

HPLC法同时测定平脏调神颗粒中8种成分的含量^Δ

程中琴^{1*}, 刘小妹¹, 施崇精¹, 王姗姗¹, 袁强华², 宋英^{2#} (1. 成都中医药大学药学院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院药剂科, 成都 610072)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0033-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.09

摘要 目的: 建立同时测定平脏调神颗粒中盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊花糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素含量的方法。方法: 采用高效液相色谱法。色谱柱为InertSustain C₁₈, 流动相为乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(pH为3, 梯度洗脱), 流速为1.0 mL/min, 检测波长为250 nm(0~23 min, 葛根素、芒果苷)、230 nm(>23~30 min, 芍药苷)、220 nm(>30~50 min, 毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊花糖苷)、286 nm(>50~60 min, 丹酚酸B)、265 nm(>60~75 min, 盐酸小檗碱)、220 nm(>75~90 min, 淫羊藿苷), 柱温为30 ℃, 进样量为10 μL。结果: 盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊花糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素检测质量浓度线性范围分别为4.000~400.0、4.843~484.3、0.498~49.8、2.366~236.6、23.26~2 326.0、3.067~306.7、3.629~362.9、48.23~4 823.2 μg/mL($r \geq 0.999 4$); 检测限分别为0.02、0.02、0.02、0.02、0.01、0.02、0.01、0.01 μg/mL, 定量限分别为0.07、0.05、0.06、0.05、0.03、0.07、0.02、0.03 μg/mL; 精密度、稳定性(24 h)、重复性试验的RSD均<2.0%($n=6$); 加样回收率为95.77%~103.50%, RSD为0.77%~2.22%($n=6$)。结论: 建立的方法可用于平脏调神颗粒中盐酸小檗碱等8种成分含量的同时测定。

关键词 高效液相色谱法; 平脏调神颗粒; 盐酸小檗碱; 淫羊藿苷; 毛蕊花糖苷; 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 芍药苷; 芒果苷; 丹酚酸B; 葛根素; 含量测定

Simultaneous Determination of the Contents of 8 Components in Pingzang Tiaoshen Granule by HPLC

CHENG Zhongqin¹, LIU Xiaomei¹, SHI Chongjing¹, WANG Shanshan¹, YUAN Qianghua², SONG Ying² (1. College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of berberine hydrochloride, icariin, acteoside, isoflavone glucoside, paeoniflorin, mangiferin, salvianolic acid B and puerarin in Pingzang tiaoshen granule. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on InertSustain C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.05mol/L potassium dihydrogen phosphate solution (pH to 3, gradient elution) with the flow rate of 1.0 mL/min. The detection wavelength was set at 250 nm (0-23 min, puerarin, mangiferin), 230 nm (>23-30 min, paeoniflorin), 220 nm (>30-50 min, isoflavone glucoside, acteoside), 286 nm (>50-60 min, salvianolic acid B), 265 nm (>60-75 min, berberine hydrochloride), 220 nm (>75-90 min, icariin). The column temperature was set at 30 ℃, and sample size was 10 μL. RESULTS: The linear range of berberine hydrochloride, icariin, acteoside, isoflavone glucoside, paeoniflorin, mangiferin, salvianolic acid B and puerarin were 4.000-400.0, 4.843-484.3, 0.498-49.8, 2.366-236.6, 23.26-2 326.0, 3.067-306.7, 3.629-362.9 μg/mL, 48.23-4 823.2 μg/mL($r \geq 0.999 4$), respectively. The limits of detection were 0.02, 0.02, 0.02, 0.02, 0.01, 0.02, 0.01, 0.01 μg/mL; the limits of quantitation were 0.07, 0.05, 0.06, 0.05, 0.03, 0.07, 0.02, 0.03 μg/mL, respectively. RSDs of precision, stability (24 h) and repetition tests were all<2.0% ($n=6$). The average recoveries were 95.77%-103.50% (RSD=0.77%-2.22%, $n=6$). CONCLU-

- 生物碱类含量的比较[J].兰州大学学报(医学版),2009,35(1):71-75.
- [11] 李兵,黄贵庆,卢汝梅,等.余甘子化学成分研究[J].中药材,2015,38(2):290-293.
- [12] 王振富,钟灵.姜黄素对大鼠糖尿病防治作用的实验研究[J].中国应用生理学杂志,2014,30(1):68-69,73.
- [13] 丁旗,崔雅萍,梁文仪,等.藏药余甘子与诃子化学和药理作用比较[J].世界科学技术-中医药现代化,2016,18(7):1171-1176.
- [14] 郭志英,黄玉香,王国权.余甘子治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J].海峡药学,2014,26(12):1-4.
- [15] 赖先荣,周邦华,杜明胜,等.6种黄连饮片中6种生物碱的RP-HPLC含量测定及与“治消渴”药效学的“谱-效”关系分析[J].中国中药杂志,2016,41(24):4579-4586.
- [16] 石征蓉,杨秀清,谷江华,等. HPLC-DAD 波长转换法同时测定糖肾清毒颗粒中7种活性成分的含量[J].中国药房,2017,28(6):816-820.

Δ 基金项目:四川省科技支撑项目(No.2014SZ0140)
* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂、新工艺和新技术。E-mail:572379085@qq.com
通信作者:主任中药师。研究方向:中药新制剂、新工艺和新技术。E-mail:songying624@163.com

(收稿日期:2017-07-23 修回日期:2017-08-14)
(编辑:刘柳)

SIONS: Established method can be used for simultaneous determination of 8 components such as berberine hydrochloride in Pingzang tiaoshen granule.

KEYWORDS HPLC; Pingzang tiaoshen granule; Berberine hydrochloride; Icarin; Acteoside; Isoflavone glucoside; Paeoniflorin; Mangiferin; Salvanolic acid B; Puerarin; Content determination

平脏调神颗粒系成都中医药大学附属医院根据临床经验方制成的颗粒剂,由黄连、生地黄、葛根、淫羊藿、黄芪、知母、赤芍、丹参、五味子、地骨皮、牡蛎等药材组成,具有滋肾疏肝宁心、理气解郁活血、生津敛汗安神、益气清热补虚的功效,主治自主神经功能紊乱^[1-2]。该制剂有效成分以黄连为君药,故目前只以黄连中盐酸小檗碱的含量为质量控制标准^[1-2],但相关药效研究表明,除黄连中的盐酸小檗碱有降糖作用,可用于治疗糖尿病的并发症外^[3],该制剂中的其他药物亦有治疗作用。淫羊藿中的淫羊藿苷可改善心血管系统功能,调节心脏供血供氧平衡^[4];生地黄中的毛蕊花糖苷和黄芪中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷均具有神经系统保护作用^[5-6];赤芍中的芍药苷可保护神经细胞^[7];知母中的芒果苷具有抗炎作用^[8];丹参中的丹酚酸B有抗菌作用^[9];葛根中的葛根素具有抗炎、降血糖等药理作用^[10]。鉴于此,本课题组采用高效液相色谱法(HPLC)建立了同时测定平脏调神颗粒中盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊花糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素成分含量的方法,以期完善该制剂的质量控制标准提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1260型HPLC仪,包括四元泵、二极管阵列检测器、在线脱气装置、自动进样器、Open AB工作站(美国Agilent公司);BP211D型电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司);AS20500BD型超声清洁仪(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);CXP-500A型高速多功能粉碎机(上海市晟喜制药机械有限公司);Mill-Q Advantage A10型超纯水仪(美国Millipore公司)。

1.2 药品与试剂

平脏调神颗粒(成都中医药大学附属医院自制,批号:20170507、20170515、20170519;规格:10 g/袋,盐酸小檗碱含量:≥1.5%);盐酸小檗碱对照品(批号:110713-201212)、淫羊藿苷对照品(批号:110737-200415)、毛蕊花糖苷对照品(批号:111530-201411)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品(批号:111920-201304)、芍药苷对照品(批号:110736-201438)、芒果苷对照品(批号:111607-200402)、丹酚酸B对照品(批号:111562-20131)、葛根素对照品(批号:110736-201438)均购自中国食品药品检定研究院,纯度均>86%;乙腈、甲醇为色谱纯,其余试剂为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: IntertSustain C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-0.05 mol/L磷酸二氢钾溶液(磷酸调节至pH为3,B),梯度洗脱;流速:1.0 mL/min;检测波长:

250 nm(0~23 min,葛根素、芒果苷)、230 nm(>23~30 min,芍药苷)、220 nm(>30~50 min,毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊花糖苷)、286 nm(>50~60 min,丹酚酸B)、265 nm(>60~75 min,盐酸小檗碱)、220 nm(>75~90 min,淫羊藿苷);柱温:30 ℃;进样量:10 μL。

梯度洗脱程序见表1。

表1 梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution program

时间,min	A,%	B,%
0~9.59	9	91
10~34.59	12	88
35~44.59	15	85
45~59.59	20	80
60~74.59	24	76
75~79.59	25	75
80~89.59	30	70
90	50	50

2.2 溶液的制备

2.2.1 毛蕊花糖苷对照品贮备液 精密称取毛蕊花糖苷对照品2.5 mg,置于10 mL量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀,即得毛蕊花糖苷对照品贮备液。

2.2.2 混合对照品溶液 分别精密称取盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素对照品2.00、2.42、1.18、11.63、1.53、1.18、24.11 mg,以及“2.2.1”项下毛蕊花糖苷对照品贮备液1 mL,置于同一5 mL量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀,即得。

2.2.3 供试品溶液 取样品粉末1.0 g,置于25 mL量瓶中,加甲醇适量,超声(功率:250 W,频率:50 kHz,下同)处理50 min,冷却至室温,加甲醇定容,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

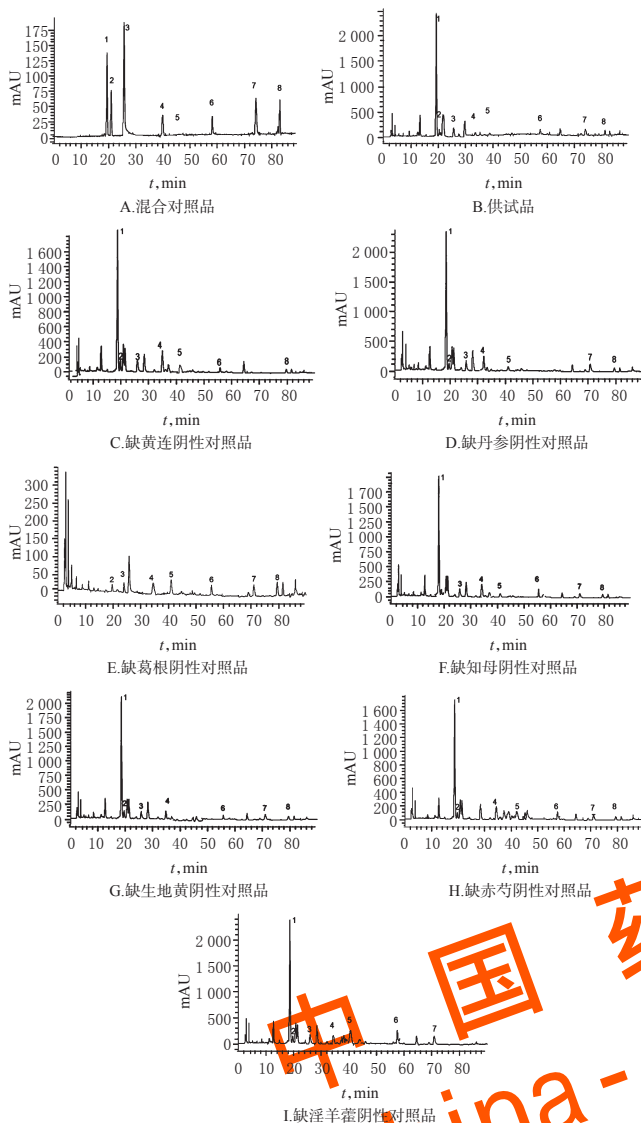
2.2.4 阴性样品溶液 按样品的制备工艺和配方比例,分别制备缺黄连、缺淫羊藿、缺知母、缺赤芍、缺丹参、缺生地黄、缺黄芪、缺葛根的阴性样品,再按“2.2.2”项下方法制备阴性样品溶液。

2.3 系统适用性试验

精密量取“2.2”项下混合对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱。结果,在该色谱条件下,各待测成分间,与各杂质峰间均能达到基线分离,分离度>1.5,其他成分对待测成分的测定无干扰,理论板数以盐酸小檗碱峰计为5 000,详见图1。

2.4 线性关系考察

精密吸取“2.2.2”项下混合对照品溶液0.5 mL,分别置于5、10、20、25、50 mL量瓶中,加甲醇定容,摇匀,制成系列混合对照品溶液。精密量取上述系列混合对照品溶液各10 μL,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰



1. 葛根素; 2. 芒果苷; 3. 芍药苷; 4. 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 5. 毛蕊花糖苷; 6. 丹酚酸B; 7. 盐酸小檗碱; 8. 淫羊藿苷

1. puerarin; 2. mangiferin; 3. paeoniflorin; 4. isoflavone glucoside; 5. acoetaside; 6. salvianolic acid B; 7. berberine hydrochloride; 8. icariin

图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

面积。以待测成分质量浓度为横坐标(x, μg/mL)、峰面积为纵坐标(y)进行线性回归,线性关系考察结果见表2。

表2 线性关系考察结果(n=6)

Tab 2 Results of linear range investigation(n=6)

待测成分	回归方程	r	线性范围, μg/mL
盐酸小檗碱	$y=27.781x+18.865$	0.999 8	4.000~400.0
淫羊藿苷	$y=2.5831x-3.8206$	0.999 8	4.843~484.3
毛蕊花糖苷	$y=8.516x+0.2506$	0.999 9	0.498~49.8
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	$y=26.137x+14.08$	0.999 4	2.366~236.6
芍药苷	$y=12.9x+9.1053$	0.999 7	23.26~2326.0
芒果苷	$y=29.524x+23.704$	0.999 7	3.067~306.7
丹酚酸B	$y=9.3953x+9.9967$	0.999 4	3.629~362.9
葛根素	$y=33.985x+120.31$	0.999 9	48.23~4823.2

2.5 检测限与定量限考察

取“2.2.2”项下混合对照品溶液适量,倍比稀释,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。当

信噪比为3:1时,得检测限;当信噪比为10:1时,得定量限。结果,盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊花糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素的检测限分别为0.02、0.02、0.02、0.02、0.01、0.02、0.01、0.01 μg/mL,定量限分别为0.07、0.05、0.06、0.05、0.03、0.07、0.02、0.03 μg/mL。

2.6 精密度试验

取“2.2.2”项下混合对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊花糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素峰面积的RSD分别为0.92%、1.35%、1.09%、0.39%、0.47%、0.86%、0.70%、1.02%(n=6),表明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.3”项下供试品溶液(批号:20170507)适量,分别于室温下放置0、3、6、12、18、24 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊花糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素峰面积的RSD分别为0.79%、1.60%、1.09%、1.52%、1.34%、0.79%、0.53%、1.07%(n=6),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.8 重复性试验

精密称取同一批(批号:20170507)样品适量,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,共6份,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算样品含量。结果,盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊花糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素含量的平均值分别为19.64、26.76、1.98、3.00、26.81、1.76、5.59、48.54 mg/g,RSD分别为0.82%、1.73%、0.69%、0.85%、0.74%、1.09%、0.25%、0.84%(n=6),表明本方法重复性良好。

2.9 加样回收率试验

精密称取已知含量的样品(批号:20170507)0.3 g,共6份,分别置于100 mL量瓶中,各加入一定质量的待测成分对照品,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表3。

2.10 样品含量测定

取3批样品各适量,分别按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算样品含量,结果见表4。

3 讨论

3.1 质量控制指标的选择

中药治疗疾病的物质基础是化学成分,化学成分是复方发挥疗效的前提。中药疗效的发挥,是多种化合物协同作用产生的结果。中药单一成分的含量测定不能反映复方本身的质量,故建立多指标的含量测定以评价复方质量势在必行^[11-13]。

在本复方的组成中,地骨皮主要有效成分为牛磺酸^[14],牡蛎的有效成分主要为碳酸钙,均不适合采用HPLC法测定其含量^[15],故本课题在质量标准研究时,对

表3 加样回收率试验结果(n=6)

Tab 3 Results of recovery tests(n=6)

待测成分	样品含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
盐酸小檗碱	5.886	5.810	11.706	100.17	99.88	1.04
	5.576	5.810	11.423	100.64		
	5.697	5.810	11.408	98.29		
	5.987	5.810	11.802	100.09		
	5.636	5.810	11.389	99.02		
淫羊藿苷	5.930	5.810	11.802	101.67	99.15	1.62
	8.030	7.842	15.868	99.95		
	7.998	7.842	15.524	95.97		
	7.999	7.842	15.842	100.01		
	8.032	7.842	15.798	99.03		
	8.010	7.842	15.843	99.88		
	8.035	7.842	15.880	100.00		
毛蕊花糖苷	0.601	0.613	1.215	100.16	99.43	0.77
	0.598	0.613	1.210	99.84		
	0.593	0.613	1.198	98.69		
	0.594	0.613	1.199	98.69		
	0.593	0.613	1.208	100.33		
	0.602	0.613	1.208	98.96		
	0.602	0.613	1.208	98.96		
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	0.899	0.910	1.823	101.54	100.97	1.99
	0.901	0.910	1.833	102.42		
	0.910	0.910	1.819	99.89		
	0.889	0.910	1.835	103.96		
	0.900	0.910	1.799	98.79		
	0.899	0.910	1.802	99.23		
	0.899	0.910	1.802	99.23		
芍药苷	8.060	7.900	15.970	100.13	99.86	1.12
	7.998	7.900	15.744	98.05		
	7.998	7.900	15.840	99.27		
	7.940	7.900	15.900	100.75		
	8.102	7.900	15.987	99.91		
	8.009	7.900	16.002	101.18		
	8.009	7.900	16.002	101.18		
芒果苷	0.530	0.520	1.050	100.00	99.68	2.07
	0.519	0.520	1.040	100.19		
	0.540	0.520	1.038	95.77		
	0.518	0.520	1.044	100.15		
	0.522	0.520	1.050	101.54		
	0.531	0.520	1.048	99.42		
	0.531	0.520	1.048	99.42		
丹酚酸B	1.684	1.690	3.402	101.66	100.63	1.10
	1.668	1.690	3.360	100.12		
	1.669	1.690	3.398	102.31		
	1.672	1.690	3.362	100.00		
	1.675	1.690	3.370	100.29		
	1.690	1.690	3.370	99.41		
	1.690	1.690	3.370	99.41		
葛根素	14.549	14.235	28.800	100.11	100.03	2.22
	14.545	14.235	28.790	100.07		
	15.000	14.235	29.240	100.01		
	13.999	14.235	28.732	103.50		
	14.602	14.235	28.335	96.47		
	14.600	14.235	28.832	99.98		
	14.600	14.235	28.832	99.98		

表4 样品含量测定结果(n=3, mg/g)

Tab 4 Results of content determination of samples (n=3, mg/g)

样品批号	盐酸小檗碱	淫羊藿苷	毛蕊花糖苷	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	芍药苷	芒果苷	丹酚酸B	葛根素
20170507	1.960	26.760	1.984	3.001	26.810	1.761	5.593	48.540
20170515	1.950	25.980	1.979	2.998	25.980	1.758	5.589	47.980
20170519	1.960	26.880	1.991	2.989	26.780	1.755	5.601	49.060
RSD, %	0.31	1.84	0.30	0.21	1.77	0.17	0.11	1.11

牛磺酸采用分光光度法测定其含量,牡蛎采用化学方法测定;且采用本试验方法对五味子乙素进行含量测定时,并未检测出该成分,故本课题将在后续研究中采用薄层色谱法对五味子乙素进行分析。鉴于此,本课题组只测定了平脏调神颗粒中黄连、生地黄、葛根、淫羊藿、黄芪、知母、赤芍、丹参的主成分的含量。

3.2 超声时间的选择

在制备供试品溶液时,笔者以甲醇为提取溶剂,考察了超声时间(20、30、40、50、60、70 min)对待测成分提取效果的影响。结果表明,随着超声时间的延长,待测成分的含量增加,但当超声时间超过50 min后,待测成分的含量增加较少,因此选择50 min为本试验提取时间。

3.3 检测波长的选择

在选择检测波长时,笔者采用二极管阵列检测器在200~400 nm波长范围内对供试品溶液进行全波长扫描,结果显示葛根素和芒果苷在250 nm波长下,芍药苷在230 nm波长下,毛蕊异黄酮葡萄糖苷和毛蕊花糖苷在220 nm波长下,丹酚酸B在286 nm波长下,盐酸小檗碱在265 nm波长下,淫羊藿苷在220 nm波长下吸收较好,因此选择上述波长测定相关成分。

综上所述,本文建立的方法适用于平脏调神颗粒中盐酸小檗碱、淫羊藿苷、毛蕊花糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芍药苷、芒果苷、丹酚酸B和葛根素含量的同时测定。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:303-304.
- [2] 时晓慧. 川产黄连及其炮制品降糖化学成分与药效研究[D]. 成都:西南交通大学,2017:6-7.
- [3] 项瑞,姜丽. 黄连解毒汤抗动脉粥样硬化物质基础和药理作用研究概况[J]. 中国药房,2016,27(4):547-549.
- [4] 袁航,曹树萍,陈抒云,等. 淫羊藿的化学成分及质量控制研究进展[J]. 中草药,2014,45(24):3630-3640.
- [5] 卢广英,赵丽敏,许舒娅,等. 基于药物体系的生地黄的质量评价研究[J]. 世界中医药,2015,10(5):765-771.
- [6] 丁慧,许纪锋,沈君子,等. 黄芪中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定[J]. 食品安全质量检测学报,2017,8(1):223-226.
- [7] 陶春,宣丽颖,林琳. 赤芍的主要化学成分及药理作用研究概况[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2014,29(2):198-201.
- [8] 孙兴欢,张宇伟,黄雪峰. 知母的化学成分和药效研究进展[J]. 海峡药学,2015,27(3):6-12.
- [9] 赵国欣,刘萌,李领川,等. 超高效液相色谱-质谱联用同时测定丹参中7种成分含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(1):60-63.
- [10] 吴文杰,邓阳,谭桂林,等. 一测多评法测定葛根药材中5种异黄酮类成分[J]. 中草药,2017,48(4):777-781.
- [11] 夏林丽,王协和,盛蓉. 波长切换高效液相色谱法同时测定青翘抗毒颗粒中7个成分的含量[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(23):2065-2070.
- [12] 李媛,李强. HPLC法测定感冒止咳颗粒中葛根素的含量[J]. 药学研究,2015,34(1):13-15.
- [13] 张红梅,白妮,鲁杨. 高效液相色谱法同时测定土地海苓

制川乌凝胶膏剂基质处方优化及体外释放研究^Δ

吴璐*, 吴维刚, 江亭, 王希霖, 杨华生[#](江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0037-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.10

摘要 目的: 优化制川乌凝胶膏剂基质处方工艺并考察其体外释放特性。方法: 以初黏力、剥离强度、感官评价的综合评分为评价指标, 采用星点设计-响应面法优化制川乌凝胶膏剂基质中聚丙烯酸钠(NP700)、甘羟铝、酒石酸、聚乙烯吡咯烷酮K90(PVP K90)的比例。采用改良的Franz扩散池法, 以制川乌中6种酯型生物碱[苯甲酰新乌头原碱(BM)、苯甲酰乌头原碱(BA)、苯甲酰次乌头原碱(BH)、新乌头碱(MT)、次乌头碱(HT)、乌头碱(AT)]的累积释放量为评价指标, 进行制川乌凝胶贴膏剂的体外释放试验。结果: 优化的基质处方为NP700-甘羟铝-酒石酸-PVP K90(1.72:0.10:0.02:1.65, m/m/m/m); 验证试验中BM、BA、BH、MT、HT、AT 6种酯型生物碱的含量分别为52.77、28.52、28.78、8.81、8.75、8.21 μg/g, 综合评分为118.67 ± 1.33(RSD=4.62%, n=3)。BM的体外释放行为符合Higuchi方程, 其余5种生物碱体外释放行为符合零级动力学方程, BM、BA、BH、MT、HT、AT 12 h累积释放量分别为12.04、2.95、3.55、2.64、2.48、1.97 μg/cm²。结论: 优化基质处方所制备的制川乌凝胶膏剂外观、黏着力及体外释放效果良好。本研究可为制川乌的新剂型开发提供依据。

关键词 制川乌; 凝胶膏剂; 基质处方优化; 星点设计; 体外释放; 酯型生物碱

Study on Optimization of Formulation Matrix of Processed *Aconitum carmichaelii* Hydrogel Patch and Its *in vitro* Drug Release

WU Lu, WU Weigang, JIANG Ting, WANG Xilin, YANG Huasheng(College of Pharmacy, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize formulation matrix of processed *Aconitum carmichaelii* hydrogel patch, and to investigate its *in vitro* drug release. METHODS: The ratio of NP700, dihydroxyaluminum aminoacetate, tartaric acid and PVP K90 in processed *A. carmichaelii* hydrogel patch matrix was optimized by central composite design-response surface method (CCD-RSM) with initial adhesion, peel strength and sensory evaluation as evaluation indexes. The modified Franz diffusion cell method was used for *in vitro* drug release test processed *A. carmichaelii* hydrogel patch using accumulative release amount of six ester type alkaloids benzene [benzoyl mesaconine (BM), benzoyl aconitine (BA), benzoylhy paconine (BH), mesaconitine (MT), hy paconitine (HT) and aconitine (AT)] as evaluation indexes. RESULTS: The optimal matrix formulation was NP700-dihydroxyaluminum aminoacetate-tartaric acid- PVP K90 (1.72:0.10:0.02:1.65, m/m/m/m). In validation test, the contents of six ester type alkaloids were 52.77, 28.52, 28.78, 8.81, 8.75, 8.21 μg/g (RSD < 5%, n=3), comprehensive score was 118.67 ± 1.33 (RSD=4.62%, n=3). The release behavior of BM *in vitro* conformed to the Higuchi equation. The release behaviors of other 5 alkaloids were consistent with the Higuchi equation. 12 h accumulative release amounts of BM, BA, BH, MT, HT and AT were 12.04, 2.95, 3.55, 2.64, 2.48, 1.97 μg/cm², respectively. CONCLUSIONS: The processed *A. carmichaelii* hydrogel patch prepared by matrix prescription is good in appearance, adhesion and *in vitro* release. The research can provide a basis for the development of new dosage form of processed *A. carmichaelii*.

KEYWORDS Processed *Aconitum carmichaelii*; Hydrogel patch; Matrix formulation optimization; Central composite design; *In vitro* drug release; Ester type alkaloids

制川乌为毛茛科乌头属植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Dex. 的干燥母根炮制品。现代研究表明, 制川乌中含有毒性较强的双酯型生物碱乌头碱(Aconitine),

AT)、次乌头碱(Hypaconitine, HT)、新乌头碱(Mesaconitine, MT)及毒性较低的单酯型生物碱苯甲酰乌头原碱(Benzoylaconine, BA)、苯甲酰次乌头原碱(Benzoylhy-

煎颗粒中芒果苷、辛弗林的含量[J]. 中南药学, 2014, 12

Δ 基金项目: 江西省卫生和计划生育委员会科技计划项目(No.20163008); 江西省教育厅科学技术研究项目(No.GJJ150836)

* 讲师。研究方向: 中药新剂型、中药传统理论。电话: 0791-87118658。E-mail: 1033147985@qq.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 中药新剂型、中药传统理论。电话: 0791-87118645。E-mail: yanghuasheng456@126.com

(3):265-267.

[14] 宁娜, 韩建军. 地骨皮的化学成分与药理作用[J]. 现代药物与临床, 2010, 25(3): 172-176.

[15] 杨韵, 徐波. 牡蛎的化学成分及其生物活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2015, 17(12): 1345-1349.

(收稿日期: 2017-06-08 修回日期: 2017-08-10)

(编辑: 刘柳)