

醇为空白,在 261 nm 波长处测定吸光度。以吸光度为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线,得回归方程为: $Y = 0.0131X + 0.0151$, $r = 0.9995$,线性范围: 4.56~91.2 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.5.3 精密度试验:精密量取苦玄参苷 I A 对照品溶液 0.2 mL,加甲醇至 5 mL,进样 5 次,测定吸光度,计算得 RSD 为 2.4%。

2.5.4 稳定性试验:取苦玄参苷 I A 对照品溶液和供试品溶液,分别于 0, 2, 4, 6, 8 h 测定吸光度。结果表明,吸光度值的 RSD 分别为 1.6% 和 1.8%。

2.5.5 回收率试验:取苦玄参药液 5 份,每份 1.2 mL,除第 1 份外,分别加入苦玄参苷 I A 对照品溶液 4 mL,依含量测定方法预处理操作制成供试品溶液,测定吸光度,对照工作曲线求出苦玄参总皂苷含量。结果平均加样回收率为 96.3%,RSD 为 2.3%。

2.6 苦玄参总皂苷的测定:取苦玄参总皂苷粗品 I, II 和水煎干浸膏各 0.100 g,加 20% 乙醇溶解,分别过大孔树脂柱,依次以 0.5% NaOH 溶液、水、80% 乙醇各 200 mL 洗脱,收集 80% 乙醇洗脱液,水浴蒸干,加甲醇溶解,滤过,置 100 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,于 261 nm 处测定吸光度,对照工作曲线计算苦玄参总皂苷的含量,结果见表 1。

由表 1 可见,经过大孔树脂纯化处理,苦玄参干浸膏中苦玄参总皂苷含量由 8.7% 提高到 27.3%。干浸膏得率由 18.50% 下降至 5.65%,说明大孔树脂对苦玄参总皂苷纯化效果较好。如果在 80% 乙醇洗脱前,增加 20% 乙醇洗脱操作以除去部分非皂苷部分,苦玄参总皂苷含量可进一步提高到 52.1%,从而为新药开发提供更多的选择。

表 1 苦玄参总皂苷的分析结果 (n= 3)

Table 1 Analysis result of total saponin of *P. fel-terrae* (n= 3)

样品	质量/g	得率/%	苦玄参总皂苷/%	RSD/%
水煎干浸膏	1 940	18 50	8 7	2 5
粗品 I	565	5 65	27 3	3 2
粗品 II	276	2 76	52 1	2 3

3 讨论

测定树脂的吸附容量和研究洗脱条件时,一般测定指标成分的变化^[4]。但本实验以苦玄参总皂苷为指标,如果将各样品直接采用分光光度法测定,干扰较大;若精制后测定,又比较繁琐,所以选用简单直观的 TLC 法。

采用较常用的高氯酸-香草醛-冰醋酸法^[5]测定苦玄参总皂苷含量,虽然该显色方法的吸光度值比直接测定法高 1.5 倍左右,但最大吸收波长偏差较大(553±5 nm)、供试品稳定性差(放置 1 h 后吸光度下降了 12%)。故本实验直接测定。

References

- [1] Cheng G R, Jin J L, Wen Y X, et al. Study on the chemical constituents of *Picria fel-terrae* I [J]. *Acta Chem Sin* (化学学报), 1982, 40(8): 737-746.
- [2] Zhang Y D, Liu X H, Shen J P. Centrum-inhibiting effect of picfeltaarraenin [J]. *J N anjing Med Coll* (南京医学院学报), 1990, 10(1): 17-19.
- [3] Huang Y, Tess D B, Sandra A, et al. Complement-inhibiting cucurbitacin glycosides from *Picria fel-terrae* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 757-761.
- [4] Zou J M, Lu H, He B, et al. Study on extracting purified active components of *Picria fel-terrae*, *Scutellaria baicalensis*, and *Phellodendron chinense* with macroporous resins [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(3): 222-226.
- [5] Du J, Ding X, Jia X S. Applied study on the extract of honey-suckle saponin with macroporous resin [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(10): 685-687.

灯盏花素骨架缓释微丸释药机制的研究

张彦青¹, 解军波¹, 陈大为^{2*}

(1. 天津商学院 制药工程系, 天津 300134; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

灯盏花素是从灯盏花中提取的黄酮类有效部位,主要为灯盏花乙素和灯盏花甲素的混合物,其中灯盏花乙素含量占 95% 以上。灯盏花素在治疗心脑血管疾病方面具有独特的疗效。目前在临床上应用的只有灯盏花素的片剂和注射液,存在诸多不便:片剂服用次数多,生物利用度低;注射剂使用又受到一

定限制,不适于长期给药。本实验对挤出滚圆法制备的骨架缓释微丸的药物释放动力学过程进行常用模型拟合,并观察溶出前后微丸微观结构的改变,以探讨其释药机制。

1 药品与仪器

灯盏花素缓释微丸^[1](自制); 乙基纤维素

(EC); 硬脂酸(stearic acid, SA); 盐酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯。

ZDR—6B 型药物溶出测定仪,DGF—2 型电热鼓风干燥箱,TG328—A 型分析天平,CJY—300B 型片剂脆碎度测定仪,Am ray—1000B 扫描电子显微镜,W FZ800 紫外可见分光光度计。

2 方法与结果

2.1 释药过程的动力学方程拟合: 以优选的微丸处方制备的 4 批缓释微丸按释放度测定方法进行试验, 将溶出结果用常见的释放动力学模型进行拟合, 寻找描述药物释放的最佳模型。结果见表 1。相关系数 r 越接近 1, 表明拟合效果越好。

表 1 灯盏花素缓释微丸溶出的模型拟合参数 ($n=3$)

Table 1 Model parameters for dissolution of Breviscapin Sustained-release Pellets ($n=3$)

批号	模 型	方 程	r
1	Zero-order	$Q=7.54 t+29.40$	0.970 1
	First-order	$\ln(100-Q)=-0.34 t+4.84$	0.982 7
	Higuchi	$Q=33.04 t^{1/2}-3.37$	0.994 8
	Ritger-Peppas	$\ln Q=0.56 \ln t+3.35$	0.990 4
2	Zero-order	$Q=7.52 t+32.12$	0.962 2
	First-order	$\ln(100-Q)=-0.41 t+5.01$	0.967 4
	Higuchi	$Q=33.13 t^{1/2}-0.92$	0.991 3
	Ritger-Peppas	$\ln Q=0.55 \ln t+3.41$	0.992 5
3	Zero-order	$Q=7.60 t+32.72$	0.955 6
	First-order	$\ln(100-Q)=-0.51 t+5.31$	0.910 4
	Higuchi	$Q=33.57 t^{1/2}-0.92$	0.987 9
	Ritger-Peppas	$\ln Q=0.55 \ln t+3.41$	0.989 4
4	Zero-order	$Q=7.34 t+35.46$	0.944 9
	First-order	$\ln(100-Q)=-0.45 t+5.02$	0.969 5
	Higuchi	$Q=32.63 t^{1/2}+2.54$	0.982 4
	Ritger-Peppas	$\ln Q=0.53 \ln t+3.46$	0.985 0

由表 1 可见, 采用以上各模型, 释放度与时间均有较好的相关性, 其中 Higuchi 模型和 Ritger-Peppas 模型明显优于零级和一级模型。对于 SA 和 EC 作为复合型骨架材料的缓释微丸, 经 Peppas 方程拟合得时间项 t 的指数 $n=0.55$, 且 Higuchi 方程拟合仍有很好的线性关系, 可见 SA 的溶蚀对药物释放有一定影响, 但并没有改变以药物扩散为主的释放机制。

2.2 溶出前后微丸形态结构的比较: 为进一步探明灯盏花素自骨架微丸中的释放机制, 将溶出前后的微丸分别进行电镜扫描, 扫描条件为加速电压: 30 kV, 分辨率: 6 nm。结果见图 1。

由图 1 可见溶出前表面结构致密, 而在溶出试验之后, 原来致密的结构变得疏松且出现了许多溶蚀性孔道。同时实际观察发现体外释放 12 h 的微丸虽然保持完整的骨架结构, 但表面形态却因溶蚀而变得不规则, 这从另一方面证实了微丸不仅以药物

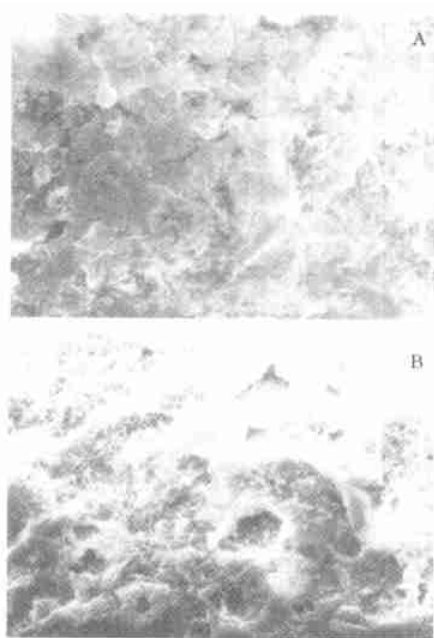


图 1 溶出试验前(A)及后(B)灯盏花素缓释微丸的电镜扫描照片

Fig 1 Scanning electronscope photographs of Breviscapin Sustained-release Pellets before (A) and after (B) dissolution test

扩散为主要释放机制, 且兼有 SA 的骨架溶蚀作用。

3 讨论

3.1 药物释放动力学一直是缓、控释制剂研究的重要课题, 而利用一定的已知模型对释药过程进行拟合是释药机制研究的常用方法。近年出现了大量的关于药物释放的数学模型, 大多是基于 Fick's 方程的初始条件和边界条件下的解析。归纳起来主要有零级模型、一级模型、Higuchi 模型和 Ritger-Peppas 模型^[2~4]等。本实验通过对所得微丸的药物释放动力学过程进行常用模型拟合, 通过溶出前后灯盏花素骨架缓释微丸微观结构的改变两个方面来探讨其释药机制。

3.2 对于圆球型制剂, Ritger-peppas 指出^[5], 时间项 t 的指数的意义为: 当 $n \leq 0.43$ 时, 药物释放机制为 Fickian 扩散(Fickian diffusion); $0.43 < n < 0.85$ 时, 药物释放机制为 non-Fickian 扩散(A nomalous transport); 当 $n \geq 0.85$ 时, 药物释放机制为骨架溶蚀。对于 SA 和 EC 作为复合型骨架材料的缓释微丸, 经 Peppas 方程拟合得 $n=0.55$, 且 Higuchi 方程拟合仍有很好的线性关系, 可见 SA 的溶蚀对药物释放有一定影响, 但并没有改变以药物扩散为主的释药曲线释放机制, 同时观察发现, 缓释微丸释放 12 h 后仍几乎保持完整, 骨架溶蚀速率很慢, 结合

Higuchi 方程拟合线性关系良好,可见药物的扩散机制起着主导作用。

3.3 电镜扫描结果可见溶出前微丸表面结构致密,而在溶出试验后,原来致密的结构变得疏松且出现了许多溶蚀性孔道。同时实际观察发现体外释放 12 h 的微丸虽然保持完整的骨架结构,但表面形态却因溶蚀而变得不规则,这从另一方面证实了微丸不仅以药物扩散为主要释放机制,且兼有 SA 的骨架溶蚀作用。

3.4 在研究中发现以 SA 为溶蚀性骨架材料的缓释微丸释药过程主要受扩散行为的影响,Higuchi 方程拟合线性关系良好,这与文献^[6]报道的药物加蜡质或其他难溶性基质制成的骨架微丸,药物的释放主要是外表面的磨蚀-分散-溶出过程,其释药方式通常符合 Higuchi 方程相吻合。

References

- [1] Cheng D W, Zhang Y Q, Zou Y S, et al. Preparation and formulation optimization of Breviscapin Sustained-release Pellets [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(11): 990-993.
- [2] Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices [J]. *J Pharm Sci*, 1963, 52(11): 1145-1149.
- [3] Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension [J]. *J Pharm Sci*, 1961, 50(9): 874-875.
- [4] Dredan J, Antal I, Race I. Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices [J]. *Int J Pharm*, 1996, 145(1): 61-64.
- [5] Ritger R L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release I Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs [J]. *J Control Release*, 1987, 5(1): 23-26.
- [6] Yu S Y, Wang H G, Liu L, et al. Progress of pellets [J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 1999, 8(12): 803-805.

RP-HPLC 法测定五味子及维肝福泰片中 五味子甲素和五味子乙素的含量

杜英峰, 袁志芳, 张兰桐*, 王海荣*

(河北医科大学药学院 药物分析教研室, 河北 石家庄 050017)

五味子的化学成分绝大多数属于木脂素类衍生物,其中生物活性研究较多的是对肝脏有作用的成分,如五味子甲素和五味子乙素。维肝福泰片系由五味子、人参、树香多糖、乌鸡浸膏经加工而成的复方片剂,收载于《中华人民共和国卫生部药品标准》中,具有滋补肝肾,益气养阴等作用,主要用于慢性乙型肝炎、迁延性肝炎、肝硬化以及各种化学毒物引起的肝损伤。本实验采用 RP-HPLC 法同时对五味子药材和制剂维肝福泰片中这两种成分进行了测定,建立含量测定方法,为药材和制剂的质量控制提供了实验依据。

1 仪器与试剂

Waters 高效液相色谱仪(美国): 510 泵, 2487 紫外检测器; 浙江大学色谱工作站; TCQ-250 超声波清洗器(北京医疗设备二厂)。

五味子甲素和五味子乙素对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为 0764-200006 和 765-

200104); 乙腈(色谱纯,美国迪马公司); 其他试剂均为分析纯。五味子购于石家庄市药材公司,经河北医科大学药学院聂凤麟教授鉴定为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill 的干燥成熟果实; 维肝福泰片由吉林省洮南恒和药业有限公司生产。

2 方法与结果

2.1 色谱条件: 色谱柱: 迪马公司 Diamonsil™ C₁₈ 分析柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水-冰醋酸(70:30:0.1); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; 灵敏度: 0.5 AUFS。

2.2 提取条件的确定: 选用 75% 乙醇、氯仿、正己烷、甲醇超声,正己烷回流,索氏提取五味子药材和维肝福泰片,结果甲醇超声提取率最高。将五味子药材和维肝福泰片加入一定量的甲醇进行超声提取,比较不同时间对提取率的影响。结果用甲醇超声 20 min 即可将五味子甲素和五味子乙素提取完全,并且

* 收稿日期: 2003-07-04

作者简介: 杜英峰(1977—),女,河北邯郸人,硕士研究生,从事药品质量标准研究。

* 通讯作者 Tel: (0311) 6265625 Fax: (0311) 6052053 E-mail: zhanglantong@263.net