

基于相似性分析山楂叶总黄酮组分平衡溶解度和油水分配系数的研究

杨 群¹, 徐英楠¹, 张 锴^{2*}, 张益勋¹, 张 欢¹, 单生威¹, 张 娜¹

1. 绍兴文理学院元培学院, 浙江 绍兴 312000

2. 浙江震元制药有限公司, 浙江 绍兴 312000

摘要: **目的** 研究山楂叶总黄酮组分中代表成分的平衡溶解度与油水分配系数, 比较其相似性, 为山楂叶总黄酮组分整体水溶性和脂溶性的表征奠定基础。**方法** 以山楂叶总黄酮组分为模型药物, 选择芦丁、槲皮素、金丝桃苷为代表性成分, 用 HPLC 法同时测定各成分在不同 pH 值的缓冲液及水中的平衡溶解度和表观油水分配系数 (P_{app}), 运用向量余弦法 (cosine) 和格鲁布斯法 (Grubbs) 评价其相似性。色谱条件: 色谱柱为 Zorbax Eclipse Plus C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈 (A) -0.4%磷酸水溶液 (B), 梯度洗脱: 0~10 min, 20%乙腈; 10~11 min, 20%~40%乙腈; 11~20 min, 40%乙腈; 20~21 min, 40%~20%乙腈; 21~25 min, 20%乙腈; 检测波长为 360 nm; 体积流量为 0.8 mL/min; 柱温为 40 ℃。**结果** 芦丁、槲皮素、金丝桃苷在不同 pH 值缓冲液及水中的平衡溶解度及 P_{app} 均相似, 在不同 pH 值缓冲溶液中芦丁、槲皮素和金丝桃苷 3 个成分平衡溶解度的 cosine 值分别为 0.998、0.988、0.987, P_{app} 的 cosine 值分别为 0.976、0.981、0.978, cosine 值均大于 0.9, 芦丁、槲皮素和金丝桃苷平衡溶解度的 Grubbs 值分别为 1.057、1.083、1.124、1.117、1.022、1.030、1.082、1.112, P_{app} 的 Grubbs 值分别为 1.125、1.107、1.079、1.034、1.041、1.037、1.129、1.128, Grubbs 检验结果均小于 G 临界值 1.153, 相似性良好。**结论** 相似性分析客观地反映了组分内各成分性质的离散程度, 可增加组分性质评价的科学性, 为中药组分的制剂设计提供依据。

关键词: 相似性分析; 向量余弦法; 格鲁布斯法; 山楂叶总黄酮; 平衡溶解度; 油水分配系数; 芦丁; 槲皮素; 金丝桃苷; 水溶性; 脂溶性; HPLC

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)14-2883-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.013

Research on equilibrium solubility and apparent oil/water partition coefficient of flavonoids components in Hawthorn leaves by similarity analysis

YANG Qun¹, XU Ying-nan¹, ZHANG Kai², ZHANG Yi-xun¹, ZHANG Huan¹, SHAN Sheng-wei¹, ZHANG Na¹

1. Shaoxing University Yuanpei College, Shaoxing 312000, China

2. Zhejiang Zhenyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Shaoxing 312000, China

Abstract: Objective To study the equilibrium solubility and oil/water partition coefficient of Hawthorn leaves flavonoids (HLF) components, and compare their similarity, to lay the foundation for the characterization of the overall water soluble and fat soluble HLF components. **Methods** Taking HLF components as model drug, rutin, quercetin, and hyperin as representative components. The HPLC method was used to determine the equilibrium solubility and apparent oil/water distribution coefficient (P_{app}) of the components at different pH values and water. The similarity was evaluated by the vector cosine method (cosines) and Grubbs method (Grubbs). Chromatographic conditions: The chromatographic column was Zorbax Eclipse Plus C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), and the flow phase was acetonitrile (A) - 0.4% phosphate solution (B). The gradient elution program was 0—10 min (80% B), 10—11 min (80%—60% B), 11—20 min (60% B), 20—21 min (60%—80% B), and 21—25 min (80% B); The detection wavelength was 360 nm; The volume flow was 0.8 mL/min; The column temperature was 40 ℃. **Results** The equilibrium solubility and P_{app} of rutin, quercetin, hyperin were similar in different pH buffer solution and water. The solubility value of lutein, quercetin, and hyperoside in the

收稿日期: 2017-02-20

基金项目: 2016 年浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划项目 (2016R428003); 2015 年度绍兴市大学生科技创新项目 [绍市高教 (2015) 138 号]; 浙江省第十五届“挑战杯”大学生课外学术科技作品竞赛二等奖

作者简介: 杨 群 (1973—), 副教授, 高级工程师, 从事药物制剂的新剂型及质量评价研究。Tel: 13357585818 E-mail: yangqun5818@126.com

*通信作者 张 锴 (1972—), 工程师, 从事新药研究与开发工作。Tel: 13357583328 E-mail: zhangkai3328@126.com

buffer solution of different pH were 0.998, 0.988, and 0.987, respectively. The cosine value of the apparent oil-water distribution coefficient was 0.976, 0.981, and 0.978, respectively. The cosine value was greater than 0.9. The Grubbs value of equilibrium solubility of lutein, quercetin and hyperoside were 1.057, 1.083, 1.124, 1.117, 1.022, 1.030, 1.082, and 1.112, respectively. The Grubbs values of the apparent oil-water distribution coefficient were 1.125, 1.107, 1.079, 1.034, 1.041, 1.037, 1.129, and 1.128. The results of Grubbs were less than G critical value of 1.153, and the similarity was good. **Conclusion** The similarity analysis reflects that the degree of dispersion of components objectively, which could increase the science of components evaluation and provide the basis for the formulation design of components of traditional Chinese medicine.

Key words: similarity analysis; cosine method; Grubbs method; Hawthorn leaves flavonoids; equilibrium solubility; oil/water partition coefficient; rutin; quercetin; hyperoside; water soluble; fat soluble; HPLC

山楂叶为蔷薇科山楂属植物山里红 *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N. E. Br. 或山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 的干燥叶^[1]。其主要活性部位为黄酮类成分,包括槲皮素、金丝桃苷、芦丁、牡荆素、牡荆素鼠李糖苷等^[2-3]。山楂叶总黄酮(hawthorn leaves flavonoids, HLF)在心脑血管疾病方面具有良好的疗效,有降血压、调血脂、改善心肌供血供氧、增加冠脉流量^[2]、抗心肌缺血^[4]、抗氧化^[5]、防治动脉粥样硬化^[6]、保护脑缺血及再灌注损伤^[7-8]、抑制血栓形成^[9]等作用。

HLF 是多成分的集合体,其成分的理化性质关系到药物在体内吸收、分布、代谢和排泄。平衡溶解度和表观油水分配系数(P_{app})是判断一个物质/成分是否存在成药性的 2 个不可或缺的方面^[10]。具有一定溶解度有利于药物在机体体液中转运,适当的脂溶性,有利于其扩散并通过生物膜,药物本身必须具有一定的溶解度和亲脂性才有可能被机体吸收^[11]。因此,平衡溶解度和 P_{app} 对制剂设计具有重要意义。本实验以 HLF 为模型药物,选择芦丁、槲皮素、金丝桃苷 3 个主要代表性成分,结合中药组分性质的离散度关系,同时基于生物药剂学性质,围绕中药组分的平衡溶解度和 P_{app} ,建立中药组分相似性分析的方法,为组分整体水溶性和脂溶性的表征提供一定的依据,增加组分性质评价和表征的科学性,为中药制剂设计提供基础资料。

1 仪器与材料

BSA223S 型电子天平,梅特勒-托利多仪器有限公司;Agilent 1200 型高效液相色谱仪,美国安捷伦科技公司;LG10-2.4A 型高速离心机,北京京立离心机有限公司;88-1 型大功率磁力搅拌器,国华电器有限公司;GM-0.33 型隔膜真空泵,天津市津腾实验设备有限公司;SK3310HP 型超声波清洗器,上海科导超声仪器有限公司。

对照品金丝桃苷(批号 MUST-14052113,质量

分数 $\geq 98\%$)、芦丁(批号 MUST-14101410,质量分数 $\geq 98\%$)、槲皮素(批号 MUST-14082610,质量分数 $\geq 98\%$),中国食品药品检定研究院;HLF,批号 20130309,含总黄酮质量分数以芦丁计为 99%,其中金丝桃苷的质量分数为 5.54 mg/g、芦丁的质量分数为 9.52 mg/g、槲皮素的质量分数为 2.26 mg/g,山西康立生药业有限公司;正辛醇、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、醋酸钠、冰醋酸、盐酸、氢氧化钠、无水乙醇等为分析纯;磷酸、乙腈为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 混合对照品溶液的制备

分别精密称取芦丁对照品 2.5 mg、金丝桃苷 5 mg、槲皮素 2.5 mg,加 60%乙醇溶液制成质量浓度分别为 0.05、0.1、0.05 mg/mL 的混合对照品溶液。

2.2 供试品溶液的制备

精密称取 HLF 200 mg,置 10 mL 量瓶中,加 60%乙醇溶解并稀释至刻度,即得。

2.3 HPLC 测定方法的建立

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Zorbax Eclipse Plus C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);流动相为乙腈-0.4%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~10 min, 20%乙腈;10~11 min, 20%~40%乙腈;11~20 min, 40%乙腈;20~21 min, 40%~20%乙腈;21~25 min, 20%乙腈;体积流量 0.8 mL/min;检测波长为 360 nm;柱温 40 $^{\circ}$ C;进样量 20 μ L。理论板数按槲皮素峰计算不低于 3 000。

2.3.2 系统适用性考察 分别精密量取混合对照品溶液及供试品溶液,经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过,取续滤液,在“2.3.1”项色谱条件下,注入高效液相色谱仪,记录色谱图,见图 1。结果表明,各成分分离度良好,相互间无干扰,方法专属性好。

2.3.3 标准曲线的制备 分别精密量取混合对照品溶液 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 mL,置 10 mL 量瓶中,加 60%乙醇溶液稀释并定容至刻度,摇匀,

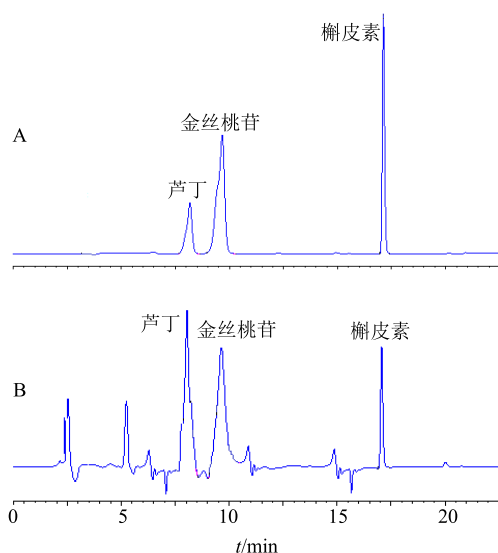


图 1 芦丁、金丝桃苷、槲皮素混合对照品 (A) 和 HLF 组分 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of rutin, hyperin, hyperoside hybrid reference substance (A) and HLF (B)

得系列不同质量浓度的混合对照品溶液,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按“2.3.1”项下色谱条件进样 20 μL ,进行测定,以峰面积为纵坐标 (Y),对照品溶液质量浓度为横坐标 (X),进行线性回归,得回归方程为芦丁 $Y=11.69X-0.09$, $r=0.999\ 5$; 金丝桃苷 $Y=20.51X+0.12$, $r=0.999\ 2$; 槲皮素 $Y=17.13X-0.02$, $r=0.999\ 3$; 线性范围分别为 2.5~30.0、5.0~60.0、2.5~30.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3.4 精密度试验 取混合对照品溶液,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按“2.3.1”项下条件连续进样 6 次,每次 20 μL ,记录色谱图,计算芦丁、槲皮素、金丝桃苷峰面积 RSD。结果,芦丁峰面积 RSD 为 1.41%,金丝桃苷峰面积 RSD 为 1.22%,槲皮素峰面积 RSD 为 1.01%,表明在上述色谱条件下,仪器精密度良好。

2.3.5 稳定性试验 取同一供试品溶液,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按“2.3.1”项下色谱条件,分别于 1、3、6、12 h 进样测定,记录色谱图,计算芦丁、槲皮素、金丝桃苷峰面积的 RSD。结果芦丁、金丝桃苷、槲皮素峰面积 RSD 分别为 0.48%、0.37%、0.55%,表明在上述色谱条件下,HLF 供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.3.6 重复性试验 取同一批号样品 6 份,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图,计算得芦丁、金丝桃苷、

槲皮素质量分数的 RSD 分别为 1.21%、0.98%、1.13%,表明在上述色谱条件下方法重复性良好。

2.3.7 加样回收率试验 精密称取 6 份已测定各成分量的 HLF 各 10 mg,分别加入芦丁、槲皮素、金丝桃苷对照品 5 mg,溶解在适量 60%乙醇中,精密吸取上述溶液各 10 μL ,注入高效液相色谱仪,计算平均回收率。结果在上述色谱条件下测定,芦丁的平均回收率为 100.06%,RSD 为 0.73%,金丝桃苷的平均回收率为 99.98%,RSD 为 0.67%,槲皮素的平均回收率为 100.14%,RSD 为 0.61%,说明该定量测定方法准确可行。

2.4 HLF 组分平衡溶解度的测定

2.4.1 不同 pH 值缓冲液的选择 为较好地表现制剂在体内释放、吸收的情况,结合人体消化道生理,模拟制剂在消化道的运转情况以及消化道 pH 值不同的特点,选择 pH 值分别为 1.0、3.6、5.4、6.0、6.8、7.2、8.0 的 7 种缓冲液及水作为介质,照《中国药典》2015 年版四部通则 8004 的方法^[12]配制缓冲液。

2.4.2 平衡溶解度的测定^[13-15] 将过量 HLF 分别置于 pH 值为 1.0、3.6、5.4、6.0、6.8、7.2、8.0 的缓冲液及水中,平行 3 份,超声使溶解,再于恒温 (37 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 水浴中振荡 24 h,离心机转速为 3 000 r/min,离心 10 min,用 0.45 μm 的微孔滤膜滤过,取续滤液 5 mL 置于 50 mL 量瓶中,以 60%乙醇溶液稀释至刻度,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按“2.3.1”项下色谱条件分别进样 20 μL ,得峰面积,代入回归方程,计算芦丁、金丝桃苷、槲皮素的量,计算平衡溶解度。结果见表 1。可以看

表 1 HLF 组分在不同 pH 值缓冲液中的平衡溶解度 ($n=3$)
Table 1 Equilibrium solubility of HLF components in different pH buffer solutions ($n=3$)

溶剂	平衡溶解度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$		
	芦丁	金丝桃苷	槲皮素
缓冲液 pH 1.0	447.95	357.86	296.72
缓冲液 pH 3.6	738.05	618.82	958.16
缓冲液 pH 5.4	280.38	264.75	215.57
缓冲液 pH 6.0	545.39	477.71	735.19
缓冲液 pH 6.8	774.06	583.27	940.95
缓冲液 pH 7.2	486.48	409.23	579.88
缓冲液 pH 8.0	529.98	455.88	664.93
水	745.51	628.98	1 050.26

出随着介质 pH 值的变化, 3 个成分的溶解性也随之变化, 但变化趋势相同。其中在 pH 值 3.6、6.8 缓冲液和水中, 3 个成分的平衡溶解度相对较大; 3 个成分中, 整体的平衡溶解度从大到小依次为槲皮素、芦丁、金丝桃苷; 3 个成分在不同 pH 值缓冲液及水中的平衡溶解度介于 215.57~1 050.26 $\mu\text{g/mL}$, 属极微溶解。

2.5 P_{app} 的测定^[16-17]

2.5.1 正辛醇饱和的水和不同 pH 值缓冲液及水和不同 pH 值缓冲液饱和的正辛醇溶液的制备 分别取正辛醇 30 mL、水及上述不同 pH 值的缓冲液各 30 mL, 分别将正辛醇与水、正辛醇与各 pH 值缓冲液置分液漏斗中混合, 静置 24 h 后, 取下层, 即为正辛醇饱和的水和不同 pH 值缓冲液; 取上层, 即为水和不同 pH 值缓冲液饱和的正辛醇溶液。分别将各上层溶液与下层溶液置不同容器中, 备用。

2.5.2 P_{app} 的测定 精密称取 8 份供试品各 100 mg, 分别置于锥形瓶中, 各加入“2.5.1”项下正辛醇饱和的水溶液及不同 pH 值的缓冲液 20 mL, 摇匀, 超声使溶解。经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 取续滤液, 为药物原溶液。精密量取原溶液 1.0 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加 60% 的乙醇溶液稀释至刻度, 在相应色谱条件下进样 20 μL , 记录峰面积, 计算药物原溶液浓度 (C_0)。

取上述 8 份药物原溶液 10 mL (V_0) 置于锥形瓶中, 分别加入“2.5.1”项下水及不同 pH 值缓冲液饱和的正辛醇溶液 10 mL, 磁力搅拌 1 h, 转移至分液漏斗中, 静置分层。精密量取下层水相溶液 1.0 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加 60% 乙醇溶液稀释至刻度, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 在相应色谱条件下进样 20 μL , 记录峰面积, 计算药物在下层水相中的质量浓度 (C_w), 并计算 P_{app} 。实验平行 3 次。

$$P_{\text{app}} = (C_0 V_0 - C_w V_w) / C_w V_w$$

V_w 为下层水相体积

由表 2 可以看出, 3 个代表性成分在不同 pH 值缓冲液及水中的 P_{app} 随 pH 值改变而改变, 整体变化趋势相同, 各成分的 P_{app} 在 0.70~9.88, 在各 pH 值下均以槲皮素的 P_{app} 为最大。

2.6 相似性分析

2.6.1 相似性分析方法

(1) 向量夹角余弦法 (cosine)^[18-20]: 在组分平衡溶解度或 P_{app} 实验中, 假设获得 A 成分在不同

表 2 HLF 组分中代表成分在正辛醇-缓冲液、水中的 P_{app} ($n=3$)

Table 2 Apparent oil/water partition coefficients of HLF representative constituents in *n*-octanol-buffer and water ($n=3$)

溶剂	P_{app}		
	芦丁	金丝桃苷	槲皮素
正辛醇-缓冲液 pH 1.0	2.63	4.31	9.83*
正辛醇-缓冲液 pH 3.6	2.23	3.71	7.46*
正辛醇-缓冲液 pH 5.4	1.16	2.58	5.16*
正辛醇-缓冲液 pH 6.0	1.89*	4.15	5.97
正辛醇-缓冲液 pH 6.8	2.61	3.90	5.55*
正辛醇-缓冲液 pH 7.2	1.93	3.84	6.23*
正辛醇-缓冲液 pH 8.0	0.70*	2.88	3.49
正辛醇-水	3.46	4.89	9.88*

缓冲液中的平衡溶解度或 P_{app} 向量 $\bar{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, B 成分的向量 $\bar{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)$, 计算 $\bar{x}$ 与 $\bar{y}$ 之间夹角 θ 的余弦值 $\cos\theta$ 。 $\cos\theta$ 越接近 1, 表示 2 个向量越相似, 即 2 个成分的平衡溶解度或 P_{app} 越相似。 $\cos\theta > 0.9$ 时, 可认为相似性良好。

(2) 格鲁布斯法 (Grubbs)^[21]: 在组分的性质实验中, 假设某一 pH 值下, 组分内 n 个代表性成分的性质值依次为 $x_1, x_2, \dots, x_n$, 计算平均值 ($\bar{x}$) 和标准差 (s), 分别计算 $x_1, x_2, \dots, x_n$ 较 $\bar{x}$ 的偏离值, 取各值的数据进行 G 检验。将计算的各成分的 G_i 值与 Grubbs 表给出的临界值 $G_p(n)$ 比较, 如果大于临界值, 则表明此成分的性质与其他各成分的性质差异较为显著, 离散度大。如果小于临界值, 则表明此成分的性质与其他各成分的性质值在相近的范围内波动, 即各成分性质值相互偏离和分散性小, 相似性好。

2.6.2 代表性成分平衡溶解度相似性分析 按“2.6.1”项下方法对芦丁、金丝桃苷、槲皮素平衡溶解度用 cosine 和 Grubbs 进行分析。结果见表 3、4。由表 3 可知, 在不同 pH 值介质中芦丁、槲皮素和金丝桃苷 3 个成分平衡溶解度的 cosine 值均大于 0.9, 表明该 3 种成分之间溶解性的变化趋势具有相似性。表 4 是对 3 个成分在同一 pH 值介质中的平衡溶解度进行 G 检验, 通常检出水平定为 0.05, 即置信概率 (P) 为 0.95, 根据选定的 P 值 (0.95) 和测量次数 ($n=3$), 查 Grubbs 表获得临界值: $G_{0.95}(3)=1.153$, 结果表中各值均未超过临界值, 表明 HLF 中 3 个代表性成分在不同 pH 值介质中反映

表3 HLF 中 3 个代表性成分平衡溶解度的 cosine 分析 ($n = 3$)
Table 3 Cosine analysis on equilibrium solubility for three representative constituents in HLF ($n = 3$)

成分	cos θ		
	芦丁	金丝桃苷	槲皮素
芦丁	1.000	—	—
金丝桃苷	0.998	1.000	—
槲皮素	0.988	0.987	1.000

表 4 HLF 中 3 个代表性成分平衡溶解度的 Grubbs 检验 ($n = 3$)

Table 4 Grubbs test of equilibrium solubility for three representative constituents in HLF ($n = 3$)

pH 值	平衡溶解度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			$\bar{x}$	s	G_i
	芦丁	金丝桃苷	槲皮素			
1.0	447.95*	357.86	296.72	367.51	76.08	1.057
3.6	738.05	618.82	958.16*	771.68	172.15	1.083
5.4	280.38	264.75	215.57*	253.57	33.82	1.124
6.0	545.39	477.71	735.19*	586.10	133.48	1.117
6.8	774.06	583.27*	940.95	766.09	178.97	1.022
7.2	486.48	409.23	579.88*	491.86	85.45	1.030
8.0	529.98	455.88	664.93*	550.26	105.99	1.082
水	745.51	628.98	1 050.26*	808.25	217.53	1.112

*各 pH 值下偏离平均值最大的数据, 作为 G_i 待检数据, 表 6 同

*the maximum data deviating from this average under different pH value, as G_i waiting for data, and table 6 is the same

出的平衡溶解度是具有一定的相似性, 均上下波动在一个离散程度较小的范围内。

2.6.3 各代表性成分 P_{app} 的相似性分析 由表 5 可知, 在不同 pH 值介质中芦丁、槲皮素和金丝桃苷的 P_{app} 的 cosine 值均大于 0.9, 表明各成分的 P_{app} 之间的变化趋势具有相似性。由表 6 可知, Grubbs 检验结果均未超过临界值 1.153, 表明 HLF 组分中这 3 个代表性成分在不同 pH 值介质中反映出的 P_{app} 是具有一定的相似性, 均上下波动在一个离散程度较小的范围内。

表5 HLF 组分中 3 个代表性成分 P_{app} 的 cosine 分析 ($n = 3$)
Table 5 Cosine analysis on oil/water partition coefficients for three representative constituents in HLF ($n = 3$)

成分	cos θ		
	芦丁	金丝桃苷	槲皮素
芦丁	1.000	—	—
金丝桃苷	0.976	1.000	—
槲皮素	0.981	0.978	1.000

表6 HLF 组分中 3 个代表性成分 P_{app} 的 Grubbs 检验 ($n = 3$)
Table 6 Grubbs test of oil/water partition coefficient for three representative constituents in HLF ($n = 3$)

pH 值	P_{app}			$\bar{x}$	s	G_i
	芦丁	金丝桃苷	槲皮素			
1.0	2.63	4.31	9.83*	5.59	3.77	1.125
3.6	2.23	3.71	7.46*	4.47	2.70	1.107
5.4	1.16	2.58	5.16*	2.97	2.03	1.079
6.0	1.89*	4.15	5.97	4.00	2.04	1.034
6.8	2.61	3.90	5.55*	4.02	1.47	1.041
7.2	1.93	3.84	6.23*	4.00	2.15	1.037
8.0	0.70*	2.88	3.49	2.36	1.47	1.129
水	3.46	4.89	9.88*	6.08	3.37	1.128

3 讨论

中药经历了数千年的发展, 其疗效为长期中医临床实践所证明。数千年的中医药发展证明了中药的有效性, 但中药的复杂性用现代方法科学阐释其机制一直是个难题, 从而制约了中药的发展。中药组分是以现代科学技术为基础, 在中药药效物质的起点上, 研发的现代中药^[22]。组分中药研究可全面提高中药的质量, 为中药研究的良性循环和中药产业的可持续发展提供坚实的物质基础和理论基础, 在中药组分的处方设计和剂型研究中, 如何建立模型客观、充分地表现、表征组分在人体内的吸收、分布等过程一直是中药组分制剂设计的难题。

本实验通过以 HLF 组分为模型药物, 选择组分中质量分数较高的芦丁、槲皮素、金丝桃苷为代表性成分, 对 HPLC 同时测定芦丁、槲皮素、金丝桃苷 3 个成分进行了方法学研究, 表明了在本色谱条件下, 各成分分离良好; 以 HPLC 法测定芦丁、槲皮素、金丝桃苷 3 个成分在不同 pH 值的缓冲液及水中的平衡溶解度和 P_{app} , 通过采用 cosine 和 Grubbs 2 种方法对结果进行相似性分析, 在变化趋势上和差异上均得出相似性良好的结论, 该相似性分析方法为组分中药的分析提供了依据。本实验采用 cosine 法和 Grubbs 法, 以 HLF 为模型药物, 选择组分中 3 个代表性成分进行的组分内性质的相似性分析, 为其新药的开发奠定了理论基础。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 侯桂兰, 高 敏, 童丽姣, 等. 山楂叶总黄酮的理化性质研究 [J]. 中国中医药刊, 2012, 30(8): 1766-1768.

- [3] 宋玉超, 连超杰, 雷海民, 等. 山楂叶及其制剂对心血管作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 25-28.
- [4] 陈四平, 臧亚茹. 山楂的研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2003, 20(2): 43-44.
- [5] 张远荣, 蒋企洲. 山楂叶黄酮的抗氧化作用 [J]. 药学与临床研究, 2011, 19(3): 287-288.
- [6] Patsouris D, Muller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands for the treatment of insulin resistance [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2004, 5(2): 1045-1050.
- [7] 张晓丹, 纪影实, 李红, 等. 益心酮注射液对大鼠实验性脑出血后的保护作用 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2006, 40(5): 358-361.
- [8] 李红, 张爽, 纪影实, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 794-798.
- [9] 胡敏, 张晓丹, 涂映, 等. 山楂叶总黄酮对缺血性脑卒中活血化瘀作用研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(5): 1-3.
- [10] 平其能. 中药成分的胃肠转运及剂型设计 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [11] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [12] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [13] 王庆蓉, 朱万仁. 醋酸泼尼松水中溶解度及正辛醇/水分配系数的测定 [J]. 玉林师范学院学报: 自然科学, 2007, 28(3): 39-41.
- [14] 王雪超, 杜美容. 盐酸小檗碱溶解度与相分配系数研究 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2011, 27(1): 26-29.
- [15] 顾希平, 吴君华, 任飞亮, 等. 4种他克莫司固体分散体的体外特性研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(7): 523-525.
- [16] 崔福德. 药剂学实验指导 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [17] 曾诚, 马丽月, 于宁, 等. 香青兰提取物基本理化性质研究 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3817-3823.
- [18] 刘红伶. 基于向量夹角余弦的回归模型参数估计方法及应用 [J]. 淮南师范学院学报, 2013, 15(3): 78-80.
- [19] 程玲华, 陈华友. 基于向量夹角余弦的加权调和平均组合预测模型的有效性 [J]. 数学的实践与认识, 2008, 38(10): 102-109.
- [20] 吕晓霞, 陈宗良, 陈桂茜, 等. 一测多评法在仙灵骨葆胶囊中多成分检测的应用研究 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4374-4378.
- [21] 肖树臣, 秦玉勋, 韩吉庆. 基于格拉布斯法的试验数据分析方法 [J]. 弹箭与制导学报, 2007, 27(1): 275-277.
- [22] 祝丽欣, 陈芝, 郭莹, 等. f_2 相似因子法评价银杏酮酯缓释微丸大类成分总黄酮和各类成分的体外释放相关性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(23): 3482-3488.