· 药剂与工艺 ·

苍术、黄柏及二妙丸超细微粉的生物药剂学的研究

II . 超细粉二妙丸的体外溶出度研究

袁红宇, 黄芳, 郭立玮, 金万勤, 刘陶世*

(南京中医药大学, 江苏 南京 210029)

摘要: 目的 探讨超细粉体技术对中药制剂体外溶出度的影响, 以及丸剂的粒径对溶出度的影响。方法 采用分光光度法, 以盐酸小檗碱为指标成分, 考察普通粉与超细粉二妙丸及不同粒径的超细粉二妙丸微丸的体外溶出度。结果 超细粉二妙丸的 T_{50} 和 T_d 分别为 61.60, 19.48, 17.84, 8.97 min 和 102.3, 33.29, 26.98, 14.77 min; 粒径为 2.4 mm 的普通粉二妙丸的 T_{50} 和 T_d 分别为 89.61, 155.68 min。结论 超细粉二妙丸的溶出速率明显快于普通粉, 且随着丸剂自身粒径的降低, 体外溶出速率加快。

关键词: 二妙丸; 溶出度; 超细粉碎

中图分类号: R283.6; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)09-0790-03

Studies on biopharmacy of ultra-fine particles of *Atractylodes lancea*, *Phellodendron chinense* and pill composed of mentioned two herbs

II . Study on dissolution rate *in vitro* of ultra-fine ERMTAO PILL

YU AN Hong-yu, HU AN G Fang, GU O Li-wei, JIN Wan-qin, LIU Tao-shi
(Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China)

Abstract Object To investigate the effects of ultra-fine powder technique and granularity of pellets on dissolution rate *in vitro*. **Methods** The dissolution rate of ultra-fine ERMTAO PILL with different granule diameters *in vitro* was measured and compared with the index of berberine by UV spectro-photometry. **Results** The dissolution parameters T_{50} and T_d of four kinds of ultra-fine ERMTAO PILL are 61.60, 19.48, 17.84, 8.97 min and 102.3, 33.29, 26.98, 14.77 min, respectively. Those of general powder ERMTAO PILL with granule diameter of 2.4 mm are 89.61 and 155.68 min. **Conclusion** The dissolution rate of ultra-fine powder is quicker than that of general powder, and the rate increases with the granularity of PILL decreasing.

Key words ERMTAO PILL; dissolution rate; ultra-fine grinding

我们曾经就中药超细微粉的理化特性、表征作了报道,发现药材经超微粉化后,粉末颗粒大小分布均匀,球形度及均质度明显改善,松密度及比表面积显著提高,植物细胞破壁率高^[1]。本实验在此基础上对二妙丸的体外溶出度进行进一步的系统研究。

二妙丸为历版《中华人民共和国药典》(简称药典)所收载的名方,具有清热燥湿之功效。我们采用普通粉碎和超细化技术粉碎苍术、黄柏生药,分别用两种不同粒径的药材粉末制成相同粒度的二妙丸,以及用药材超细粉制成不同粒度的丸剂,以其中主要成分盐酸小檗碱为检测指标,按药典体外溶出度测定方法^[2]考察超细粉体技术对丸剂中成分溶出的

影响以及丸剂本身粒径对成分溶出的影响

1 材料与仪器

1.1 药材:苍术、黄柏药材购自江苏省药材公司,经南京中医药大学中药鉴定教研室王永珍教授鉴定,分别为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC的根茎、芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid的树皮。普通粉二妙丸:取苍术、黄柏各等分,经家用粉碎机粉碎至 60目 (D_{50} 65.6 μ m),用包衣制粒机制成粒径大小为 2.4 mm 的丸剂。超细粉二妙丸:取苍术、黄柏各等分,经振动磨微粉设备粉碎至 500目 (D_{50} 14.6 μ m),经包衣制粒机制成粒径大小分别为 2.4, 1.3, 0.5, 0.2 mm 的丸剂。

* 收稿日期: 2002-02-09

基金项目:江苏省科委应用基础研究项目(BJ97137)

作者简介:袁红宇(1973-),男,江苏南通人,南京中医药大学2000级硕士研究生,主要从事中药制剂高新技术和医院药学的研究工作,先后参加了多项省部级课题的研究,在核心期刊发表相关论文10余篇。

1.2 仪器: BMF-6型倍力微粉机(济南倍力粉技术工程有限公司); RC610型药物溶出仪(天津医疗器械研究所); UV-754型分光光度计(上海分析仪器总厂); BZJ-360M包衣造粒机(中国运载火箭技术研究院十五所,北京天民高科技开发公司)。

2 方法与结果

2.1 不同粒径粉末的二妙丸的溶出度比较^[3]

2.1.1 测定波长的选择: 精密称取盐酸小檗碱 1.27 mg,置 10 mL的容量瓶中,以人工胃液定容。在紫外分光光度计上用 1 cm比色皿,人工胃液作参比,在波长 200~ 500 nm扫描,结果在 350 nm处有最大吸收峰。因此,以 350 nm作为测定波长。

2.1.2 标准曲线与回归方程: 精密称取干燥至恒重的盐酸小檗碱对照品 1.27 mg,用人工胃液定容至 10 mL,即 127 μg/mL。依次稀释成 31.8, 15.9, 6.35, 2.54, 1.27 μg/mL的溶液,于 350 nm处测定吸光度值。得回归方程: $C = 28.172A - 1.325$, $r = 0.9997$ 在 1.27~ 31.8 μg/mL有良好的线性关系。

2.1.3 二妙丸中盐酸小檗碱的溶出量: 称取超细粉二妙丸 1 g,研细,精密称取 0.1 g,置 100 mL容量瓶中,加入人工胃液,37℃水浴放置 12 h,略加振荡,放冷后,继加入人工胃液至刻度。取少量液体,微孔滤膜过滤后,350 nm处测定 A值,代入回归方程,计算含量。此量作为 100%溶出的量。

2.1.4 二妙丸的溶出度测试: 将溶出仪按杯法安装,转篮内放入已精密称定的二妙丸 1 g,在释放池中加入 1 000 mL已脱气的人工胃液,加热使介质温度保持在 (37± 0.1)℃,调节转速为 100 r/min,开动电机,将转篮降至离杯底 2 cm处,即刻开始计时,分别于 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 min时取样。每次取出液体 5 mL,同时补充等量预热的人工胃液。取出液立即以微孔滤膜过滤,以人工胃液调零,350 nm处测定 A值,每个样品测定 6份,取平均值,结果见表 1。

表 1 不同粒径粉末的二妙丸的累积溶出百分率(%, $\bar{x} \pm s, n = 6$)

时间 (min)	普通粉丸	超细粉丸
5	8.2 ± 2.6	9.5 ± 3.7
10	15.1 ± 3.4	17.7 ± 4.8
20	24.3 ± 4.2	28.4 ± 5.1
30	30.8 ± 4.5	35.4 ± 3.7
45	38.3 ± 3.7	42.4 ± 6.1
60	44.1 ± 4.1	50.5 ± 4.3
90	52.2 ± 3.9	60.0 ± 3.2
120	55.5 ± 3.1	67.8 ± 2.7
180	58.7 ± 2.5	74.4 ± 2.4

2.1.5 结果^[4]: 根据表 1中的数据,按威布尔分布模型进行数据处理,以 $\ln[-\ln(1-F)]$ 为变量计算出两种不同粒径粉末制成的丸剂的回归方程,普通粉丸为: $\ln[-\ln(1-F)] = 0.663\ln t - 3.3474$, $r = 0.988$; 超细粉丸为: $\ln[-\ln(1-F)] = 0.722\ln t - 3.342$, $r = 0.997$, 求出溶出度参数 T_{50} , T_d 及 m 。结果见表 2。

表 2 不同粒径粉末制成的丸剂的溶出度参数比较

样品	T_{50} (min)	T_d (min)	m
普通粉二妙丸	89.61	155.68	0.663
超细粉二妙丸	61.60	102.3	0.772

2.2 不同粒径大小丸剂的溶出度的对比研究^[5]: 实验方法同 2.1,分别测定平均直径分别为 2.4, 1.3, 0.5及 0.2 mm的二妙丸的累积释放度,结果发现直径为 0.2 mm的二妙丸的溶出率明显优于其他丸剂,结果见表 3。

表 3 不同粒径二妙丸的累积溶出百分率(%, $\bar{x} \pm s, n = 6$)

时间 (min)	2.4 mm	1.3 mm	0.5 mm	0.2 mm
5	9.5 ± 3.7	21.2 ± 4.7	19.7 ± 6.2	36.0 ± 5.1
10	17.7 ± 4.8	34.3 ± 5.1	34.4 ± 5.4	54.6 ± 4.9
20	28.4 ± 5.1	53.6 ± 4.9	55.9 ± 5.1	71.1 ± 3.9
30	35.4 ± 3.7	66.1 ± 4.4	67.5 ± 4.6	79.8 ± 3.8
45	42.4 ± 6.1	74.9 ± 3.7	76.7 ± 4.3	89.3 ± 4.1
60	50.5 ± 4.3	81.5 ± 3.2	86.9 ± 4.7	93.4 ± 3.2
90	60.0 ± 3.2	83.5 ± 3.5	92.8 ± 3.4	98.1 ± 3.0
120	67.8 ± 2.7	87.5 ± 2.7	98.4 ± 3.1	100.7 ± 2.1
180	74.4 ± 2.4	95.1 ± 2.1	102.4 ± 3.0	102.7 ± 2.3

根据表 3中的数据,按威布尔分布模型进行数据处理,以 $\ln[-\ln(1-F)]$ 为变量计算出两种不同粒径粉末制成的丸剂的回归方程,分别为:

$\ln[-\ln(1-F)] = 0.722\ln t - 3.342, r = 0.997;$

$\ln[-\ln(1-F)] = 0.684\ln t - 2.398, r = 0.990;$

$\ln[-\ln(1-F)] = 0.885\ln t - 2.917, r = 0.998;$

$\ln[-\ln(1-F)] = 0.734\ln t - 1.977, r = 0.999$ 按上述公式求出溶出度参数 T_{50} , T_d 及 m 。结果见表 4。

表 4 不同直径二妙丸的溶出度参数比较

二妙丸直径 (mm)	T_{50} (min)	T_d (min)	m
2.4	61.60	102.3	0.772
1.3	19.48	33.29	0.684
0.5	17.84	26.98	0.885
0.2	8.97	14.77	0.734

3 讨论

实验结果表明,用超细粉和普通粉药材粉末制成相同粒度的二妙丸的 T_{50} 和 T_d 分别为 61.60, 102.3 min和 89.61, 155.68 min,超细粉二妙丸溶出速率明显快于普通粉二妙丸。而由超细粉制成的不同粒度的二妙丸,其 T_{50} 和 T_d 分别为 61.60, 19.48, 17.84, 8.97 min和 102.3, 33.29, 26.98,

14.77 min,可见随着丸剂颗粒本身的减小,溶出速率也不断加快。

中药的疗效与其有效成分的溶出速度密切相关,而溶出速度往往与药物的粉末细度有关,若能改善药物的粉末细度,提高中药有效成分的溶出速率,会提高临床疗效。中药材经超细处理后,由于其粒度细微均匀,比表面积增大,孔隙率增加,吸附性增强,溶解性增强,亲和力变大,化学反应速率增加,能使药物较好地分散、溶解在胃液里,且与胃粘膜的接触

面积变大,更易被胃肠道吸收,提高治疗效果。

参考文献:

- [1] 金万勤,黄芳,郭立玮.苍术、黄柏及二妙丸超细微粉的生物药剂学的研究I.扫描电子显微镜技术对超细微粉的表征[J].中草药,2001,32(4):306-309.
- [2] 中国药典[S],2000年版.二部.
- [3] 杨基森.中药制剂设计学[J].贵阳:贵州科学技术出版社,1992.
- [4] 朱芳海,奚念朱.优选最佳数学模型用于固体制剂体外溶出实验数据处理程序的设计[J].药学学报,1994,29(6):459-463.
- [5] 李全忠.用威布尔函数求溶出度参数[J].中国医院药学杂志,1991,11(1):30-31.

RP-HPLC测定人血清中阿魏酸浓度的改进方法

黄敬群,黄熙*,张莉,徐睿**,任平***

(第四军医大学西京医院中医药研究中心 中药临床药理研究室,陕西 西安 710032)

摘要:目的 建立改良的 RP-HPLC测定人血清中阿魏酸浓度的分析方法。方法 RP-HPLC法,采用 Kromasil-C₁₈柱为分析柱,甲醇-水-冰醋酸(36.4:63:0.6)为流动相,流速 1.0 mL/min,检测波长 322 nm,内标物为对羟基苯甲醛。用乙腈既去除人血清中的蛋白,又提取血清中的阿魏酸。结果 阿魏酸在 9.94~159.04 ng/mL与峰面积呈良好线性关系($r=0.9925$),日内和日间 RSD均 < 10%,平均回收率为 99.77%,最低检测浓度为 5 ng/mL。结论 该法简便、快速、灵敏、重现性好、低毒,适用于人血清中阿魏酸的定量分析。

关键词: 阿魏酸;血清;高效液相色谱

中图分类号: R285.61; R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)09-0792-03

Improved RP-HPLC method for determination of ferulic acid concentration in human serum

HUANG Jing-qun, HUANG Xi, ZHANG Li, XU Rui, REN Ping

(Research Center of TCM, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract Object To develop an improved RP-HPLC method for determining ferulic acid in the human serum. **Methods** The determination was carried on RP-HPLC, using Kromasil-C₁₈ column, methanol-water-acetic acid (36.4:63:0.6) as mobile phase with a flow rate of 1.0 mL/min and at the detection wavelength of 322 nm, and *p*-hydroxybenzaldehyde was used as internal standard. The serum sample was deproteinized with acetonitrile to extract ferulic acid. **Results** The calibration curve showed good linearity over the range of 9.94-159.04 ng/mL ($r=0.9925$). RSD was less than 10% within day and day-to-day, the average recovery was 99.77% and the minimal concentration in serum was 5 ng/mL. **Conclusion** This method, which is simple, rapid, sensitive, reproducible and low toxic, is appropriate for the quantitative determination of ferulic acid in the human serum.

Key words ferulic acid; serum; HPLC

阿魏酸是川芎等中药的有效成分之一,具有抗氧化和自由基清除作用,及抑制血小板聚集和血栓形成。现已有人工合成成品,用于抗动脉粥样硬化治疗^[1]。阿魏酸血药浓度的测定虽已有 HPLC方法报道^[1-6],但尚不理想,如所用化学试剂毒性大,方法检

出限较高等。因此,本研究对其检测方法进行了改进

1 仪器 试药和受试对象

1.1 仪器:美国 Waters 高效液相色谱系统(7725 手动进样器,600泵,996二级管阵列检测器,M³²数据处理系统),TGL 16G 台式高速离心机

* 收稿日期:2002-01-31

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30070912);高等学校骨干教师资助计划

作者简介:黄敬群(1970-),男,黑龙江哈尔滨人,住院医师,1994年毕业于河北中医学院,现为第四军医大学中西医结合专业 2000级硕士研究生,研究方向为证与方剂的药物动力学。Tel 029-2554090 E-mail tcmwsh@fmmu.edu.cn

* 通讯作者 Tel 029-3224474

** 本院老年病科