

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.05.003

人工胃液中药用炭片对尿毒清颗粒的吸附作用研究

崔彦¹, 王伟英², 马玉蓉¹, 叶利明^{2△}

(1. 重庆市第五人民医院药剂科, 重庆 400061; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 考察人工胃液中药用炭片对常用配伍药物尿毒清颗粒中有效成分芍药苷的吸附作用。方法 利用药物溶出度仪模拟人体内环境,将药用炭片和尿毒清颗粒同时加入人工胃液中,用高效液相色谱法测定尿毒清颗粒中有效成分芍药苷的含量,并与尿毒清颗粒单独投入人工胃液中作比较,计算吸附率。结果 在人工胃液中,2.0 h内药用炭片对芍药苷的吸附率达92.62%。结论 药用炭片在人工胃液中对常用剂量尿毒清颗粒中有效物质芍药苷有强大的吸附作用,服用尿毒清颗粒与药用炭片应间隔2.0 h以上。

关键词:药用炭片;配伍;尿毒清颗粒;吸附作用

中图分类号:R285.5;R286

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)05-0007-03

Adsorption Effect of Medicinal Carbon Tablets on Niaoduqing Granules in Artificial Gastric Juice

Cui Yan¹, Wang Weiying², Ma Yurong¹, Ye Liming²

(1. Department of Pharmacy, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing, China 400061;

2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the adsorption effect of medicinal carbon tablets on the effective components(paeoniflorin) of Niaoduqing Granules in artificial gastric juice. **Methods** The drug solubility meter was used to simulate the internal environment of the human body, and the medicinal carbon tablets and Niaoduqing Granules were added into the artificial gastric juice at the same time. The content of paeoniflorin of Niaoduqing Granules was determined by HPLC and compared with that of Niaoduqing Granules in artificial gastric juice alone, and the adsorption rate was calculated. **Results** The adsorption rate of medicinal carbon tablets to paeoniflorin was 92.62% within 2.0 h in the artificial gastric juice. **Conclusion** In the artificial gastric juice, the medicinal carbon tablets have powerful adsorption effect on the effective substance paeoniflorin in the common dosage of the Niaoduqing Granules, and the interval time for taking Niaoduqing Granules and medicinal charcoal tablets should be more than 2.0 h.

Key words: medicinal charcoal tablets; compatibility; Niaoduqing Granules; adsorption effect

经肠道吸附毒素是慢性肾功能不全患者非透析治疗阶段的常用方法。药用炭片用于治疗慢性肾脏疾病已有20年,具有不溶于水、不为消化液或细菌所分解的特

点,可从肠道吸附尿素、肌酐等尿毒症毒素,并从肠道排出,使患者的血尿素氮、血清肌酐水平下降,以延缓肾功能的进行性恶化^[1-5]。肾功能不全患者常需要合并使用

第一作者:崔彦,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学和体内药物分析,(电话)023-62875628(电子信箱)xiaoyaner028@163.com。

△通信作者:叶利明,男,博士研究生,教授,研究方向为药物分析,(电子信箱)124410105@qq.com。

- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:附录203.
- [6] 赵海峰,郑洁,张萌,等. 芳香性中药煎药方法研究[J]. 陕西中医,2013,34(1):84-86.
- [7] 罗伟良,梁晓燕,吴利. 健脾祛风汤中羌活挥发油的煎煮工艺优化[J]. 中国药物经济学,2015,4(10):18-19.
- [8] 郭允,张家成,彭智平. 煎煮时间对中药汤剂质量影响[J]. 成都中医药大学学报,2013,36(2):24-25.
- [9] 钱荣军. 论议中药汤剂的煎煮方法[J]. 淮海医药,2005,23(3):243-244.
- [10] 陈士林,黄志海,丘小惠,等. 中药精准煮散饮片[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2016,18(9):1430-1440.
- [11] 江霞,李裕基,刘纪青. 云南不同产地木香浸出物的研究[J]. 中国医药指南,2012,10(4):82-83.
- [12] 韩爱玲. 试述影响中药汤剂疗效的因素[J]. 中国药业,1997,6(9):19-20.
- [13] 梁力,齐兵,赵树华. 汤剂煎法与药效[J]. 白求恩医科大学学报,1994,20(2):138.
- [14] 张旭,陈翀,范冰冰,等. 木香饮片稳定性的初步研究[J]. 中国医药指南,2016,14(28):28-29.
- [15] 徐及敏,李紫霞,任玉文,等. 汤剂正确煎服法对中药疗效的影响[J]. 当代医学,2009,15(18):155.
- [16] 张美娜. 中药煎煮的化学成分变化研究[J]. 河南科技,2014,11(21):77-78.
- [17] 薛锦. 中药煎煮方法[J]. 光明中医,2014,29(12):2675-2676.
- [18] 魏国玲. 影响中药汤剂疗效因素的浅析[J]. 陕西中医学院学报,1994,17(3):39-40.

(收稿日期:2017-10-12)

很多药物,有些药物可被药用炭片吸附^[6-7],但目前未见药用炭片吸附相关药物及吸附率的研究报道。本研究中采用体外吸附的方法^[8-11],利用药物溶出度仪模拟人体内环境进行药用炭片对尿毒清颗粒在人工胃液中的体外吸附试验,以探讨体外吸附的程度,指导临床合理用药,减少药物资源浪费。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

1100 型高效液相色谱仪(Agilent Technologies Inc., USA);紫外可见光检测器(ultraviolet-visible detector);RCZ-8B 型溶出实验仪(天津天大天发科技有限公司)。

1.2 试剂

芍药苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号为 MUST-17031901);药用炭片(河北长天药业有限公司,批号为 48161120,规格为每片 3 g);尿毒清颗粒(康臣药业<内蒙古>有限责任公司,批号为 20161264,规格为每袋 5 g);流动相配制用溶剂均为色谱纯,其他溶剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 芍药苷含量测定

2.1.1 色谱条件^[12-15]与系统适用性试验

色谱柱:Kromasil (Akzo Nobel Inc., Sweden) C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(15:85);检测波长:230 nm;柱温:35℃。理论板数按芍药苷峰计算不低于 3 000。在此色谱条件下,芍药苷峰与其他相邻色谱峰可达到有效分离,分离度大于 1.5。色谱图见图 1。

2.1.2 溶液制备

取 80℃ 干燥至恒重的芍药苷对照品 9.52 mg,精密称定,置 50 mL 容量瓶中,加水使溶解并稀释至刻度,精密量取 5 mL,置 25 mL 容量瓶中,加水至刻度,摇匀,即得对照品溶液(每 1 mL 含芍药苷 0.038 mg)。

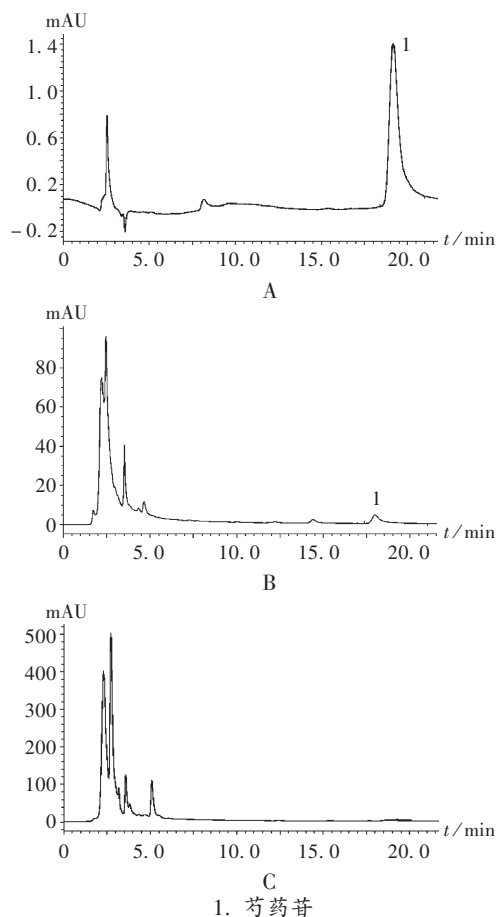
取稀盐酸(取盐酸 234 mL,加水稀释至 1 000 mL,即得)16.4 mL,加水约 800 mL 与胃蛋白酶 10 g,摇匀,加水稀释成 1 000 mL,即得人工胃液。

采用药物溶出度仪模拟人体内环境,参照 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0900 特性检测法项下溶出度与释放度测定法中第三法(小杯法)^[16]测定,溶出介质 200 mL(人工胃液),恒温控制在(37.0±0.5)℃,转速 100 r/min,将 6 片药用炭片和 1 袋尿毒清颗粒同时投入同一溶出杯(规格为 250 mL)中,同时将尿毒清颗粒单独投入盛有相同体积人工胃液的另一溶出杯中,分别在 0.5、1.0、2.0 h 取一定量溶出液用微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液(自取样至滤过在 30 s 内完成,所量取溶出介质的体积之和如超过总体积的 1%时,补充等体积等温度的溶出介质),即得供试品溶液。

取按处方除白芍外的其他药材和辅料制作的制剂,按供试品溶液制备方法处理,即得阴性对照品溶液。

2.1.3 方法学考察

专属性试验:分别吸取一定体积的对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液进样测定。结果表明,阴性对照品溶液中其他成分对样品的测定无干扰。色谱图见图 1。



1. 芍药苷
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液
图 1 高效液相色谱图

线性关系考察:将 2.1.2 项下制得的芍药苷对照品母液,依次稀释 2、4、6、8、10 倍,分别进样,记录峰面积。以芍药苷质量浓度为横坐标、以峰面积为纵坐标绘制标准曲线,得标准曲线回归方程 $Y = 1\,460X - 2.114$, $R^2 = 0.997$ ($n = 6$)。结果表明,芍药苷质量浓度在 19.04 ~ 190.4 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

精密密度试验:精密吸取同一对照品溶液 20 μL,按拟订色谱条件连续进样 6 次,记录峰面积。结果的 RSD 为 1.42% ($n = 6$),表明仪器精密密度良好。

重复性试验:按 2.1.2 项下供试品溶液,将尿毒清颗粒单独投入盛有人工胃液的溶出杯中,平行操作 6 次,精密吸取每个溶出杯中的供试品溶液,依法前处理后,按拟订色谱条件进样 20 μL,分别记录峰面积。结果的 RSD 为 2.68% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

稳定性试验:取同一供试品溶液,于室温下自然放

置,分别于0,1,2,4,8,12,24 h时精密吸取20 μ L,按拟订色谱条件进样测定。结果的RSD为2.54% ($n=6$),表明供试品溶液室温条件下放置24 h内稳定性良好。

加样回收试验:精密量取2.1.2项下供试品溶液共6份,分成3组,每组按高、中、低质量浓度分别精密加入对照品贮备液,定量稀释至刻度,进样测定,计算加样回收率。结果见表1。

表1 芍药苷加样回收试验结果 ($n=9$)

样品含量 (μ g)	加入量 (μ g)	测得量 (μ g)	回收率 (%)	$\bar{X}$ (%)	RSD (%)
20.9	38	58.52	99.00		
20.9	38	58.79	99.71		
20.9	38	59.16	100.44		
20.9	76	97.03	100.17		
20.9	76	96.85	99.93	99.91	0.52
20.9	76	96.32	99.40		
20.9	152	172.50	99.74		
20.9	152	173.20	100.20		
20.9	152	174.00	100.64		

2.2 吸附率测定

分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各20 μ L,注入液相色谱仪,按拟订色谱条件于0.5,1.0,2.0 h时测定每个溶出杯中芍药苷的峰面积,计算吸附率。结果见表2。吸附率(%) = (1 - 吸附后溶液药物峰面积 / 未吸附溶液药物峰面积) $\times$ 100%。

表2 人工胃液中药用炭片对尿毒清颗粒
芍药苷的吸附率 ($n=5$)

时间	尿毒清颗粒			药用炭片 + 尿毒清颗粒			吸附率(%)
	峰面积	$\bar{X}$	RSD(%)	峰面积	$\bar{X}$	RSD(%)	
0.5 h	305.22			165.20			
	313.87			176.92			
	317.43	310.12	2.15	177.86	170.28	4.88	45.07
	312.80			173.04			
	301.26			158.38			
1.0 h	320.46			65.42			
	328.52			82.84			
	342.40	327.63	3.86	84.64	77.22	10.01	76.43
	336.28			74.10			
	310.50			79.12			
2.0 h	380.10			28.44			
	362.22			27.18			
	393.92	388.55	4.54	27.80	28.66	4.38	92.62
	400.22			30.08			
	406.28			29.80			

3 讨论

药用炭片具有发达的孔隙结构和巨大的比表面积,临床用于治疗慢性肾脏疾病,可从肠道吸附尿素、

肌酐等有毒物质,并从肠道排出体外,可降低患者的血尿素氮、血清肌酐水平,可代替肾脏的解毒功能,保护健存的肾单位,并延长透析间期,减少透析次数。

肾功能不全患者常常需要合并使用多种药物,尿毒清颗粒是常见的合并用药。本研究中利用药物溶出度仪模拟人体内环境,用人工胃液作介质以模拟胃部环境,考察药用炭片对尿毒清颗粒的吸附作用,结果显示,将药用炭片和尿毒清颗粒投入同一溶出杯中后,随着时间的推移,药用炭片对尿毒清颗粒中有效成分芍药苷的吸附率逐渐增高,2.0 h后吸附率已达92.62%。由于人体胃排空的速度为0.5~2.0 h,为了减少药用炭片对尿毒清颗粒的吸附,建议二者至少间隔2.0 h以上服用。

参考文献:

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社,2011: 501.
- [2] 王玉,王梅,贾强,等. 药用炭剂治疗慢性肾功能不全的随机对照多中心临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2006,22(3): 163-166.
- [3] 杨波,蒋云生,李军,等. 爱西特对小分子尿毒素的吸附作用及其影响因素[J]. 湖南医科大学学报,2003,28(3): 285-287.
- [4] 孙红娟,吴红梅,王锋. 药用炭治疗慢性肾脏疾病的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(12): 1310-1314.
- [5] 施善芬,黎良达,单爱琴. 药用炭治疗高尿酸血症合并慢性肾功能不全患者的临床研究[J]. 现代实用医学,2013,25(8): 865-866.
- [6] 付国家,郭庆杰. 药用活性炭对硫酸奎宁吸附性能的研究[J]. 青岛科技大学学报,2011,32(6): 610-613.
- [7] 方凤琴,李金伟,王迪. 药用炭对乳酸左氧氟沙星葡萄糖注射液含量的影响[J]. 中国新药杂志,2002,11(8): 623-624.
- [8] 朱增燕. 蒙脱石对配伍药物体外吸附的影响[J]. 儿科药理学杂志,2005,11(6): 28-29.
- [9] 向国云. 蒙脱石散对6种喹诺酮类药物体外吸附的作用分析[J]. 临床合理用药,2015,8(3A): 5-6.
- [10] 常威. 蒙脱石散对部分喹诺酮类药物的体外吸附作用[J]. 中国医院药学杂志,2004,24(5): 268-269.
- [11] 李刚,吴骏,肖汉扬. 蒙脱石散在人工肠液中对盐酸左氧氟沙星片的吸附作用观察[J]. 江西医药,2005,40(5): 260-261.
- [12] 李晓冰,郭旭东. 高效液相色谱法测定尿毒清胶囊中芍药苷的含量[J]. 黑龙江医药,2002,25(1): 13-14.
- [13] 黄晓玲,朱荃,郑兆广. 尿毒清颗粒HPLC指纹图谱研究[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(6): 45-47.
- [14] 王一,侯连兵. 尿毒清片剂质量标准研究[J]. 中国处方药, 2006,52(7): 59-61.
- [15] 沈小莉,黄樱华. 尿毒清胶囊的质量控制方法研究[J]. 海峡药学,2016,28(7): 123-124.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2015: 121.

(收稿日期:2017-10-12;修回日期:2017-12-15)