

备缺少黄芩的阴性样品,按供试品溶液的制备方法制成阴性对照溶液。

2.6 专属性试验:取黄芩苷对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液分别注入液相色谱仪,进行测定,结果供试品溶液和对照品溶液在相应保留时间位置上出现相似峰,而阴性对照溶液无明显其他峰出现。

2.7 标准曲线的制备:精密称取黄芩苷对照品 8.18 mg 置 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解,并稀释至刻度。再精密吸取 0.65 mL,置 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,得 21.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 黄芩苷对照品溶液。分别取 4、7、10、13、16 μL 进样测定,记录峰面积。以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,制备标准曲线,得回归方程 $Y=6\ 207+3\ 455\ 950\ X$, $r=0.999\ 9$ 。结果显示黄芩苷在 0.085 07~0.340 3 μg 与峰面积呈良好的线性关系。

2.8 精密度试验:取 21.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 黄芩苷对照溶液,连续进样 5 次,每次 10 μL ,测定峰面积,计算得其 RSD 为 0.46%。

2.9 稳定性试验:精密吸取供试品溶液分别于 0、4、8、12、24 h 测定黄芩苷峰面积,结果其 RSD 为 0.25%,表明供试品溶液在制备后 24 h 内较稳定。

2.10 重现性试验:取批号为 20040705 样品 5 份,精密称定,分别制备供试品溶液,进样测定,计算得黄芩

苷的平均质量分数为 60.6 mg/g, RSD 为 1.71%。

2.11 回收率试验:取批号为 20040705 的样品 0.15 g,共 6 份,精密称定,置具塞锥形瓶中,分别精密加入 1 mL 4.321 2 mg 黄芩苷对照品溶液,制备供试品溶液,进行测定,计算得平均回收率为 99.8%, RSD 为 1.77%。

2.12 样品测定:取 10 批样品,制备供试品溶液。分别精密吸取黄芩苷对照品溶液和供试品溶液各 10 μL ,注入液相色谱仪,采用外标法计算黄芩苷的质量分数,结果见表 1。

表 1 消炎片中黄芩苷的测定结果 ($n=3$)

Table 1 Determination of baicalin in Xiaoyan Tablets ($n=3$)

批号	黄芩苷/(mg·片 ⁻¹)	批号	黄芩苷/(mg·片 ⁻¹)
20040705	30.3	20040301	29.3
20040511	29.2	20040302	27.6
20040506	32.9	20040301	27.0
20040403	28.5	20040605	25.6
20040409	32.7	20040604	29.7

3 讨论

曾采用《中国药典》2005 年版一部收载的黄芩项下的流动相甲醇-水(13:7),黄芩苷峰与其他峰分离度不好;经试验发现采用甲醇-0.2%磷酸溶液(48:52)为流动相适用性更好。

灌肠 I 号凝胶剂对大鼠结肠黏附性能和体外释放的研究

刘萍¹,王瑞²

(1. 解放军总医院 中药房,北京 100853; 2. 南方医科大学中医药学院,广东 广州 510515)

灌肠 I 号系我院院内制剂,为白头翁汤加味止血、涩肠药物组方而成,治疗溃疡性结肠炎已有多,疗效显著^[1]。由于该制剂为灌肠途径给药,煎煮费时费力,灌肠操作麻烦,门诊病人使用不便,并且作用时间较短。因此本实验采用正交设计优化辅料,进行优选组方的体外释药试验,筛选出合适的肠用生物黏附剂辅料处方与制备工艺。

1 仪器与材料

生物黏附测定装置(自制),Beckman DU-600 紫外分光光度分析仪。

卡波姆 934p、940、974p(美国 Goodrich 公司);

羧甲基纤维素钠(CMC-Na,上海赛璐珞厂);灌肠 I 号为本院中药房自制,440 mL 汤剂中含生药 160 g。SD 大鼠离体大肠黏膜组织由军事医学科学院提供。

2 方法

2.1 灌肠 I 号流浸膏的制备:将灌肠 I 号煎煮浓缩至含生药量为 1 g/mL,加入 95%乙醇使含醇量至 60%,室温下静置过夜(大于 12 h),抽滤,滤液回收乙醇,加热浓缩至流浸膏状,即得。

2.2 灌肠 I 号凝胶剂的制备:先将处方量的卡波姆撒布于含 100 mL 蒸馏水的锥形瓶液面上,静置 24 h,待其形成凝胶后,将规定量的羧甲基纤维素钠以

适量乙醇润湿后加入搅拌,使其成为一种凝胶;最后将制备好的灌肠 I 号流浸膏以及冰片、盐酸奴夫卡因加入该凝胶剂中,搅匀,配制成含生药量为 1 g/mL 的凝胶剂,并用氢氧化钠溶液调节 pH 值。

2.3 动物体外生物黏附试验:采用大鼠大肠进行组织黏附力测定^[1,2]。取禁食 24 h 的 SD 大鼠,麻醉后解剖,取大肠,用生理盐水清洗干净。将大肠剪成 4 cm 左右的小段,纵向切开,备用。精密称取陶瓷细粉 0.10 g,将其与 0.2 mL 生物黏附剂(凝胶剂)混合均匀,均匀涂抹于大肠内壁上,保持室温 20 ℃,湿度不低于 75%,放置 10 min。将大肠组织固定于自制的冲洗斜槽上,将斜槽的角度调至 60°,自制的恒流冲洗装置用生理盐水以 20 mL/min 冲洗大肠组织 5 min。冲洗液收集于一已知质量的蒸发皿中,烘干后称定质量,计算洗脱率。洗脱率表示组织黏附力的强弱,数值越大表示黏附力越小。

洗脱率=(烘干后的蒸发皿与残渣总质量-空蒸发皿质量-同体积冲洗液中溶质的质量)/(烘干后的蒸发皿质量+残渣质量)×100%

2.4 正交试验优选灌肠 I 号凝胶剂的工艺参数:以卡波姆的量(A)、CMC-Na 的量(B)、pH 值(C)和卡波姆的类型(D)为因素,选择 3 个水平,见表 1。采用 L₉(3⁴)正交试验表安排试验,结果见表 2。可见载药量 1 g/mL, pH 近中性,卡波姆为 974p 型,卡波姆与 CMC-Na 质量比为 1:3 的灌肠 I 号凝胶剂在肠黏膜表面具有良好的黏附特性。

表 3 灌肠 I 号凝胶剂不同时间的紫外吸光度

Table 3 Ultraviolet absorption value of Guanchang NO. 1 Gel at different times

组别	A								
	6 min	12 min	18 min	24 min	30 min	36 min	42 min	48 min	54 min
对照组	0.292 2	0.361 4	0.408 9	0.416 8	0.450 3	0.507 0	0.573 1	0.621 1	0.653 7
全方组	0.145 0	0.309 0	0.317 7	0.322 4	0.322 6	0.329 6	0.342 7	0.348 8	0.360 7
空白对照组	0	0	0	0	0	0	0	0	0
辅料组	0	0	0	0	0	0	0	0	0

慢,提示该组方制备的黏附剂比单味秦皮制备的黏附剂具有更好的缓释效果。

3 讨论

生物黏附性能的体外评价方法有测定最小剥离力^[2]和组织留存率^[3],本实验采用最小剥离力与自制的剥离装置进行了实验。

高分子聚合物卡波姆常用类型有 Cb934、Cb934p、Cb940、Cb941、Cb974、Cb974p 等,其中 Cb-934p、Cb-974p 为内用型,考虑到灌肠剂为内用剂型,故本实验采用 Cb-934p、Cb-974p 作为凝胶原料较为合适。卡波姆凝胶在 pH 6~11 最为黏稠。

表 1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	A/g	B/g	C	D
1	1.0	3.0	6	934p
2	1.5	4.0	8	940
3	2.0	5.0	10	974p

表 2 正交试验设计

Table 2 Design of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	洗脱率/%
1	1	1	1	1	80.19
2	1	2	2	2	61.32
3	1	3	3	3	74.53
4	2	1	2	3	73.58
5	2	2	3	1	42.99
6	2	3	1	2	54.72
7	3	1	3	2	57.01
8	3	2	1	3	59.81
9	3	3	2	1	66.04

2.5 体外释药试验:配制黏附剂,分为对照组(单味秦皮+辅料)、全方组、空白对照组(去秦皮的灌肠 I 号)和辅料组。各取 1 mL 黏附剂置于含 100 mL 生理盐水的锥形瓶中,将锥形瓶置于超声提取器中,于室温下进行提取,分别于 6、12、18、24、30、36、4、48、54 min 各取样 1 mL,稀释至 10 mL 后,在 348 nm 处测定吸光度,每组测定 3 次,取平均值,以此来评价黏附剂中药物的释放情况,结果见表 3。可以看出,单味秦皮制成的黏附剂释放药物的速率较快,而由全方(灌肠 I 号)制成的黏附剂释放药物的速率较

CMC-Na 中先加入少许乙醇润湿,再撒布于水中,微热搅拌,即可较快形成均匀、黏稠、美观的凝胶。

秦皮甲素在 348 nm 处有最大紫外吸收。本实验选用灌肠 I 号中秦皮的有效成分之一秦皮甲素的紫外吸光度作为指标进行研究,通过体外释药实验可以看出,单味秦皮制成的凝胶剂释放药物的速率较快,而由灌肠 I 号制成的凝胶剂释放药物的速率较慢。考虑凝胶剂中的药物增多,则药物释出的速率会减慢。可能与以下因素有关:(1)由于成分增加,成分之间相互作用的几率也会增大,有效成分可能会

(下转第 1912 页)

- from the tuber of Yuanyu [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1986, 17(12): 533-534.
- [9] Zhu M, Chen B Z, Lian W Y, et al. Study on *Corydalis yanhusuo* (I) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1986, 17(4): 150.
- [10] Tao Y W, Tian G Y. Studies on the physicochemical properties, structure and antitumor activity of polysaccharide YhPS-1 from the root of *Corydalis yanhusuo* Wang [J]. *Chin J Chem* (中国化学英文版), 2006, 24(2): 235-239.
- [11] Min Q, Bai Y T, Shu S J, et al. Protective effect of *dl*-tetrahydropalmatine on liver injury induced by carbon tetrachloride in mice [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2006, 31(6): 483-484.
- [12] Lin M T, Chueh F Y, Hsieh M T. The hypothermic effects of *dl*-tetrahydropalmatine in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2001 (315): 53-56.
- [13] Wai C L, Hui Z, Michael H, et al. Anxiolytic-like action of orally administered *dl*-tetrahydropalmatine in elevated plus-maze [J]. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiat*, 2003 (27): 775-779.
- [14] Chang C K, Lin M T. *dl*-Tetrahydropalmatine may act through inhibition of amygdaloid release of dopamine to inhibit an epileptic attack in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2001 (307): 163-166.
- [15] Liu Y L, Wu C F, Gong Z H. An experimental study on the inhibited effects of *l*-tetrahydropalmatine on oxycodone-induced physical dependence in mice and rats [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat* (中国药物滥用防治杂志), 2005(3): 150-152.
- [16] Hsieh C L, Liao E T, Chiang S Y, et al. Effect of *Rhizoma Corydalis* on focal cerebral infarct in ischemia-reperfusion injured rats [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2001, 22(12): 1143-1148.
- [17] Zhao X, Tang H, Wang Y J, et al. The influence of dehydrocorydaline on intracellular free calcium concentration during hypoxia in myocardial cell of guinea pigs [J]. *Chin J Appl Physiol* (中国应用生理学杂志), 2003, 19(3): 222-225.
- [18] Zhang Z M, Jiang B, Zheng X X. Effect of 1-tetrahydropalmatine on expression of adhesion molecules induced by lipopolysaccharides in human umbilical vein endothelium cell [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2005, 30(11): 861-864.
- [19] Yang L, Chen X, Qiang Z, et al. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005(98): 329-333.
- [20] Zhang Z M, Geng W Q, Yong D G, et al. Effect of *dl*-tetrahydropalmatine on rat gastric ulcer [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2005, 40(12): 902-904.
- [21] Zheng X H, You C L, Jing H, et al. Effect of *l*-tetrahydropalmatine on rat serum prolactin [J]. *J Liaoning Coll Tradit Chin Med* (辽宁中医学院学报), 2003, 5: 54-55.
- [22] He L, Liu G Q. Interaction of multidrug resistance reversal agents with P-glycoprotein ATPase activity on blood-brain barrier [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2002, 23(5): 423-429.
- [23] Letasiova S, Jantova S, Cipak L, et al. Berberine antiproliferative activity *in vitro* and induction of apoptosis/necrosis of the U937 and B16 cells [J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2): 254-262.
- [24] Wang Z H, Lin J. Effects of berberine on the proliferation and differentiation of HL-60 cells [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2004, 20(11): 1305-1308.
- [25] Xu L S, Han J B, Liu Y P. Effect of *Yanhusuo* on learning capability and anti-oxidation of mice [J]. *J Zhejiang Norm Univ: Nat Sci* (浙江师大学报:自然科学版), 2001, 24(4): 374-376.
- [26] Fan B, Liu H, Yang Y L. HPLC Determination of quaternary alkaloid from herba *Corydalis* tuber [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 2006, 12(1): 59-60.
- [27] Chen Y, Yan X Z. Isolation of alkaloids from *Corydalis yanhusuo* W. T. Zhang and its RP-HPLC quantitative determination [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2006, 17(7): 1-2.
- [28] Ou J J, Kong L, Pan C S, et al. Determination of *dl*-tetrahydropalmatine in *Cordalis yanhusuo* by *l*-tetrahydropalmatine imprinted monolithic column coupling with reversed-phase high performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 111(7): 163-169.
- [29] Su X Y, Qin F, Kong L, et al. Characterization of enantioselective binding of racemic natural tetrahydropalmatine to DNA by chromatographic methods [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 845: 174-179.
- [30] Cheng Z H, Guo Y L, Wang H Y, et al. Qualitative and quantitative analysis of quaternary ammonium alkaloids from *Rhizoma Corydalis* by matrix-assisted laser desorption/ionization Fourier transform mass spectrometry coupled with a selective precipitation reaction using reinecke salt [J]. *Anal Chim Acta*, 2006, 555: 269-277.
- [31] Luo J. TLC research of *Radix Sophorae* and *Rhizoma Corydalis* in "Pharmacopoeia of the People's Republic of China" [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(4): 459-460.
- [32] Cheng Z F, Li D T, Li H Q, et al. Study on the characterization of *Corydalis yanhusuo* by FTIRs with cluster analysis and by DTA [J]. *Physical Testing Chem Anal Part B; Chem Anal* (理化检验-化学分册), 2006, 42(8): 601-603.

(上接第 1831 页)

因为与其他成分形成络合物或参与某些可逆性的反应而使其从凝胶中释出的速率减慢。(2)组方中药物的种类增多,成分增加,也会在一定程度上增强凝胶剂的黏滞性,从而使凝胶的内部结构更加坚固,释药孔径更加致密,分解更加缓慢。(3)组方中的不同药物成分从凝胶剂中释放的过程是同时的,而凝胶的释药孔径是有限的,成分的增加必然会使其从凝胶中的释放产生一种竞争性的抑制现象,这也可能会成为延缓药物成分释放的因素。

References:

- [1] Liu P, Chen L P. Clinical research of combined treatment of traditional Chinese medicine and western medicine in ulcerative colitis [J]. *Beijing J Tradit Chin Med* (北京中医), 2003, 22(Suppl): 23.
- [2] Kast C E, Bernkop-Schnurch A. Polymer-cysteamine conjugates; new mucoadhesive excipients for drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2002, 234: 91.
- [3] Ameye D. *Ex vivo* bioadhesion and *in vivo* testosterone bioavailability study of different bioadhesive formulations based on starch/poly (acrylic acid) copolymers and starch/poly (acrylic acid) mixtures [J]. *J Controlled*, 2002, 79: 173.

灌肠 I 号凝胶剂对大鼠结肠黏附性能和体外释放的研究

作者: 刘萍, 王瑞

作者单位: 刘萍(解放军总医院, 中药房, 北京, 100853), 王瑞(南方医科大学中医药学院, 广东, 广州, 510515)

刊名: 中草药 ISTIC PKU

英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS

年, 卷(期): 2007, 38(12)

被引用次数: 1次

参考文献(3条)

1. Liu P;Chen L P Clinical research of combined treatment of traditional Chinese medicine and western medicine in ulcerative colitis 2003(zk)
2. Kast C E;Bernkop-Schnurch A Polymer-cysteamine conjugates:new mucoadhesive excipients for drug delivery[外文期刊] 2002(1/2)
3. Ameye D Ex vivo bioadhesion and in vivo testosterone bioavailability study of different bioadhesive formulations based on starch/poly (acrylic acid) copolymers and starch/poly (acrylic acid) mixtures[外文期刊] 2002(1/3)

本文读者也读过(9条)

1. 李瑞珍, 廖华卫, 陈飞苑, LI Rui-zhen, LIAO Hua-wei, CHEN Fei-yuan 溃结康肠溶片的制备及体外释放度考察[期刊论文]-中药材2007, 30(8)
2. 谌立巍, 李小芳, 李珂, 邱爽, 樊东升 口服结肠定位滴丸肠炎宁丸芯成型工艺研究[期刊论文]-中成药2008, 30(10)
3. 陈颖, 汪国华 治疗溃疡性结肠炎的药物进展[期刊论文]-中药研究与信息2005, 7(3)
4. 石忠峰 溃疡性结肠炎靶向治疗新药——白术黄芪胶囊药学与药理学研究[学位论文]2005
5. 康坤丽, 曹勤, 郑舜华, 江石湖 七味白头翁汤对大鼠实验性全结肠炎的研究[期刊论文]-中华消化杂志2009, 29(6)
6. 肖禾 四神口服结肠给药制剂的药学研究[学位论文]2005
7. 范恒, 邱明义, 梅家俊, 沈关心, 刘松林, Fan Heng, Qiu Ming-yi, Mei Jia-jun, Shen Guan-xin, Liu Song-lin 理肠四方治疗溃疡性结肠炎的病机[期刊论文]-中国临床康复2006, 10(43)
8. 李江英, 张亚军, 董力 溃结康结肠靶向微丸中黄芩苷的体外释放度研究[期刊论文]-中成药2008, 30(4)
9. 尹志清 结肠宝康微丸鉴别与含量方法的研究[学位论文]2006

引证文献(1条)

1. 乔明艳 结肠靶向给药剂型的研究概述[期刊论文]-长江大学学报(自然版) 2011(8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200712025.aspx