

# 如意金黄散膜剂的制备

韩刚<sup>a</sup>,张爱国<sup>b</sup>,王超<sup>a</sup>,李运<sup>a</sup>(华北煤炭医学院, a.药理学系, b.附属医院,河北唐山 063000)

**摘要:**目的 以脱乙酰壳聚糖为成膜材料制备了如意金黄散膜剂。方法 兼顾如意金黄散中各主要成分的溶解性,以乙醇为溶剂提取有效成分,以壳聚糖为成膜材料制备膜剂,HPLC测定膜剂中的姜黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、小檗碱的含量。结果 以膜剂中大黄酸的释放度为评价指标,膜剂体外缓释效果良好。结论 以壳聚糖为成膜材料制备如意金黄散膜剂柔性良好,大黄酸体外缓释作用良好。

**关键词:**如意金黄散;壳聚糖;膜剂;小檗碱;姜黄素;大黄酸

中图分类号:R944.2 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2008)01-0043-03

## Preparation of Ruyi Jinhuang San Film

HAN Gang<sup>a</sup>, ZHANG Aiguo<sup>b</sup>, WANG Chao<sup>a</sup>, LI Yun<sup>a</sup> (a. Pharmaceutical Department, b. Affiliated Hospital, North China Coal Medical College, Tangshan 063000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To prepared Ruyi Jinhuang San film with chitosan. **METHODS** The main constituents in the Ruyi Jinhuang San power were extracted using ethanol as a solvent, and the film was prepared using chitosan as a film-former. The contents of curcumin, rhein, emodin, chrysophanol and berberine in the film were determined by HPLC. **RESULTS** Using the release rate of Rhein from film as an evaluation index, the in vitro drug releases were well. **CONCLUSION** The Ruyi Jinhuang San film prepared with chitosan are flexible, and film have sustained-release characteristic of Rhein.

**KEY WORDS:** Ruyi Jinhuang San; chitosan; film; berberine; curcumin; rhein

如意金黄散由10味中药组成,其中姜黄、大黄、黄柏为君药<sup>[1]</sup>。该方源于明代陈实功所著《外科正宗》。为中国药典(2005版)一部收录品种<sup>[2]</sup>。主要用于治疗疮疡肿痛、跌打损伤、乳痈红肿等症。临床上常用酒、植物油、蜂蜜调制敷于患处,使用极为不便。为了继承传统古方,结合临床应用的特点,将如意金黄散进行提取制成膜剂。姜黄中的姜黄素,大黄中的游离蒽醌,黄柏中的小檗碱为主要抗菌消炎成分。考虑到各主要成分的溶解性,采用乙醇提取有效成分,用与人体相容性好,具有促进伤口愈合功能,成膜性能好的天然高分子材料壳聚糖为成膜材料<sup>[3]</sup>,制备了如意金黄贴膜。

### 1 仪器与材料

1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);AE240电子天平(瑞士Mettler公司);RCZ8A药物溶出仪(天津大学精密仪器厂)。

姜黄素(批号0823-9802)、大黄酸(批号0757-200206)、大黄素(批号0756-200110)、大黄酚(批号798-9301)、盐酸小檗碱(批号110713-200208),以上对照品均购自中国药品生物制品检定所;脱乙酰壳聚糖(脱乙酰度 $\geq 90\%$ ,玉环县海洋生物化学有限公司,批号YK04126475);色谱甲醇(Fisher公司),其余试剂均为分析纯。姜黄、大黄、黄柏等中药材购自唐山市药材公司,经我院喇万英教授鉴定。

作者简介:韩刚,男,硕士生导师,教授 Tel:13730509861 E-mail:tsyxhg@163.com

## 2 方法与结果

### 2.1 测定方法

**2.1.1 色谱条件** 色谱柱: Dikma公司 Diamonsil C<sub>18</sub> (250 mm  $\Phi$  4.6 mm); 流动相甲醇-水-醋酸 (77:22:1); 检测波长 428 nm; 流速 1.0 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>; 柱温室温<sup>[4]</sup>。

**2.1.2 对照品储备液的制备** 分别准确称取盐酸小檗碱、姜黄素、大黄素、大黄酚、大黄酸对照品约 3 mg, 分别置于 5 mL量瓶中, 甲醇定容即为对照品储备液。

**2.1.3 标准曲线** 分别将对照品储备液稀释, 20  $\mu$ L进样测定。以峰面积 (Y)与进样浓度 (X)进行线性回归。结果见表 1。

表 1 各组分线性回归结果

Table 1 Results of linear regression

组分	回归方程	相关系数 r	线性范围 / $\mu$ g $\cdot$ mL <sup>-1</sup>
盐酸小檗碱	Y=18.63X-0.8041	0.9999	0.2~10
姜黄素	Y=111.4X-57.32	0.9998	1.0~15
大黄酸	Y=45.79X-1.266	0.9994	0.5~20
大黄素	Y=43.26X-6.007	0.9998	1.0~15
大黄酚	Y=50.59X-8.280	0.9999	1.0~10

**2.1.4 精密度试验** 分别精密量取各对照品溶液 0.2 mL 置于 10 mL量瓶中甲醇定容, 20  $\mu$ L进样测定峰面积, 重复 5 次, 盐酸小檗碱、姜黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚峰面积各自的相对标准偏差 RSD 分别为 0.41%, 0.14%, 1.08%, 0.53%, 0.22%。

**2.1.5 稳定性试验** 精密量取供试品溶液 (2.3.1), 分别于 0, 2, 4, 6, 8 h进样, 平行测定 5 次, 盐酸小檗碱、姜黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚峰面积各自的 RSD 分别为 0.29%, 0.94%, 0.70%, 0.48%, 0.32% (n=5)。表明在 8 h内测定方法稳定。

**2.1.6 重复性试验** 取 5 份供试品溶液依法测定, 计算小檗碱、姜黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚含量, 计算各自的 RSD 分别为 0.32%, 0.94%, 0.70%, 0.99%, 0.63%。表明测定方法重复性良好。

**2.1.7 回收率试验** 准确称取姜黄素、大黄素、大黄酸、大黄酚、小檗碱对照品溶液各 1 mL于 10 mL量瓶中甲醇定容, 即为混合对照品溶液。分别精密量取供试品溶液 10 mL于 25 mL量瓶中 (共 6 份), 分别加入 0.5, 1, 2 mL混合对照品溶液, 充分混合, 依法进样测定, 计算回收率, 姜黄素、大黄素、大黄酸、大黄酚、小檗碱的回收率分别为 96.27%, 99.21%, 96.27%, 100.79%, 99.80%, 102.98; RSD 分别为 0.27%, 1.14%, 0.24%, 0.55%, 0.11%。

### 2.2 如意金黄散膜剂的制备

**2.2.1 提取方法的选择** 准确称取若干份自制如意金黄散约 50g, 按 1g如意金黄散加入 10 mL提取溶剂的比例, 精密加入一定量的溶剂回流提取, 提取时间为 1h, 超声提取时间为 30 min。提取液 3 500 r  $\cdot$  min<sup>-1</sup>离心 10 min, 0.8  $\mu$ m微孔滤膜过滤, 依法测定, 结果见表 2。用无水乙醇回流提取如意

金黄散中主要活性成分提取率较高, 故选用乙醇回流法提取。

表 2 不同提取方法对提取率的影响 (n=6)

Table 2 Effect of extraction methods on extractive rate (n=6)

提取方法	小檗碱 /mg $\cdot$ g <sup>-1</sup>	姜黄素 /mg $\cdot$ g <sup>-1</sup>	大黄素 /mg $\cdot$ g <sup>-1</sup>	大黄酚 /mg $\cdot$ g <sup>-1</sup>	大黄酸 /mg $\cdot$ g <sup>-1</sup>
甲醇回流	1.51	3.87	0.22	0.62	0.28
乙醇回流	1.51	3.88	0.24	0.64	0.31
甲醇超声提取	0.93	3.44	0.24	0.06	0.20
50%乙醇回流	0.52	1.64	0.14	0.21	0.19
氯仿乙醇 (1:1)	1.27	0.46	0.31	0.98	0.01

**2.2.2 如意金黄散膜剂的制备** 称取 8.8 g脱乙酰壳聚糖溶于 440 mL 2%的醋酸溶液中, 另外称取 0.2 g提取物溶于适量无水乙醇中, 将两者混合后, 加入 0.5 g甘油充分混合, 静置消泡, 铺膜, 阴干, 即得提取物含量为 2%的膜剂。同法制得提取物含量为 5%的膜剂。

**2.2.3 聚乙烯醇对照膜剂的制备** 称取聚乙烯醇 (17-88) 8.8 g在搅拌状态下加入到 440 mL水中, 另外称取如意金黄散提取物约 0.2 g, 用适量的乙醇溶解。同上述方法制得含提取物为 2%, 5%的聚乙烯醇对照膜剂。HPLC测定膜剂中各成分的含量。

### 2.3 膜剂的体外释放度测定

按中国药典 (2005年版) 桨法, 温度 (37.5  $\pm$  0.1)  $^{\circ}$ C, 转速 100 r  $\cdot$  min<sup>-1</sup>。将药膜分别置于网碟中, 选用含有 20%乙醇, 0.2%十二烷基硫酸钠的生理盐水为释放介质<sup>[3]</sup>。每次取样 5 mL, 0.8  $\mu$ m微孔滤膜过滤, 取样后补充新鲜溶出介质。以大黄酸的释放度为评价指标, 评价膜剂的释放度。结果见图 1。

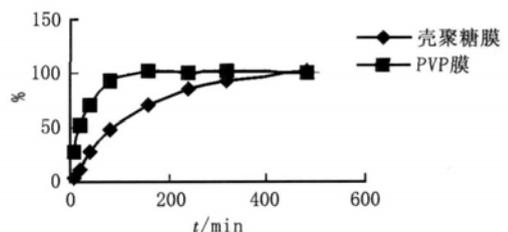


图 1 膜剂中大黄酸的体外释放

Fig 1 Release profiles of rhein from film in vitro

## 3 讨论

小檗碱在 350 nm 和 426 nm 都有吸收。姜黄素、大黄素、大黄酚在 428 nm 有强吸收, 故选 428 nm 作为检测波长。流动相中含有醋酸对大黄酸的分离度影响较大, 以甲醇-水-醋酸 (77:22:1) 作为流动相分离效果好。

如意金黄散中有效成分较多, 在不同的溶出介质中, 各成分的溶解度不同, 故选用大黄酸为膜剂的体外释放度的评价指标。如意金黄散膜剂的临床疗效有待进一步验证。

## REFERENCES

- [1] JI Y B. Chemistry and Pharmacology for Traditional Chinese Medicine (中药复方化学与药理) [M]. Beijing: People's Health

Press, 2003: 746.

[ 2 ] Ch. P( 2005 ) Vol I ( 中国药典 2005 年版 . 一部 ) [ S ]. 2005: 456-457.

[ 3 ] HAN G, LIU Y M, XIA Z L, *et al.* Study on preparation of wound films with curcumin and chitosan [ J ]. J Chin Med Mater

( 中药材 ), 2005, 28( 12 ): 1108-1109.

[ 4 ] HAN G, AN J, SUN H Y. Quality standard for tongmai Jiangzhi capsules[ J ]. Chin Tradit Pat Med( 中成药 ), 2005, 27( 7 ): 778-780.

收稿日期: 2006-09-01