

应用药物动力学数学模型研究 酒龙胆炮制过程中龙胆苦苷的化学稳定性^{*}

□李小芳^{**} 蒋 卫 (成都中医药大学药学院 成都 610075)

摘 要:目的:探讨酒龙胆炮制过程中龙胆苦苷的稳定性,为建立酒龙胆炮制火候的量化标准提供参考。方法:在实验室模拟工厂设备,以龙胆苦苷含量为指标,应用药物动力学数学模型考察酒龙胆炮制过程中龙胆苦苷的稳定性。结果:酒龙胆炮制过程中龙胆苦苷含量在一定温度下随时间变化的规律符合一元三次多项式方程;100℃的炮制效果整体较好,炮制时间以10min为佳。结论:时间太长和温度太高都不利于酒龙胆中龙胆苦苷的稳定,龙胆苦苷在炮制过程中的含量变化有规律可循。

关键词:酒龙胆 龙胆苦苷 化学稳定性 数学模型

龙胆来源于龙胆科植物条叶龙胆(东北龙胆)(*Gentiana manshurica* kitag),龙胆(粗糙龙胆)(*Gentiana scabra* Bunge.),三花龙胆(*Gentiana triflora* pall),坚龙胆(*Gentiana regescens* Franch.)的根和根茎^[1],现有炮制品为龙胆和酒龙胆^[2]。龙胆苦苷是龙胆的主要有效成分^[3]。

目前还未见酒龙胆炮制过程的化学动力学稳定性研究。该项研究旨在为寻找炮制酒龙胆的最佳温度及时间提供实验依据,为建立酒龙胆炮制火候的量化标准提供参考。由于目前已有可控温的炒药设备,在此基础上,我们通过在实验室模拟控温炒药设备,应用药物动力学数学模型并结合化学动力学方法,进行了酒龙胆炮制过程稳定性的动力学研究。

一、实验与结果

1. 实验药品

龙胆苦苷标准品(批号:0770-200406)由中国药品生物制品检定所提供;龙胆饮片由四川绿色药业生产;其它试剂均为分析纯。

2. 色谱条件

流动相为甲醇-水(3:7);柱温 25℃;检测波长 275nm;流速 1mL/min。

3. 标准曲线的制备

精密称取适量龙胆苦苷对照品,加入甲醇溶解,定容,摇匀,配置成浓度为 1mg/mL 的龙胆苦苷对照品溶液,分别精密取上述标准溶液 0.5、1、2、4、5、6mL 分别用甲醇定容于 5mL 容量瓶中,分别进样 5μL,按上述色谱条件测定峰面积。结果见表 1。

收稿日期:2006-03-13

修回日期:2006-07-24

* 国家“十五”攻关项目(2001BA701A55-45);龙胆饮片炮制规范化研究,负责人:李小芳。

** 联系人:李小芳,博士,副教授,研究方向:中药药剂与中药制剂设计研究,Tel:13808195110;Email:zhxfzh@sina.com。

以浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,所得数据经回归得方程为: $Y = 19.444 + 594.029X_1$, 相关系数 $r = 0.9999$ 。

4. 精密度测定

取同一对照品溶液(0.2mg/mL)5 μ L,重复进样5次,结果见表2。

结果表明,仪器精密度良好。

5. 回收率试验

分别称取已知含量酒龙胆样品0.5g共6份,分别加入已知量龙胆苦苷对照品,按上述样品制备方法,制备加样回收供试品溶液并注入高效液相色谱仪,计算回收率,结果见表3。

6. 炮制方法

将龙胆饮片加黄酒(用量:龙胆=1:10)闷润至透心。精密称取每个相当于生品5g的样品共60个分20份(每3个样品为一份平行样品),分别置于小烧杯中(铺置厚度:2.5cm),放入温度已恒定的烘箱中。按一定时间间隔将已炮制好的该份样品取出(每次开烘箱取样时即迅速搅动其余需继续烘制的样品)。

7. 样品液制备

精密称取各酒龙胆粉末(过四号筛)0.5g置于锥形瓶中,精密加入甲醇10mL,精密称定,超声处理30min,提取液放冷后,用甲醇补足减失的重量,精密移取2mL置至10mL容量瓶中,用甲醇定容,即得。取续滤液5 μ L注入液相色谱仪,按外标法以峰面积计算,即得。

8. 结果

本实验共采用4个温度段,5个时间点为采样点。(HPLC)测得各样品龙胆苦苷含量如表4。

将各样品龙胆苦苷含量 C (单位: g/mg) 以龙胆苦苷含量 C 与时间 t 建立数学模型,得出的方程形式都为三元三次多项式的形式: $C = a + bt + ct^2 + dt^3$ 结果如下:

80 $^{\circ}$ C: $C = 30.96 + 9.98t - 0.67t^2 + 0.013t^3$ $R = 0.9981$
100 $^{\circ}$ C: $C = 45.12 + 11.59t - 0.94t^2 + 0.021t^3$ $R = 0.9956$
150 $^{\circ}$ C: $C = 81.02 - 1.61t + 0.106t^2 - 0.0024t^3$ $R = 0.9999$
200 $^{\circ}$ C: $C = 75.52 - 1.438t + 0.12t^2 - 0.0024t^3$ $R = 1.0000$

C 为龙胆苦苷含量,单位 mg/g; t 为时间,单位 min $^{-1}$ 。

二、小结与讨论

1. 从酒龙胆炮制品各温度下样品龙胆苦苷含量的总体水平看来,100 $^{\circ}$ C的炮制效果整体较好。时间太长和温度太高都不利于龙胆苦苷的稳定。

表1 龙胆苦苷对照品标准曲线数据

进样量(μ g)	0.25	0.5	1	2	2.5	3
峰面积值	314.4	621.0	1202.8	2392.0	2989.2	3586.8

表2 精密度试验结果

试验次数	1	2	3	4	5	RSD(%)
峰面积	1191.9	1192.3	1194.9	1203.9	1208.1	0.61

表3 加样回收率试验结果

	加入龙胆苦苷 (mg)	加胆苦苷含量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)
1	51.6	65.2	117.5	1.00
2	52.9	65.2	117.2	0.99
3	65.1	65.2	128.2	0.98
4	64.9	65.2	129.4	0.99
5	78.1	65.2	141.1	0.98
6	78.3	65.2	145.9	1.02

表4 动力学考察龙胆苦苷含量测定结果

5min	65.9mg/g	82.4mg/g	75.3mg/g	70.9mg/g
10min	77.2mg/g	88.2mg/g	73.1mg/g	69.6mg/g
15min	75.9mg/g	80.4mg/g	72.5mg/g	68.7mg/g
20min	70.4mg/g	71.6mg/g	71.9mg/g	65.6mg/g
25min	72.4mg/g	81.0mg/g	69.3mg/g	57.3mg/g

注:各数据均为三个平行样品的均值。

表5 各组平行数据 RSD 值(%)

	80 $^{\circ}$ C	100 $^{\circ}$ C	150 $^{\circ}$ C	200 $^{\circ}$ C
5min	2.1	1.0	1.6	1.5
10min	1.5	1.6	1.6	1.4
15min	1.6	1.5	1.5	1.3
20min	1.9	1.3	1.4	1.1
25min	1.4	1.8	1.3	1.7

2. 由实验结果探知,酒龙胆炮制的最佳温度为100℃,炮制时间10min。另外,根据公式计算:100℃,12min酒炒龙胆苦苷的含量为84.9mg/g,在后来的验证试验中,测定100℃,12min炮制样品的龙胆苦苷含量为82.7mg/g,与计算结果基本一致。

3. 动力学实验中各温度段和时间段的设定都是依照酒龙胆传统炮制法进行预实验后制定的即参照酒龙胆传统炮制理论,以文火炒制出炮制品,并在炮制期间用红外非接触测温仪探测锅中温度,同时记录炒制完成时间。从动力学考察结果看来,200℃温度段和20min的时间段炮制出的样品龙胆苦苷含量普遍较

低,验证了传统炮制理论中酒龙胆炮制以文火炒干即止的正确性。

4. 从建立的数学模型来看,龙胆苦苷在酒龙胆炮制的过程中,含量随时间的变化基本符合一元三次多项式的规律,说明该炮制过程是有规律可循的,有关的研究仍在进一步进行中。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典(一部).北京:化学工业出版社,2000年版.
- 2 吕侠卿,中药炮制大全.武汉:湖南科学技术出版社.
- 3 张涛.龙胆及其炮制品中龙胆苦苷的含量比较.中药材,2000,23(7).

Study of Chemical Stability of Radix ET Rhizoma Gentian in Wine Preparation Using Math Model

Li Xiaofang, Jiang Wei

ChengDu TCM University, ChengDu, Sichuan 610075, China

The paper discusses the stability of gentiopiricin in preparing a wine based Radix ET Rhizoma Gentian, which makes an evidence for establishing the measurable criteria for preparing the Radix ET Rhizoma Gentian. Authors use a Math - model to simulate production facilities in a lab setting, and study the stability of gentiopiricin in the wine preparation process. It is found that in the preparing process, gentiopiricin variations follow the equation of $C = a + bt + ct^2 + dt^3$ at some selected temperatures, with the best for the temperature of 100℃, especially in a duration of 10 minutes. It is convinced that neither a longer duration than 10 minutes, nor a higher temperature than 100℃ is desirable for keeping the stability of gentiopiricin in the wine preparation. In this context, preparing wine based Radix ET Rhizoma Gentian shall follow a natural process that fits itself.

Keywords: Radix ET Rhizoma Gentian wine preparation; gentiopiricin; chemical stability; math - model

(责任编辑:张述庆,责任编审:郭宇洁,责任译审:邹春申)

云芝有助于提高人体免疫力

一种在北美大陆、欧洲和亚洲森林里常见的真菌的提取物能改善人体的免疫系统吗?最新一项研究显示云芝(*Trametes versicolor*)的提取物就有上述功效。

云芝的子实体坚硬无比而难以直接食用。但是可以把它转变成为液体或粉末状的提取物。位于日本东京的Kureha

Inc.公司生产的云芝多糖(PSK)就是一种蛋白质和多糖的复合体。研究发现,云芝多糖对某些特定的癌症有疗效,如果配合化学药物治疗,则效果更为理想。

为进一步理解云芝多糖对人体免疫系统的作用机理,来自美国Bastyr大学和德克萨斯大学的研究人员鉴定了由云芝多糖刺激人体免疫细胞表达的几种蛋白质。该研究的初步结果将在8月9~12日召开的全美内科医。(文摘)