

数学模型, 实现多目标的同步优化。该设计方法弥补均匀设计和正交设计的不足, 保证试验精度以及分析个因素之间的相互作用, 而且所需的试验组数相对较少, 可节省人力物力。根据本实验中拟合的数学模型和绘制的效应面图, 选择各因素较佳的处方, 所得漂浮片实际释放值与预测值的偏差较小, 预测结果良好。漂浮片在酸性环境下能够迅速起漂, 且持漂时间>10 h, 缓释作用较好, 其释放符合非 Fickian 扩散。

REFERENCES

- [1] MA D H, LAN M S. A control of sodium ferulate tablets for treatment of migraine [J]. Ningxia Medical Journal(宁夏医学杂志), 2011, 33(1): 1047-1048.
- [2] RUAN J S, HAN S, WANG X J, et al. Pharmacokinetic study of sodium ferulate gastric floating sustained-release tablets in

Beagle dogs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(3): 246-249.

- [3] DENG J X, HU J H, LI F Q. Preparation and release characteristics *in vitro* of gastric floating sustained-release tablets of sodium ferulate [J]. Pharm Care Res(药学服务与研究), 2007, 7(5): 339-342.
- [4] WU X T, LIU L, HUO L R, et al. Optimized preparation of butoconazole nitrate sustained-release cream by central composite design and response surface method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(13): 1337-1340.
- [5] HE J, FENG J F, PANG J Z, et al. Optimized preparation of silymarin-loaded solid lipid nanoparticles by central composite design and response surface method [J]. China J Pharm(中国医药工业杂志), 2005, 36(1): 18-21.
- [6] SHI X J, ZHOU J P. Current advances in gastro-retentive drug delivery system [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2010, 34(2): 55-59.
- [7] XIONG X F, HE S M, SHI S L. Progress in the study of the novel gastroretentive drug delivery system [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(11): 988-994.

收稿日期: 2012-04-12

茴三硫固体分散体的体内外评价

刘春晖, 林巧平, 山莽挺, 祁智, 许向阳^{*}(江苏先声药物研究有限公司, 南京 210042)

摘要: 目的 采用热熔挤出技术制备茴三硫固体分散体, 用于提高其溶出度和口服生物利用度。方法 以水溶性聚合物 Plasdone S630 为载体, 用热熔挤出技术制备茴三硫固体分散体。采用差示扫描量热法和 X 射线粉末衍射法对固体分散体进行表征, 并评价其溶出度及犬体内药动学行为。结果 药物以无定形或分子状态存在于固体分散体中, 溶出速率明显高于参比制剂与物理混合物, 在 40 ℃, 湿度 75% 加速 6 个月, 溶出曲线和固体分散体中茴三硫存在状态未发生变化。犬体内药动学研究结果表明, 茴三硫固体分散体的 C_{max} 和口服生物利用度是参比制剂的 1.66 倍和 1.57 倍。结论 采用热熔挤出技术制备的茴三硫固体分散体为热力学稳定体系, 能明显提高茴三硫的体外溶出度和口服生物利用度。

关键词: 茴三硫; 固体分散体; 热熔挤出; 溶出度; 生物利用度

中图分类号: R943; R917

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0047-06

In Vitro and in Vivo Evaluation of Anethole Trithione Solid Dispersions

LIU Chunhui, LIN Qiaoping, SHAN Mangting, QI Zhi, XU Xiangyang^{*}(Jiangsu Simcere Pharmaceutical Research Co.Ltd, Nanjing 210042, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To development anethole trithione(ATT) solid dispersion with high dissolution and bioavailability using hot-melt extrusion. **METHODS** Solid dispersion with carrier of Plasdone S630 was prepared by hot-melt extrusion and then characterized by differential scanning calorimetry(DSC), X-ray powder diffraction(XRPD), *in vitro* dissolution test, and *in vivo* bioavailability study. **RESULTS** ATT existed as amorphous or molecular state in solid state that could be proved by DSC and XRPD. The dissolution rate of ATT was significantly accelerated. The dissolution profile and the solid state properties of the product were maintained after storage at 40 ℃, 75% RH for 6 months. The results of pharmacokinetics in beagles showed that the C_{max} and AUC of ATT solid dispersions were 1.66 times and 1.57 times high than reference preparation. **CONCLUSION**

基金项目: 国家科技重大专项课题(2011ZX09401-008)

作者简介: 刘春晖, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (025)85560000-1645 E-mail: liuchun@simcere.com ^{*}通信作者: 许向阳, 男, 博士, 高级工程师 Tel: (025)85560000-1810 E-mail: xuxiangyang@simcere.com

ATT solid dispersion prepared by hot-melt extrusion is thermodynamically stable system. The dissolution *in vitro* and bioavailability in beagle dogs after oral administration is markedly improved.

KEY WORDS: anethole trithione; solid dispersion; hot-melt extrusion; dissolution rate; bioavailability

热熔挤出(hot melt extrusion, HME)又称熔融挤出技术, 该技术类似于以熔融法制备固体分散体, 但与之相比, 由于操作过程中强烈的混合与剪切作用, 使药物更加均匀地分散在载体中, 载体的存在抑制了已分散药物的再聚结。该技术能使结晶药物在加热熔融后以无定形或分子态分散在载体材料中, 最终提高难溶性药物特别是生物药剂学二类(BCS II)药物的溶解度、溶出度及口服生物利用度^[1]。与传统的制备固体分散体方法(熔融法、溶剂挥发法、溶剂-熔融法等)相比, 具有工艺简单、自动化程度高、不使用有机溶剂、易于工业化生产的热点。HME 技术是近年来国外大力开发的新技术, 国内对此研究还处于起步阶段, 但由于其独特的优势和广阔的应用前景, 已受到研究者的关注^[2]。

茵三硫(anethole trithione, ATT), 化学名为 5-对甲氧苯基-3H-1, 2-二硫-3-硫酮, 它可以增强肝细胞活力, 促进胆汁分泌, 有助于肝功能的改善和恢复, 是治疗肝胆病的常用药物之一。茵三硫在水性介质中的溶解性差, 因此其体外溶出缓慢, 吸收较差, 体内生物利用度低^[3]。该药熔点 108~112 °C, 亲脂性强($\log P=3.8^{[4]}$), 水溶性低($0.38 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1[5]}$), 渗透性高($P_{\text{app}}=(2\sim3)\times 10^{-4} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1[6]}$), 属于 BCS II 类化合物, 提高药物的溶解度和溶出速率是改善其口服吸收的首要步骤。本实验研究以茵三硫为模型药物, 以共聚维酮(Plasdone S630)作为水溶性载体辅料, 研究采用 HME 技术制备固体分散体, 经后续处理制备成茵三硫片后的溶出度增加情况, 通过差示扫描量热法和 X 射线衍射研究茵三硫在载体中的存在状态, 并考察其口服生物利用度。

1 仪器材料

Haake MiniLab II 型微量流变混合器/挤出机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); UV-2450 紫外分光光度计(日本岛津); ZRS-SG 型智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司); D8 Focus X 射线粉末衍射仪(德国 Bruker); NETZSCH 2003F3 型差热分析仪(德国耐驰); BS223S 分析天平(德国 Sartorius 公司); DP30A 单冲压片机(北京国药龙立

科技有限公司); Agilent 1290 液相色谱系统, 包括 4220B 型二元输液泵, G4226A 型自动进样器, G1316C 型柱温箱(美国 Agilent 公司); Agilent 6460-Triple Qual LC-MS 质谱仪, 配有电喷雾电离源(Jet Stream 源)(美国 Agilent 公司)。

茵三硫(重庆圣华曦药业有限公司, 批号: 090901); 茵三硫对照品(重庆圣华曦药业有限公司, 批号: 090901-R, 含量: 99.8%); 胆维他(成都国嘉联合制药有限公司); 对羟基茵三硫对照品(自制, 批号: 20090201, 纯度: 99.28%); 地西洋(内标, 中国生物制品检定所, 批号: 171225-200302, 纯度: 99.9%); Plasdone S630(美国 ISP 公司); 微晶纤维素 PH102(台湾明台); 交联羧甲基纤维素钠(美国 FMC); 硬脂酸镁(湖州展望); 甲醇、乙腈为色谱纯; 其余试剂均为分析纯。

Beagle 犬 6 只, 体质量 6 kg, ♀ ♂ 各半, 北京玛斯生物技术有限公司提供, 实验动物生产许可证号: SCXK(京)2011-0003。

2 方法与结果

2.1 样品制备

2.1.1 ATT 片处方 每片含 ATT 25 mg、Plasdone S630 75 mg、微晶纤维素 PH102 100 mg、交联羧甲基纤维素钠 20 mg、硬脂酸镁 2 mg。

2.1.2 物理混合物制备 将 ATT 与 Plasdone S630 分别过 80 目筛, 与 2 种载体分别按照 1:3 的重量比投料, 混合均匀后, 得物理混合物。

2.1.3 HME 制剂的制备 设定微量流变挤出机的控制温度为 110 °C(ATT 熔点为 110 °C, Plasdone S630 玻璃态转化温度为 106 °C), 螺杆转速为 $30 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 扭矩为 20 N·cm。分别将上述制备的物理混合物 20 g 置加料斗中, 物料经机头模孔以透明条状物形状挤出, 室温放冷后, 过 80 目筛备用, 加入适量的微晶纤维素 PH102、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混匀后, 压片。

2.2 热熔挤出物的鉴别

2.2.1 DSC 分析 DSC 条件设定为: 扫描范围 30~150 °C, 升温频率为 $10 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, 扫描环境为氮气气氛。分别检测 ATT、载体、物理混合物及热熔挤出物进行 DSC 分析, 结果见图 1。

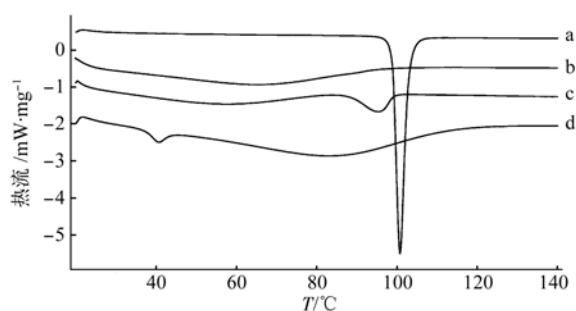


图1 DSC 图谱

a-ATT; b-HME; c-物理混合物; d-Plasdone S630

Fig 1 DSC curve of ATT and HME

a-ATT; b-HME; c-physical mixture; d-Plasdone S630

由结果可知, ATT 熔点为 110 °C, 在 ATT-Plasdone S630 物理混合物中, 药物的结晶峰发生了轻微的左移, 同时变宽和减弱, 而在相应的热熔挤出图谱中, 药物结晶峰消失, 提示 ATT 与 Plasdone S630 通过 HME 法制备的固体分散体中不存在药物结晶, 药物已均匀地分散在载体中。

2.2.2 X-射线粉末衍射 采用 Cu 靶 K α 射线; 石墨单色器衍射束单色比; 加速电压为 40 kV; 加速电流为 40 mA; 扫描 2 θ 角度为 3°~40°; 扫描速度为 5°·min⁻¹; 扫描步长为 0.01°。分别对 ATT、载体、物理混合物及 HME 物进行粉末 X 射线衍射分析, 结果见图 2。ATT 是典型的晶体化合物, 在 2 θ =10.7°, 18.2°, 24.5°, 26.0°和 26.8°处有一系列较为显著的衍射峰, 在 2 θ =13.1°, 13.8°, 14.5°, 15.6°, 22.5°和 28.8°处有一系列较弱的衍射峰。在 ATT-Plasdone S630 物理混合物中, 几乎检测到所有的药物衍射峰, 但强度有所下降。在热熔挤出物中几乎未见药物的结晶峰, 因此推断在 HME 中, 药物以无定形或分子状态分散于载体中。

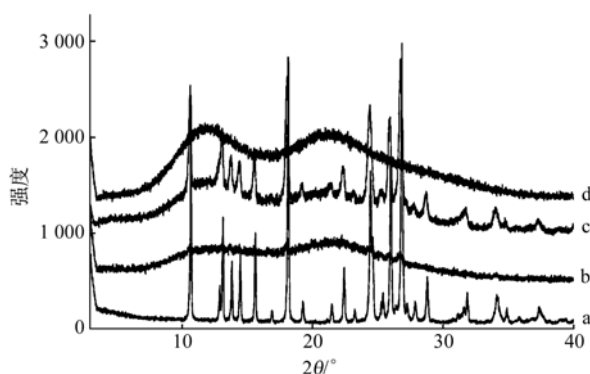


图2 X-射线粉末衍射图谱

a-ATT; b-HME; c-物理混合物; d-Plasdone S630

Fig 2 The X-ray powder diffraction

a-ATT; b-HME; c-physical mixture; d-Plasdone S630

2.3 溶出曲线测定

避光操作, 以 1.0%吐温-80 和 0.5%十二烷基硫酸钠的混合溶液 1 000 mL 为溶剂, 转速为 120 r·min⁻¹, 经 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 时, 各取溶液 5 mL, 并同时补充相同温度、相同体积的溶出介质, 用 0.8 μ m 的微孔滤膜过滤, 取续滤液稀释, 在 432 nm 处测定吸收度。另精密称取茵三硫对照品约 25 mg, 置 100 mL 量瓶中, 加无水乙醇超声处理使溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密量取 5 mL 置另一 100 mL 量瓶中, 加上上述混合溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。计算每片的累积溶出量。制备的 HME 片、物理混合物片与市售制剂(胆维他)的溶出曲线比较见图 3。结果显示, 固体分散体大大提高了 ATT 在水中的溶出速率及溶出度, 溶出速率为 ATT-Plasdone S630>胆维他>ATT-载体物理混合物。

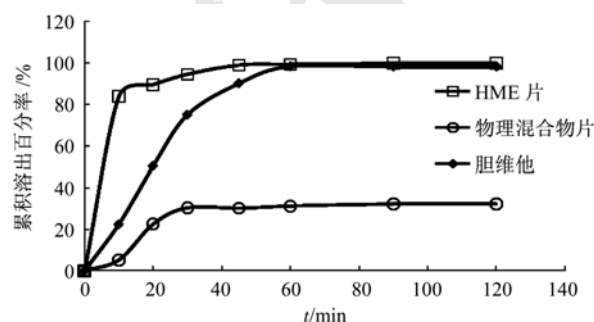


图3 茵三硫片体外药物溶出曲线图

Fig 3 Dissolution profile of ATT tablets

2.4 初步稳定性考察

将 HME 和 HME 片分别装入带干燥剂高密度聚乙烯塑料瓶中, 于 40 °C/RH 75%加速 6 个月, 对 HME 进行 DSC 及 X-射线粉末衍射分析见图 4 和图 5, HME 片的溶出曲线见图 6, DSC 及 X-射线粉末衍射显示加速 6 个月后 HME 中药物仍以分子状态或者无定形形式存在, 溶出结果显示 40 °C/75%放置 6 个月, HME 片溶出度未见明显下降, ATT 片溶出稳定性良好。

2.5 犬体内药动学研究

2.5.1 色谱条件 色谱柱为 VenusilC₁₈ 柱(2.1 mm × 50 mm, 5 μ m); Agilent C₁₈ 保护柱(4 mm × 2.1 mm)。流动相为 10 mmol·L⁻¹ 醋酸铵和 0.1%甲酸-乙腈(20 : 80); 流速为 0.3 mL·min⁻¹; 柱温 30 °C; 进样量为 5 μ L。

2.5.2 质谱条件 电喷雾电离源(Jet Stream 源); 干燥气 10 L·min⁻¹, 喷雾气 40 psi, 雾化温度 350 °C,

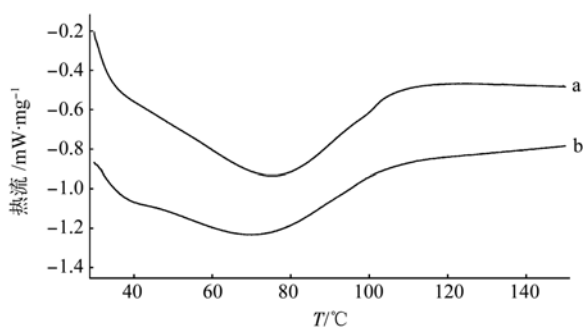


图4 HME 40℃/75%RH 加速 DSC 图谱

a-0 时; b-6 月

Fig 4 DSC curve of HME after storage at 40℃/75%RH (accelerated stability condition)

a-fresh sample; b-6 month

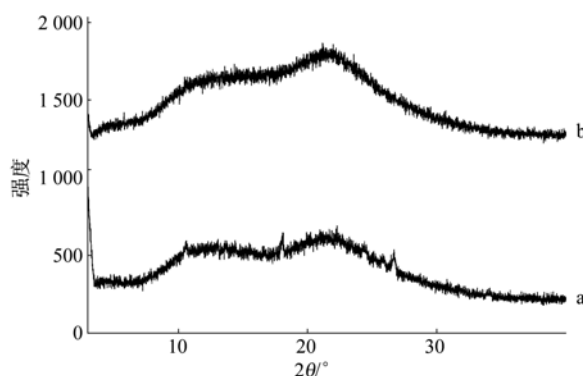


图5 HME 40℃/75%RH 加速 X-射线粉末衍射图谱

a-0 时; b-6 月

Fig 5 The X-ray powder diffraction after storage at 40℃/75%RH(accelerated stability condition)

a-fresh sample; b-6 month

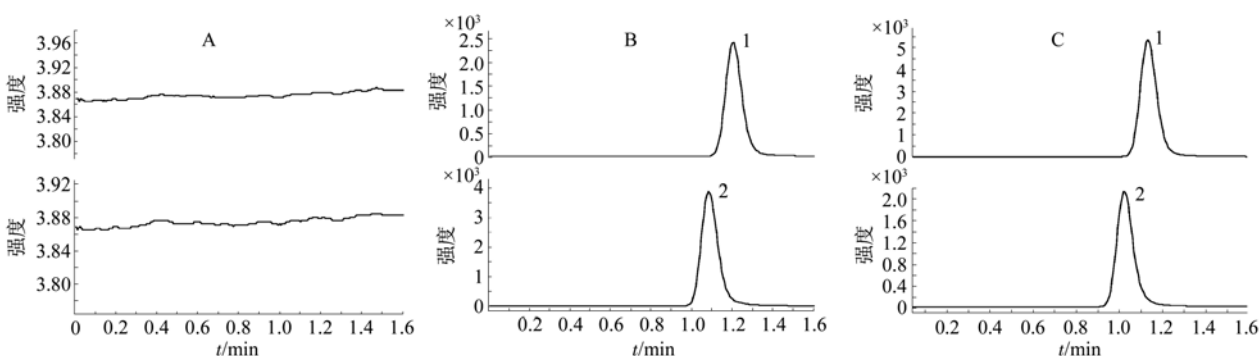


图7 典型 MRM 色谱图

A-空白血浆; B-对照品; C-血浆样品; 1-地西洋; 2-对羟基茴三硫

Fig 7 Representative MRM chromatograms

A-blank plasma; B-reference standard; C-plasma sample; 1-diazepam; 2-4-hydroxy-anetholtrithion

2.5.4 方法学研究 取空白血浆 200 μL 于 1.5 mL 离心管中, 加入对羟基茴三硫的标准溶液, 使浓度分别为 10, 20, 50, 100, 500, 1 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 分别加入内标溶液 20 μL , 按“2.5.3”项下方法操作, 以血浆中对羟基茴三硫浓度 C 为横坐标, 对羟基茴三硫与内标的峰面积比值 f 为纵坐标, 用加

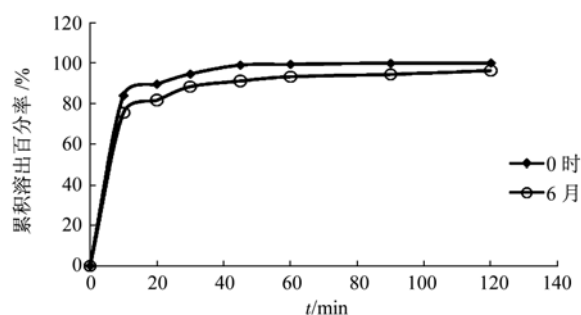


图6 40℃/75%RH 加速茴三硫片体外药物溶出曲线图

Fig 6 Dissolution profile of ATT tablets after storage at 40℃/75%RH(accelerated stability condition)

鞘气流速 7 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, 毛细管电压 4 000 V; 正离子检测; 扫描方式为多反应监测(MRM), 监测离子 m/z 227.1 $\rightarrow$ m/z 107(对羟基茴三硫), m/z 285 $\rightarrow$ m/z 193(内标地西洋); 碰撞能量 30 V (对羟基茴三硫) 和 32 V(内标地西洋)。

空白血浆、空白血浆加对羟基茴三硫及内标、犬服药后 1 h 血浆样品色谱图见图 7。结果表明血浆中的内源性物质不干扰测定。

2.5.3 血浆样品处理 取血浆 200 μL 于 1.5 mL 离心管中, 加入 20 μL 内标溶液(1.225 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)混匀, 加入乙酸乙酯-异丙醇(95:5)1.2 mL, 涡旋混合 2 min, 4 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 取上清液 1.0 mL 于离心管中, 40℃ N_2 挥干, 120 μL 甲醇-水-乙腈(60:30:10)复溶, 涡旋 2 min, 5 μL 进样检测。

权(1/c)最小二乘法进行回归运算, 得回归方程为: $f=0.005\ 8C-0.003\ 2$, $r=0.999\ 3$, 线性范围为 10~1 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。定量限为 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 浓度为 20, 500, 900 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的血浆质控样品的提取回收率分别为 $(86.8\pm2.3)\%$, $(89.9\pm3.1)\%$ 和 $(92.5\pm2.2)\%$ ($n=3$), 日内 RSD 分别为 8.3%, 6.8%, 5.9%($n=5$),

日间 RSD 分别为 8.5%, 7.2%, 7.8%($n=5$)。

2.5.5 试验方案 采用双周期双交叉实验设计, 将 Beagle 犬 6 只随机分成 2 组, 试验前禁食 12 h, 自由饮水, 一组服用市售胆维他片(对照药)3 片($25 \text{ mg} \cdot \text{片}^{-1}$), 一组服用自制 HME 片 3 片($25 \text{ mg} \cdot \text{片}^{-1}$), 均用 50 mL 温开水送服, 给药 4 h 后统一进食, 实验期间自由饮水。给药后 0, 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 h 分别取前肢静脉血 3 mL, 置肝素化抗凝离心管中, 振摇均匀, $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 分离血浆, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存, 按“2.5.3”项下方法处理后进样测定。

2.5.6 药动力学试验结果 采用非隔室模型统计矩方法计算药动力学参数, 结果见表 1, 药时曲线见图 8。HME 片的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 分别为对照药(胆维他)的 1.66 倍和 1.57 倍, 结果表明, HME 能显著提高其口服生物利用度。

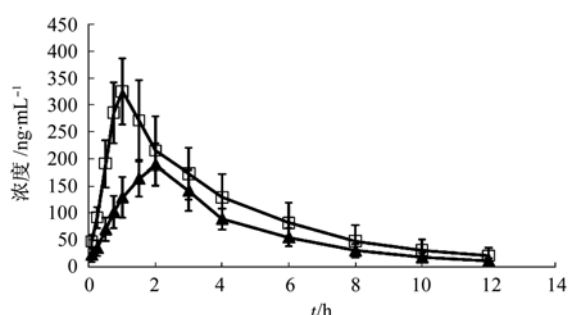


图 8 犬体内平均药时曲线图($n=6$)

□—HME 片; ▲—对照药

Fig 8 Mean plasma concentration-time curves of ATX after oral administration of HME tablets and reference preparation ($n=6$)

□—HME tablets; ▲—reference preparation

表 1 犬体内主要药动力学参数($n=6$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters for ATX in beagles following oral administration of HME tablets and reference preparation($n=6$)

参数	HME 片	对照药
$T_{\max}/\text{h}$	$0.95 \pm 0.10^{1)}$	1.92 ± 0.20
$C_{\max}/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	$330.77 \pm 30.66^{1)}$	199.33 ± 56.24
$\text{AUC}_{0-t}/\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	$1292.78 \pm 388.03^{1)}$	825.73 ± 170.19
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	$1390.26 \pm 452.21^{1)}$	867.60 ± 178.49
K_e/h^{-1}	0.2542 ± 0.0663	0.287 ± 0.0587
$t_{1/2}/\text{h}$	2.88 ± 0.76	2.49 ± 0.52

注: 与对照药比较, $^{1)}P<0.05$

Note: Compared with reference preparation, $^{1)}P<0.05$

3 讨论

HME 法制备固体分散体时, 为提高难溶性药物的溶出度, 应选用亲水性载体, 如 PEG、Plasdone

S630、Poloxamer 188 等, 当药物和载体的溶解度参数之差 $<2 \text{ MPa}^{1/2}$, 两者易混溶^[7], 经计算得茵三硫的 Hildebrand 溶解度参数为 $20.7 \text{ MPa}^{1/2}$, Plasdone S630 的溶解度参数分别为 $21.5 \text{ MPa}^{1/2}$, 所以在物理混合物中茵三硫与 Plasdone S630 混溶性好, 相互作用较强, 茵三硫的结晶度降低, 从结果中可见药物的结晶峰左移, 同时变宽和减弱。0 时 DSC 和 XRPD 分析表明 HME 中茵三硫以无定形态或分子状态高度分散在载体中, $40\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\%$ 加速 6 个月后, 茵三硫在 HME 中的存在形式未见发生变化, 未见药物晶体析出, 为热力学稳定体系, 这可能是因为 Plasdone S630 的玻璃化转化温度与药物熔点相近, 药物和载体同步处于熔体态, 同时受到剪切、混合和挤压, 固化后形成稳定的固态溶液, HME 物呈均匀透明状, HME 中茵三硫主要以分子状态存在。Plasdone S630 为 60 份乙烯吡咯烷酮与 40 份乙烯醋酸酯聚合物, 具有良好的亲水性, 黏度较高, 在放置过程中, 能抑制药物分子聚集, 固体分散体不老化, 溶出度未见发生明显变化。

茵三硫进入体内后迅速代谢成活性代谢产物对羟基茵三硫, 血浆样品中几乎检测不到茵三硫^[8], 本研究通过检测犬体内对羟基茵三硫的血药浓度, 初步比较了 HME 片和市售片的体内药动力学, 结果显示: 与市售胆维他片相比, 生物利用度提高 1.57 倍, 以 HME 技术制备的固体分散体为改善难溶性药物的水溶性和口服吸收提供了一种有效策略。

REFERENCES

- [1] CROWLEY M M, ZHANG F, REPKA M A. Pharmaceutical application of hot-melt extrusion: part I [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(9): 909-926.
- [2] YANG R, TANG X, HUANG H F. Hot-melt extrusion technique and its application in the drug delivery system [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2007, 16(4): 279-284.
- [3] LIU C H, CHEN Y, YU X, et al. Preparation of anethole trithione micronization tablets [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2007, 19(4): 21-23.
- [4] BOUDEVILLE P, BONA M, BURGOT J L. Correlations between n-octanol/water partition coefficients and RP-HPLC capacity factors of 1,2-dithiole-3-thiones and 1,2-dithiol-3-ones [J]. J Pharm Sci, 1996, 85(9): 990-998.
- [5] JING Q, SHEN Y, REN F, et al. HPLC determination of anethole trithione and its application to pharmacokinetics in rabbits [J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 42(5): 613-617.
- [6] HAN S F, YAO T T, ZHANG X X, et al. Lipid-based formulations to enhance oral bioavailability of the poorly water-soluble drug anethole trithione: effects of lipid

- composition and formulation [J]. Int J Pharm, 2009, 379(1): 18-24.
- [7] FORSTER A, HEMPENSTALL J, TUCKER I, et al. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis

- [J]. Int J Pharm, 2001, 226(1/2): 147-161.
- [8] GUO X, HUANG Z Z, LIU W F, et al. Determination of the metabolite of anetholtrithion in human plasma by LC-MS/MS [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2007, 38(6): 444-446.
- 收稿日期: 2012-04-22

近红外光谱技术快速测定杞菊地黄丸的水分含量

白雁, 刘建营, 雷敬卫, 谢彩侠, 陈志红*, 龚海燕(河南中医学院药学院, 郑州 450008)

摘要: 目的 应用近红外光谱技术建立一种杞菊地黄丸(浓缩丸)中水分含量的快速测定方法。方法 以甲苯法测定的样品中水分的含量为真实值, 运用近红外漫反射光谱技术采集 96 份杞菊地黄丸(浓缩丸)样品的近红外漫反射光谱, 结合偏最小二乘法(PLS)建立水分含量的定量分析模型。结果 所建水分校正模型的相关系数(R^2)和内部交叉验证均方差(RMSECV)分别为 0.988 09 和 0.058 7; 经外部验证, 模型的预测相关系数(r^2)和预测均方差(RMSEP)分别为 0.996 9 和 0.075 2。结论 该方法操作简便, 无污染, 结果准确可靠, 可用于杞菊地黄丸(浓缩丸)中水分含量的快速测定。

关键词: 近红外光谱技术; 杞菊地黄丸浓缩丸; 水分; 快速测定

中图分类号: R917.102

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)01-0052-03

Rapid Determination of Moisture in Qiju Dihuang Pills by Near-infrared Spectroscopy Technique

BAI Yan, LIU Jianying, LEI Jingwei, XIE Caixia, CHEN Zhihong*, GONG Haiyan(Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a rapid analytical method for moisture in Qiju Dihuang Pills (condensed) by near-infrared diffuse reflectance technique. **METHODS** First, toluene method was used to determine the content of water in samples. At the same time, NIR diffuse reflectance spectra of 96 samples were collected. Then, Partial Least-Squares (PLS) method was used to create a quantitative model of calibration. **RESULTS** The correlation coefficients of the PLS calibration models of NIR spectroscopy for moisture was 0.988 09, the root-mean-square error of cross-validation (RMSECV) was 0.058 7; the correlation between the reference value of the testing sample set and the near infrared predictive value were 0.996 9; the root-mean-square error of prediction (RMSEP) was 0.075 2. **CONCLUSION** The method is rapid, nondestructive and accurate, which can be applied to the fast determination of moisture in Qiju Dihuang Pills (condensed).

KEY WORDS: near-infrared diffuse reflectance spectroscopy; Qiju Dihuang Pills (condensed); moisture content; rapid determination

杞菊地黄丸由六味地黄丸加枸杞子、菊花而成。传统中医理论认为, 杞菊地黄丸具有滋阴补肾的功效, 用于肝肾阴亏, 眩晕耳鸣, 羞明畏光, 迎风流泪等^[1]。由于中药的特殊性, 杞菊地黄丸中所含水分过多, 将易导致其霉变, 不易保存。因此在杞菊地黄丸的运输、储存过程中, 其水分含量是重要的考察指标之一。传统的水分含量分析方法耗时费力, 且多以最终产品为分析对象, 不利于中成药的过程分析及在线控制。随着中药现代化进程的深入, 如何为中药提供一种快速的水分含量分析方法, 成为人们研究的热点。

近红外光(Near Infrared, NIR)是介于可见光(VIS)谱区和中红外光(MIR)谱区之间的电磁波, 美国材料检测协会(ASTM)将其谱区范围定义为波长 780~2 526 nm(波数为 12 820~3 959 cm^{-1})^[2-3]。与中红外分析技术不同, 近红外光谱分析技术是一种二次分析技术, 其光谱信息来源于有机物中含氢基团, X-H(X=C、O、N、S、P)振动的倍频和合频吸收, 因此其谱带宽, 组分之间谱带重叠现象严重, 不能用于直接分析, 而是综合多学科(光谱学、化学计量学和计算机学等)知识的现代分析技术。利用近红外分析技术简便快速的分析特点,

基金项目: 河南省重大公益科研项目(081100912500)

作者简介: 白雁, 女, 教授, 博导 Tel: (0371)65962967
E-mail: jianying_217@163.com

E-mail: jianying_217@163.com

*通信作者: 陈志红, 女, 讲师 Tel:

15824895945

E-mail: jianying_217@163.com