

实验中观察了微细化工艺制备的知母微粉与普通知母粉中芒果苷直接溶出和加透析袋屏障时的溶出情况。直接溶出时,微粉中芒果苷在各个时间点的溶出百分率均有很大提高,30、45、60 min时趋势更加明显;加透析袋屏障溶出时其溶出百分率亦有提高,但无统计学意义,可能因为数据的标准差较大所致。尽管如此,无论是直接溶出还是加透析袋屏障溶出,知母微粉的溶出速度明显高于知母粉,差异具有显著性( $P < 0.05$ )。表明总体上知母微粉的体外溶出速度要快于知母粉。

知母能够调整动物脑内M受体的数量并对神经递质有一定的影响<sup>[3]</sup>。在预试验的基础上选择了悬尾和强迫游泳试验来评价知母的活性。知母微粉与知母提取物分别以2.0、1.0 g/kg给药时均能显著地缩短小鼠不动时间,表现了明显的抗抑郁作用。虽然知母提取物中活性成分富集的程度明显高于微粉,但以相同的剂量给药时,知母微粉和知母提取物表现出相当的活性,表明知母制成微粉后成分的溶出速度和溶出量得到了明显的提高,从而提高了生物利用度。提示以知母微粉给药时可以减少用量。知母微粉的最大给药剂量为20 g/kg,与同剂量知母粉相比均无明显毒性,提示微细化工艺没有增加知母的毒性。

实验中采用直接溶出(浆法)和加透析袋屏障溶出(转篮法)模拟了药物成分的溶出情况,衡量知母微粉和知母粉中成分的溶出,为微细化技术在药物

中的应用与评价提供一种新的指标和方法。微米级的粉碎会破坏药材绝大部分的细胞壁和细胞膜,可使细胞内的成分不经过细胞壁(膜)而直接溶出,从而使成分溶解的更快更完全。直接溶出试验考察的是药粉颗粒大小对成分溶出的影响,加屏障溶出试验主要是考察细胞壁对成分溶出的影响。实验中使用加透析袋屏障进行溶出时,知母粉中芒果苷的溶出时间明显延长,这也证实了细胞壁(膜)的破坏对胞内成分溶出的意义。当然,这只是初步尝试,使用透析袋屏障溶出作为体外溶出的一种评价方法,尚需更多数据积累和进一步研究。

#### References:

- [1] Lu F E, Ruan J L, Zhong J P, et al. Discussion on micro-technology in traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Tech - Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术—中药现代化), 2001, 3 (1): 12-16.
- [2] *Ch P* (中国药典) [S]. Vol 1. 2000.
- [3] Hu Y E, Yi L Y, He L M, et al. The mechanism of the regulatory action of Zhimu on brain-receptors in aged mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1994 (2): 10-13.
- [4] Chen W S, Li L, Qiao C Z. Quantification of mangiferin and neomangiferin in Zhimu from different ares [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 25 (2): 87-88.
- [5] Zhang J T. *Modern Experimental Methods in Pharmacy* (现代药理实验技术) [M]. Beijing: Beijing Medical University and Peking Union Medical College United Press, 1998.
- [6] Gai G S. *Super Fine and Classification Technology* (超微粉碎分级技术) [M]. Beijing: China Light Industry Press, 2003.

## 星点设计-效应面法优化水飞蓟素滴丸的制备工艺

陈伟<sup>1</sup>, 夏红<sup>2</sup>, 吴伟<sup>2\*</sup>

(1. 上海市药品和医疗器械审评中心, 上海 200021; 2. 复旦大学药学院, 上海 200032)

**摘要:**目的 采用固体分散技术将水飞蓟素制成滴丸,以增加其溶出速度,提高生物利用度。以星点设计-效应面优化法对制备工艺进行优化,筛选最佳处方。方法 以Poloxamer 188的用量及药物的质量分数为考察因素,崩散时间以及一定时间的溶出度为指标,采用多元线性回归及二次和三次多项式拟合建立指标与考察因素之间的数学关系,根据最佳数学模型描绘效应面,再根据效应面优选最佳条件。结果 三次多项式是描述指标与因素之间的最佳模型, $r=0.998$ 。最佳处方滴丸的崩散时间及溶出度的理论预测值与实测值偏差较小,模型具有良好的预测性。60 min溶出度为普通片剂的19倍。结论 水飞蓟素制成滴丸后溶出速度显著提高,星点设计-效应面优化法可以很好地应用于处方筛选。

**关键词:**水飞蓟素;滴丸;固体分散体;星点设计;效应面优化法

**中图分类号:**R283.6; R286.02

**文献标识码:**B

**文章编号:**0253-2670(2005)05-0679-05

收稿日期:2004-08-16

作者简介:陈伟(1972—),男,江苏启东人,主管药师,在读硕士研究生,研究方向为中药质量控制和标准化。

\* 通讯作者 Tel: (021) 54237833 Fax: (021) 64170921 E-mail: wuwei@shmu.edu.cn

## Optimized preparation of Silymarin Dropping Pill by a central composite design-response surface method

CHEN Wei<sup>1</sup>, XIA Hong<sup>2</sup>, WU Wei<sup>2</sup>

(1. Shanghai Drug and Medical Equipment Evaluation Center, Shanghai 200021, China;

2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract: Objective** Using solid dispersion technique to prepare Silymarin Dropping Pill to accelerate dissolution and to improve bioavailability. A central composite design-response surface method was employed to select the optimum formulations. **Methods** Independent variables were Poloxamer 188 content and silymarin content, while dependent variables were disintegrating time and percent of silymarin dissolved at a definite time. Linear, two and three order quadratic models were used to estimate the relationship between independent and dependent variables. Response surfaces were delineated according to best-fit mathematic models and optimum formulations were selected there from. Prediction was carried out through comparing the observed and predicted values. **Results** Three order quadratic equation was the best-fitted mathematic models to describe the relationship between dependent and independent variables, with a regression coefficient of 0.998. Bias between observed and predicted values of disintegrating time and dissolution percentage of optimum formulation dropping pill were negligible, indicating the high predictability of the fit models. Percent dissolution of Silymarin Dropping Pill at 60 min was 19 times as that of conventional tablets. **Conclusion** Dissolution speed of silymarin can be effectively improved through incorporating into dropping pills. It shows that the optimum mathematic model is highly predictive. The central composite design-response surface method can be fairly used in formulation screening.

**Key words:** silymarin; dropping pill; solid dispersion; central composite design (CCD); response surface method (RSM)

水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 果实中提取的黄酮类化合物,是由水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟丁等组成的混合化合物,具有清除体内活性氧、抑制5-脂氧合酶、保护肝细胞膜、促进被损伤肝细胞合成DNA及结构蛋白、免疫调节和抗肝纤维化等药理作用。口服治疗各种急性慢性肝炎及迁延性肝炎、病毒感染、中毒、脂肪肝和瘀疸引起的肝损伤,对细胞膜结构及细胞代谢有稳定作用,是目前疗效最为确切的保肝护肝药物<sup>[1]</sup>。但水飞蓟素在应用中也存在着许多问题,主要表现为溶解度小,溶出速度慢,吸收量低,影响生物利用度和疗效。本实验采用固体分散技术<sup>[2]</sup>将其制成滴丸,并采用星点设计(central composite design, CCD)-效应面优化法(response surface methodology, RSM)优化处方,选取最佳工艺条件。

在工艺优化和处方筛选过程中,常需同时考察多个因素对结果的影响,并对结果进行优化。当因素水平数较少时可采用析因设计(factorial design),本实验采用集数学和统计方法学于一体的效应面优化法<sup>[3]</sup>,实验设计采用星点设计<sup>[4,5]</sup>。简单地说,RSM就是通过描绘效应对考察因素的效应面,从效

应面上选择较佳的效应区,从而回推出自变量取值范围即最佳实验条件的优化法。RSM优化过程包括:选择可靠的实验设计以适应线性或非线性拟合;建立效应与因素之间的数学关系式,并通过统计学检验确保模型的可信度;优选最佳工艺条件。效应与因素之间的关系可能是线性的,但多数情况下是非线性的,表现在效应面上,线性为平面,非线性为曲面。获得最佳工艺条件时,可采用解多元高次方程法,最简单直观的方法为从效应面上直接读取较佳工艺条件。

### 1 仪器与试剂

DW—1型滴丸机(江苏泰州市制药机械二厂), ZB—1C型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂), ZRS—8G型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

水飞蓟素(辽宁盘锦华成制药厂),水飞蓟宾(批号:0856-9902,中国药品生物制品检定所),益肝灵片(市售),PEG6000(上海高南化工厂), Poloxamer188(上海医药工业研究院),大豆色拉油(上海印福油脂工业有限公司)。

### 2 方法与结果

2.1 滴丸的制备:选择PEG6000和Poloxamer188作为药物的载体,采用熔融法制备固体分散体。将准

确称量的 PEG6000 和 Poloxamer188 倒入烧杯,在水浴(95 ℃)上熔融后加入主药搅拌,使之熔融或加入适量无水乙醇助溶,混匀,水浴上将乙醇挥至无乙醇味,再把药液倒入滴丸机,保温一段时间后,将药液滴入冷凝液(大豆色拉油)中,收集滴丸后晾干于纱布,擦去表面的冷凝液,置干燥器内保存。

2.2 崩散试验:按《中华人民共和国药典》2000 年版一部规定,取供试品 6 粒,应在 30 min 内全部通过内径 0.425 mm 筛孔,介质为 0.1 mol/L 盐酸溶液 800 mL,温度为(37±0.5) ℃。

2.3 溶出试验:取供试品 6 份,每份投滴丸 5 粒,以转篮法测定,转速 100 r/min,水浴恒温(37±0.5) ℃,溶出介质为 0.1 mol/L 盐酸溶液 900 mL,分别于 5、10、15、30、45、60 min 取样 5 mL,0.8 μm 微孔滤膜滤过,同时补充等温等体积的溶出介质,滤液于 288 nm 处采用紫外分光光度法测定,以水飞蓟宾为对照。

## 2.4 星点设计

2.4.1 考察因素的确定:根据单因素考察试验,主药的质量分数和 Poloxamer 188 在辅料中的比例对滴丸的各方面指标有很大影响。因此本实验的 CCD 设计是 2 因素 5 水平基础上加上极值点和中心点构成。用  $X_1$  表示主药的质量分数(10%~25%), $X_2$  表示 Poloxamer 188 在辅料中的质量分数(0%~100%)。

2.4.2 实验表:根据表 1 星点设计表安排 9 次试验。按 2.1 项下方法制备滴丸,平行操作,并考察滴丸崩散时间和 5、10、60 min 的溶出度,结果见表 1。

表 1 星点设计表及结果

Table 1 Central composite design and results

| 试验号 | 代码     |        | 操作值     |         | 溶出度/% |        |        | 崩散时间/s |
|-----|--------|--------|---------|---------|-------|--------|--------|--------|
|     | $X_1$  | $X_2$  | $X_1$   | $X_2$   | 5 min | 10 min | 60 min |        |
| 1   | +1     | +1     | 0.229 5 | 0.850 0 | 31.94 | 58.94  | 75.98  | 277    |
| 2   | +1     | -1     | 0.229 5 | 0.150 0 | 29.79 | 47.15  | 61.32  | 288    |
| 3   | -1     | +1     | 0.123 4 | 0.850 0 | 40.66 | 73.22  | 93.04  | 298    |
| 4   | -1     | -1     | 0.123 4 | 0.150 0 | 42.35 | 58.65  | 68.12  | 242    |
| 5   | 1.414  | 0      | 0.250 0 | 0.500 0 | 31.33 | 47.45  | 60.09  | 228    |
| 6   | -1.414 | 0      | 0.100 0 | 0.500 0 | 45.01 | 71.40  | 82.87  | 168    |
| 7   | 0      | 1.414  | 0.180 0 | 1.000 0 | 33.88 | 60.99  | 76.02  | 283    |
| 8   | 0      | -1.414 | 0.180 0 | 0.000 0 | 42.78 | 61.14  | 68.46  | 243    |
| 9   | 0      | 0      | 0.180 0 | 0.500 0 | 45.41 | 72.10  | 84.99  | 276    |

2.4.3 模型拟合:选择 3 种数学模型,以崩散时间及 5、10、60 min 的溶出度对  $X_1$  和  $X_2$  进行曲线拟合,多元线性拟合: $D=B_0+B_1X_1+B_2X_2$ ;二次多项式: $D=B_0+B_1X_1+B_2X_2+B_3X_1^2+B_4X_2^2+B_5X_1X_2$ ;三次多项式: $D=B_0+B_1X_1+B_2X_2+B_3X_1^2+B_4X_2^2+B_5X_1X_2+B_6X_1^2X_2+B_7X_1X_2^2$ 。

采用 Statistica (STATSOFT, Rel 5.0) 统计软件中的多元线性回归及非线性估计进行。结果表明,线性回归的模型拟合度较差,4 个考察指标崩散时间和 5、10、60 min 的溶出度的相关系数( $r$ )均小于 0.9,相关性差。用二次多项式进行非线性拟合得到的  $r$  依次为 0.806、0.949、0.932、0.925,也不甚理想。用三次多项式进行非线性拟合,得到的  $r$  较好,依次为 0.832、0.985、0.998、0.992,因此采用三次多项式作为进一步优化的数学模型,结果见表 2。

2.4.4 处方优化与预测:根据最佳数学模型描绘效应面图,以 10 min 溶出度为例,见图 1 和 2。从效应面图并综合各方面影响因素选取最佳条件,以崩散时间 5、10、60 min 的溶出度作为考察因素,把根据拟合所得出的优化点代入拟合方程,求得各优化点的预测值。同时根据最佳条件制备滴丸,考察其崩散时间 5、10、60 min 的溶出度,与预测值进行比较,考察预测性能,以偏差表示。固体分散体为速释制剂,崩散时间应越小越好,而溶出速度则越快越好,因此 5、10、60 min 的溶出度应越大越好。根据以上选择依据,并兼顾到成型工艺方面的因素,从效应面图上选取  $X_1$  和  $X_2$  较佳的取值范围,分别为 12%~17.5% 和 40%~65%。从  $X_1$  和  $X_2$  的较佳取值范围内选取一组数据( $X_1=15\%$ ,  $X_2=60\%$ ),对此优化处方的崩散时间和溶出度进行考察,得 4 个指标的实测值。同时将  $X_1$  和  $X_2$  的最佳取值代入最佳模型方程,得理论预测值,将实测值( $V_{\text{实测}}$ )与预测值( $V_{\text{预测}}$ )比较,根据公式:偏差=( $V_{\text{实测}}-V_{\text{预测}}$ )/ $V_{\text{预测}} \times 100\%$  计算得偏差,偏差越小,表明所建立的模型预测性越好。结果见表 3。

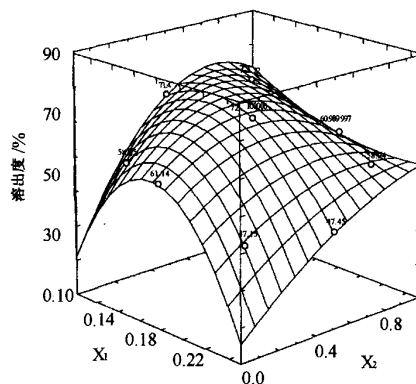


图 1 10 min 溶出度对水飞蓟素和 Poloxamer 188 质量分数的效应面图

Fig. 1 Response surface of dissolution at 10 min to silymarin and Poloxamer 188 content

表 2 崩散时间和 5、10、60 min 溶出度对水飞蓟素和 Poloxamer 188 质量分数的三次多项式拟合结果  
Table 2 Three order quadratic estimation results of disintegrating time, 5, 10, and 60 min dissolution to silymarin and Poloxamer 188 content

|                                                                                                                                                                                                      | B <sub>0</sub> | B <sub>1</sub> | B <sub>2</sub> | B <sub>3</sub> | B <sub>4</sub> | B <sub>5</sub> | B <sub>6</sub> | B <sub>7</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 崩散时间(DT): $r=0.831$ , $DT=-14.498\ 24+2\ 937.508\ 6\ X_1-398.932\ 3\ X_2-7\ 686.380\ 4\ X_1^2+478.459\ 36\ X_2^2+2\ 963.858\ X_1X_2-3\ 947.47\ 94\ X_1^2X_2-2\ 472.876\ 4\ X_1X_2^2$                 |                |                |                |                |                |                |                |                |
| 估计值                                                                                                                                                                                                  | -14.498 2      | 2 937.509      | -398.932       | -7 686.38      | 478.459        | 2 963.83       | -3 947.48      | -2 472.88      |
| 标准差                                                                                                                                                                                                  | 847.789 1      | 9 512.384      | 1 894.879      | 26 597.68      | 1 291.58       | 17 641.73      | 45 913.62      | 6 955.78       |
| t                                                                                                                                                                                                    | -0.017 1       | 0.309 0        | -0.211         | -0.290         | -0.370         | 0.170          | -0.090         | -0.360         |
| P                                                                                                                                                                                                    | 0.989 1        | 0.809          | 0.868          | 0.82           | 0.774          | 0.89           | 0.95           | 0.78           |
| 5 min 溶出度(D <sub>5</sub> ): $r=0.985$ , $D_5=-40.750\ 686+1\ 117.866\ 5\ X_1+108.155\ 26\ X_2-3\ 599.946\ 4\ X_1^2-23.259\ 18\ X_2^2-1\ 109.12\ X_1X_2+3\ 563.546\ 6\ X_1^2X_2-63.629\ 82\ X_1X_2^2$ |                |                |                |                |                |                |                |                |
| 估计值                                                                                                                                                                                                  | -40.750 7      | 1 117.867      | 108.155 3      | -3 599.95      | -23.259 2      | -1 109.12      | 3 563.547      | -63.629 8      |
| 标准差                                                                                                                                                                                                  | 43.238 5       | 485.146        | 96.641 7       | 1 356.52       | 65.872 5       | 899.75         | 2 341.664      | 354.755 2      |
| t                                                                                                                                                                                                    | -0.942 5       | 2.304          | 1.119 1        | -2.65          | -0.363 1       | -1.23          | 1.522          | -0.179 4       |
| P                                                                                                                                                                                                    | 0.518 9        | 0.261          | 0.464 2        | 0.23           | 0.783 9        | 0.43           | 0.37           | 0.887 0        |
| 10 min 溶出度(D <sub>10</sub> ): $r=0.998$ , $D_{10}=-116.861+2.139.91\ X_1+314.185\ 2\ X_2-6\ 315.65\ X_1^2-104.457\ X_2^2-2\ 711.91\ X_1X_2+6\ 832.933\ X_1^2X_2+302.044\ 3\ X_1X_2^2$                |                |                |                |                |                |                |                |                |
| 估计值                                                                                                                                                                                                  | -116.861       | 2 139.91       | 314.185 2      | -3 315.65      | -104.457       | -2 711.91      | 6 832.933      | 302.044 3      |
| 标准差                                                                                                                                                                                                  | 21.55          | 241.794        | 48.165 6       | 676.08         | 32.83          | 448.43         | 1 167.07       | 176.807 7      |
| t                                                                                                                                                                                                    | -5.423         | 8.85           | 6.523          | -9.34          | -3.182         | -6.05          | 5.855          | 1.708 3        |
| P                                                                                                                                                                                                    | 0.116          | 0.072          | 0.096 8        | 0.07           | 0.194          | 0.1            | 0.108          | 0.337 14       |
| 60 min 溶出度(D <sub>60</sub> ): $r=0.992$ , $D_{60}=-124.301+2\ 278.494\ X_1+360.404\ 1\ X_2-6\ 560.71\ X_1^2-105.714\ X_2^2-3\ 056.72\ X_1X_2+7\ 574.957\ X_1^2X_2+304.612\ 3\ X_1X_2^2$              |                |                |                |                |                |                |                |                |
| 估计值                                                                                                                                                                                                  | -124.301       | 2 278.494      | 360.404 1      | -6 560.71      | -105.714       | -3 056.72      | 7 574.957      | 304.612 3      |
| 标准差                                                                                                                                                                                                  | 50.029         | 561.338        | 111.819 3      | 1 569.56       | 73.218         | 1 041.06       | 2 709.424      | 410.469 8      |
| r                                                                                                                                                                                                    | -2.485         | 4.059          | 3.223 1        | -4.18          | -1.387         | -2.94          | 2.796          | 0.742 1        |
| P                                                                                                                                                                                                    | 0.244          | 0.154          | 0.191 5        | 0.15           | 0.398          | 0.21           | 0.219          | 0.593 6        |

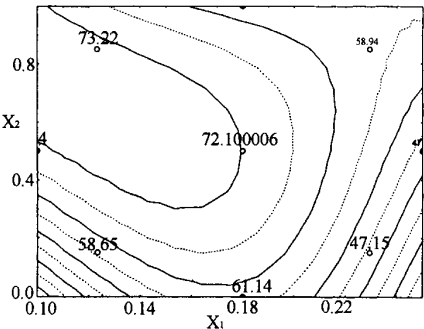


图 2 10 min 溶出度对水飞蓟素和 Poloxamer 188 质量分数的等高线图

Fig. 2 Topography of dissolution at 10 min to silymarin and Poloxamer 188 content

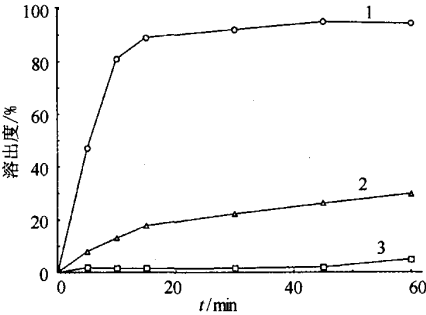
表 3 理论预测值与实测值的偏差

Table 3 Bias between predicted and observed values

| 考察指标         | V <sub>预测</sub> | V <sub>实测</sub> | 偏差/%  |
|--------------|-----------------|-----------------|-------|
| 崩散时间/s       | 275             | 282             | 2.25  |
| 5 min 溶出度/%  | 45.23           | 45.77           | 1.20  |
| 10 min 溶出度/% | 75.84           | 71.48           | -5.70 |
| 60 min 溶出度/% | 91.08           | 86.06           | -5.51 |

2.5 与普通片的比较:对市售水飞蓟素片剂、水飞蓟素滴丸的溶出进行了比较,结果见图 3。可以看出,将水飞蓟素制成滴丸后,溶出速度显著提高,5 min 溶出度为 46.78%,而片剂为 1.81%,原料药为

8.03%;60 min 滴丸溶出 94.34%,片剂仅 5%,是片剂的 19 倍。水飞蓟素滴丸的崩散时间也较市售片提高了 4 倍。结果表明,将水飞蓟素制成滴丸后崩散时间和溶出均较市售片有大幅度的提高。



1-滴丸 2-原料药 3-片剂  
1-dropping pill 2-powder 3-tablet

图 3 水飞蓟素滴丸、原料药和片剂的溶出曲线比较  
Fig. 3 Comparison of dissolution curves of Silymarin Dropping Pill, powder, and tablet

3 讨论

主药及辅料在滴丸中的量对于滴丸的制备有很大影响,若滴丸中主药的量过高,滴丸收集时较软,易聚集;Poloxamer 188 虽能增加药物的溶解性和溶出速度,但若其量过高,使药液黏稠度增大,产生拖尾,且下滴时速度慢;PEG 虽能增加滴丸的机械

强度,但其对于滴丸中的药物无抑晶作用,且成型性差,药物在PEG中的溶解度也较在Poloxamer中差,需加无水乙醇助溶。根据预实验的结果,将主药质量分数控制在25%以下,并以PEG6000和Poloxamer 188的混合辅料作为固体分散体的载体。

星点设计-效应面优化法是适宜进行非线性拟合的优化法,通常在最佳条件附近,指标与影响因素之间的关系为非线性,此时不宜用线性方程进行拟合,应选用二次多项式或更高次的多项式进行拟合,以得到最佳的模型拟合度。本实验中三次多项式模型的拟合相关系数最高达0.998,模型可信度非常高,通过预测分析也证实所建立的数学模型具有极佳的预测性。曾采用该优化法对聚乳酸微球的制备工艺进行了优化<sup>[4,5]</sup>,将该法用于中药制剂尚是首次,本实验结果表明,星点设计-效应面优化法可以

较好地推广应用到中药的制剂处方与制备工艺优化中来。

#### References:

- [1] Yu L C, Gu C H. Advances in pharmacological effects of silymarin [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2001, 21 (8): 493-494.
- [2] Deng L, Zhou H, Jiang X T. Preparation and evaluation of silybin in solid dispersions *in vitro* [J]. *Acad J Second Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2000, 21 (10): 961-964.
- [3] Wu W, Chui G H. Central composite design-response surface methodology and its use in pharmacy [J]. *Foreign Med Sci Sect: Pharm* (国外医学:药学分册), 2002, 27 (5): 292-298.
- [4] Wu W, Chui G H, Lu B. Optimization of multiple variables: application of central composite design and overall desirability [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2000, 35 (8): 530-532.
- [5] Lu B, Wu W. Optimization of preparation of dexamethasone acetate-loaded poly (*d, l*-lactide) microspheres by central composite design [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1999, 34 (5): 387-391.

## 液质联用研究麦冬皂苷肠溶微球在大鼠体内的相对生物利用度

沈 岚<sup>1</sup>,徐德生<sup>1</sup>,冯 怡<sup>1</sup>,姜玲海<sup>1</sup>,刘玉敏<sup>2</sup>,赖奕坚<sup>2</sup>

(1. 上海中医药大学 药剂教研室,上海 201203; 2. 上海交通大学 分析测试中心,上海 200030)

**摘要:**目的 研究单次ig麦冬皂苷肠溶微球在大鼠体内的相对生物利用度,以期提供最为直接的制剂质量评价。方法 建立HPLC-MS分析方法,以固相萃取技术(SPE)进行血样处理,测定单次ig麦冬皂苷肠溶微球(被测制剂)及混悬剂(参比制剂)后不同时间血浆中薯蓣皂苷元的质量浓度,绘制药-时曲线,计算药动学参数及相对生物利用度。结果  $C_{max}$ 为 $(637.81 \pm 17.23)$  ng/mL,  $t_{max}$ 为 $(4.0 \pm 0.0)$  h,  $AUC_{0-72}$ 为 $7\,840.01 \pm 412.03$ 。结论 麦冬皂苷肠溶微球与普通混悬剂在ig单次给药后,大鼠体内的吸收、分布、消除性质颇为相似,其药动学参数数据也较为一致,相对生物利用度为 $(91.10 \pm 3.44)\%$ 。

**关键词:**麦冬皂苷肠溶微球;相对生物利用度;HPLC-MS;固相萃取

**中图分类号:**R283.6; R285.6

**文献标识码:**A

**文章编号:**0253-2670(2005)05-0683-04

### Relative bioavailability of *Ophiopogon japonicus* saponin enteric microsphere in rats

SHEN Lan<sup>1</sup>, XU De-sheng<sup>1</sup>, FENG Yi<sup>1</sup>, JIANG Ling-hai<sup>1</sup>, LIU Yu-min<sup>2</sup>, LAI Yi-jian<sup>2</sup>

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Center of Analysis and Measurement, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

**Abstract: Objective** To study the relative bioavailability after ig rats with *Ophiopogon japonicus* saponin enteric microsphere in single-dose so as to give directly preparation quality evaluation. **Methods** Establishing the analysis method of HPLC-MS and dealing with the blood sample by solid phase extraction. Determining the diosgenin concentration in plasma after ig *Ophiopogon japonicus* saponin enteric microsphere and the suspension as comparison in single-dose, and calculating pharmacokinetic parameters and relative bioavailability. **Results**  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , and  $AUC_{0-72}$  were  $(637.81 \pm 17.23)$  ng/mL,  $(4.0 \pm 0.0)$  h, and  $7\,840.01 \pm 412.03$ , respectively. **Conclusion** The characteristics of absorption, distribution, and elimination are resembled in rats between two preparations by ig in single-dose. The pharmacokinetic parameters are also identical. The relative bioavailability is  $(91.10 \pm 3.44)\%$ .

收稿日期:2004-09-28

作者简介:沈 岚(1975—),女,上海人,博士,讲师,研究方向为中药活性成分新剂型技术研究。

Tel: (021) 51322211 E-mail: alansusu@sina.com