

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.16.004

人工胃液和人工肠液中药用炭片对肾衰宁片的吸附作用研究*

崔彦,余莲,马玉蓉,谢红[△]

(重庆市第五人民医院药剂科,重庆 400061)

摘要:目的 考察人工胃液和人工肠液中药用炭片对肾衰宁片中活性成分的吸附作用。方法 采用高效液相色谱法测定肾衰宁片中盐酸小檗碱和丹参素钠的含量;采用药物溶出度仪模拟人体内环境,并计算放置药用炭片前后吸附率。结果 盐酸小檗碱、丹参素钠质量浓度线性范围分别为 0.028 7~28.680 0 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.732 8~73.280 0 $\mu\text{g/mL}$,中间精密密度、重复性试验、稳定性试验的 RSD 均小于4%;盐酸小檗碱在人工胃液和人工肠液中的平均加样回收率分别为 100.80% ($RSD=1.01\%$, $n=9$) 和 100.47% ($RSD=1.43\%$, $n=9$),丹参素钠分别为 100.58% ($RSD=1.76\%$, $n=9$) 和 99.85% ($RSD=1.92\%$, $n=9$),人工胃液中药用炭片对盐酸小檗碱和丹参素钠 2 h 时的吸附率分别达 100.00% 和 96.97%,人工肠液中药用炭片对盐酸小檗碱和丹参素钠 4 h 时的吸附率分别达 80.26% 和 62.64%。**结论** 药用炭片在人工胃液中对肾衰宁片中盐酸小檗碱和丹参素钠有强大的吸附作用,在人工肠液中吸附作用相对较弱,提示服用肾衰宁片与药用炭片应间隔 2 h 以上,或将肾衰宁片制成肠溶制剂,以减少有效物质吸附。

关键词:药用炭片;人工胃液;人工肠液;肾衰宁片;盐酸小檗碱;丹参素钠;吸附作用

中图分类号:R965;R983

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)16-0013-04

Adsorption Effect of Medical Carbon Tablets on Shenshuaining Tablets in Simulated Gastric Fluid and Simulated Intestinal Fluid

CUI Yan, YU Lian, MA Yurong, XIE Hong

(Department of Pharmacy, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing, China 400061)

Abstract: Objective To investigate the adsorption effect of medicinal carbon tablets on the effective components of Shenshuaining Tablets in simulated gastric fluid(SGF) and simulated intestinal fluid(SIF). **Methods** The content of berberine hydrochloride and salvianic acid A sodium in Shenshuaining Tablets was determined by HPLC. The drug solubility meter was used to simulate the environment in the human body, and the adsorption rate before and after the placement of medicinal charcoal tablets was calculated. **Results** The linear range of berberine hydrochloride was 0.028 7~28.680 0 $\mu\text{g/mL}$, and the linear range of salvianic acid A sodium was 0.732 8~73.280 0 $\mu\text{g/mL}$. The RSD s of the intermediate precision, repeatability test and stability test were less than 4%. The average recoveries of berberine hydrochloride in SGF and SIF were 100.80% ($RSD=1.01\%$, $n=9$) and 100.47% ($RSD=1.43\%$, $n=9$), and those of salvianic acid A sodium in SGF and SIF were 100.58% ($RSD=1.76\%$, $n=9$) and 99.85% ($RSD=1.92\%$, $n=9$). The adsorption rates of berberine hydrochloride and salvianic acid A sodium in SGF were 100.00% and 96.97% within 2 h, and those in SIF were 80.26% and 62.64% within 4 h. **Conclusion** Medical charcoal tablets have strong adsorption effect on berberine hydrochloride and salvianic acid A sodium in Shenshuaining Tablets in SGF, and relatively weak adsorption effect in SIF. It suggests that the interval time between taking Shenshuaining Tablets and taking medicinal charcoal tablets should be more than 2 h, or Shenshuaining Tablets should be made into enteric-coated preparations to reduce the adsorption of effective components.

Key words: medicinal charcoal tablets; simulated gastric fluid; simulated intestinal fluid; Shenshuaining Tablets; berberine hydrochloride; salvianic acid A sodium; adsorption effect

肠道吸附毒素是治疗慢性肾脏疾病的常用方法,临床常用药物为药用炭片,可从肠道吸附各种尿毒症毒素,降低患者体内毒素水平,延缓肾功能恶化速度^[1]。慢性肾病患者常需同时使用多种药物,但目前缺少关于药用炭片对这些药物吸附能力的报道。本研究中参照以往的成果^[2-3],并经过改进,采用药物溶出度仪模拟人工胃液和人工肠液环境,考察药用炭片在其中对肾衰宁片中有效成分盐酸小檗碱和丹参素钠的吸附情况。现报道如下。

1 仪器与试剂

仪器:1100 型高效液相色谱仪,包括 G1314 可变波

长紫外检测器和 G1311 一元泵(美国 Agilent 公司);RCZ-8B 型智能药物溶出仪(天津天大天发科技有限公司)。

试剂:药用炭片(河北长天药业有限公司,批号为 48161120,规格为每片 0.3 g);肾衰宁片(山西德元堂药业有限公司,批号为 71218008,规格为每片 0.36 g);盐酸小檗碱对照品(上海安普实验科技股份有限公司,批号为 R3550010,含量为 98.8%);丹参素钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 110855-200506,含量为 99.6%);胃蛋白酶(批号为 170408,规格为 1:10 000)、胰酶(批号为 170415,规格为 1:250)均购自上海如吉

*基金项目:重庆市南岸区卫计委医学科研计划项目[南卫计文[2015]436号]。

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

[△]通信作者:谢红,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学和药剂学,(电话)023-62875628(电子信箱)124410105@qq.com。

生物科技发展有限公司;乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

盐酸小檗碱:色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.4% 磷酸溶液(32:68, V/V),流速为 1.0 mL/min,检测波长为 345 nm,柱温为 40 °C,进样量为 20 μL^[4]。

丹参素钠:色谱柱同上,流动相为甲醇-1% 磷酸溶液(4:96, V/V),流速为 0.8 mL/min,检测波长为 281 nm,柱温为 35 °C,进样量为 20 μL^[5]。

2.2 溶液制备

人工胃液: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 及胃蛋白酶 10 g,摇匀,加水稀释成 1 000 mL,即得^{[6]119}。

人工肠液:取磷酸二氢钾 6.8 g,加水 500 mL 使溶解,得磷酸二氢钾溶液(用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 6.8);另取胰酶 10 g,加水使溶解,得胰酶溶液;上述 2 种溶液混合,加水稀释至 1 000 mL,即得^{[6]325}。

对照品溶液:取盐酸小檗碱对照品 14.34 mg,精密称定,置 50 mL 容量瓶中,加甲醇溶解并定容,精密量取 5 mL,置 50 mL 容量瓶中,加甲醇定容,摇匀,制成盐酸小檗碱质量浓度为 0.028 7 g/L 的对照品溶液。称取丹参素钠对照品 18.32 mg,精密称定,置 50 mL 容量瓶中,加 50% 甲醇溶解并定容,精密量取 5 mL,置 25 mL 容量瓶中,加 50% 甲醇定容,摇匀,制成丹参素钠质量浓度为 0.073 3 g/L 的对照品溶液。

供试品溶液:参照 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0931“溶出度与释放度测定法”中第三法(小杯法)^{[7]121}

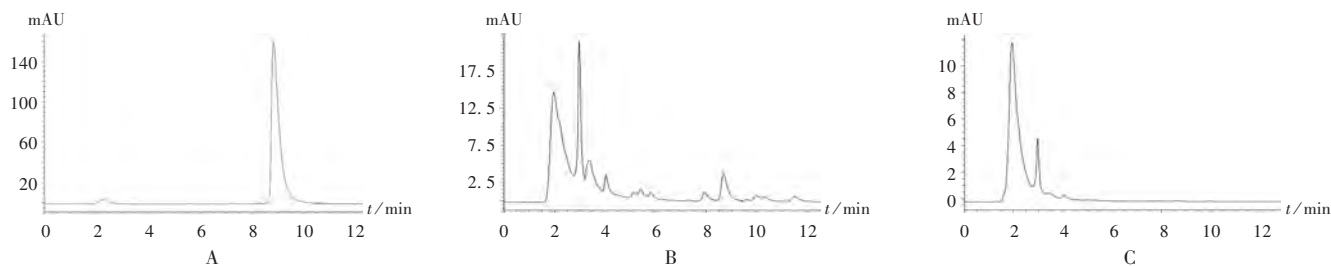
测定,溶出介质 200 mL(人工胃液或人工肠液),恒温控制在(37.0 ± 0.5) °C,转速 100 r/min,将药用炭片 6 片和肾衰宁片 5 片同时投入同一溶出杯(规格为 250 mL)中,同时将肾衰宁片 5 片单独投入盛有相同体积溶出介质的另一溶出杯中,分别于 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 h 时取一定量溶出液,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。自取样至滤过在 30 s 内完成。量取的溶出介质的体积之和如超过总体积的 1% 时则补充等温度等体积的溶出介质。

阴性对照溶液:取按处方比例除丹参、大黄、黄连外的其他药材和辅料制作的制剂,按供试品溶液制备方法操作,即得。

2.3 方法学考察

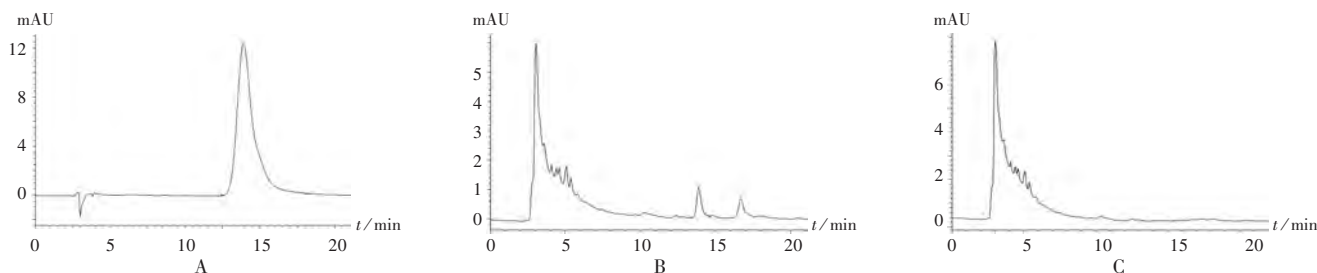
专属性试验:取 2.2 项下对照品溶液、阴性对照溶液各适量,按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录色谱图。详见图 1 至图 4。可见,阴性对照品溶液在与盐酸小檗碱对照品和丹参素钠对照品溶液相同保留时间处无干扰峰,表明方法专属性良好。

线性关系考察:1)盐酸小檗碱,取 2.2 项下盐酸小檗碱对照品溶液,加流动相依次稀释 10, 100, 200, 500, 1 000 倍,制成系列对照品溶液,各精密量取 20 μL,按 2.1 项下盐酸小檗碱色谱条件进样测定,记录峰面积。以盐酸小檗碱质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 120\,536X + 9.099\,9$, $r = 0.999\,9$ ($n = 5$)。结果表明,盐酸小檗碱检测质量浓度线性范围为 0.028 7 ~ 28.680 0 μg/mL。2)丹参素钠,取 2.2 项下丹参素钠对照品溶液,加流动相依次稀释 5, 10, 20, 50, 100, 150 倍,制成系列对照品溶液,各精密量取 20 μL,按 2.1 项下丹参素钠色谱条件



A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照溶液

图 1 高效液相色谱图(盐酸小檗碱,人工胃液)



A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照溶液

图 2 高效液相色谱图(丹参素钠,人工胃液)

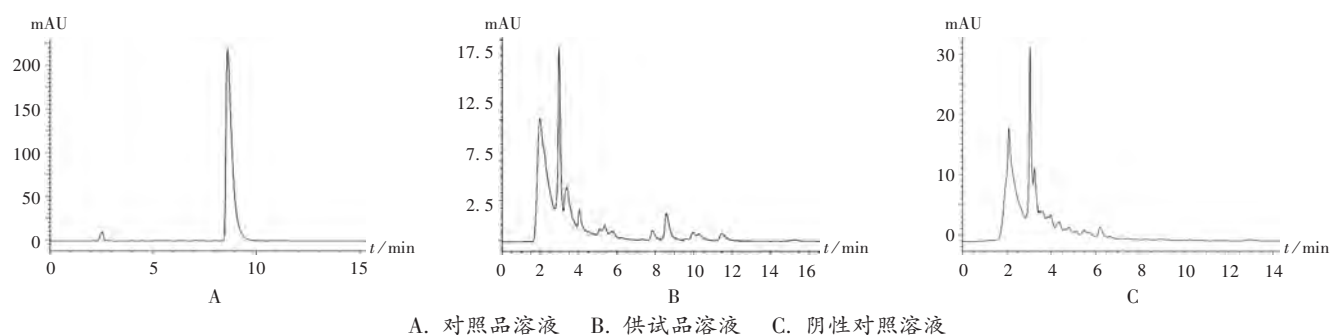


图3 高效液相色谱图(盐酸小檗碱,人工肠液)

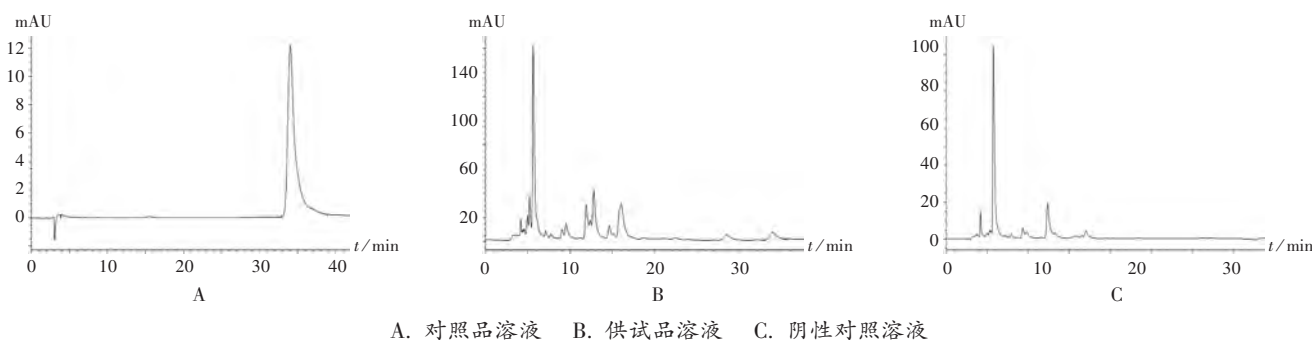


图4 高效液相色谱图(丹参素钠,人工肠液)

进样测定,记录峰面积。以丹参素钠质量浓度($\mu\text{g/mL}$, X)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 11\,454X - 3.849$, $r = 0.999\,8$ ($n = 6$)。结果表明,丹参素钠检测质量浓度线性范围为 $0.732\,8 \sim 73.280\,0\,\mu\text{g/mL}$ 。

中间精密性:由2名分析员分别在不同日期,按2.2项下方法制备供试品溶液,将5片肾衰宁片单独投入盛有人工胃液或人工肠液的溶出杯中,溶出4h取样,再按2.1项下色谱条件在不同仪器上进样测定6次,记录峰面积。结果人工胃液和人工肠液中,盐酸小檗碱峰面积的 RSD 分别为 1.08% 和 2.23% ($n = 12$),丹参素钠峰面积的 RSD 分别为 1.65% 和 1.78% ($n = 12$),表明本试验中间精密性良好。

重复性试验:依法制备供试品溶液,将5片肾衰宁片单独投入盛有人工胃液或人工肠液的溶出杯中,平行

操作6份,精密吸取每个溶出杯中的供试品溶液,再按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果人工胃液和人工肠液中,盐酸小檗碱峰面积的 RSD 分别为 1.42% 和 2.53% ($n = 6$),丹参素钠峰面积的 RSD 分别为 2.13% 和 1.99% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密量取2.2项下供试品溶液、人工胃液、人工肠液各6份,分成6组,分别加入高、中、低质量浓度的盐酸小檗碱对照品溶液及丹参素钠对照品溶液,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1和表2。

稳定性试验:取供试品溶液适量,分别于室温下放置0,2,4,8,10,12,24h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果人工胃液和人工肠液中,盐酸小檗碱峰面积的 RSD 分别为 2.54% 和 3.18% ($n = 7$),丹参素钠峰面积的 RSD 分别为 3.89% 和 3.26% ($n = 7$),表

表1 盐酸小檗碱加样回收试验结果($n = 9$)

样品含量(μg)		加入量(μg)		测得量(μg)		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD (%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
2.32	2.90	8.20	8.20	10.53	11.01	100.12	98.90				
2.32	2.90	8.20	8.20	10.69	11.13	102.07	100.37				
2.32	2.90	8.20	8.20	10.58	11.35	100.73	103.05				
2.32	2.90	16.40	16.40	18.88	19.45	100.98	100.91				
2.32	2.90	16.40	16.40	18.72	19.13	100.00	98.96	100.80	100.47	1.01	1.43
2.32	2.90	16.40	16.40	18.66	19.59	99.63	101.77				
2.32	2.90	32.80	32.80	35.02	35.79	99.70	100.27				
2.32	2.90	32.80	32.80	35.88	35.32	102.32	98.84				
2.32	2.90	32.80	32.80	35.65	36.08	101.62	101.16				

注:A为人工胃液,B为人工肠液。表2同。

表2 丹参素钠加样回收试验结果($n=9$)

样品含量(μg)		加入量(μg)		测得量(μg)		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD(%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
12.15	20.35	16.22	16.22	28.78	36.65	102.53	100.49				
12.15	20.35	16.22	16.22	28.45	36.12	100.49	97.23				
12.15	20.35	16.22	16.22	28.11	36.93	98.40	102.22				
12.15	20.35	32.44	32.44	44.23	52.33	98.89	98.58				
12.15	20.35	32.44	32.44	45.12	52.29	101.63	98.46	100.58	99.85	1.76	1.92
12.15	20.35	32.44	32.44	45.78	53.68	103.67	102.74				
12.15	20.35	64.88	64.88	76.45	84.02	99.11	98.14				
12.15	20.35	64.88	64.88	76.84	84.98	99.71	99.61				
12.15	20.35	64.88	64.88	77.53	85.98	100.77	101.16				

明供试品溶液在室温下放置 24 h 内基本稳定。

吸附率测定:取样品适量,依法制备供试品溶液,再按 2.1 项下色谱条件进样测定,平行测定 5 份,记录峰面积,并计算吸附率[吸附率=(1-吸附后溶液中盐酸小檗碱或丹参素钠峰面积/未吸附溶液中盐酸小檗碱或丹参素钠峰面积) $\times 100\%$]^[17-8]。结果见表 3 至表 6。

表3 人工胃液中盐酸小檗碱吸附情况($n=5$)

时间(h)	吸附后溶液中		未吸附溶液中		吸附率(%)
	平均峰面积	RSD(%)	平均峰面积	RSD(%)	
0.5	0.92	2.24	12.50	5.52	92.64
1.0	2.48	3.32	64.70	2.28	96.17
2.0	0	2.68	120.30	3.37	100.00

表4 人工胃液中丹参素钠吸附情况($n=5$)

时间(h)	吸附后溶液中		未吸附溶液中		吸附率(%)
	平均峰面积	RSD(%)	平均峰面积	RSD(%)	
0.5	24.98	2.26	149.70	1.68	83.31
1.0	19.02	3.69	436.30	2.32	95.64
2.0	20.68	2.12	682.60	2.06	96.97

表5 人工肠液中盐酸小檗碱吸附情况($n=5$)

时间(h)	吸附后溶液中		未吸附溶液中		吸附率(%)
	平均峰面积	RSD(%)	平均峰面积	RSD(%)	
0.5	2.36	1.52	8.10	2.98	70.86
1.0	3.48	2.82	13.20	2.12	73.64
2.0	4.20	3.14	20.40	1.98	79.41
4.0	6.00	2.90	30.40	2.48	80.26

表6 人工肠液中丹参素钠吸附情况($n=5$)

时间(h)	吸附后溶液中		未吸附溶液中		吸附率(%)
	平均峰面积	RSD(%)	平均峰面积	RSD(%)	
0.5	73.58	2.31	111.60	3.29	34.07
1.0	103.68	2.39	171.40	2.78	39.51
2.0	137.40	1.88	278.70	2.11	50.70
4.0	127.14	1.75	340.30	2.26	62.64

3 讨论

慢性肾脏病可导致各种代谢产物和毒素在体内蓄

积,并引起系列临床症状和并发症。治疗的重要目标是清除毒素,改善症状。药用炭有发达的孔隙结构,对尿素、肌酐、尿酸有良好的吸附能力,可有效减少慢性肾病患者体内的各种毒素^[9]。

本研究中分别采用人工胃液和人工肠液作介质,以模拟人体胃部和肠道环境,考察药用炭片在胃部和肠道中对与其合并服用的药物肾衰宁片中有效成分盐酸小檗碱和丹参素钠的吸附情况。结果表明,置同一溶出杯后,药用炭片对盐酸小檗碱和丹参素钠的吸附率随着时间的推移均逐渐增高,在人工胃液中 2 h 可完全吸附盐酸小檗碱。人体胃排空时间为 0.5~2.0 h,由此推测,为减少药用炭片对肾衰宁片中有效成分的吸附,建议服用两药之间至少间隔 2 h。此外,由于人工肠液中药用炭片对肾衰宁片的吸附率低于人工胃液中,建议可将肾衰宁片制成肠溶制剂,以减少有效成分吸附。

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] 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.
- [3] 崔彦,王伟英,马玉蓉,等.人工胃液中药用炭片对尿毒清颗粒的吸附作用研究[J].中国药业,2018,27(5):7-9.
- [4] 姜启娟,刘畅,韩宇.HPLC法测定肾衰宁丸中盐酸小檗碱的含量[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(19):148-149.
- [5] 王秀萍,郭晶.HPLC法测定肾衰宁片中丹参素钠的含量[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(9):50-51.
- [6] 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.
- [7] 朱增燕.蒙脱石对配伍药物体外吸附的影响[J].儿科药学杂志,2005,11(6):28-29.
- [8] 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.
- [9] 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.

(收稿日期:2018-12-07)