

• 药剂与工艺 •

桃胶改良前后的多糖含量、功能性质以及体外释放度变化研究

蔡延渠^{1*}, 董碧莲¹, 朱志东¹, 邓剑壕¹, 刘文彬², 朱盛山¹, 霍务贞¹

1. 广东药科大学 新药研发中心, 广东 广州 510006

2. 广东药科大学 广东省生物活性药物研究重点实验室, 广东 广州 510006

摘要: 目的 分析桃胶改良前后的多糖含量、影响制剂的功能性质以及体外释放度变化情况, 探索其变化规律, 为改良桃胶作为新型缓释辅料的应用提供依据。方法 将不同产地原桃胶与改良桃胶烘干、粉碎、过筛, 粉末用超纯水超声溶解, 采用苯酚-硫酸法结合紫外-可见分光光度法测定多糖质量分数; pH计测定胶液的酸碱度; Brookfield DV-II Pro黏度计测定胶液的动力黏度; 称重法测定胶粉溶解度及溶胀度; 干燥器控制法测定胶粉不同相对湿度环境下的吸湿率; 体外释放度实验结合HPLC法测定喘平方胶片中3个指标成分(麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱)的体外累积释放度。结果 贵州习水、江西信丰、湖北随县产原桃胶各指标为多糖质量分数为84.30%、81.52%、77.84%; 1%胶溶液pH值为5.63、5.60、5.88; 1%胶溶液动力黏度为30.8、28.5、25.9 mPa·s; 水中溶解度为60.8、57.5、51.2 mg/g; 溶胀度为34.22%、29.66%、26.25%; 12 h的相对湿度(RH)43%吸湿率为28.19%、27.02%、26.44%, RH 81%吸湿率为38.22%、35.26%、34.64%; 喘平方胶片中麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱2 h的体外累积释放度为95.41%~98.84%、96.05%~97.11%、96.35%~98.21%。贵州习水、江西信丰、湖北随县产改良桃胶, 各指标为多糖质量分数为96.92%、94.76%、93.65%; 1%胶溶液pH值为7.07、7.08、7.12; 1%胶溶液动力黏度为318.4、289.6、266.4 mPa·s; 水中溶解度为178.2、167.3、163.8 mg/g; 溶胀度为84.98%、81.55%、79.82%; 12 h的RH 43%吸湿率为41.22%、39.93%、39.20%, RH 81%吸湿率为60.88%、58.48%、57.17%; 喘平方胶片中麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱12 h的体外累积释放度为97.88%~98.36%、97.59%~98.56%、97.72%~98.12%。结论 与原桃胶相比, 改良桃胶在多糖含量、溶解度、溶胀度、动力黏度、吸湿率、缓释性能等方面均显著提高, 且溶液呈现中性, 提示可作为新型缓释材料进一步研发、应用。

关键词: 原桃胶; 改良桃胶; 多糖; 功能性质; 体外释放度; 缓释; 辅料; 苯酚-硫酸法; 动力黏度; 溶解度; 溶胀度; 吸湿率; HPLC; 麻黄碱; 伪麻黄碱; 东莨菪碱

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)20-4808-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.20.016

Changes of polysaccharide content, functional properties and *in vitro* release of peach gum before and after improvement

CAI Yan-qu¹, DONG Bi-lian¹, ZHU Zhi-dong¹, DENG Jian-hao¹, LIU Wen-bin², ZHU Sheng-shan¹, HUO Wu-zhen¹

1. The Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmacological University, Guangzhou 510006, China

2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Pharmaceutical Bioactive Substances, Guangdong Pharmacological University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To analyze the difference of polysaccharides content, property characterization, and *in vitro* release between the original peach gum and improved peach gum, and to find the change rule, so as to provide the basis for its further application as the new delivery material. **Methods** The content of polysaccharides was measured by the phenol-sulfuric acid method combined with ultraviolet spectrophotometry. The pH value of liquid cement was measured by pH meter. The dynamic viscosity of liquid cement was measured by the Brookfield DV-II Pro viscometer. The solubility and swelling ratio of rubber powder were measured by the weighing

收稿日期: 2018-05-22

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81503260); 国家自然科学基金面上项目(81373981)

作者简介: 蔡延渠(1986—), 男, 助理研究员, 从事中药新药和中药新剂型与新技术的研究。Tel: (020)39352540 E-mail: yanquc@163.com

method. The moisture-absorption rate at different relative humidity of rubber powder was measured by the method of controlling humidity with the desiccator. With three index components (ephedrine, pseudoephedrine, and scopolamine) as the standards, HPLC and the release test were applied to determine the accumulated release rate of Chuanping adhesive tablets (CAT). **Results** Original peach gum: In the three producing areas of Xishui in Guizhou Province, Xinfeng in Jiangxi Province, and Suixian in Hubei Province, the content of polysaccharides respectively was 84.30%, 81.52%, and 77.84%. The pH value of 1% liquid cement was 5.63, 5.60, and 5.88. The dynamic viscosity of 1% liquid cement was 30.8, 28.5, and 25.9 mPa·s. The solubility of rubber powder was 6.08%, 5.75%, and 5.12%. The swelling ratio of rubber powder was 34.22%, 29.66%, and 26.25%. The 12 h moisture-absorption rate of the improved peach gum polysaccharose at RH of 43% was 28.19%, 27.02%, and 26.44%; and at RH of 81% was 38.22%, 35.26%, and 34.64%. The 2 h cumulative release amount *in vitro* of methamphetamine, pseudoephedrine, and scopolamine of Chuanping adhesive tablets were 95.41%—98.84%, 96.05%—97.11%, and 96.35%—98.21%. Improved peach gum: In the three producing areas of Xishui, Xinfeng, and Suixian, the content of polysaccharides respectively was 96.92%, 94.76%, and 93.35%. The pH of 1% liquid cement was 7.10, 7.08, and 7.12. The dynamic viscosity of 1% liquid cement was 318.4, 289.6, and 266.4 mPa·s. The solubility of rubber powder was 17.82, 16.73, and 16.38 g. The swelling ratio of rubber powder was 84.98%, 81.55%, and 79.82%. The 12 h moisture-absorption rate of the improved peach gum polysaccharose at RH of 43% was 41.22%, 39.93%, and 39.20%; and at RH of 81% was 60.88%, 58.48%, and 57.17%. The 12 h cumulative release amount *in vitro* of methamphetamine, pseudoephedrine, and scopolamine of CAT were 97.88%—98.36%, 97.59%—98.56%, and 97.72%—98.12%. **Conclusion** Compared with the original peach each gum, the content of polysaccharides, dynamic viscosity, solubility, swelling ratio, and moisture-absorption rate, and sustained release property of the improved peach gum were all improved remarkably, and the solution was also neutral. These results show that the improved peach gum can be further developed and applied as a new sustained release material.

Key words: original peach gum; improved peach gum; polysaccharose; functional properties; *in vitro* release; sustained release; excipient; phenol-sulfuric acid method; dynamic viscosity; solubility; swelling ratio; hygroscopicity; HPLC; ephedrine; pseudoephedrine; scopolamine

桃胶（又称桃树胶）是桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 或山桃 *P. davidiana* (Carr.) Franch 等蔷薇科植物树干受机械伤或致病后分泌出来的胶质半透明物质。中医认为，桃胶属于药食同源，其味苦、性平，可益气、和血、止渴，具有清热消渴、止痛、养颜等功效^[1]。桃胶属于多糖类物质，具有溶胀于水而不溶解、可缓慢释放的特性^[2]，极大地限制了其应用。针对该问题，本课题组利用现代技术对原桃胶进行改良（制备工艺已获专利^[3]：201510773522.X），得到改良桃胶新缓释辅料^[4]，本实验对其多糖含量、酸碱度、溶解度、溶胀度、动力黏度、吸湿率、缓释性能等方面进行研究，阐明改良前后的变化情况，探索其变化规律，为其进一步研究应用提供评价依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

KQ-500M 超声仪，东莞市科桥超声波设备有限公司；UV-1700 双光束紫外分光光度计，岛津企业管理（中国）有限公司；Agilent 1100 高效液相色谱仪系列，G1311A 四元泵、G1313A 自动进样器、G1314A-VWD 检测器，安捷伦科技（中国）有限公司；ZP17E 型旋转式压片机，上海天和制药机械有

限公司；ZRS-8G 智能溶出试验仪，天津大学无线电厂；EPED-10TF 纯水器，南京益普易达科技发展有限公司；PHS-3C 型 pH 计，上海仪电科学仪器有限公司；BP-211D 十万分之一电子分析天平、BS-124S 万分之一电子分析天平，德国 Sartorius 公司；Brookfield DV-II Pro 黏度计，美国 Brookfield 公司；DHG-9203A 电热恒温鼓风干燥箱，上海一恒科技有限公司；FJ-2000 高速分散均质机，上海索映仪器设备有限公司。

1.2 试药

对照品 *D*-无水葡萄糖（批号 110833-201205，质量分数 99.9%）、氢溴酸东莨菪碱（批号 100049-200308，质量分数 91.7%）、盐酸麻黄碱（批号 171241-200506，质量分数 99.7%）、盐酸伪麻黄碱（批号 171237-200505，质量分数 99.5%），中国食品药品检定研究院；乙腈为色谱纯；苯酚、浓硫酸、无水乙醇、氯化钠、十二烷基硫酸钠、磷酸钠、硅胶均为分析纯；水为超纯水；原桃胶，产地分别为贵州习水、江西信丰、湖北随县，经广东药科大学李苑新副教授鉴定，均为蔷薇科桃属植物桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 分泌的桃胶树脂；喘平方（麻黄、洋金花等）提取物、改良桃胶（自制）。

2 方法与结果

2.1 桃胶改良前后的多糖含量变化研究^[5-6]

2.1.1 样品制备

(1) 原桃胶: 将各产地原桃胶除杂、烘干、粉碎, 过 100 目筛, 即得。

(2) 改良桃胶: 将各产地原桃胶除杂、烘干、粉碎, 过 80 目筛, 按照改良技术工艺^[3]进行制备, 冷冻干燥, 粉碎, 过 100 目筛, 即得。

2.1.2 溶液配制

(1) 对照品溶液: 精密称取无水葡萄糖对照品 10.14 mg, 加超纯水溶解, 定容, 配制成含无水葡萄糖 101.4 μg/mL 的对照品溶液。

(2) 胶液: 精密称取不同产地原桃胶粉末、改良桃胶粉末 0.01 g, 加超纯水溶解, 定容, 配制成含样品 0.1 mg/mL 的胶液。

2.1.3 标准曲线的制备 分别精密量取 101.4 μg/mL 的对照品溶液 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL, 置于具塞试管中, 加超纯水补充至 1.0 mL, 再加入 5% 苯酚溶液 1.0 mL, 摇匀, 加入浓硫酸 5.0 mL, 100 ℃ 水浴 15 min, 取出后迅速冰水冷却至室温; 另取超纯水 1.0 mL, 加入上述同量的 5% 苯酚、浓硫酸, 同法操作, 作为空白对照。按紫外-可见分光光度法, 于 490 nm 波长处测定吸光度 (A) 值。以 A 值为纵坐标 (Y)、葡萄糖质量浓度为横坐标 (X), 计算得回归方程 $Y=0.069 X+0.022$, $r^2=0.999 0$, 结果表明 D -无水葡萄糖在 1.45~14.49 μg/mL 呈良好的线性关系。

2.1.4 精密度试验 精密吸取对照品溶液 0.4 mL, 按“2.1.3”项下方法进行显色反应, 于紫外分光光度计连续测定 6 次, 得 A 平均值为 0.421, RSD 为 1.26%, 表明仪器精密度良好。

2.1.5 重复性试验 精密吸取 6 份贵州习水产原桃胶、改良桃胶溶液 0.4 mL, 按“2.1.3”项下方法进行显色反应, 于紫外分光光度计测定, 得 A 平均值分别为 0.350、0.411, RSD 分别为 0.98%、1.20%, 表明方法重复性良好。

2.1.6 稳定性试验 分别精密吸取贵州习水产原桃胶、改良桃胶溶液 0.4 mL, 按“2.1.3”项下操作及方法进行显色反应, 于紫外分光光度计每隔 1 h 测定 A 值, 连续 6 h, A 平均值分别为 0.355、0.409, RSD 分别为 1.44%、1.15%, 不同样品胶液在 6 h 内均显色稳定, 表明本方法稳定性良好。

2.1.7 加样回收率试验 分别精密吸取 6 份已知质

量分数的贵州习水产原桃胶、改良桃胶溶液 0.5 mL, 分别加入质量浓度 0.1 mg/mL 的 D -无水葡萄糖对照品溶液 0.5、0.4 mL 混匀, 按“2.1.3”项下操作及方法进行显色反应, 于紫外分光光度计测定 A 值, 计算平均回收率分别为 98.85%、98.26%, RSD 分别为 0.93%、1.12%, 表明该法准确性好。

2.1.8 多糖含量的测定 将不同产地原桃胶、改良桃胶的胶液按“2.1.3”项下操作及方法进行苯酚-硫酸反应, 显色后于紫外分光光度计测定 A 值, 根据标准曲线计算出原桃胶、改良桃胶中多糖的质量分数, 具体数据见表 1。经过改良, 各产地原桃胶样品中的多糖质量分数分别由贵州习水的 84.30% 上升为 96.92%、江西信丰的 81.52% 上升为 94.56%、湖北随县的 77.84% 上升为 93.65%, 增幅倍数分别为 1.15、1.16、1.20。与原桃胶相比, 改良桃胶的多糖含量大幅提高, 具有显著性差异 ($P<0.05$)。

表 1 不同产地原桃胶、改良桃胶的多糖质量分数 ($n=6$)
Table 1 Content of polysaccharides in original peach gum and improved peach gum from different habitats ($n=6$)

样品	多糖质量分数/%		
	贵州习水	江西信丰	湖北随县
原桃胶	84.30	81.52	77.84
改良桃胶	96.92*	94.76*	93.65*

*原桃胶改良前后的多糖含量相比具有显著性差异 ($P<0.05$)

*There is significant difference in content of polysaccharide between peach gum and improved peach gum ($P<0.05$)

2.2 桃胶改良前后的功能性质变化研究

2.2.1 胶液的酸碱度变化^[7] 按《中国药典》2015 年版二部附录 VI H 项下 pH 值测定法测定。

(1) 标准缓冲液配制: ① pH 4.0 标准缓冲盐溶液: 精密称取恒定质量的邻苯二甲酸氢钾 10.12 g, 加水溶解, 定容至 1 000 mL。② pH 6.8 标准缓冲盐溶液: 精密称取恒定质量的无水磷酸氢二钠 3.533 g 与磷酸二氢钾 3.387 g, 加水溶解, 定容至 1 000 mL。③ pH 9.1 标准缓冲盐溶液: 精密称取硼砂 3.80 g, 加水溶解, 并定容至 1 000 mL, 置聚乙烯塑料瓶保存。

(2) pH 值测定: 准确称取不同产地的原桃胶粉末、改良桃胶粉末各 1.0 g, 平行 6 份, 加水配制成质量浓度为 10 mg/mL 的胶液, 充分溶胀, 滤过取滤液, 备用。将 PHS-3C 型 pH 计用上述 3 种标准缓冲盐溶液校准后测定胶液 pH 值, 具体数据见表 2。不同产地原桃胶的 1% 胶液 pH 值分别为贵州习

表 2 不同产地原桃胶、改良桃胶的 1% 胶液 pH 值 ($n=6$)
Table 2 pH value of original peach gum and improved peach gum (1%) from different habitats ($n=6$)

样品	pH 值		
	贵州习水	江西信丰	湖北随县
原桃胶	5.63	5.60	5.88
改良桃胶	7.07	7.08	7.12

水 5.63、江西信丰 5.60、湖北随县 5.88，显酸性；而改良桃胶则依次为 7.07、7.08、7.12，接近中性。

2.2.2 胶液的动力黏度变化^[7] 按照《中国药典》2015 年版二部附录 VIG 项下的旋转黏度测定法进行测定。准确称取不同产地的原桃胶粉末、改良桃胶粉末各 2.0 g，平行 6 份，加水配制成浓度为 10 mg/mL 的胶液，充分溶胀 12 h；测定前使用 FJ-2000 高速分散均质机搅拌 0.5 min，选择 2 号转子、转速 100 r/min、扭矩 10%~100%、温度 25 ℃，用 Brookfield DV-II Pro 黏度计测定胶液的动力黏度，具体数据见表 3。不同产地原桃胶的 1% 胶液动力黏度分别为贵州习水 30.8 mPa·s、江西信丰 28.5 mPa·s、湖北随县 25.9 mPa·s，而改良桃胶则依次为 318.4、289.6、266.4 mPa·s，动力黏度显著提高 ($P<0.01$)。

表 3 不同产地原桃胶、改良桃胶的 1% 胶液动力黏度 ($n=6$)
Table 3 Viscosity of original peach gum and improved peach gum (1%) from different habitats ($n=6$)

样品	动力黏度/(mPa·s)		
	贵州习水	江西信丰	湖北随县
原桃胶	30.8	28.5	25.9
改良桃胶	318.4**	289.6**	266.4**

**同一产地原桃胶改良前后的动力黏度相比具有显著性差异 ($P<0.01$)

**There is significant difference in dynamic viscosity between peach gum and improved peach gum ($P<0.01$)

2.2.3 胶粉的溶解度变化^[8] 准确称取不同产地的原桃胶粉末、改良桃胶粉末各 1 g，平行 6 份，分别置于烧杯中，加入纯水 100 g，于 (37±1) ℃ 条件下加热溶解，3 500 r/min 离心 15 min，取上清液，真空干燥，称定质量，按以下公式计算溶解度 (溶解度 = A/W ， A 为样品溶解于水中的质量， W 为样品的原始质量)，具体数据见表 4。不同产地原桃胶的胶粉溶解度分别为贵州习水 60.8 mg/g、江西信丰 57.5 mg/g、湖北随县 51.2 mg/g，而改良桃胶则依次为 178.2、167.3、163.8 mg/g，二者相比具有统计学

表 4 不同产地原桃胶、改良桃胶粉末的溶解度 ($n=6$)
Table 4 Solubility of original peach gum and improved peach gum from different habitats ($n=6$)

样品	水中溶解度/(mg·g ⁻¹)		
	贵州习水	江西信丰	湖北随县
原桃胶	60.8	57.5	51.2
改良桃胶	178.2**	167.3**	163.8**

**同一产地原桃胶改良前后的溶解度相比具有显著性差异 ($P<0.01$)

**There is significant difference in the solubility between the peach gum and improved peach gum ($P<0.01$)

意义 ($P<0.01$)，表明原桃胶改良后其溶解度显著性提高。

2.2.4 胶粉的溶胀度 (SR) 变化^[9-10] 准确称取不同产地的原桃胶粉末、改良桃胶粉末适量，制备成约 1 g 小球，平行 6 份，精密称定，记为质量 m_1 ；将小球分别置于装有 100 mL 纯水的烧杯中，于 (37±1) ℃ 条件下加热溶胀至平衡，取出后以吸水纸吸干表面水分，称定质量，记为 m_2 。按以下公式计算 SR，具体数据见表 5。从表 5 结果可知，不同产地原桃胶的 SR 分别为贵州习水 34.22%、江西信丰 29.66%、湖北随县 26.25%，而改良桃胶则依次为 84.98%、81.55%、79.82%，二者相比差异显著 ($P<0.01$)，表明改良后其 SR 显著性提高。

$$SR = (m_2 - m_1) / m_1$$

m_1 为样品初始质量， m_2 为样品吸水溶胀后质量

表 5 不同产地原桃胶、改良桃胶粉末的 SR ($n=6$)
Table 5 SR of original peach gum and improved peach gum from different habitats ($n=6$)

产地	SR/%		
	贵州习水	江西信丰	湖北随县
原桃胶	34.22	29.66	26.25
改良桃胶	84.98**	81.55**	79.82**

**同一产地原桃胶改良前后的 SR 相比具有显著性差异 ($P<0.01$)

**There is significant difference in the SR between the peach gum and improved peach gum ($P<0.01$)

2.2.5 胶粉的吸湿率变化^[11-12] 准确称取不同产地原桃胶粉末、改良桃胶粉末各 1.0 g，平行 6 份，置于直径 3 cm 的称量瓶中 (厚度约 2 mm)，将称量瓶分别置于 2 个干燥器中，(20±1) ℃ 条件下干燥器内分别放入饱和醋酸钾溶液 [相对湿度 (RH) 43%] 和饱和硫酸铵溶液 (RH 82%)，于 1、2、4、6、8、10、12 h 分别称量样品放置前质量 (W_0) 和

放置后质量 (W_n)。根据公式计算吸湿率。

$$\text{吸湿率} = (W_n - W_0) / W_0$$

(1) 在 RH 43% 环境下的吸湿率变化: 不同产地原桃胶、改良桃胶粉末在 RH 43% 环境下的吸湿率变化趋势见图 1。从图 1 变化趋势可知, 在 0~12 h 内不同产地桃胶吸湿率的大小均为改良桃胶 > 原桃胶, 且均以贵州习水的为最高、江西信丰次之、湖北随县最低。原桃胶 12 h 的吸湿率、上升趋势线斜率 (k) 分别为贵州习水 28.19%、3.039, 江西信丰 27.02%、3.021, 湖北随县 26.44%、3.035; 改良桃胶 12 h 的吸湿率、上升趋势线 k 值分别为贵州习水 41.22%、4.539, 江西信丰 39.93%、4.478, 湖北随县 39.20%、4.457。改良前后相比, 其吸湿率差异显著 ($P < 0.01$)。

(2) 在 RH 81% 环境下的吸湿率变化: 不同产地原桃胶、改良桃胶在 RH 81% 环境下的吸湿率变化趋势见图 2。从图 2 变化趋势可知, 在 0~12 h 内不同产地吸湿率的大小均为改良桃胶 > 原桃胶, 原桃胶 12 h 的吸湿率、上升趋势线 k 值分别为贵州

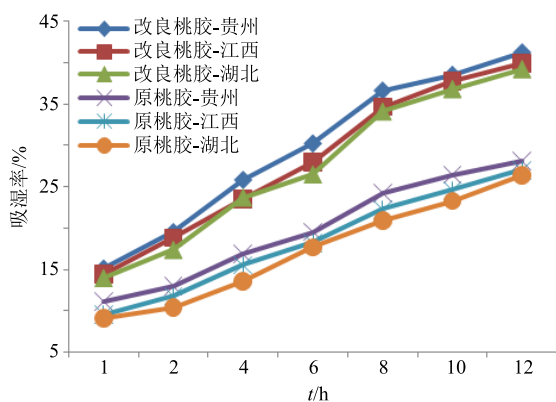


图 1 各样品在 RH 43% 环境下的吸湿率变化 ($n = 6$)
Fig. 1 Comparison of moisture-absorption rate at RH of 43% among six samples ($n = 6$)

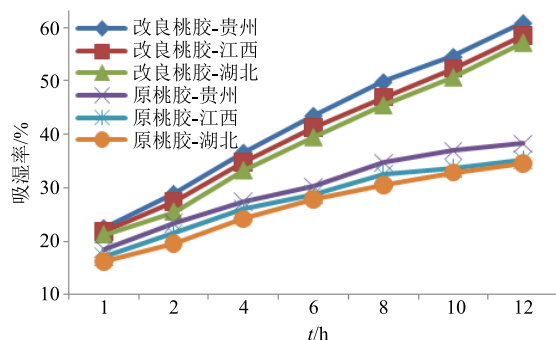


图 2 各样品在 RH 81% 环境下的吸湿率变化 ($n = 6$)
Fig. 2 Comparison of moisture-absorption rate at RH of 81% among six samples ($n = 6$)

习水 38.22%、3.346, 江西信丰 35.26%、3.035, 湖北随县 34.64%、3.150; 改良桃胶 12 h 的吸湿率、上升趋势线 k 值分别为贵州习水 60.88%、6.403, 江西信丰 58.48%、6.125, 湖北随县 57.17%、6.075。

结果表明, 改良前后相比, 不同湿度环境下的吸湿率均具有显著性差异 ($P < 0.01$), 同时随着湿度的上升 (43%~81%), 吸湿率均明显提高。

2.3 喘平方胶片的体外释放度变化^[13-14]

2.3.1 喘平方胶片的制备 将不同产地原桃胶、改良桃胶辅料与喘平方提取物混匀、制粒, 压片, 得到片质量为 0.5 g 的喘平方原桃胶片、喘平方改良桃胶片。

2.3.2 色谱条件 色谱柱为 Angilent TC-C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.07 mol/L 磷酸钠水溶液 (含 17.5 mmol/L 十二烷基硫酸钠, 用磷酸调 pH 值至 6.0) (42:100); 柱温 25 °C; 检测器为 DAD; 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 216 nm; 理论塔板数大于 5 000。色谱图见图 3。

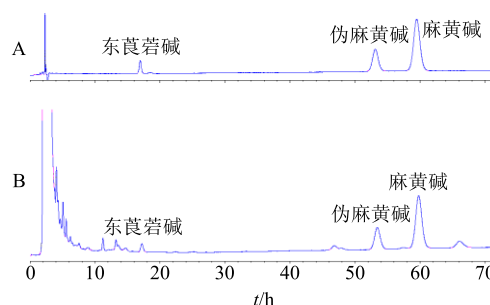


图 3 混合对照品 (A) 和喘平方缓释胶片 (B) 的 HPLC 图
Fig. 3 HPLC of mixed reference substances (A) and Chuanping sustained-release tablets (B)

2.3.3 溶液的配制

(1) 对照品溶液: 精密称取氢溴酸东莨菪、盐酸伪麻黄碱、盐酸麻黄碱对照品适量, 分别用超纯水溶解定容成氢溴酸东莨菪碱 7.95 μg/mL、盐酸伪麻黄碱 32.96 μg/mL、盐酸麻黄碱 78.55 μg/mL 的对照品混合溶液。

(2) 供试品溶液: 选取不同产地喘平方原桃胶片、喘平方改良桃胶片各 1 片, 碾碎, 加超纯水 250 mL, 搅拌至全部溶解, 取 1 mL 水液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

2.3.4 线性关系考察 精密吸取对照品溶液 1、4、8、12、16、20 μL, 进高效液相色谱仪测定其峰面积积分值, 以进样量为横坐标 (X), 峰面积积分值为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 氢溴酸东莨菪碱回

归方程 $Y=748.25 X-0.402 5$, $r=0.999 9$; 盐酸伪麻黄碱回归方程 $Y=798.69 X-1.842 6$, $r=0.999 9$; 盐酸麻黄碱回归方程 $Y=894.84 X+0.068 3$, $r=0.999 9$; 结果表明氢溴酸东莨菪碱在 $7.95 \sim 1 590.00$ ng, 盐酸伪麻黄碱在 $32.96 \sim 659.20$ ng, 盐酸麻黄碱在 $78.55 \sim 1 571.00$ ng 与峰面积呈良好的线性关系。

2.3.5 精密度试验 精密吸取混合对照品溶液 $10 \mu\text{L}$, 连续进样 6 次, 测定其峰面积, 计算精密度, 得盐酸麻黄碱 RSD 0.95%, 盐酸伪麻黄碱 RSD 1.08%, 氢溴酸东莨菪碱 RSD 1.22%, 结果表明精密度良好。

2.3.6 稳定性试验 精密吸取贵州习水喘平方改良桃胶片供试品溶液, 于 0、1、2、4、6、8 h 进样, 测定其峰面积, 计算 RSD 分别为盐酸麻黄碱 1.32%, 盐酸伪麻黄碱 0.88%, 东莨菪碱 0.96%, 结果表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.3.7 重复性试验 精密吸取 6 份贵州习水喘平方改良桃胶片供试品溶液, 按“2.3.2”色谱条件进行检测, 记录峰面积, 计算 RSD 分别为盐酸麻黄碱 0.84%, 盐酸伪麻黄碱 0.93%, 东莨菪碱 0.77%, 表明方法重复性良好。

2.3.8 加样回收率试验 精密称取已知含量的同一批样品 (贵州习水喘平方改良桃胶片) 6 份, 按“2.3.3”项下方法制备溶液, 再分别精密加入氢溴酸东莨菪碱、盐酸伪麻黄碱、盐酸麻黄碱对照品溶液适量, 搅拌均匀, 用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 进样测定, 记录峰面积, 计算得平均加样回收率和 RSD 分别为东莨菪碱 99.15%、1.03%; 伪麻黄碱 98.96%、0.98%; 麻黄碱 99.29%、0.87%。

2.3.9 体外溶出度考察 按照《中国药典》2015 年版二部附录 XD 释放度测定第三法: 以 250 mL 水为溶出介质, 转速 100 r/min , 温度 $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$; 依法操作, 于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 取样, 每次取样 2 mL (同时补充等温等体积的水), 用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 进 HPLC 仪测定。计算不同产地喘平方原桃胶片、喘平方改良桃胶片中麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱在不同释放时间的累积释放度, 绘制其累积释放曲线, 结果见图 4~6。

从图 4~6 结果可知, 在 0~12 h, ① 不同产地的喘平方原桃胶片的 3 个指标成分 (麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱) 均在 2 h 基本释放完全, 累积释放度分别为贵州习水 98.84%、96.53%、95.41%, 江西信丰 97.11%、96.46%、96.05%, 湖北随县 96.35%、

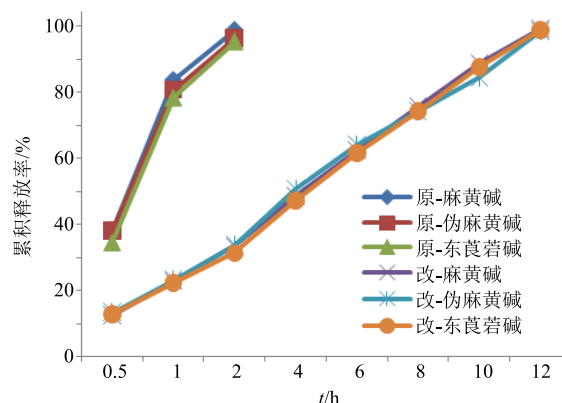


图 4 贵州产地-喘平方原桃胶片、改良桃胶片中 3 个指标成分体外累积释放曲线 ($n=6$)

Fig. 4 Accumulation releasing curves *in vitro* of three index components of original peach gum and improved peach gum CAT produced in Guizhou Province ($n=6$)

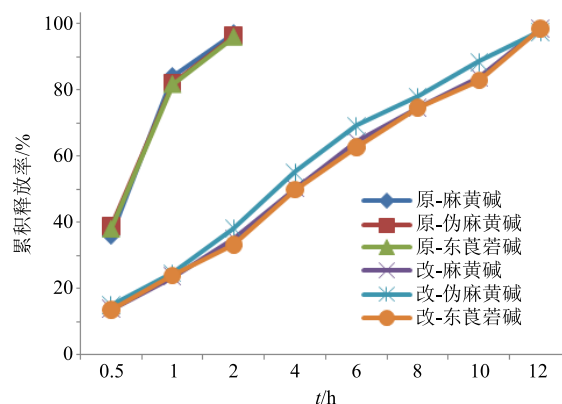


图 5 江西产地-喘平方原桃胶片、改良桃胶片中 3 个指标成分体外累积释放曲线 ($n=6$)

Fig. 5 Accumulation releasing curves *in vitro* of three index components of original peach gum and improved peach gum CAT produced in Jiangxi Province ($n=6$)

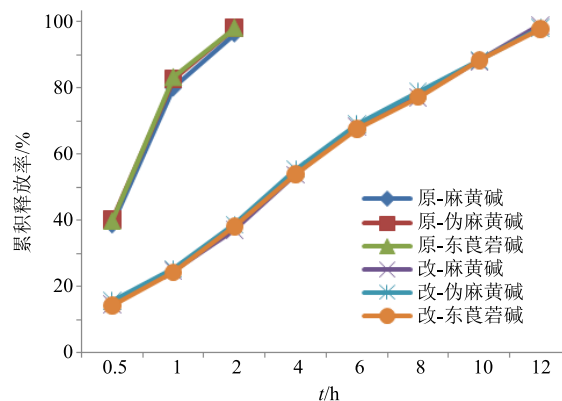


图 6 湖北产地-喘平方原桃胶片、改良桃胶片中 3 个指标成分体外累积释放曲线 ($n=6$)

Fig. 6 Accumulation releasing curves *in vitro* of three index components of original peach gum and improved peach gum CAT produced in Hubei Province ($n=6$)

98.16%、98.21%；②不同产地的喘平方改良桃胶片的3个指标成分（麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱）则均在12 h基本释放完全，累积释放度分别为贵州习水98.21%、98.36%、97.88%，江西信丰98.37%、97.59%、98.56%，湖北随县97.99%、98.12%、97.72%。表明改良前后相比，3个指标成分的体外累积释放度均无显著性差异，但改良后明显延缓药物的释放。

3 讨论

目前国内所用缓释辅料主要依赖进口，还没有一种合适于中药缓释制剂复杂成分均衡释放的辅料，迫切需要开发出新辅料。而我国在古代便已利用来源天然、低毒安全的糊、蜡、树胶、油脂等辅料的迟（难）化性能来实现中药的缓释长效。课题组多年来对桃胶等传统缓释辅料进行筛选、改良，基本实现中药复杂成分的均衡释放^[13-14]，并且体内外相关性良好^[15]。在此基础上，本实验选取不同产地的原桃胶，通过专利工艺制备改良桃胶辅料，研究桃胶改良前后的功能性质及应用性能变化情况，建立表征与缓释性能的相关性，揭示其缓释原理的科学内涵及实质。

分析以上实验结果可知，相比3个不同产地的原桃胶，其所制得的改良桃胶在多糖含量、酸碱度、溶解度、溶胀度、动力黏度、吸湿率、缓释性能等方面均具有显著提高，进一步分析发现具有一定的规律性变化，具体如下。

（1）不同产地原桃胶的品质存在一定的差异，经过改良，多糖含量以及pH值、溶解度、溶胀度、动力黏度、吸湿率等性质均获得明显提高。就贵州习水、江西信丰、湖北随县产地而言，改良前后指标增幅倍数在一定范围内变化：多糖含量1.15~1.20、pH 1.21~1.26、溶解度2.81~3.20，溶胀度2.48~3.04，动力黏度12.28~13.37，吸湿率在RH 43%时为1.46~1.48，RH 81%时为1.59~1.66。

主要是大多数多糖含有糖基单位，每个糖基单位可与水分子结合形成氢键，因而易溶于水且亲水性强。具体过程表现为多糖颗粒在水溶液中先吸水膨胀，然后多糖分子逐渐扩散，部分溶解或完全溶解。结果表明，经过催化水解、沉降等技术改良，原桃胶中的大分子多糖被分解成小分子多糖，随着可溶性多糖含量的提高，亲水性更强，进而明显提高其他的功能性质。

① 多糖含量变化：原桃胶中含有多糖、蛋白质、

氨基酸等成分，由于在凝胶过程中，不可避免地混入粉尘、枯叶/皮等。经过滤过、催化、沉降等改良技术，使杂质滤掉、蛋白变性，进一步纯化富集原桃胶中的多糖物质，因此明显提高了改良桃胶中的多糖含量。

② pH值变化：由于原桃胶溶液呈现弱酸性，可能与碱性药物发生化学反应，限制了其应用范围。因此，在改良过程中，通过适当加入pH调节剂（如氢氧化钠溶液等）进行中和反应，使得原桃胶溶液由酸性变为接近中性，扩大了改良桃胶的应用范围。

③ 溶解性能变化：原桃胶中以相对分子质量大的长链多糖为主，通过稀碱液的催化水解，长链的高分子多糖发生降解，部分糖苷键被打断，因此多糖的长链变为短链，相对分子质量变小，其在水中溶解度显著提高。

④ 溶胀性能变化：改良前，原桃胶的多糖中以高分子长链相互缠绕并呈现收缩状态存在；改良后，改良桃胶亲水基团更容易与溶剂形成氢键，多糖分子链更好地舒展开，凝胶网络结构尺寸变大，水分子或其他溶剂分子更容易进入网络内部扩散，所以溶胀性能优于原桃胶。

⑤ 动力黏度变化：一般情况下，多糖以散乱的链状分子分散于水中形成溶胶，但原桃胶中以相对分子质量大的长链多糖为主，其溶解性差，故溶液表现出很低动力黏度。通过稀碱液的催化水解，长链的高分子多糖发生降解，部分糖苷键被打断，因此多糖的长链变为短链，相对分子质量变小，本应黏度下降，但因其在水中溶解度的提高，反而使得改良桃胶溶液的黏度较之原桃胶显著上升。

⑥ 吸湿性能变化：桃胶多糖高分子链上的基团与水分子之间存在较强的氢键作用，使水分子比较容易进入凝胶，同时氢键作用使整个网络中的高分子链相互缠绕并呈现收缩状态；改良后，这种氢键作用将被减弱，而缠绕的高分子链会逐渐解开后分散到水溶液中，伴随着链间、水分子与链段间相互作用的变化，使改良桃胶吸水能力更强。

（2）以原桃胶与改良桃胶为辅料制备而成的喘平胶片，对于3个指标成分麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱的整体释放量基本接近，无明显差异；但释放时间（2~12 h）却存在显著性差异，可明显延缓药物的释放。主要是桃胶中的多糖物质经过催化水解、沉降纯化等技术改良，成为一种亲水凝胶缓释材料，其吸水性、膨胀性、溶蚀性及凝胶强度等各

项性质参数均得到极大提升,能够更好地在水或消化液中形成膨胀性凝胶屏障而控制药物的释放。

参考文献

- [1] 郑依玲,董鹏鹏,梅全喜. 桃胶特性化学成分药理作用及临床应用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1728-1730.
- [2] 黄雪松. 桃胶的性质、加工及其开发利用 [J]. 特产研究, 2004(1): 47-51.
- [3] 蔡延渠,朱盛山. 一种改良桃胶缓释材料的制备方法及其应用: 中国, 201510773522.X [P]. 2018-05-01.
- [4] 田先地,朱盛山,吴思平,等. 改良桃胶的不同配伍对复杂成分均衡释放的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1140-1144.
- [5] 廖永丽,陈景斯,郭华敏,等. 不同产地油茶果壳多糖含量的研究 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(5): 1-3.
- [6] 蔡延渠,邓剑壕,朱志东,等. 不同产地原桃胶的多糖含量研究 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(1): 25-28.
- [7] 中国药典 [S]. 二部. 2015.
- [8] 郇爱玲,王 森,王立新,等. 扁桃胶溶解特性的研究 [J]. 食品工业科技, 2012, 33(5): 56-58.
- [9] 杜 聪,贾晓辉,沈 青. HPMC 水凝胶溶胀性能的影响因素研究 [J]. 纤维素科学与技术, 2011, 19(1): 47-51.
- [10] 吴思平,蔡延渠,田先地,等. 桃胶改良前后的溶胀性能分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(20): 13-16.
- [11] 倪志华,李云凤,徐陞梅. 茯苓多糖吸湿保湿性能的研究 [J]. 山东化工, 2015, 44(21): 17-18.
- [12] 黄仁术,谷仿丽,何晓梅. 金荞麦多糖的吸湿保湿性能研究 [J]. 化工新型材料, 2014, 42(6): 141-142.
- [13] 蔡延渠,陈 健,谢吉福,等. 基于指纹图谱喘平缓释片复杂成分均衡释放的评价 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1360-1365.
- [14] 蔡延渠,刘 静,李苑新,等. 不同辅料配伍喘平方提取物缓释片的均衡释放研究 [J]. 中草药, 2014, 45(6): 774-777.
- [15] 蔡延渠,张志鹏,吴燕红,等. 喘平缓释片体外释放与人体内吸收的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(20): 3473-3478.