珍. HPLC 法测定香荷药条中小檗碱及巴马亭的含量 [J]. 中国现代应用药学, 2001, 18(5): 382.

美国 ALPHA 实验室认可

美中国际合作中国企业

葡萄籽提取物

(原花青素 $\geq 95\%$)

专业生产厂家

电话: 0086-022-26721040; 26723305; 26737125 传真: 0086-022-26721041

网址: <http://www.jf-natural.com.cn>

Tianjin Jianfeng Natural Product R & D Co., Ltd

天津尖峰天然产物公司

天津北辰科技园园路