

寒水石生品、炮制品在人工胃肠液中的溶出率

陆景坤, 陈朝军*, 周昊菲, 刘智杰, 毅和
(内蒙古医学院药学院, 呼和浩特 010010)

[摘要] 目的:对南、北寒水石奶淬、水淬、生品在人工胃肠液中溶出率进行分析。方法:通过人工模拟胃肠环境来分析寒水石的溶出情况,利用配位滴定法检测样品中主成分钙含量,计算溶出率。结果:南、北寒水石在人工胃液中溶出率在70%~110%,溶出率依次为奶淬<水淬<生品;在人工肠液中,南寒水石溶出率低于10%,其中生品溶出率最低,北寒水石低于20%,水淬制品溶出率最低。结论:南、北寒水石可能主要在胃内吸收,肠内吸收较少。

[关键词] 寒水石;炮制;人工胃肠液;溶出率

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)09-0023-03

Dissolution Rate of Raw and Processed Products of Gypsum Calcite in Artificial Intestinal Fluid and Gastric Juice

LU Jing-kun, CHEN Zhao-jun*, ZHOU Hao-fei, LIU Zhi-jie, YI He
(College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010010, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze dissolution ratio of milk quenching product, water quenching product and raw materials of Gypsum and Calcite in artificial intestinal fluid and gastric juice. **Method:** Dissolution rate of Calcium were analyzed in artificial gastrointestinal environment, to calculate dissolution ratio with detected the content of principal component (calcium) by coordination titration. **Result:** Dissolution ratio of Gypsum and Calcite in artificial gastric juice were between 70% and 110%, order of dissolution rate were: milk quenching < water quenching < raw materials. In artificial intestinal fluid, dissolution rate of Calcite was less than 10%, dissolution ratio of raw materials was the lowest, while dissolution rate of Gypsum was less than 20%, the lowest one was water quenching products. **Conclusion:** Gypsum and Calcite might be mainly absorbed in stomach, and it was lower in the intestinal.

[Key words] Gypsum Calcite; processing; artificial intestinal fluid and gastric juice; dissolution rate

寒水石为蒙、藏医常用矿物药。目前药材市场上,供配方应用的寒水石有两种。一种是天然的碳酸钙矿石,即方解石,另一种是天然的硫酸钙矿石,又称红石膏。前者习称南寒水石,后者习称北寒水

石^[1]。寒水石具有清热降火、除烦止渴的作用,临床多以煅制品入药。其炮制方法历代记载不尽相同,明煅、姜制、醋制、酒制、奶制、凉制等多种方法均有应用,针对不同的病症其炮制方法也不一样。2010年版《中国药典》^[2]附录Ⅲ收载有寒水石平制、奶制方法。炮制后的寒水石,基本性中、烈,味苦、辛,主要治疗各种消化道疾病或活血化瘀、解毒、滋补和接骨^[3]。

寒水石生品不易溶于水,炮制后其溶出情况是否有所提高,其溶出情况是否与药效密切相关?这些问题都有待研究。目前,寒水石及其加工炮制品在体外生物利用度的研究未见报道。本实验采用人工模拟胃肠环境,利用EDTA-2Na滴定法计算样品

[收稿日期] 20110820(001)

[基金项目] 内蒙古自治区教育厅高等学校科学研究项目(NJ09110)

[第一作者] 陆景坤,硕士,副研究员,从事药理学毒理学研究, Tel:15248156805, E-mail:lujingkun909@sina.com

[通讯作者] *陈朝军,教授,从事无机化学研究, Tel:0471-6653168, E-mail:chenchaojun18@163.com

中钙含量来计算溶出率,比较寒水石生品、不同炮制品的溶出情况。

1 材料

RC806 型溶出试验仪(天津天大天发),FW100 型高速万能粉碎机(天津泰斯特),SX2-4-10 型箱式电阻炉(天津中环)。

13 号南寒水石(购自亳州市中药饮片厂,产地浙江),42 号北寒水石(购自通辽市蒙王药店,产地通辽),经内蒙古医学院那生桑教授鉴定分别为南、北寒水石;乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na,经标定浓度为 $0.05166 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$),其他试剂均为国产分析纯。伊利脱脂牛奶购自呼和浩特华联超市。人工胃液、人工肠液按《中国药典》2005 年版配制^[4]。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 生品、炮制品 13 号南寒水石、42 号北寒水石粉碎,过 20 目筛备用。炮制品制备方法依据文献^[5-7]及前期正交试验选取的最佳工艺^[8]设定。将 13 号南寒水石粉碎,过 20 目筛,分成 2 份置于 2 个坩埚中,将其放入马弗炉中,调节温度至 $1000 \text{ }^\circ\text{C}$,加热至温度时开始计时,约 1.5 h 后冷却,取出。将 2 份样品分别投入 50 mL 脱脂牛奶(平制)或水中淬酥,自然晾干即可,得到 13 号南寒水石奶淬、水淬的样品。将 42 号北寒水石粉碎至 $0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$,分成 2 份置于 2 个坩埚中,将其放入马弗炉中,调节温度至 $800 \text{ }^\circ\text{C}$,加热至温度时开始计时,取出。将 2 份样品分别投入脱脂牛奶、水中淬酥,自然晾干即可,得到 42 号北寒水石奶淬、水淬的样品。

2.1.2 溶出样本 按《中国药典》2005 年版浆法制备生品、炮制品的溶出样本。量取经超声排气处理 0.5 h 的人工胃液或人工肠液 900 mL,注入到溶出杯中。设置温度 $37.0 \text{ }^\circ\text{C}$,设置转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,待其平稳后,精密称取样品,每份样本平行取 3 份,每份约 0.294 g,加入到 3 个溶出杯中,编号,自样品接触溶出介质起立即计时,每隔 1 h 取 1 次样,取样次数为 10 次(1,2,3, ..., 10 h),每次取 10 mL,续加 10 mL 已超声的人工胃液或人工肠液。取出样本立即微孔滤膜过滤,澄清滤液即为待测的溶出样本。

2.1.3 稳定性试验 精密称取已知含量的寒水石样品约 1.3 g,加入稀盐酸 60 mL,加热使溶解,定容至 100 mL 制成供试品溶液。分别于 0,1,2,4,16,20,24 h 精密吸取 10 mL 供试品溶液测定钙含量。RSD $< 0.1\%$,结果表明待测样品在 24 h 稳定性良好。

2.1.4 重复性试验 取寒水石样品,按要求制备,平行测定 6 次。结果 RSD $< 0.1\%$,表明重现性良好。

2.1.5 加样回收率试验 精密称取已知含量的寒水石样品 6 份,分别精密加入一定量的 CaCO_3 和 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (分析纯)对照品,按照供试品溶液的制备方法,测定浓度。结果平均回收率为 102.02% ,RSD $< 0.6\%$,表明本法加样回收率较好。

2.2 钙含量测定^[9]

2.2.1 生品、炮制品 取样品细粉约 0.2 g,精密称定,置锥形瓶中,加稀盐酸 10 mL, $80 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴加热 5 min 使溶解,加水 100 mL 与甲基红指示剂 1 滴,滴加氢氧化钾试液至溶液显浅黄色,继续多加 5 mL,加钙黄绿素指示剂少量,用 EDTA 标准溶液滴定,至溶液的黄绿色荧光消失,并显橙色。结果见表 1。

表 1 寒水石生品、炮制品钙离子含量测定($\bar{x} \pm s, n=3$) %

No.	生品	奶淬品	水淬品
13	37.59 ± 0.04	$42.81 \pm 0.05^{1)}$	$46.20 \pm 0.07^{1)}$
42	23.51 ± 0.06	$27.22 \pm 0.03^{1)}$	$29.34 \pm 0.02^{1)}$

注: ¹⁾与相对应生品比较 $P < 0.01$ 。

2.2.2 溶出样本 将取出的样本放入到锥形瓶中,加入蒸馏水 50 mL 和甲基红指示剂 1 滴,滴加氢氧化钾试液至溶液显浅黄色,继续多加 3 mL,加钙黄绿素指示剂少量,用 EDTA 标准溶液滴定,至溶液的黄绿色荧光消失,并显橙色。以生品、炮制品中钙含量为 100%,计算溶出率。结果见图 1,2。

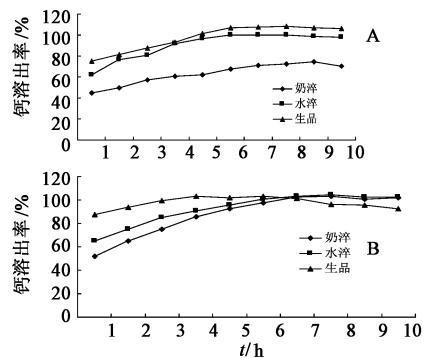


图 1 13 号南寒水石(A)、42 号北寒水石(B)在人工胃液中溶出率

由图 1 结果可知,13 号南寒水石在每一时间点,溶出率依次为奶淬 $<$ 水淬 $<$ 生品,奶淬样品在 10 h 后仍有未溶物,水淬样品和生品均全部溶出;42 号北寒水石生品在 7 h 后已全部溶出,7 h 前在每一时间点,溶出率依次为奶淬 $<$ 水淬 $<$ 生品,奶淬样品在 10 h 后仍有微量未溶物,水淬样品和生品均全部溶出。

由图 2 可知,13 号南寒水石在每一时间点,溶

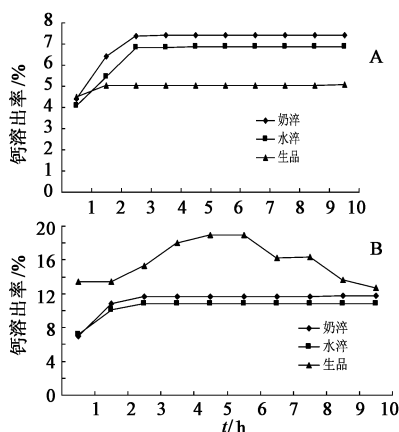


图2 13号南寒水石(A)、42号北寒石(B)在人工肠液中溶出率

出率依次为生品 < 水淬 < 奶淬, 生品在 2 h 后几乎不再溶解, 炮制品在 3 h 后几乎不再溶; 42 号北寒石在 1 h 后的每一时间点, 溶出率依次为水淬 < 奶淬 < 生品, 炮制品在 2 h 后几乎不溶, 但生品溶出率先增加后降低。

3 讨论

南、北寒水石主成分分别为 CaCO_3 和 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 均为难溶性矿物药, 在体内的溶解度与药效发挥密切相关。本文采用人工模拟胃肠液的方法研究南北寒水石中钙的溶出情况, 结果表明南、北寒水石在胃环境 (pH 2.0) 中溶出较好, 均在 70% 以上, 生品、水淬制品在 7 h 即全溶, 北寒水石水淬制品在 7 h 前溶出率均低于生品高于奶淬制品, 而南寒水石奶淬制品溶出率一直显著低于生品、水淬制品, 文献[3]报道寒水石炮制后有治疗消化不良的功效, 本试验研究人员在同期的药效学试验研究^[8]中发现南、北寒水石奶淬制品均能抑制幽门结扎大鼠胃液分泌, 生品效果不显著, 且与北寒水石相比, 南寒水石在较低剂量既有较好药效, 与本次试验结果相吻合, 较低的溶出率可使炮制品在胃壁表面形成保护膜以减少胃液对胃的刺激, 炮制后溶出率的降低可能是其发挥药效的重要原因之一。炮制品溶出度

降低的原因可能是北寒水石在高温炮制过程中失去了结晶水生成无水硫酸钙, 而南寒水石在高温炮制过程中分解成氧化钙, 奶淬制品在炮制过程中可能生成了有机钙, 进一步降低了溶出度, 分解产物无水硫酸钙和氧化钙两者均有吸湿性, 在胃内可以降低胃液分泌量。

胃排空时间大约 3 ~ 5 h, 在胃内酸性条件下未溶解寒水石随着胃肠蠕动进入小肠, 在肠环境 (pH 6.8) 内寒水石溶出度显著降低, 南寒水石溶出率低于 10%, 北寒水石低于 20%, 南寒水石溶出率依次为生品 < 水淬 < 奶淬, 北寒水石依次为水淬 < 奶淬 < 生品, 南寒水石溶出比北寒水石慢, 在肠环境中寒水石炮制品的难溶性以及其分解产物的吸湿性可能与其止泻作用密切相关, 南、北寒水石是否不同还需进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 潘庆华. 寒水石辨[J]. 山东中医杂志, 1986(6): 44.
- [2] 中国药典, 一部[S]. 2010: 附录 23, 25.
- [3] 巴图, 娜仁花. 寒水石的常用炮制方法及其作用[J]. 中国民族民间医药杂志, 2002(2): 101.
- [4] 中国药典. 二部[S]. 2005: 附录 72, 155, 157, 158, 161.
- [5] 徐青, 蒙根. 蒙药额莫-壮西的传统炮制方法简介[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(1): 30.
- [6] 孟根巴根. 蒙药寒水石的炮制沿革探析[J]. 内蒙古民族大学学报, 2007, 13(5): 56.
- [7] 李明雄, 王洪军. 煅制火候对寒水石炮制质量的影响[J]. 湖北中医学院学报, 2003, 5(2): 25.
- [8] 陆景坤, 陈朝军, 周昊菲, 等. 不同产地北寒水石炮制前后药效学研究初探[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2547.
- [9] 温雅琴, 关金凤, 高娃, 等. EDTA 滴定法测定蒙药寒水石中硫酸钙的含量[J]. 药物分析杂志, 1995(1): 50.

[责任编辑 仝燕]