

复方银黄微型灌肠剂人体内药代动力学研究

刘华钢*, 秦三海

(广西医科大学药理教研室, 广西 南宁 530021)

[摘要] 目的: 测定复方银黄微型灌肠剂的药代动力学参数, 为临床合理用药提供科学依据。方法: 采用高效液相色谱法测定黄芩苷和绿原酸在人体内的血药浓度, 采用药动学程序 3P97 进行统计处理, 确定药动学模型及相关药代动力学参数。结果: 黄芩苷在人体内呈二室模型分布, 其药代动力学参数是: $T_{1/2\alpha} = 0.325$ h, $T_{1/2\beta} = 2.370$ h, $AUC = 6.236$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $T_m = 0.247$ h, $V_d = 2.314$ L; 绿原酸在人体内呈二室模型分布, 其药代动力学参数是: $T_{1/2\alpha} = 0.106$ h, $T_{1/2\beta} = 1.641$ h, $AUC = 15.138$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $T_m = 0.267$ h, $V_d = 2.423$ L。结论: 复方银黄微型灌肠剂经直肠给药后其主要成分黄芩苷和绿原酸在人体内吸收迅速、完全。

[关键词] 复方银黄微型灌肠剂; 药代动力学; 高压液相色谱法

[中图分类号] R283.6, R945 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)12-0010-03

Pharmacokinetics Study on Yinhuang Compound Microenema in Healthy Volunteers

LIU Hua-gang*, QIN San-hai

(Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To determine parameters of pharmacokinetics in healthy volunteers, provide a scientific basis for clinical application of Yinhuang compound microenema. **Method:** HPLC was used to determine the concentrations of chlorogenic acid and baicalin in the plasma samples of healthy volunteers, then analyze these data by the pharmacokinetics program 3P97 to determine the parameters of pharmacokinetics and the compartmental model for both ingredients in Yinhuang compound microenema. **Result:** Baicalin showed two compartment model in healthy volunteers and the main parameters of pharmacokinetics were as follows: $T_{1/2\alpha}$ of 0.325 h, $T_{1/2\beta}$ of 2.370 h, AUC of 6.236×10^{-3} $\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, T_m of 0.247 h, V_d of 2.314 L; chlorogenic acid showed two compartment model in healthy volunteers and the main parameters of pharmacokinetics were as follows: $T_{1/2\alpha}$ of 0.106 h, $T_{1/2\beta}$ of 1.641 h, AUC of 1.514×10^{-2} $\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, T_m of 0.267h, V_d of 2.423 L. **Conclusion:** The main components in Yinhuang compound microenema, baicalin and chlorogenic acid, were absorbed quickly and completely after rectal administration.

[Key words] Yinhuang Compound Microenema; pharmacokinetics; HPLC

复方银黄微型灌肠剂是根据传统中医理论和临床经验精制而成的纯中药制剂, 具有清热、解毒、消炎等功效, 其主要成分为黄芩苷(baicalin)和绿原酸(chlorogenic acid)。制备工艺如下: 取柴胡粗粉

1 800 g加水蒸馏, 收集馏出液约 100 mL, 药渣与金银花1 700 g混合加水煎煮至约 600 mL 浓缩液; 另取黄芩粗粉1 500 g加水煎煮, 煎煮液用盐酸调 pH 值至 2 得沉淀, 此沉淀物用 10% 氢氧化钠溶液溶解, 并调 pH 值为 5.8, 所得药液与浓缩液混合并加入柴胡蒸馏液至1 000 mL, 按每支 4 mL 分装, 灭菌, 即得复方银黄微型灌肠剂成品。为了科学地评价其内在质量, 为临床合理用药提供依据, 本实验以黄芩苷和绿原酸含量为考察指标, 以动物实验结果为参考^[1], 采

[收稿日期] 2006-04-07

[基金项目] 国家自然科学基金(NO: 30260124)

[通讯作者] * 刘华钢, Tel: (0771) 5350964; E-mail: HGLiu@163.net

用高效液相色谱法(HPLC)测定黄芩苷和绿原酸的血药浓度,初步考察了黄芩苷和绿原酸在人体内的药代动力学变化并确定了其相关药代动力学参数。

1 材料

1.1 仪器与试剂 高效液相色谱仪包括 Waters1525 双泵、Waters2487 可见紫外检测器等(美国 Waters 公司), TGL-16G 高速台式离心机(上海医用分析仪器厂)等。复方银黄微型灌肠剂(自制,每 mL 含生药 4.48 g,黄芩苷和绿原酸的含量分别为 0.168 g/mL, 0.076 g/mL),黄芩苷对照品、绿原酸对照品(中国药品生物制品检定所),乙腈(色谱纯,天津四友生物医学技术有限公司),其它试剂均为分析纯。

1.2 实验对象 健康志愿者 4 人,体重(60 ± 5) kg,男女各半。

1.3 色谱条件 色谱柱 SymmetryC₁₈ 3.9 mm × 150 mm;柱温 30 °C;流动相 0.05 mol/L 枸橼酸(pH4,用三乙胺调节)-乙腈(39:21);流速 1.0 mL/min;检测波长 324 nm;灵敏度 0.01AUFS。

2 方法

2.1 标准曲线的建立 标准溶液制备:分别精密称取干燥至恒重的黄芩苷对照品 10.6 mg 和绿原酸对照品 5.8 mg^[2],置 100 mL 同一量瓶中,加流动相至刻度,摇匀。

标准曲线的绘制:分别精取标准溶液 50、100、200、300、400、500 μL 于 2 mL 离心管中,分别加空白血浆 0.2 mL,再加入乙腈 1 mL,旋涡振荡 10 min,高速离心(15 000 r/min, 15 min),取上清液按上述色谱条件进样,进样量 20 μL,以浓度 X 为横坐标,色谱峰面积 Y 为纵坐标,得回归方程:

$$\text{黄芩苷: } Y = 2.41 \times 10^4 X - 176 (r = 0.999 3)$$

$$\text{绿原酸: } Y = 6.02 \times 10^4 X - 319 (r = 0.999 0)$$

可见,黄芩苷在 4.24~ 31.18 μg/mL 和绿原酸在 2.32~ 17.06 μg/mL 浓度范围内与峰面积线性关系良好。

2.2 血样采集 每个健康志愿者直肠给药复方银黄微型灌肠剂 20 mL,于给药后 10、20、30、60、90、120、240 min 从肝素静脉留置针中抽取 1 mL 血液,加 0.2 mL 肝素抗凝,以 3 000 r/min 离心 5 min,分离血浆,冷藏待用。

2.3 黄芩苷和绿原酸的浓度的测定 取 200 μL 血浆于 2 mL 具塞离心管中,加入乙腈 1 mL,旋涡振荡 10 min,高速离心(15 000 r/min, 15 min),取上清液按

上述色谱条件 20 μL 进样,黄芩苷和绿原酸保留时间分别为 1.51、1.96 min。黄芩苷和绿原酸空白血样、标准溶液、加药血样 HPLC 色谱图如图 1、2、3。

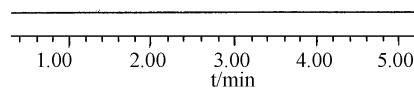


图 1 空白血样 HPLC 色谱图



图 2 黄芩苷和绿原酸标准溶液 HPLC 色谱图

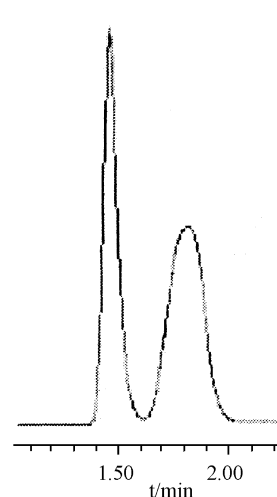


图 3 黄芩苷和绿原酸加药血样 HPLC 色谱图

3 结果

3.1 加样回收率实验及结果 取 0.2 mL 空白血浆 18 份,分别加入标准溶液 50、200、500 μL 各 6 份,同 2.3 项下操作,计算得出黄芩苷低、中、高剂量组的平均回收率分别为 101.89%、99.53%、95.09%;绿原酸低、中、高剂量组的平均回收率分别为 99.66%、98.28%、95.17%,结果见表 1。

表 1 不同浓度黄芩苷和绿原酸回收率测定结果

测定成分	剂量组	加入量均值 (mg)	测得量均值 (mg)	回收率均值 (%)	RSD (%)
黄芩苷	低	0.005 30	0.005 34	101.89	0.98
	中	0.021 2	0.021 1	99.53	0.95
	高	0.053 0	0.050 4	95.09	1.17
绿原酸	低	0.002 9	0.002 89	99.66	0.90
	中	0.011 6	0.011 4	98.28	0.84
	高	0.029 0	0.027 6	95.17	1.23

3.2 精密度试验 精密吸取标准溶液 400 μL 10 份,同 2.3 项下操作,计算得出黄芩苷和绿原酸精密度 RSD(%) 分别为 0.71%、0.88%。

3.3 血药浓度测定结果 用 HPLC 法测定人体内不同时间黄芩苷和绿原酸的血药浓度值,结果见表 2、3。

表 2 复方银黄微型灌肠剂直肠给药后人体内
黄芩苷的血药浓度动态监测值($\mu\text{g/mL}$)

NO.	时间(h)						
	0.167	0.333	0.5	1	1.5	2	4
1	3.066	3.864	3.114	1.628	0.955	0.497	0.332
2	4.257	4.874	3.526	1.984	1.064	0.692	0.414
3	4.174	5.165	3.611	1.978	1.221	0.53	0.399
4	3.695	4.313	2.998	1.753	1.172	0.886	0.451
\bar{x}	3.798	4.554	3.312	1.836	1.103	0.682	0.399

表 3 复方银黄微型灌肠剂直肠给药后人体内
绿原酸的血药浓度动态监测值($\mu\text{g/mL}$)

NO.	时间(h)						
	0.167	0.333	0.5	1	1.5	2	4
1	6.592	6.759	6.315	5.234	4.065	3.326	1.503
2	5.376	6.025	5.156	4.187	3.379	2.762	1.096
3	4.772	5.041	4.534	3.435	2.426	1.768	0.651
4	5.784	6.007	5.459	4.472	4.086	3.396	1.510
\bar{x}	5.631	5.958	5.366	4.332	3.489	2.813	1.190

将时间-浓度值分别采用药动学程序 3P97 进行统计处理,结果黄芩苷在人体内呈二室模型分布,其药代动力学参数是: $T_{1/2\alpha} = 0.325 \text{ h}$, $T_{1/2\beta} = 2.370 \text{ h}$, $AUC = 6.236 \text{ g}\cdot\text{h/mL}$, $T_m = 0.247 \text{ h}$, $V_d = 2.314 \text{ L}$; 绿原酸在人体内呈二室模型分布,其药代动力学参数是: $T_{1/2\alpha} = 0.106 \text{ h}$, $T_{1/2\beta} = 1.641 \text{ h}$, $AUC = 15.138 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $T_m = 0.267 \text{ h}$, $V_d = 2.423 \text{ L}$ 。

4 讨论

体内血药浓度经 3P97 程序拟合表明,复方银黄微型灌肠剂中黄芩苷和绿原酸在人体内代谢均具有典型的二室模型特征,各项参数与动物实验及报道基本一致^[1,3~5]。

黄芩苷和绿原酸分布半衰期 $T_{1/2\alpha}$ 人体内仅为

0.325 和 0.106 h,表明人体吸收黄芩苷和绿原酸程度好,见效快,能配合其它药物迅速控制发热症状。

表观分布容积 V_d 较小,表明药物与血浆蛋白结合程度高。

用高效液相色谱法同时测定黄芩苷和绿原酸的血药浓度,直接用乙腈沉淀蛋白,不需分离提取等,样品处理简单。从样品色谱图可见,在 324 nm 处两成分都有较大吸收且无其它杂峰,具有较好的检测灵敏度且无干扰,方法快速准确。

精密度和回收率较高,说明此方法可靠可行。比较发现高浓度回收率比低、中浓度稍差,但样品浓度都在低、中浓度范围内,故对测定结果的影响不大。

比较动物实验,人体实验更能真实反映体内药代动力学情况,但本研究只是初步探讨了黄芩苷和绿原酸在人体内的药代动力学变化情况,所用健康志愿者人数不多,如能进一步扩大样本数将更具可靠性,将为临床合理用药提供更科学的依据。

[参考文献]

- [1] 秦三海,刘华钢.复方银黄微型灌肠家兔体内药代动力学研究[J].中国中药杂志,2006,31(1):23.
- [2] 刘华钢,吴文华,石琳.银黄微型灌肠剂稳定性的研究[J].中国中药杂志,1997,22(6):351.
- [3] 何心,赵铁敏,郡修德,等.绿原酸的药代动力学研究[J].中成药,1999,21(4):161.
- [4] 张志荣,胡晓颖,陈勇,等.银黄冲剂兔体内生物利用度研究[J].中国药学杂志,1995,30(11):675.
- [5] Muto R, Motozuka T, Nakano M, et al. The chemical structure of new substance as the metabolite of baicalin and time profiles for the plasma concentration after oral administration of shor saiko-to in human[J]. Yakugaku Zasshi, 1998, 118(3):79.