

- [8] 丁旭, 谭勇, 闫莉, 等. 多伞阿魏的鉴别研究[J]. 中药材, 2011, 34(6): 879-880.
- [9] BAI Y X, TONG L G. HPLC fingerprint of the flos of *Scabiosa comosa* Fisch [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(6): 610-613.
- [10] SHAO J Q. The research progress of traditional Chinese medicine (TCM) fingerprint [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2009, 40(6): 994-997.
- [11] YUAN P, GAO J F, YUAN X. Content determination of eight components and fingerprint chromatograms of *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* by HPLC-DAD [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(1): 20-24.
- [12] 中国药典. 二部[S]. 2010: 附录 63.
- [13] MIAO A D, SUN D J. Application of Microsoft Excel 2002 to calculate the similarity in fingerprints of Chinese herbs [J]. 药学进展, 2003, 27(1): 51-54.
- [14] LUO J, FAN X H, CUI S J, et al. UPLC fingerprint of *Anemarrhenae Rhizoma* and its hierarchical cluster analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(1): 28-31.
- [15] 何晓群. 多元统计分析[M]. 第2版. 北京: 中国人民大学出版社, 2004.
- [16] 罗兰, 刘佳佳, 何舒澜. 不同提取方法的大蒜挥发油 GC-MS 比较分析[J]. 中成药, 2008, 30(1): 139-141.
- [17] ZHOU R B, WU J, TONG Q Z, et al. Studies on volatile oil from *Atractylodes macrocephala* with different distill methods [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2008, 31(2): 229-232.
- [18] LIU H J, NAI Y, HONG Y L, et al. Component analysis and acute hepatotoxicity of volatile oils from argy worm wood leaf extracted by different methods [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2010, 35(11): 1439-1445.

收稿日期: 2014-03-27

南五味子软胶囊急性毒性研究

胡正芳, 柳燕, 李除夕, 丁菲, 贾树田(南京海陵中药制药工艺技术研究所有限公司, 南京 210049)

摘要: 目的 观察南五味子软胶囊对小鼠和大鼠的急性毒性, 评价其安全性。方法 采用急性毒性试验方法, 以 1 次大剂量分别给小鼠和大鼠灌胃南五味子软胶囊内容物, 连续 14 d 观察小鼠和大鼠行为活动等指标和毒性反应程度, 并在试验结束时处死动物进行剖检, 以获得南五味子软胶囊初步毒性资料。结果 小鼠和大鼠均无明显行为异常和体质量变化, 也未出现死亡。结论 试验设定的最大给药量对小鼠和大鼠均无明显毒性作用, 为其新药研发和临床用药提供了理论依据。

关键词: 南五味子软胶囊; 急性毒性; 小鼠; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)01-0037-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.009

Acute Toxicity of Nanwuweizi Softcapsule

HU Zhengfang, LIU Yan, LI Chuxi, DING Fei, JIA Shutian(Nanjing Hailing R&D for TCM Pharmaceutical Technology, Nanjing 210049, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the acute toxicity of Nanwuweizi softcapsule in mice and rats and to evaluate its safety. **METHODS** After Nanwuweizi softcapsule was administered intragastrically for 14 days, a series of indexes: symptom, sign, diet, excrement and weight of mice and rats were observed. All mice and rats were put to death at the end of experiment and abnormalities were examined. **RESULTS** There was no obvious abnormal behavior and weight change for mice and rats of the 14-day feeding experiment. And none was dead. **CONCLUSION** Nanwuweizi softcapsule with the largest dose has no obvious toxic response to the mice and rats, providing theoretical basis for the new drug development and clinical application of Nanwuweizi softcapsule.

KEY WORDS: Nanwuweizi softcapsule; acute toxicity; mice; rats

南五味子软胶囊是从南五味子药材中提取的有效部位总木脂素制成的软胶囊制剂。《神农本草经》将五味子列为上品, 具有收敛固涩、益气

生津、补肾宁心之功效^[1-2], 由南五味子总木脂素制成的南五味子软胶囊能安神助眠^[3-4]。南五味子作为药食同源的佳品, 与人类健康的关系十分密

基金项目: 南京市 2010 年第二批科技发展计划项目(201002018)

作者简介: 胡正芳, 女, 博士, 中级工程师

Tel: (025)85305999

E-mail: njhlyy@163.com

切。国内学者对南五味子及其制剂进行了物质基础、活性、质量标准等多方面的研究^[5-6],但目前为止没有急性毒性的相关报道。为评价南五味子软胶囊安全性,本实验进行了急性毒性实验研究,为新药研发和临床用药提供理论依据。

1 材料

1.1 受试药物

南五味子软胶囊(南京海陵中药制药工艺技术研究有限公司,批号:20100524,内容物含量:300 mg·粒⁻¹,内容物含44%南五味子总木脂素提取物);辅料为PEG600,玉米油,丙二醇,CMC-Na,吐温,水^[7],所用辅料均为制剂常用辅料。

1.2 药物配制

称取一定量的南五味子软胶囊内容物,用蒸馏水配制成0.15 g·mL⁻¹的混悬液供灌胃用,临用前摇匀。

1.3 动物

ICR小鼠20只,18~22 g,♀♂各半;SD大鼠20只,100~150 g,♀♂各半,均由南京江宁青龙山动物繁殖场提供,合格证号:SCXK(苏)2002-0018。饲养于(20±2)℃动物房内,自由摄食和饮水,室内采取12 h光照/黑暗循环。

2 方法与结果

2.1 小鼠最大给药量试验

2.1.1 方法 在预试验中,小鼠灌服大剂量南五味子软胶囊内容物,未见动物死亡,不能测出半数致死量,故采用最大给药量试验。

小鼠购回后,适应性饲养1周,试验前12 h停止喂食,称体质量。每只小鼠以灌胃方式给予南五味子软胶囊内容物4.5 g·kg⁻¹,一次性给完。给药后立即观察小鼠是否出现毒性反应,随后每隔一定时间观察1次(第1天),自第2天开始,观察1次·d⁻¹,直至14 d后结束。观察期间保证喂养条件不变,发现死亡小鼠及时进行剖检。14 d后,将剩余小鼠全部处死剖检。

观察:给药期间主要观察动物外观(瞳孔、眼睑、背毛等),行为活动(呼吸反射活动等),肌张力和粪便情况。对出现严重中毒反应的小鼠进行重点观察,及时记录其死亡前症状和死亡时间。

剖检:对中途死亡和试验结束时处死的小鼠进行剖检,肉眼观察各主要脏器(肺肝等)有无异常,主要观察内容包括脏器的大小颜色硬度表面光滑程度以及胸腔有无积液等。

2.1.2 结果

2.1.2.1 一般症状 给药后4 h内,小鼠自发活动减少,摄食减少。次日动物活动和摄食均恢复正常,排泄物无异常,毛发光润,继续观察14 d,均未见死亡且一切正常。

2.1.2.2 小鼠体质量变化 第14日空腹12 h称体质量,结果显示,小鼠灌服南五味子软胶囊内容物4.5 g·kg⁻¹,未见动物死亡,体质量正常增长。体质量变化见表1。

表1 小鼠急性毒性试验体质量变化(n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Weight change of acute toxicity in mice(n=10, $\bar{x} \pm s$)			
性别	给药前体质量/g	第14日体质量/g	增长率/%
♂	19.90±0.99	29.94±1.19 ¹⁾	50.4
♀	20.64±1.21	25.95±1.98 ¹⁾	25.8

注:与给药前比,¹⁾P<0.01。

Note: Compared with pre-administration, ¹⁾P<0.01.

2.1.2.3 剖检 小鼠于给药14 d后处死,剖检,肉眼观察各主要脏器(如心、肺、脾、肝、肾、胃、肠等)均未发现异常变化。

2.2 大鼠最大给药量试验

2.2.1 方法 在预试验中,大鼠灌服大剂量南五味子软胶囊内容物未见动物死亡,不能测出半数致死量,故采用最大给药量试验。试验方法参见“2.1.1”,试验动物为大鼠。

2.2.2 结果

2.2.2.1 一般症状 给药后当日内,大鼠自发活动减少,摄食减少。次日动物活动和摄食均恢复正常,排泄物无异常,毛发光润,继续观察14 d,均未见死亡且一切正常。

2.2.2.2 大鼠体质量变化 第14日空腹12 h称体质量,体质量变化结果可知,大鼠灌服南五味子软胶囊内容物4.5 g·kg⁻¹,未见动物死亡,体质量正常增长。结果见表2。

表2 大鼠急性毒性试验体质量变化(n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Weight change of acute toxicity in rats(n=10, $\bar{x} \pm s$)			
性别	给药前体质量/g	第14日体质量/g	增长率/%
♂	119.2±16.3	153.5±24.8 ¹⁾	28.8
♀	117.8±15.0	137.3±12.5 ¹⁾	16.6

注:与给药前比较,¹⁾P<0.01。

Note: Compared with pre-administration, ¹⁾P<0.01.

2.2.2.3 剖检 大鼠于给药14 d后处死,剖检,肉眼观察各主要脏器(如心、肺、脾、肝、肾、胃、肠等)均未发现异常变化。

3 讨论

急性毒性试验是药物安全性评价的第一步,为全身给药的毒性研究内容之一,是评价单次或24 h内多次累积给药后动物表现出的毒性反应。它可以为长期毒性及特殊毒性等研究的剂量选择和指标设计提供参考,为临床试验剂量设置和不良反应监测提供依据,为早期判断药物是否具有研究开发价值提供毒性强度资料。小鼠、大鼠急性毒性试验结果显示,采用最大给药量法,给予南五味子胶囊内容物 $4.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,给药后动物外观体征、行为活动、摄食和排泄均表现正常,试验结束时处死动物剖检,未见动物的心、肺、脾、肝、肾、胃、肠等有明显异常变化,给药后观察14日,均未出现死亡及明显中毒反应,体质量正常增长。南五味子软胶囊临床人用剂量为 $4.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,本试验小鼠给药剂量相当于临床人用量的112倍,大鼠给药剂量相当于临床人用量的162倍。以上说明南五味子软胶囊内容物经灌胃途径给药 $4.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时小鼠和大鼠各器官无明显不良反应,为其新药研发和临床用药提供了理论依据。

REFERENCES

- [1] TONG X, GAO H, PEI Q Y, et al. Antidiarrheal effect of raw and vinegar processed Fructus Schisandrae [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2014, 34(7): 523-526.
- [2] LIANG J, HOU H Y, LAN X X, et al. Advance in study on pharmacological effect and molecular mechanisms of schisandrin B [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(4): 506-510.
- [3] LI X G, LUO H M. Progress in studies of chemical constituents and pharmacological activities of kadsura [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2003, 28(12): 20-25.
- [4] 张朝波, 柳燕, 李林燕, 等. 南五味子总木素有效部位镇静、催眠作用研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 29-30.
- [5] MIAO M S, ZHANG G W, MA X. Effect of *Schisandra chinensis* Baill distilled by ethanol on the ability of learning and memory in memory impairment mice model induced by repeated cerebral ischemia-reperfusion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2009, 26(5): 353-356.
- [6] DENG C, YAN Y G, TIAN B R, et al. Optimization of extraction process of total triterpenes from *Schizandra sphenantherae* by orthogonal design [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2011, 17(10): 2492-2493.
- [7] HU Z F, LIU Y, JIA S T, et al. Study on total lignans purified from *Schisandra sphenanthera* by macroporous resin combined with aluminum oxide [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学), 2013, 19(3): 36-39.

收稿日期: 2014-04-05

甘草酸磷脂复合物自乳化浓缩液的稳定性考察

茹仁萍, 孙宇, 方进, 赵亚^{*}(杭州市西溪医院药剂科, 杭州 310023)

摘要: 目的 考察甘草酸磷脂复合物自乳化浓缩液的稳定性。方法 通过低温试验($4\text{ }^{\circ}\text{C}$), 冷热循环试验($4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$)和长期试验, 观察自乳化时间及乳化效果, 并用 HPLC 测定不同条件下甘草酸的含量。结果 经低温存放7 d、冷热循环7 d、常温留样6个月, 自乳化浓缩液均为澄清透明溶液, 无药物析出, 所考察指标未见明显改变。结论 甘草酸磷脂复合物自乳化浓缩液澄清透明, 性质稳定。

关键词: 甘草酸磷脂复合物; 自乳化; 稳定性; 高效液相色谱法

中图分类号: R944.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0039-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.010

Stability of Glycyrrhizic Acid Phospholipid Complex Self-emulsifying Concentrated Solution

RU Renping, SUN Yu, FANG Jin, ZHAO Ya^{*}(Department of Pharmacy, Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the stability of glycyrrhizic acid phospholipid complex self-emulsifying concentrated solution. **METHODS** Low temperature test($4\text{ }^{\circ}\text{C}$), temperature cycling test($4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$) and long-time test were

基金项目: 浙江省中医药管理局重点项目(2009ZA014)

作者简介: 茹仁萍, 女, 主任药师 Tel: (0571)86481609
(0571)86481623 E-mail: shangxixiaofei@126.com

E-mail: rrrrrp@126.com

^{*}通信作者: 赵亚, 女, 硕士, 药师 Tel: