

## 纤维类中药对水丸溶出度影响的试验研究

陈天朝<sup>1\*</sup>, 马兰兰<sup>2</sup>, 王小生<sup>2</sup>, 秦西林<sup>2</sup>

(1. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000; 2. 河南中医学院, 郑州 450008)

[摘要] 目的: 建立纤维类中药含量与水丸溶出度关系的数学模型, 考察纤维类中药对水丸溶出度的影响。方法: 制备系列水丸, 以总黄酮含量为考察指标, 测定其溶出度, 根据 Weibull 分布提取溶出参数, 用 SPSS 软件处理数据, 拟定非线性数学模型。结果: 溶出参数  $T_{20}$ ,  $T_{50}$  的数学模型为  $y = -3 + 3/x$ ,  $y = 596 - 5984x + 27489x^2 - 41704x^3$ , 水丸处方中纤维类中药的含量与溶出度呈正相关。结论: 通过调节处方中纤维类成分的含量可控制水丸的溶出度。

[关键词] 水丸; 溶出度; 纤维类中药; 数学模型

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)16-0021-03

### Experimental Study on Influence of Dissolution Rate for Traditional Chinese Medicine Contains Cellulose to Water-Paste Pill

CHEN Tian-chao<sup>1</sup>, MA Lan-lan<sup>2</sup>, WANG Xiao-sheng<sup>2</sup>, QIN Xi-lin<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000;  
2. Henan College of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Preparations Professional, Zhengzhou 450008)

[Abstract] **Objective:** To establish mathematical model between the both. **Method:** Prepare water-paste pills accordingly. Determine its dissolution, and then take the dissolution parameters through distribution model, disposal data with SPSS, finally obtain non-linear mathematical model. **Result:** For  $T_{20}$ , the mathematical model was  $y = -3 + 3/x$ ; For  $T_{50}$ , the mathematical model was  $y = 596 - 5984x + 27489x^2 - 41704x^3$ . A relationship of positive correlation was found between the contents and the dissolution rate of TCM containing cellulose in prescription of water-paste pill. **Conclusion:** The dissolution rate Water-paste pill can be controlled by regulating the contents of traditional Chinese medicine which contains cellulose in prescription.

[Key words] water-paste pill; dissolution rate; TCM containing cellulose; mathematical model

水丸是中药的基本剂型之一, 由于其制备简单、生产成本低、携带、服用方便等优点, 成为中药的主要剂型之一, 如 1985~2005 年版《中国药典》一部成方制剂中平均占 40% 以上; 河南中医学院第一、二、三附属医院及郑州市中医院 4 家中医院共注册制剂 391 种, 丸剂共 140 种, 占 36%。水丸所含生药细粉既是药物成分, 又具有制剂辅料的功能; 不仅影响制

剂的成型, 也影响有效成分的释放, 但至今未见水丸生药含量与与溶出度的量变关系研究。本文就富含纤维类成分的中药升麻含量与水丸溶出度关系进行探讨。

#### 1 仪器与试药

TU-1800PC 型紫外-可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司生产。EP-225D 型 1/10 万天平, 北京塞多利斯生产。ZRS-8C 型智能溶出试验仪, 天津大学无线电厂生产。

升麻、地龙、赤石脂、苦杏仁、芒硝、乳香、没药、山药、槐米购于河南中医学院一附院, 经鉴定均符合《中国药典》2005 年版一部各品种项下规定。芦丁对照品(含量测定用, 批号 100080-200306), 中国药

[收稿日期] 2009-06-12

[基金项目] 河南省教育厅自然科学研究项目(2009A36003)。

[通讯作者] \* 陈天朝, 主任药师, 硕士生导师, 药学部副主任, 从事中药剂型研究, Tel: 0371-66245342, E-mail: ctc661111@163.com

品生物制品检定所。其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 水丸的制备** 按照均匀分布的原则组方,升麻在处方中的比例(见表 1)。取饮片,粉碎成细粉(100 目),另加地龙、赤石脂、苦杏仁、芒硝、乳香、没药、山药等适量,混匀,按常规方法制丸,65 干燥,打光,即得。

表 1 12 个处方丸剂中升麻生药的质量分数

处方号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
升麻/%	35.1	32.9	31.8	27.3	22.9	18.4	20.8	16.3	11.8	7.4	6.3	4.1

**2.2 测定波长的确定** 取对照品溶液及供试品溶液,按“标准曲线的制备”项下,照分光光度法(《中国药典》2005 年版一部附录 VA)操作,在波长 400 ~ 600 nm 处测定吸收度。结果在 510 nm 波长处有最大且稳定的吸收峰。

**2.3 标准曲线的制备**<sup>[1]</sup> 取芦丁,照文献方法操作,在 510 nm 的波长处测定吸收度。以吸收度为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线。得标准曲线  $Y=11.331X-0.0005$ ,  $R^2=0.9998$ 。

**2.4 总黄酮的测定** 取本品约 5 g,研细,精密称定,滤纸包裹置索氏提取器中,加乙醚适量,加热回流至提取液无色,放冷,弃去乙醚液。残渣再加甲醇 90 mL,加热回流至提取液无色。回流液置于 100 mL 量瓶中,用甲醇少量洗涤容器,洗液并入量瓶中,加甲醇至刻度;摇匀,精密吸取 10 mL,置 100 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,作为供试品溶液。精密吸取供试品溶液 3 mL,置 25 mL 量瓶中,照标准曲线项下操作测定吸收度,计算,即得。

**2.5 溶出度的测定**<sup>[2-3]</sup> 取新鲜蒸馏水,超声脱气,量取 900 mL,注入溶出杯中加温,使介质恒温至(37 ± 0.5),调整搅拌速度至 100 r·min<sup>-1</sup>。准确称取水丸 15 g,投入溶出杯中,盖紧杯盖,分别于投入后第 1, 3, 6, 10, 20, 40, 60, 120 min 精密吸取溶出液 10 mL,同时补水 10 mL。迅速用 0.8 μm 的微孔滤膜滤过,精密量取续滤液 5 mL,置 25 mL 量瓶中,照标准曲线项下操作测定吸收度,计算,即得。

**2.6 水丸累积溶出率的计算**,相对累积溶出度  $y_i$  按下式计算:

$$y_i = \frac{(A + 0.0005) \cdot 11.331 \times V \times d}{y \times (89/90)^{i-1}} \times 100\%$$

其中  $i$  表示第 1, 2, …, 8, 为取样序号;  $V$  表示溶出介质的体积;  $d$  表示稀释倍数;  $y$  表示水丸中总黄酮的质量分数; 89/90 表示校正系数;  $A$  表示吸收

度,  $(A + 0.0005) / 11.331$  由芦丁标准曲线所得。结果见表 2。

表 2 12 种水丸累积溶出数据

No	取样时间/min							
	1	3	6	10	20	40	60	120
1	7.62	19.44	31.73	38.21	39.32	40.60	41.75	43.78
2	6.43	18.11	24.76	32.20	40.57	43.39	45.31	46.90
3	4.49	12.97	20.55	31.02	40.94	45.50	47.71	49.48
4	3.81	10.60	16.18	20.88	28.92	35.45	38.45	41.73
5	3.66	13.94	18.05	24.74	30.43	33.45	35.79	41.14
6	3.56	11.83	19.71	29.16	37.08	39.92	39.41	43.19
7	2.78	6.77	11.58	16.10	24.65	28.77	34.46	37.38
8	3.09	8.85	12.42	17.85	25.38	31.03	33.51	36.46
9	2.58	7.03	12.12	18.67	28.19	32.71	35.21	38.45
10	1.86	5.52	8.84	13.74	18.99	23.93	24.89	29.21
11	2.01	4.17	7.16	13.74	20.13	26.56	30.74	35.55
12	1.24	2.61	4.79	8.29	12.38	16.94	19.36	22.81

**2.7 溶出参数的计算**<sup>[4]</sup> 照文献方法,结果见表 3。

表 3 12 种水丸回归方程及溶出参数

No	回归方程	$r$	$T_{20}$	$T_{50}$	$T_{70}$
1	$Y=0.2250X-1.4666$	0.9735	1.9	133.8	677.2
2	$Y=0.2908X-1.6865$	0.9892	2.9	94.5	330.5
3	$Y=0.3999X-3.0564$	0.9839	4.9	69.3	171.8
4	$Y=0.4011X-2.3796$	0.9947	9.9	152.2	378.0
5	$Y=0.3102X-2.0467$	0.9961	6.8	226.0	733.7
6	$Y=0.3583X-2.0739$	0.9816	5.9	118.4	327.3
7	$Y=0.4827X-2.8829$	0.9920	18.3	184.4	393.0
8	$Y=0.4165X-2.6130$	0.9931	15.3	220.7	530.5
9	$Y=0.4775X-2.7729$	0.9866	15.2	155.3	333.3
10	$Y=0.4519X-3.0563$	0.9916	32.2	385.7	866.3
11	$Y=0.6049X-3.4919$	0.9874	27.4	175.9	321.9
12	$Y=0.5839X-3.9333$	0.9895	65.1	450.3	842.6

**2.8 数学模型的建立** 以制剂中升麻的含量为自变量,  $T_{20}$ ,  $T_{50}$  为因变量,用 Spss 软件拟合药物不同含量与溶出参数关系的数学模型。结果见表 4, 5。

根据不同数学模型得出的一系列 Multiple  $R$ , Signif  $F$  值。对于  $T_d$ , 各种模型的 Signif  $F$  值大于 0.05, 无统计学意义。对于  $T_{50}$ ,  $T_{20}$ , Signif  $F$  均小于 0.05, 回归方程有效。根据回归系数, 选择  $T_{50}$ ,  $T_{20}$  的回归方程为  $Y = -5.983X + 27.488X^2 - 41.703X^3 + 596$  及  $Y = -3 + 3/X$ , 即  $X$  与  $X$  呈负相关关系, 说明

纤维成分含量越高, 则溶出 20%, 50% 的时间  $T_{20}$ ,  $T_{50}$  愈短, 即丸剂的溶出度与制剂中纤维的含量成正相关关系。

表 4 升麻含量与  $T_{20}$  的数学模型

Multiple R	Siginf F	数学模型公式
0.900 8	0.000 1	$Y = -24 - 22 \ln X$
0.958 6	0.000 0	$Y = -3 + 3/X$
0.884 0	0.001 1	$Y = -418X + 730X^2 + 63$
0.941 9	0.000 4	$Y = -1304X + 6082X^2 - 9100X^3 + 100$

注: Y 为  $T_{20}$ , X 为升麻含量。

表 5 升麻含量与  $T_{50}$  的数学模型

Multiple R	Siginf F	数学模型公式
0.758 8	0.002 5	$Y = -37 - 126 \ln X$
0.763 3	0.019 6	$Y = -192.5X + 296.0X^2 + 429$
0.798 3	0.035 9	$Y = -5983X + 27488X^2 - 41703X^3 + 596$
0.763 1	0.003 9	$Y = 60X^{-0.6}$

注: Y 为  $T_{50}$ , X 为升麻含量。

### 3 讨论及结论

为探讨中药丸剂的溶出机制, 设计含有不同物料性质中药的处方制成丸剂, 如含纤维类的升麻、含蛋白类的地龙、含树脂类的乳香等, 并加入槐米, 以其总黄酮为指标。本实验所得累积溶出率偏低, 12 个处方丸剂 120 min 的累积溶出率均不足 50%, 可能与黄酮类成分的水溶性较差有关; 或与黄酮类沉

积于完整的植物细胞内(细粉 100 目的粒径为 150  $\mu\text{m}$ , 植物细胞直径一般为 10 ~100  $\mu\text{m}$ )<sup>[5]</sup>, 被坚韧的细胞壁及双层磷脂结构细胞膜包裹形成的“微囊”有关; 或与制剂处方中含不溶性矿物类、树脂类等具有阻滞剂作用的成分有关。

为实现中药现代化, 中药丸剂制备工艺的标准化, 提高丸剂的生物有效, 本实验根据现代药剂理论, 初步探讨了纤维类成分对水丸溶出度影响的量变关系, 建立了与溶出度关系的数学模型。但影响水丸溶出的因素较多, 如其他性质的物料、制备工艺等对水丸溶出度的影响有待于进一步深入的研究。

实验证明, 在一定条件下, 调节纤维类成分含量可控制水丸的溶出度。

### [参考文献]

- [1] 中国药典[S]一部. 2005: 246.
- [2] 中国药典[S]. 二部. 2000: 附录 XC
- [3] 何群, 罗杰英, 易军如, 等. 浆法测定麻杏石甘滴丸的体外溶出度[J]. 中国中药杂志, 2002: 27(7): 554.
- [4] 张莉, 夏运岳. 用电子表格 Excel 计算药物溶出度 Weibull 分布参数[J]. 药学进展, 2002: 26(1): 48.
- [5] 杨春澍. 药用植物学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 5.

[责任编辑 全燕]