



图 4 六味地黄细粉(A~D)和纳米颗粒(E)的显微特征

Fig. 4 Microscopic characteristics of Liuwei Dihuang particles (A - D) and nano particles (E)

别时,植物的细胞膜和细胞壁完全被破碎,有效成分可以直接溶出,而六味地黄细粉细胞膜和细胞壁大部分仍是完整的,有效成分的溶出必须经过扩散和渗透作用,因此溶出速率较慢。

### 3 结论

本实验中通过 HSCS 超细粉碎技术制备了纳米六味地黄颗粒,并采用 IR 进行有效成分的分析, HPLC 进行丹皮酚的测定,结果红外光谱和高效液相色谱测试结果说明六味地黄纳米化后,有效成分的结构没有发生变化。

该纳米技术通过将植物细胞壁和细胞膜破碎以提高有效成分的溶出率,使得丹皮酚的提取率增加,

因此 HSCS 是提高有效成分提取率的新技术。

### References:

[1] Nie W, Zhang Y X, Ru X B, *et al.* Evaluation of immunomodulating activity of the Liuwei Dihuang Decoction during the Step Wise Fractionation [J]. *Chin J Integr Med; Engl Ed* (中国中西医结合杂志:英文版), 1998, 18: 287-289.  
 [2] Yang X L, Xie C X, Xu H B, *et al.* Preparation of nano *Concha Haliotidis* [P]. 01106679.2, 2001-04-30.  
 [3] Xie C X, Yang X L, Xu H B, *et al.* Preparation of nano Reagler [P]. 001133643.9, 2001-11-07.  
 [4] Xu H B, Xie C X, Yang X L, *et al.* Preparation of nano magnet [P]. 01106680.6, 2000-09-25.  
 [5] Wang X B, Xi R G, Li Z L, *et al.* Preparation of nanoparticles Realgar powders [J]. *Pham J Chin PLA* (解放军药学报), 2002, 18 (3): 129-134.

## 粉防己碱缓释片体外释放度试验

刘产明<sup>1</sup>, 卢宇<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学附属常州市中医院, 江苏 常州 213003; 2. 常州市药品检验所, 江苏 常州 213003)

粉防己碱(汉防己甲素, tetrandrine)是从防己科植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的干燥根中提取的一种双苄基异喹啉生物碱,具有抗心律失常、抗高血压、抗炎、抗肿瘤等作用,在心血管、免疫系统及抗肿瘤等领域的临床应用中具有广阔的前景<sup>[1,2]</sup>。近年来,为了研究粉防己碱降压、逆转血管重构作用,笔者根据粉防己碱的性质、治疗目的、给药途径和患者重要的生理病理因素,研制了粉防己碱缓释片。本实验对粉防己碱缓释片进行了体外释放度研究。

### 1 仪器与试剂

ZRS-4 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),7520 型分光光度计(上海分析仪器厂),UV-3200 分光光度计(日立)。粉防己碱缓释片(自制),

粉防己碱对照品(中国药品生物制品检定所)。

### 2 方法与结果

#### 2.1 紫外吸收图谱的比较

2.1.1 供试品溶液的制备:取样品 10 片,研细,精称适量药粉(相当于 1 片质量),置 1 000 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸适量,超声 15 min,加 0.1 mol/L 盐酸至刻度,摇匀,用滤膜滤过。精吸续滤液 2.5 mL,置 10 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸至刻度,摇匀,即得供试品溶液 I。

取样品 10 片,研细,精称适量药粉(相当于 1 片质量),置 1 000 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸 80 mL,超声 15 min,加 0.2 mol/L 磷酸钠溶液 30 mL,加磷酸盐缓冲液至刻度,摇匀,用滤膜滤过。精吸续滤液 2.5 mL,置 10 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲液至

刻度, 摇匀, 即得供试品溶液 I。

2.1.2 对照品溶液的制备: 精吸粉防己碱对照品溶液 0.3 mL 2 份, 分别置 10 mL 量瓶中, 按上法制备 0.1 mol/L 盐酸溶液和磷酸盐缓冲溶液, 摇匀, 即得。

2.1.3 阴性对照溶液的制备: 取辅料适量 (相当于 1 片质量用量), 精称, 置 1 000 mL 量瓶中, 按供试品溶液的制备法制成阴性对照溶液。

2.1.4 紫外扫描: 分别以 0.1 mol/L 盐酸溶液和磷酸盐缓冲溶液为空白对照, 在 200~400 nm 对供试品溶液 I、II、对照品溶液及阴性对照溶液进行扫描, 结果供试品溶液 I、II 的紫外吸收图谱一致, 供试品溶液和对照品溶液的紫外吸收特征和形状基本一致, 最大吸收波长为 280 nm, 而阴性对照溶液在此附近无吸收。

2.2 标准曲线的制备: 取粉防己碱对照品 10 mg, 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 即得, 1.034 mg/mL 对照品贮备液。精吸对照品贮备液 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸稀释至刻度, 摇匀, 使质量浓度分别为 10.34、20.68、31.02、41.36、51.70、62.04、72.38 μg/mL 的梯度溶液, 以 0.1 mol/L 盐酸为空白对照, 于 280 nm 波长处测定吸光度值。以吸光度(A)为纵坐标, 质量浓度(C)为横坐标, 作标准曲线, 经回归分析得回归方程  $A=0.0274+0.0108C$ ,  $r=0.9999$ , 粉防己碱在 0.1 mol/L 盐酸溶液中, 在 10.34~72.38 μg/mL 与吸光度呈良好的线性关系。分别精吸粉防己碱对照品贮备液 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液 0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1 mL, 再分别加 0.2 mol/L 磷酸钠溶液 0.3 mL, 并用磷酸盐缓冲溶液稀释至刻度, 摇匀。以磷酸盐缓冲溶液为空白对照, 于 280 nm 处测定梯度溶液的吸光度值。经回归分析得回归方程  $A=0.0277+0.0116C$ ,  $r=0.9999$ , 线性范围为 10.34~72.38 μg/mL。

2.3 测定: 取供试品溶液 I, 以 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白对照, 于 280 nm 处测定吸光度值, 代入标准方程, 计算粉防己碱的质量分数。

2.4 体外释放度试验: 分别取经脱气处理的 0.1 mol/L 盐酸溶液 750 mL, 注入每个溶出杯中, 加热使溶剂温度保持在 (37±0.5) °C, 控制搅拌桨转速为 100 r/min; 取样品 6 片, 精密称定, 分别投入 6 个溶出杯中, 溶剂接触到药片立即启动电机, 同时计时; 分别于 1 h 和 2 h 吸取溶液 10 mL, 随即补充

0.1 mol/L 盐酸溶液 10 mL。溶液用滤膜滤过, 精吸续滤液 5 mL, 稀释至 10 mL, 以 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白对照, 于 280 nm 处测定吸光度值。

第 2 小时取样完毕并补充 0.1 mol/L 盐酸溶液后, 于杯内加 0.2 mol/L 磷酸钠溶液 250 mL (pH 控制在 6.80±0.05), 然后于 3、4、5、6、7、8、9、10 h 分别取样 10 mL, 同时补充磷酸盐缓冲溶液 (pH 6.80) 10 mL。释放液用滤膜滤过, 精吸续滤液 5 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加磷酸盐缓冲溶液至刻度, 摇匀。以空白溶剂为对照, 于 280 nm 处测定吸光度值。

按下式计算样品在各时间内的累积释药百分率, 结果见表 1。

$$\text{累积释药百分率} = \frac{C_n \times 1.5 + 0.02 \sum_{i=1}^n C_i}{W} \times 100\% \quad (n=1, 2)$$

$$\text{累积释药百分率} = \frac{C_n \times 2 + 0.02 \sum_{i=1}^n C_i}{W} \times 100\% \quad (n=3 \sim 10)$$

$C_n$ : 第 n 时溶液中粉防己碱的质量浓度 (μg/mL), W: 药片中粉防己碱的质量 (mg)

表 1 粉防己碱缓释片中粉防己碱累积释药百分率的测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Table 1 Determination of tetrandrine cumulative release percentage from Tetrandrine Sustained-release Tablets ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

时间/h	累积释药百分率/%	时间/h	累积释药百分率/%
1	14.922±0.868	6	67.371±1.163
2	28.476±1.070	7	76.760±1.372
3	39.000±1.102	8	86.218±1.626
4	48.451±1.989	9	93.071±1.614
5	57.780±4.058	10	99.821±1.412

以各时间点制剂中粉防己碱的释药百分率, 对时间进行回归, 得释药方程: 释药百分率 = 9.625 + 9.375 t,  $r=0.9971$ ,  $t_{50}=4.3071$  h,  $t_d=5.715$  h,  $K_r=9.375$  h<sup>-1</sup>。符合一级释药模式。

### 3 讨论

在紫外吸收图谱比较中, 供试品溶液 I、II 分别模拟人体胃和小肠内 pH 条件, 进行释放度试验, 两者紫外吸收图谱一致, 仅标准曲线略有偏移, 故分别计算。

近年来, 出现了粉防己碱的口服液、注射液、气雾剂、软胶囊剂等普通剂型, 脂质体、微球、微囊也有报道<sup>[3]</sup>。而根据粉防己碱的性质、治疗目的、给药途径和患者重要的生理病理因素, 研制的粉防己碱缓释片,  $t_{50}$  需要 4.3 h, 体外释药具缓释特点, 能满足临床治疗需要。

References:

- [1] Wang H, Luo S D, Cai H S. Progress in the pharmacological studies of tetrandrine [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2000, 35 (12): 800-802.
- [2] Li Q P, Lu Z A, Rao M R. Depressive effect on proliferation of vascular smooth muscle cells by tetrandrine in hypertensive

rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2001, 15 (2): 145-149.

- [3] Li F Q, Lu B. Progress in the preparation studies of tetrandrine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30 (6): 475-477.

## 连翘不同炮制品中连翘苷的 HPLC 测定

张 涛, 陈学松

(梧州市食品药品检验所, 广西 梧州 543002)

连翘为木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实, 味苦, 性微寒, 归肺、心、小肠经, 具有清热解毒、消肿散结的功效。连翘苷是连翘的主要有效成分, 具有抗菌、抗病毒及强心, 抑制毛细血管通透性, 抗肝损伤等作用<sup>[1]</sup>。连翘的传统炮制方法有浸泡、清炒、朱砂拌法等。本实验采用 HPLC 法测定连翘生品及不同炮制品中连翘苷的变化, 以探讨其炮制机制, 为保留其中医药特色提供参考与依据。

### 1 材料与仪器

连翘购于梧州市医药有限责任公司, 经桂林市药品检验所饶伟文主任中药师鉴定。连翘苷对照品(批号: 0821-200104)由中国药品生物制品检定所提供。乙腈、甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。岛津 LC-10ATvp 高效液相色谱仪, AND GR-202 电子天平, CQX25-06 超声波清洗器。

### 2 方法与结果

#### 2.1 连翘炮制品的制备<sup>[2]</sup>

2.1.1 药材的净选: 取连翘, 拣净杂质, 去心及柄, 即得去心品。取连翘, 拣净杂质, 去柄, 即得不去心品。取连翘的种子, 除去杂质, 即得连翘心。

2.1.2 浸泡品的制备: 取净连翘(去心品), 4 份, 每份 500 g, 分别在清水中淘洗 10、20、40、60 min, 沥干, 放置 3~4 h 色变深黄后, 于 50 °C 干燥 1 h, 取出, 分别得到浸泡品 I、II、III、IV。

2.1.3 炒制品的制备: 取净连翘(去心品) 500 g, 用文火炒至鼓起, 有爆裂声, 微黄至黄色, 有香气, 取出放凉, 即得炒黄品。取净连翘(去心品) 500 g, 在 120 °C 热锅内炒或用文火炒至微焦, 取出放凉, 即得炒焦品。取净连翘(去心品) 500 g, 在 120 °C 热锅内炒至七八成黑色, 取出放凉, 即得炒炭品。

2.1.4 朱砂拌品的制备: 取净连翘(去心品) 500 g, 3 份, 用清水喷潮, 润几分钟, 分别加入朱砂 6、12、18 g 拌匀, 依次得到朱砂拌品 I、II、III。

#### 2.2 连翘苷的 HPLC 测定<sup>[3]</sup>

2.2.1 色谱条件: 色谱柱 Bondapak C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水 (26:74); 体积流量: 1 mL/min; 检测波长: 277 nm。连翘苷色谱峰保留时间约为 11.2 min, 理论塔板数大于 3 000。

2.2.2 对照品溶液的制备: 精密称取连翘苷对照品 10.00 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 即得, 备用。

2.2.3 供试品溶液的制备: 精密称取生品及各炮制品粉末(过 2 号筛) 约 1 g, 精密加入甲醇 15 mL, 密塞, 称定质量, 浸泡过夜, 超声处理 25 min, 放冷, 密塞, 用甲醇补足质量, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 5 mL, 蒸至近干, 加中性氧化铝 0.5 g 拌匀, 加入中性氧化铝柱(100~120 目, 1 g, 内径 1~1.5 cm) 上, 用 70% 乙醇 80 mL 洗脱, 收集洗脱液, 浓缩至干, 残渣用 50% 甲醇溶解后转移至 5 mL 量瓶中, 并稀释至刻度, 摇匀, 用 0.45 μm 滤膜滤过, 即得。

2.3 样品的测定结果: 分别取对照品溶液与供试品溶液进样, 按外标法进行测定, 色谱图见图 1, 结果见表 1。

### 3 讨论

连翘为果实类药材, 其种子易散落, 在采收时常混杂有泥土、枝梗等非药用部位, 饮片加工常用水漂洗去除杂质。因其有效成分溶于水, 浸泡时间选择不当会造成有效成分的流失。但由于连翘为壳类药材, 水洗时溶解了药材表面的有效成分, 而水的穿透力有限, 在一定的时间内, 有效成分的损失反而不大。因而, 漂洗时间宜在 10 min 内完成最佳。