

表1 样品中阿魏酸的回收率测定结果 (n=3)

Table 1 Recoveries of ferulic acid in samples (n=3)

| 样 品   | 加入量/ $\mu\text{g}$ | 测得量/ $\mu\text{g}$ | 回收率/%  | RSD/% |
|-------|--------------------|--------------------|--------|-------|
| 补阳还五汤 | 1.000              | 1.024 9            | 103.28 | 0.91  |
|       |                    | 1.043 1            |        |       |
|       |                    | 1.030 3            |        |       |
| 血 清   | 0.440              | 0.426 8            | 97.20  | 3.73  |
|       |                    | 0.444 0            |        |       |
|       |                    | 0.412 2            |        |       |

2.7 样品的测定: 供试品溶液平行3份, 每份测3次。将峰面积与内标物峰面积之比代入各自标准曲线方程, 求得各自的浓度, 测定结果见表2。

表2 样品中阿魏酸的含量测定结果 (n=3)

Table 2 Contents of ferulic acid in samples (n=3)

| 样 品     | 阿魏酸浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ | RSD/% |
|---------|---------------------------------------------|-------|
| 组 I 血清  | 0.306 8                                     | 2.42  |
| 组 II 血清 | 0.636 3                                     | 2.37  |
| 补阳还五汤   | 4.754 0                                     | 2.91  |

### 3 讨论

补阳还五汤由7味药组成, 成分复杂, 而其中含阿魏酸的川芎、当归药材用量较少, 因此给该复方,

特别是  $i_g$  给药大鼠血清中阿魏酸的含量测定带来一定困难, 高效毛细管电泳法作为一种新型的分离分析技术, 分离效率高, 对于多成分的复杂样品的分离具有独特优势, 而且其样品处理简单, 分离时间短, 在中药复方研究中将有广泛的应用前景。

### References:

- [1] Zhang L, Wang Q G. Determination of ferulic acid in Guiqin Tincture by double-wave TLC [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1997, 19(2): 15-16.
- [2] Lei M H, Jin F, Sun X Y, et al. Determination of ferulic acid in Guishao Mixture by RP-HPLC [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1997, 19(3): 13-14.
- [3] Tong L, Qu H D, Chen Y Y, et al. Effects of Buyanghuanwu Decoction (BYHWD) on proliferation of cultured rat cortical neurons [J]. *Acad J First Med Coll PLA* (第一军医大学学报), 2002, 22(8): 711-712.
- [4] Tong L, Shen J G, Qiu X S, et al. Study on preventive effect of Buyanghuanwu Decoction on cardiomyocyte apoptosis induced by hypoxia reoxygenation in rats [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2002, 22(7): 522-524.
- [5] Chen Y, Yang X, Han F M, et al. Determination of ligustrazin and ferulic acid in Chuanxiong rhizome by capillary electrophoresis [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1999, 34(9): 699-701.

## 青藤碱缓释片释放大度影响因素的研究

任福正<sup>1</sup>, 景秋芳<sup>1</sup>, 孙淑英<sup>2</sup>, 沈永嘉<sup>1\*</sup>

(1. 华东理工大学化学与制药学院, 上海 200237; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘 要:** 目的 考察各处方和工艺因素对以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为骨架材料的青藤碱缓释片中药物释放的影响。方法 采用不同黏度级(K4M, K15M 和 K100M)和不同用量 HPMC 及不同的制备工艺制备青藤碱缓释片。结果 不同黏度级的 HPMC 在用量为 30% 时对青藤碱的释放大度影响不大; 当 HPMC 的用量小于 30% 时, 随着 HPMC 用量增大, 释放速度减慢, 但 HPMC 的用量大于 30% 时释放速度变化不明显; 当青藤碱和 HPMC 的比例为 1:1.5 时, 片重从 280 mg 增大到 360 mg, 青藤碱释放速度减慢; HPMC 粒度及片剂的硬度对青藤碱的释放速度影响较小。结论 制备青藤碱缓释片应考虑选择合适的片重及 HPMC 的用量。

**关键词:** 青藤碱; 羟丙基甲基纤维素; 缓释片; 释放大度

**中图分类号:** R283.3; R286.02

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2004)04-0390-04

## Influence factors on sinomenine releasing rate from Sinomenine Sustained-release Tablet

REN Fu-zheng<sup>1</sup>, JING Qiu-fang<sup>1</sup>, SUN Shu-ying<sup>2</sup>, SHEN Yong-jia<sup>1</sup>

(1. School of Chemistry and Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;

2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract:** **Object** To study the preparation and technology on sinomenine (SM) release from Sinomenine Sustained-release Tablets (SSTs) in which hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) was used as the primary excipients. **Methods** SSTs were prepared with different HPMC viscosity of K4M, K15M, and K100M, different HPMC content, and preparing technology. **Results** Little effect was observed on the releasing rate of SM with different HPMC viscosity when the content of HPMC was 30%. SM releasing rate increased with the decreasing of proportion of HPMC while the content of HPMC was less than

\* 收稿日期: 2003-06-04

作者简介: 任福正, 男, 讲师, 主要从事新剂型研究。Tel: (021) 64252241 E-mail: renfz@yahoo.com

30%. But the releasing velocity slowed down while the content of HPMC increased and the effect on the releasing rate was not found as the content of HPMC was over 30%. When the ratio of SM and HPMC was 1:1.5, the releasing rate decreased with the increasing of tablet weight from 280 mg to 360 mg. The releasing rate was insensitive to the particle size of HPMC and hardness of SSTs in this study. **Conclusion** It is necessary to control the tablet weight and choose the proper quantity of HPMC in the preparation of SSTs.

**Key words:** sinomenine (SM); hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC); Sinomenine Sustained-release Tablets (SSTs); releasing rate

亲水凝胶骨架片工艺简单, 释药变异小, 有利于工业化生产, 所以在各种缓控释制剂中占十分重要的地位。羟丙基甲基纤维素(HPMC)为白色粉末, 具有优良的物理性能, 适用于湿法制粒, 加之对多种不同类型药物的优良控释能力, 使得其在亲水凝胶骨架片中的应用十分广泛。

青风藤为防己科防己属植物青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd et Wils. 的藤茎, 青藤碱(sinomenine, SM)是从中提取的生物碱单体, 目前临床上使用的多为其盐酸盐, 即盐酸青藤碱, 易溶于水<sup>[1]</sup>。临床上SM主要用于风湿、类风湿性关节炎及其他各类炎症性疼痛。本实验以SM为水易溶性模型药物, 采用湿颗粒压片法考察 HPMC 骨架片药物释放的影响因素。

## 1 材料及仪器

HPMC (Colorcon 公司), 盐酸青藤碱(白云山正青制药股份公司), 甲醇、乙腈(色谱纯), 糊精、淀粉(药用级), 其他试剂为分析纯。WFZ-800D<sub>2</sub> 紫外-可见分光光度计(北京第二光学仪器厂), ZRS-8 智能溶出仪(天津大学无线电厂), 单冲式压片机(上海第一机械厂), 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

## 2 方法与结果

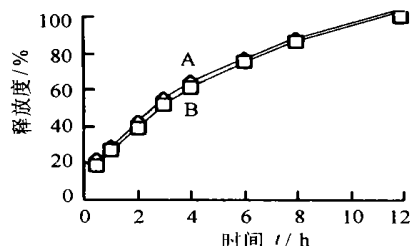
2.1 缓释骨架片的制备: 将药物(80目)和 HPMC 等各种辅料混合均匀, 用一定浓度乙醇湿法制粒, 于 60℃烘干整粒, 加润滑剂压片即得。

2.2 释放度的测定: 按《中华人民共和国药典》2000年版溶出度测定法第一法。以水 900 mL 为介质, 转速为 100 r/min, 依法操作, 分别于一定时间取溶液 10 mL, 滤过, 弃去初滤液, 然后补充同温的水 10 mL。续滤液照分光光度法于 263 nm 处测定吸光度, 另精密称取干燥至恒重的 SM 适量, 配成 40 μg/mL 的溶液, 同法测定, 通过吸光度的比值计算出每片在不同时间的释放度。

### 2.3 制备工艺对释放度的影响

2.3.1 直接压片法与湿法制粒压片: 将混合好的药

物与辅料(处方中 HPMC 占 30%) 分成两份, 一份加硬脂酸镁后直接压片, 一份用 80% 乙醇制粒, 烘干, 加硬脂酸镁混匀压片, 比较其释药的速率。结果见图 1。可见两种制备方法对 SM 的释放曲线影响较小。提示缓释片在制备过程中接触的少量水份对药物的释放基本没有影响。此结果与 Mosquera 的报道一致<sup>[2]</sup>。



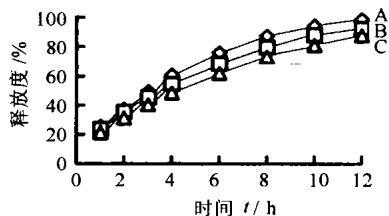
A-直接压片 B-湿法制粒

A-direct compression B-wet granulation

图1 不同制备方法对释放度的影响

Fig 1 SSTs' influence with different preparing methods on releasing rate

2.3.2 片重的影响: 将处方中 HPMC 与 SM 的比例定为 1.5:1, 设计成片重 280, 320 和 360 mg 的处方, 分别选用直径 9, 10 和 10.5 mm 冲头压制成片, 测定释放度。结果见图 2。可见片剂大小对释放度影响较大。这可能是由于释放介质渗入片剂的速度基本相当, 而片剂大小不同, 片剂内 SM 密度也不一样, 片重小的片剂中 SM 密度较大, 因此单位时间内释放的药物也就越多, 缓释片的释放速度也越快。



A-280 mg B-320 mg C-360 mg

图2 不同片重对释放度的影响

Fig 2 SSTs' influence with different tablet weight on releasing rate

2.3.3 硬度的影响: 硬度在片剂生产过程中是一重要的指标。我们对同一处方分别压制不同硬度的片剂(硬度分别为 6, 10, 14 kgf), 进行了释放度的测定。结果表明硬度对释放度没有明显影响。在测定释放度时片剂表面一旦形成凝胶, 水份渗入的速度成为限制步骤。压片力虽然影响片剂初始时的空隙率, 从而影响聚合物的水化速度, 但相对于介质的渗入速度仍然较快, 因此掩盖了硬度的影响。

## 2.4 辅料对释放度的影响

2.4.1 HPMC 黏度的影响: 取 3 种不同黏度规格的 HPMC (K4M, K15M, K100M), 相同粒度相同处方制粒压片, 测定其释放度。结果见图 3。可见 K15M 和 K100M 的释药速度相当, K4M 略快一些。

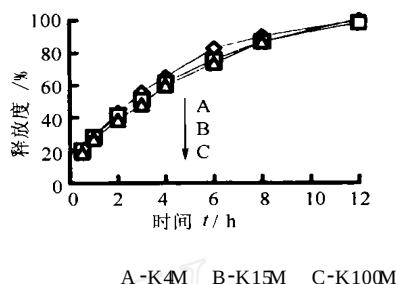


图3 HPMC 不同黏度级别对释放度的影响

Fig 3 SSTs' influence with different HPMC viscosity grade on releasing rate

一般认为高黏度级的 HPMC 颗粒膨胀较慢, 膨胀体积也小, 因此产生的骨架孔隙直径小, 药物释放减慢<sup>[3]</sup>。但许多研究的结果并不完全符合这种假设, Ford 等研究了盐酸普萘洛尔 (HPMC 含量为 26%~64%)、氨茶碱 (HPMC 含量为 16%~54%) 和盐酸异丙嗪 (HPMC 含量为 55%~86%) 缓释片, HPMC 的黏度从 850 cP 到 12 450 和 93 000 cP 对药物的释放曲线没有明显差异。Campos-Aldrete 等<sup>[4]</sup>研究发现, HPMC 含量为 10% 时, 黏度越高释放速度越慢, 而随着 HPMC 含量的增大, 达到 20%、30% 时 HPMC 黏度的影响不再明显。这是因为 HPMC 含量低时表面要形成凝胶层需要药物或辅料溶出一部分, 当 HPMC 含量相对升高后才能形成连续的网状结构。此时高黏度级的 HPMC 水化速度慢, 但形成的凝胶强度大, 所以突释作用大而释药速度慢。随着 HPMC 含量的升高, HPMC 颗粒之间接触很近, 遇介质能快速形成凝胶层, 因此观察不出黏度的影响<sup>[4]</sup>。本实验中的 HPMC 含量约为 30%, 不同黏度未显现出明显差异可能也是此原因。

2.4.2 HPMC 用量的影响: 取一系列不同 HPMC 含量的处方, 各处方用稀释剂调至 320 mg 片重, 分

别测定其释放度。因缓释片的释药符合 Higuchi 方程, 将拟合求得的 Higuchi 释药速度常数(即直线的斜率)对 HPMC 的含量作图, 结果见图 4。可见, 随着 HPMC 用量的增大, 释药速度常数减小, 但到一定含量后基本保持不变。

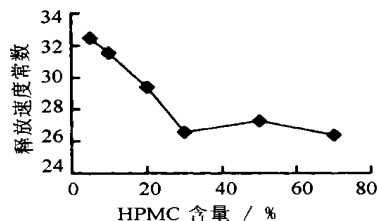
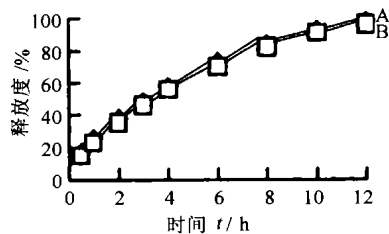


图4 处方中的 HPMC 含量与释药速度常数关系

Fig 4 Relation between SSTs with different HPMC content and constant of releasing velocity

2.4.3 HPMC 粒度的影响: 将 HPMC 筛分为 100~200 目和 < 200 目两种粒度, 采用相同的处方 (HPMC 约占 30%) 制备缓释片, 分别测定其释放度, 结果见图 5。表明两处方的释放曲线差异不大。



A-100~200 目 B-<200 目

图5 HPMC 不同粒度对释放度的影响

Fig 5 SSTs influence with different HPMC particle size on releasing rate

据报道<sup>[4]</sup>, HPMC 颗粒的粒径增大需要增加一定的时间让介质渗透进颗粒产生膨胀, 然后膨胀的颗粒之间才能黏合产生稳定的凝胶层。试验发现 HPMC 含量较低时, 其粒径的影响较明显, 而随着 HPMC 含量的增大, 粒径对释放曲线基本不再产生影响。这是因为低含量时凝胶层产生的扩散抑制作用较弱, 颗粒膨胀作用明显, 因此就可以观察到 HPMC 粒度对药物释放的影响。当 HPMC 含量高时, 由于凝胶层产生的扩散抑制作用远大于颗粒膨胀的作用而将其掩盖, 因此观察不到 HPMC 粒度对释放度的影响。

## 3 结论

综上所述, 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 的用量小于 30% 时, 随着 HPMC 用量增大, 释放速度减慢, 但用量大于 30% 时, 不同黏度级和用量对 SM 的释放度影响不大。处方设计时应充分考虑片重的影响。HPMC 粒度、制软材时润湿剂的用量以及片

剂的硬度对药物的释放速度影响较小。

#### References

- [1] Liu Q, Zhou L L, Li R. The research review of sinomenine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1997, 28(4): 247-249.
- [2] Mosquera M J, Cuna M, Souto C, *et al*. Effects of hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) moisture content on hydrochlorothiazide release from HPMC-based tablets [J]. *Int J*

*Pharm*, 1996, 135(2): 147-149.

- [3] Panom suk S P, Hatanaka T, Aiba T, *et al*. A study of the hydrophilic cellulose matrix: effect of indomethacin and a water-soluble additive on swelling properties [J]. *Int J Pharm*, 1995, 126 (1-2): 147-153.
- [4] Campos A, Maria E, Villafuerte R, *et al*. Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1997, 43(2): 173-178.

## 密花石斛的 HPLC/UV/MS 指纹图谱研究

张尊建<sup>1</sup>, 王源园<sup>1</sup>, 李 茜<sup>1</sup>, 王兴旺<sup>2</sup>, 徐向阳<sup>2</sup>, 张 蕙<sup>2\*</sup>

(1. 中国药科大学 分析测试中心, 江苏 南京, 210009;

2. 金陵药业股份有限公司 技术中心, 江苏 南京, 210009)

**摘要:**目的 采用 HPLC/UV/MS 法对密花石斛进行指纹图谱研究。方法 采用 Agilent Zorbax SB-C<sub>18</sub> 柱; 甲醇和水为流动相进行梯度洗脱; 流速为 1.0 mL/min。结果 得到分离度较好的密花石斛 HPLC/UV 指纹图谱, 标示了 9 个共有峰, 并用 HPLC/MS 对其部分色谱峰进行了初步定性。结论 该方法可用于密花石斛指纹图谱的测定, 并为其全面质量控制提供参考。

**关键词:** 密花石斛; 指纹图谱; HPLC/UV/MS

**中图分类号:** R286.6; R286.02

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2004)04-0393-03

### Studies on fingerprints of *Dendrobium densiflorum* by HPLC/UV/MS

ZHANG Zun-jian<sup>1</sup>, WANG Yuan-yuan<sup>1</sup>, LI Qian<sup>1</sup>, WANG Xing-wang<sup>2</sup>, XU Xiang-yang<sup>2</sup>, ZHANG Hui<sup>2</sup>

(1. The Center for Instrumental Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2. Technical Center, Jinling Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210009, China)

**Abstract:** **Object** To establish a method for studying the fingerprints of *Dendrobium densiflorum* Lindl. ex Wall by HPLC/UV/MS. **Methods** Separation was performed on Agilent Zorbax SB-C<sub>18</sub> column. Gradient elute was performed by the mobile phase consisting of methanol and water with the flow rate of 1.0 mL/min. **Results** Perfect fingerprints were obtained by HPLC/UV which can be used for the evaluation of *D. densiflorum*. Nine common peaks in the fingerprints were confirmed, and qualitative analysis of some other peaks were carried on by HPLC/MS. **Conclusion** The method can be applied to the quality control and studying on the chemical constituents of *D. densiflorum* crude drug.

**Key words:** *Dendrobium densiflorum* Lindl. ex Wall; fingerprints; HPLC/UV/MS

石斛属植物全世界约 1 000 种, 广泛分布于亚洲热带、亚热带地区及大洋洲。我国有 74 个种和 2 个变种, 主产秦岭以南诸省区, 尤以云南南部为多<sup>[1]</sup>, 是一类常用中药材, 历代本草均有记载。《中华人民共和国药典》2000 年版收载了 5 种, 即环草石斛 *Dendrobium loddigesii* Rolfe、马鞭石斛 *D. fimbriatum* Hook. var. *oculatum* Hook.、黄草石斛 *D. chrysanthum* Wall、铁皮石斛 *D. candidum* Wall ex Lindl. 和金钗石斛 *D. nobile* Lindl.。长期以来, 由于过量采挖, 导致资源十分紧缺, 供不应求。密花

石斛 *D. densiflorum* Lindl. ex Wall 为兰科石斛属植物, 在我国主要分布于广东、海南、广西等地, 具有滋阴清热、益胃生津的功效, 已成为石斛的主要代用品之一, 被《贵州省中药材标准》(1988 版) 和《江苏省中药材标准》(1998 版) 收载。近年来, 中药指纹图谱正逐步成为控制中药及其制剂质量的手段之一。目前有关密花石斛指纹图谱的研究尚未见报道, 本实验利用 HPLC/MS 技术对其部分成分进行了初步定性, 为其质量控制提供参考。

#### 1 仪器与试剂

\* 收稿日期: 2003-06-23

作者简介: 张尊建(1960—), 博士, 副教授, 中国药科大学分析测试中心主任, 主要从事药物(中药)现代仪器分析研究。

Tel: (025) 83271454 E-mail: zjzhang99@sina.com