

·制剂与质量·

胆酸-羟丙基- β -环糊精包合物的物相鉴别及体外鼻黏膜渗透评价苏柘僮¹, 杨明¹, 吴品江¹, 许润春¹, 高亚男¹, 杨争^{2*}

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 2. 四川大学, 四川 成都 610064)

摘要:目的 通过羟丙基- β -环糊精包合胆酸, 对包合物进行物相鉴别, 提高胆酸的鼻黏膜渗透性。方法 采用相溶解度法、扫描电子显微镜法(SEM)、傅立叶变换红外光谱法(FT-IR)、差示扫描量热法(DSC)、核磁共振波谱法(NMR)对包合物进行物相鉴别; 采用体外鼻黏膜渗透试验评价羟丙基- β -环糊精对胆酸鼻黏膜渗透性影响。结果 物相鉴别证明包合物形成, 相溶解度曲线为A_L型, 包合常数 $K = 564.30 \text{ L/mol}$; 采用羊鼻黏膜进行渗透试验, 胆酸-羟丙基- β -环糊精包合物的渗透系数和稳态流量分别为胆酸的1.46、1.44倍。结论 采用羟丙基- β -环糊精包合胆酸, 形成了胆酸-羟丙基- β -环糊精包合物, 并能提高胆酸鼻黏膜渗透性。

关键词:胆酸-羟丙基- β -环糊精包合物; 物相鉴别; 体外鼻黏膜渗透试验

中图分类号: R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)06-0878-05

Characterization and *in vitro* permeation of nasal mucosa evaluation of inclusion complex of cholic acid-hydroxypropyl- β -cyclodextrin

SU Zhe-tong¹, YANG Ming¹, WU Pin-jiang¹, XU Run-chun¹, GAO Ya-nan¹, YANG Zheng²

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: **Objective** To improve the permeation of nasal mucosa by preparing the cholic acid-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) and characterize the inclusion complex. **Methods** The inclusion complex was characterized by using phase solubility, scanning electron microscope (SEM), Fourier transform-infrared (FT-IR), differential scanning calorimetry (DSC), and superconducting NMR; In an effort to investigate the effect of HP- β -CD on cholic acid, the studies of *in vitro* permeation of nasal mucosa was performed. **Results** Phase solubility curve was A_L type, $K = 564.30 \text{ L/mol}$, and the characterization demonstrates the formation of inclusion complex; The permeability coefficients and steady state fluxes through ovine and porcine nasal mucosa were enhanced by the formation of inclusion complex with HP- β -CD about 1.46 and 1.44 times of the uncomplexed cholic acid, respectively. **Conclusion** The inclusion complex is formed and it could increase the permeability of nasal mucosa by preparing the cholic acid-HP- β -CD.

Key words: cholic acid-hydroxypropyl- β -cyclodextrin; characterization; test for *in vitro* permeation of nasal mucosa

胆酸是从动物胆汁中提取出的一种单体化合物, 具有解热、抗炎、镇咳、祛痰、抗过敏、抗病毒、抑菌等药理作用, 对呼吸系统的急慢性炎症有很好的抑制作用^[1]。但是胆酸在水中溶解度极小, 且对鼻黏膜有很强刺激性, 限制了其在临床中的应用。羟丙基- β -环糊精(hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP- β -CD)为 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)的羟丙基衍生物, 它作为注射用辅料被美国药典收载。目前,

HP- β -CD已经在制剂中得到了广泛应用, 它具有增加难溶药物溶解性、促进药物在鼻黏膜渗透、降低药物对鼻黏膜刺激性等作用^[2]。因此本实验为解决胆酸溶解度低、鼻黏膜刺激性强的问题, 采用HP- β -CD对CA进行包合, 采用相溶解度法、扫描电子显微镜法、傅立叶变换红外光谱法、差示扫描量热法、核磁共振波谱法对包合物进行物相鉴别, 并采用体外鼻黏膜渗透试验评价羟丙基- β -环糊精对胆酸鼻

* 收稿日期: 2008-10-25

作者简介: 苏柘僮(1984—), 男, 四川成都人, 硕士研究生, 从事中药生产新技术和新剂型研究。

Tel: (028) 61800456 或 13982243171 E-mail: shayugege@tom.com

黏膜渗透性影响。

1 仪器与材料

岛津系列高效液相色谱仪(LC-10ATvp 输液泵, SPD-10Avp 紫外检测器, CT-10ASvp 柱温箱);浙江智达 N2000 色谱工作站;BP211D 型电子分析天平(德国 Sartorius);Vilia-Chien 水平扩散池(中国科学院上海有机化学研究所);Spectrum One 型傅立叶变换红外光谱仪(英国 Perkin Elmer);YP-2 型压片机(上海山岳科学仪器有限公司);EXSTAR 6000 型差示扫描量热仪(日本 Seiko);Avance 600MHz 核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker);JSM-5900LV 型扫描电子显微镜(日本 JEOL)。

胆酸原料(成都澳地生物制品厂,质量分数为 82.4%);HP- β -CD(西安德立生物化工有限公司);胆酸对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100078-200414);生理盐水(四川科伦药业股份有限公司,批号:B070604 C);聚乙二醇 400(PEG400,天津市瑞金特化学品有限公司);乙腈为色谱纯,水为重蒸水,其他试剂均为分析纯。

绵羊(体质量 20~30 kg)。

2 方法与结果

2.1 包合物的制备^[3]:按一定比例分别称取胆酸和 HP- β -CD 于适当容器中,分别加适量乙醇和水溶解,将装有 HP- β -CD 溶液的容器置于恒温磁力搅拌器上,将胆酸乙醇溶液缓慢滴加到 HP- β -CD 溶液中,继续搅拌适当时间,取出,放置于 4℃冰箱中冷藏,用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过,收集滤液,置于 60℃真空干燥器中干燥,即得。

2.2 相溶解度试验

2.2.1 色谱条件:Welchrom-C₁₈ 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-水-磷酸(60:40:0.06);体积流量:1.0 mL/min;柱温:40℃;检测波长:192 nm;进样量:10 μ L;灵敏度:AUFs = 0.01。理论塔板数按照胆酸峰计不得低于 8 000。

2.2.2 标准曲线的绘制:精密吸取各质量浓度的胆酸对照品溶液各 10 μ L,按上述色谱条件进样测定。以峰面积积分值为纵坐标,质量浓度为横坐标,绘制标准曲线,计算得回归方程为 $Y = 48\,620 X - 24\,105$ ($r = 0.999\,9$),结果表明胆酸在 2.58~18.08 μ g 与峰面积呈良好线性关系。

2.2.3 相溶解度曲线和包合常数(K)的测定:精密配制不同浓度的 HP- β -CD 水溶液(0~40 mmol/L),置于具塞锥形瓶中,分别加入过量的胆酸,密闭,置于恒温磁力搅拌器中于(37 ± 0.5)℃搅拌 72 h,待固液平衡后,取上清液用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过,滤液用蒸馏水稀释适当倍数,采用高效液相色谱法测定胆酸。重复试验 5 次。

以 HP- β -CD 的浓度为横坐标,胆酸的浓度为纵坐标,绘制平衡相溶解度图,结果线性回归方程为 $Y = 0.190\,6 X + 0.417\,3$ ($r = 0.997\,1$),表明随着环糊精浓度的增加,药物的溶解度呈线性提高,因此可以判定相溶解度曲线为 A_L 型^[4]。由公式 $K = \text{斜率} / [\text{截距}(1 - \text{斜率})] \times 10^3$ 求得 $K = 564.30 \text{ L/mol}$ 。一般情况下环糊精及其衍生物与绝大多数药物或有机物质的 K 值为 0~1 × 10⁵ L/mol。 K 值越大,表明该药物与环糊精及其衍生物形成包合物越稳定,越容易形成,药物溶解度提高的也越多^[5]。本结果说明 HP- β -CD 适宜于包合胆酸。

2.3 SEM 试验:取 HP- β -CD、胆酸、胆酸-HP- β -CD 包合物以及相应比例的物理混合物适量,采用石油醚分散,固定于载物台上,在扫描电子显微镜下观察^[6],结果见图 1。可以看出,胆酸在扫描电子显微镜下成片状晶体;HP- β -CD 为中空的桶状结构;物理混合物的图像中可以找到 HP- β -CD 的桶状结构和胆酸片状晶体,并且二者互不影响;包合物的图像中找不到 HP- β -CD 的桶状结构和胆酸片状晶体,而是形成了新的物相。由此,可以看出胆酸被 HP- β -CD 包合后形成了新的物相,确证了包合物的形成。

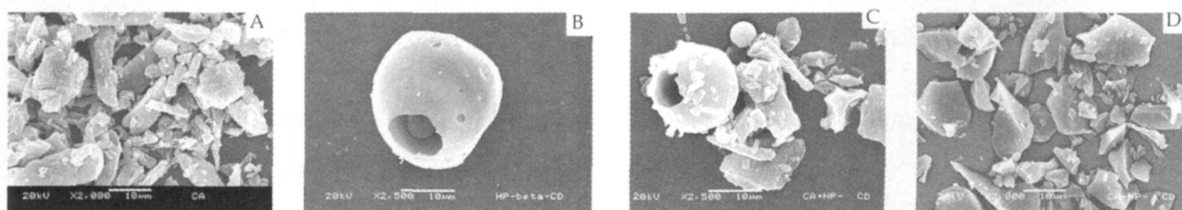


图 1 胆酸(A)、HP- β -CD(B)、物理混合物(C)和胆酸-羟丙基- β -环糊精包合物(D)的 SEM 图

Fig 1 SEM Graphs of cholic acid (A), HP- β -CD (B), physical mixture (C), and cholic acid-HP- β -CD inclusion complex (D)

2.4 FT-IR 试验:取样品和 KBr 适量,研磨均匀,压片,扫描范围 $4\ 000\sim 450\text{ cm}^{-1}$ [7]。分别取 HP- β -CD、胆酸、胆酸-HP- β -CD 包合物以及相应比例的物理混合物分别照上述条件测试,结果见图 2。

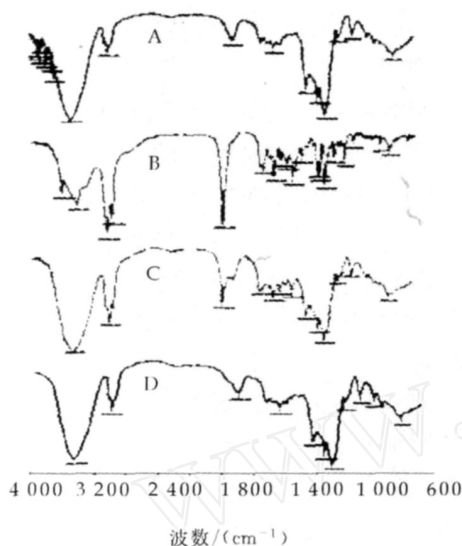


图2 HP- β -CD (A)、胆酸(B)、物理混合物(C)和胆酸-HP- β -CD 包合物(D)的 FT-IR 图

Fig 2 FT-IR Graphs of HP- β -CD (A), cholic acid (B), physical mixture (C), and cholic acid-HP- β -CD inclusion complex (D)

根据红外光谱不具有穿透性的特性,当胆酸与 HP- β -CD 形成了包合物,药物分子进入了 HP- β -CD 空腔内,分子结构被 HP- β -CD 掩蔽,所以在包合物的红外光谱中基本不出现药物分子的红外特征吸收峰,而胆酸与 HP- β -CD 的混合物的红外光谱应该既有 HP- β -CD 的特征吸收峰,也有胆酸的特征吸收峰。由于胆酸为羧酸类物质,其含有一个羰基基团,在 $1\ 715\text{ cm}^{-1}$ 处有一高强特征吸收峰,而 HP- β -CD 不具有羰基基团,所以在已知包合物是由胆酸和 HP- β -CD 组成的情况下,鉴别胆酸-羟丙基- β -环糊精包合物是否形成,只需要看其红外光谱中是否出现了胆酸的特征吸收峰,即在 $1\ 715\text{ cm}^{-1}$ 处是否有一高强吸收峰即可。HP- β -CD 的红外光谱可以看出其不含有羰基特征吸收峰,胆酸的红外光谱可以看出在 $1\ 715\text{ cm}^{-1}$ 处有一高强吸收峰,这是 $\nu\text{C}=\text{O}$ 的特征吸收峰,这与胆酸含有羰基基团相符合;物理混合物的红外光谱与 HP- β -CD 的红外光谱大致相似,但是在 $1\ 715\text{ cm}^{-1}$ 处多了一高强吸收峰,已知物理混合物是由胆酸和 HP- β -CD 组成,所以确定胆酸并未进入 HP- β -CD 空腔内形成包合物;胆酸-HP- β -CD 包合物的红外光谱,与 HP- β -CD 的红外光谱大致相似,并且不含有羰基特征吸收峰,在已知包合物

是由胆酸和 HP- β -CD 组成的情况下,这可以判定胆酸已经进入 HP- β -CD 空腔内形成了包合物,胆酸被 HP- β -CD 掩蔽,从而没有出现羰基特征吸收峰。

2.5 DSC 试验:以空铝坩埚为参考池,另一空铝坩埚为样品池,扫描速度 $10\text{ }^{\circ}\text{C min}$,扫描范围 $25\sim 250\text{ }^{\circ}\text{C}$, N_2 气氛(流速 50 mL/min)^[8]。分别取 HP- β -CD、胆酸、胆酸-HP- β -CD 包合物以及相应比例的物理混合物分别照上述条件测试,结果见图 3。

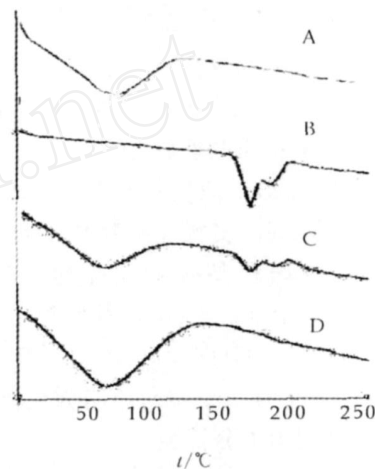


图3 HP- β -CD (A)、胆酸(B)、物理混合物(C)和胆酸-HP- β -CD 包合物(D)的 DSC 图

Fig 3 DSC Graphs of HP- β -CD (A), cholic acid (B), physical mixture (C), and cholic acid-HP- β -CD inclusion complex (D)

根据 DSC 曲线的特性,两种或多种不相互反应的物质的混合物,其 DSC 曲线为各自 DSC 曲线的叠加。胆酸和 HP- β -CD 的混合物,其 DSC 曲线为胆酸和 HP- β -CD 的 DSC 曲线二者的叠加,而胆酸被 HP- β -CD 包含后,由于形成了新的物相,其 DSC 曲线为新物相的 DSC 曲线,利用这一特点可以进行鉴别包合物是否形成。物理混合物的 DSC 为 HP- β -CD 和胆酸二者的叠加,这与 DSC 曲线的特性相符。如果包合物未形成,胆酸-HP- β -CD 包合物的曲线形状应该和物理混合物一致,但是根据包合物的曲线形状,可以看出不是 HP- β -CD 和胆酸二者的叠加,曲线形状形成了新的形状,有新的物相形成,所以可知包合物已经形成。

2.6 NMR 试验:取胆酸、胆酸-HP- β -CD 包合物以及相应比例的物理混合物适量,分别溶于氘代甲醇中,于 600 MHz 核磁共振波谱仪上测试碳谱和氢谱^[9],见表 1。

根据碳谱结果可以看出,与胆酸比较,物理混合物中胆酸各碳的化学位移没有明显变化,与胆酸基本一样,说明在物理混合物中胆酸各碳的周围化学

表 1 ^{13}C -NMR 化学位移
Table 1 ^{13}C -NMR Chemical shift

碳位	胆酸	物理混合物	包合物	胆酸与物理混合物的 $\Delta\delta$	胆酸与包合物的 $\Delta\delta$
1	35.344 2	35.344 2	35.344 2	0	0
2	26.494 6	26.494 6	26.494 6	0	0
3	67.663 6	67.663 6	67.671 2	0	+0.007 6
4	34.500 3	34.500 3	34.507 9	0	+0.007 6
5	39.084 8	39.084 8	39.092 4	0	+0.007 6
6	35.100 9	35.100 9	35.108 6	0	+0.007 7
7	71.495 3	71.495 3	71.502 9	0	+0.007 6
8	41.601 3	41.608 9	41.624 1	+0.007 6	+0.022 8
9	41.814 2	41.814 2	41.821 8	0	+0.007 6
10	46.672 3	46.664 7	46.664 7	-0.007 6	-0.007 6
11	29.794 2	29.801 8	29.824 6	+0.007 6	+0.030 4
12	72.628 2	72.628 2	72.643 4	0	+0.015 2
13	46.102 1	46.102 1	46.117 3	0	+0.015 2
14	39.639 8	39.647 4	39.662 6	+0.007 6	+0.022 8
15	28.190 0	28.197 6	28.220 5	+0.007 6	+0.030 5
16	27.232 1	27.247 3	27.300 5	+0.015 2	+0.068 4
17	22.814 9	22.814 9	22.845 3	0	+0.030 4
18	11.578 0	11.593 2	11.669 3	+0.015 2	+0.091 3
19	21.758 1	21.750 5	21.773 3	-0.007 6	+0.015 2
20	30.934 6	30.942 2	31.025 9	+0.007 6	+0.091 3
21	16.223 3	16.268 9	16.405 8	+0.045 6	+0.182 5
22	30.607 7	30.592 5	30.668 5	-0.015 2	+0.060 8
23	34.462 3	34.447 1	34.442 4	-0.015 2	-0.019 8
24	176.793 5	176.778 3		-0.015 2	

环境没有改变,胆酸各碳没有受 HP- β -CD 影响,互不干扰。然而,胆酸-HP- β -CD 包合物中胆酸各碳的化学位移发生了明显变化,并且几乎都移向低场。其中 C-18、C-21 ($\Delta\delta$. 0.091 3、 $\Delta\delta$. 0.182 5) 等甾体母核 D 环以及 C-17 侧链上的碳化学位移变化最大,而 C-3、C-7 ($\Delta\delta$. 0.007 6、 $\Delta\delta$. 0.007 6) 等甾体母核 A、B 环上的碳化学位移变化微弱。说明 D 环以及 C-17 侧链上的碳周围化学环境发生了改变,而 A、B 环上的碳周围化学环境没有明显变化。可能是由于 D 环以及 C-17 侧链进入了 HP- β -CD 的分子空腔内,受 HP- β -CD 的影响,而 A、B 环留在空腔外,受 HP- β -CD 的影响微弱所致。因此,可以判定胆酸进入到 HP- β -CD 的分子空腔内形成包合物。

由于胆酸-HP- β -CD 包合物的复杂性,其氢谱结果不能很好得出峰的归属,但是胆酸、胆酸-HP- β -CD 包合物以及相应比例的物理混合物中各碳相对应的峰的化学位移变化与碳谱一致。与胆酸比较,物理混合物中胆酸各碳的化学位移没有明显变化,而胆酸-HP- β -CD 包合物中各碳的化学位移发生了明显变化,并且移向低场。因此,通过碳谱和氢谱可判定包合物形成。

2.7 体外离体鼻黏膜渗透试验

2.7.1 色谱条件:同 2.2.1。

2.7.2 标准曲线的制备:精密吸取胆酸对照品溶液各 10 μL ,按上述色谱条件进样测定。以峰面积积分值为纵坐标,质量浓度为横坐标,绘制标准曲线,计算得回归方程 $Y = 59\,428\,X - 410.27$ ($r = 0.999\,9$),结果表明胆酸在 0.13~1.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 呈良好线性关系。

2.7.3 离体鼻黏膜的制备:选用体质量分别为 20~30 kg 健康绵羊,处死立即用剪刀剥离动物头皮,打开头颅骨,剪刀沿鼻中膈位置剖开头盖骨,剥离鼻中膈两侧软骨及其他组织等,整体取下鼻中膈软骨,小心剥离软骨两侧的鼻黏膜,用生理盐水冲洗,直至洗液澄清为止,立即开始体外渗透试验。

2.7.4 体外渗透试验^[11]:透膜吸收扩散装置采用 Viliar-Chien 水平扩散池装置。扩散池由两部分组成,左室为扩散室,右室为接收室。实验中以恒温磁力搅拌器维持装置动态环境,以水浴 (37 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 为透膜吸收条件,有效扩散面积为 0.79 cm^2 。为了延长鼻黏膜保存时间,在鼻黏膜两侧以约每秒 4~5 个气泡通入 $\text{O}_2\text{-CO}_2$ (95 :5) 混合气体。将预处理鼻黏膜置于扩散室与接收室之间,角质层朝向扩散室。接收室中加入 6 mL 20% PEG400 生理盐水溶液,扩散室中加入 6 mL 的药品 20% PEG400 生理盐水溶液,排出气泡。于试验开始后第 5、15、30、45、60、90 min 用微量移液器从接收池抽取接收液 0.2 mL,同时补充新鲜接收液 0.2 mL,取接收液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,进样,测胆酸。重复试验 5 次。

2.7.5 体外鼻黏膜渗透参数计算^[10]:渗透参数以均值 $\pm$ 标准差表示,累计透过量 (Q)、渗透系数 (P_{app}) 和稳态流量 (J_{ss}) 采用以下公式计算:

$$Q = \frac{V \cdot C_n + V_i \cdot \sum_{i=1}^{n-1} C_i}{A}$$

$$P_{\text{app}} = \frac{dQ}{dt \cdot C_0 \cdot 60A}$$

$$J_{\text{ss}} = \frac{dC_n \cdot V}{dt \cdot A}$$

Q :时间 t 的单位面积累积渗透量; C_n :时间 t 的接收池中胆酸质量浓度; V :接收池中溶液体积; V_i :取样体积; C_i : t 时间以前接收池中胆酸质量浓度; A :有效透过面积; 60:代表 60 s/min; C_0 :扩散池中初始胆酸质量浓度

2.7.6 试验结果:胆酸及其包合物的体外鼻黏膜渗透情况见图 4。采用绵羊进行渗透试验,胆酸的渗透系数和稳态流量分别为 $(72.19 \pm 20.41) \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ (68.76 ± 19.84) $\times 10^{-3} \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$,包合物的渗透系数和稳态流量分别为 $(105.08 \pm 32.73) \times 10^{-6} \text{ cm/s}$, $(99.15 \pm 21.92) \times 10^{-3} \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ 。采用羊鼻黏膜进行渗透试验,包合物的渗透系数和稳

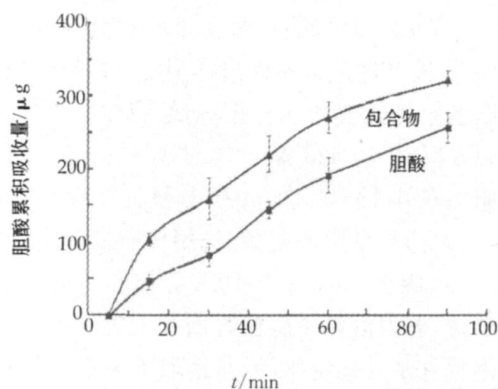


图4 胆酸及其包合物在羊体外鼻黏膜渗透曲线

Fig 4 In vitro permeation curves of nasal mucosa of cholic acid and inclusion complex for sheep

态流量分别为胆酸的1.46、1.44倍。说明胆酸经过羟丙基 β -环糊精包合后,其鼻黏膜渗透性不但没有降低,反而有所提高,这可能是由于羟丙基 β -环糊精本身是一种鼻黏膜渗透促进剂,有渗透促进的作用。

3 讨论

本实验采用相溶解度法、扫描电子显微镜法、傅立叶转换红外分光光度法、差示扫描量热法、超导核磁共振波谱法对包合物物相进行鉴别,结果表明包合物形成。采用羊鼻黏膜进行渗透试验,胆酸-HP- β -CD包合物的渗透系数和稳态流量分别为胆酸的1.46、1.44倍。说明胆酸-HP- β -CD包合物比胆酸更容易透过鼻黏膜。胆酸通过HP- β -CD包合后鼻黏膜渗透性提高。可能是因为HP- β -CD是鼻黏膜吸收促进剂,促进了胆酸在鼻黏膜吸收,提高了胆酸

鼻黏膜渗透性。

参考文献:

- [1] 曹金山. 胆酸的抗炎作用及对呼吸系统的药理作用和组织学影响[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学, 2001.
- [2] 周园, 刘玉玲. 环糊精在鼻腔给药系统中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(8): 501-504.
- [3] 陈浩达, 黄怀鹏. 正交法优选淫羊藿苷-羟丙基 β -环糊精包合物的制备工艺[J]. 天津中医药, 2006, 23(4): 338-339.
- [4] Granero G E, Maitre M M, Garner C, et al. Synthesis, characterization and *in vitro* release studies of a new acetazolamide-HP- β -CD-TEA inclusion complex [J]. *Eur J Med Chem*, 2007, xx: 1-7.
- [5] 金小江, 周建平. 环糊精包合特性及包合常数的测定和预测[J]. 药学进展, 2005, 29(11): 491-497.
- [6] Seoung W J, Min S K, Jeong S K, et al. Preparation and characterization of simvastatin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex using supercritical antisolvent (SAS) process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66: 413-421.
- [7] Wang L, Jiang X H, Xu W J. Complexation of tanshinone II A with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Effect on aqueous solubility, dissolution rate, and intestinal absorption behavior in rats [J]. *Int J Pharm*, 2007, 341: 58-67.
- [8] Garbero C, Longhi M. Study of ascorbic acid interaction with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and triethanolamine, separately and in combination [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45: 536-545.
- [9] Vandelli M A, Salvio G, Mucci A, et al. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation with ursodeoxycholic acid [J]. *Int J Pharm*, 1995, 118: 77-83.
- [10] Charlton S T, Davis S S, Illum L. Evaluation of bioadhesive polymers as delivery systems for nose to brain delivery: *In vitro* characterisation studies [J]. *J Controlled Release*, 2007, 118: 225-234.
- [11] Gani D, Yongliang G, Shufang N, et al. The permeation of nalmefene hydrochloride across different regions of ovine nasal mucosa [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(12): 1722-1724.
- [10] 谢华, 马越鸣, 王天明. 桃核承气汤及单味大黄中大黄酸在家兔体内的药代动力学[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 1.
- [11] Li L, Liang S P, Du F F. Simultaneous quantification of multiple licorice flavonoids in rat plasma [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2007, 18: 778-782.
- [12] Li C, Homma M, Oka K. Chromatographic identification of phenolic compounds in human urine following oral administration of the herbal medicines Daisaiko-to and Shosaiko-to [J]. *J Chromatogr B*, 1997, 693: 191-198.
- [13] 李再新, 吴小红, 贺福元. 大鼠血浆中补阳还五汤及总苷元的阿魏酸药代动力学研究[J]. 中国药师, 2007, 10(10): 943.
- [14] Lu T, Song J, Huang F. Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, Radix scutellariae extract and Huang-Lian-Jie-Du Tang to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110: 412-418.
- [15] 许美娟, 王广基, 谢海棠. 五味子醇甲在大鼠肝微粒体内的代谢动力学和性别差异[J]. 药学报, 2007, 42(7): 730-734.
- [16] Jan W C, Lin L C, Chen C F. Herb-drug interaction of *Evodia rutaecarpa* extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 102: 440-445.
- [17] Makino T, Inagaki T, Komatsu K. Effect of Shoseiryu-to on the pharmacokinetics of azelastine hydrochloride in rats [J]. *Bio Pharm Bull*, 2004, 27(5): 670-673.

(上接第843页)

参考文献:

- [1] 黄熙, 马援, 蒋永培, 等. “证治药理学”假说的科学依据前景[A]. 迈向21世纪的中西医结合[C]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991.
- [2] 张善堂. 中药复方药代动力学研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2000, 19(3): 58-61.
- [3] 刘建勋, 吴晓洋. 中药复方药代动力学研究思路与探讨[J]. 中国药物与临床, 2003, 3(3): 172-174.
- [4] 周丽娟, 许利平, 陈慧娟. 中药复方药代动力学常用研究方法评价[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(5): 215-217.
- [5] 黄熙, 陈可冀. “复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义及前景[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(4): 250-252.
- [6] 严永清, 朱丹妮, 陈婷, 等. 5-羟甲基-2-糠醛的医药用途[P]. 中国: 97107191. 8, 1998-05-27.
- [7] 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(2): 1-4.
- [8] 王喜军, 张宁, 孙晖. 六味地黄丸的血清药物化学研究[J]. 中国天然药物, 2004, 2(4): 219-222.
- [9] Kamei J, Saitoh A, Asano T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the antitussive principles of *Glycyrrhizae Radix* (licorice), a main component of the Kampo preparation Bakumondo-to (Mai-men-dong-tang) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 507(1-3): 163-168.