

试。小鼠学习成绩以其达到连续 10 次电击反应中有 9 次正确反应(9/10)前所需的电击次数。次日测试,达到 9/10 正确反应前所需的电击作为记忆成绩(表 3)。2 mg•kg⁻¹冰片对脑缺血再灌注损伤小鼠分辨空间的学习、记忆成绩有显著提高($P < 0.05$),1.0、0.5 mg•kg⁻¹冰片对小鼠学习记忆能力也有提高作用,但与模型组比较,效果不显著($P > 0.05$)。

表 3 冰片注射液对脑缺血再灌注损伤小鼠空间分辨学习的影响 ($n = 10$)

Table 3 Effect of Borneol injection on ability of spatial discrimination in mice subjected to ischemia-reperfusion($n = 10$)

Groups	Dose/ mg•kg ⁻¹	Shock number of learning	Shock number of memory
Model	-	23.0±8.3	3.6±1.5
Sham	-	11.6±4.9**	1.2±0.8**
Borneol	2.0	14.6±6.3*	1.9±1.1*
	1.0	15.0±5.5*	2.6±1.3
	0.5	15.7±5.9	2.6±1.6
XST	50	15.2±6.2*	1.4±1.0**

Compared with model group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2 讨论

引起脑缺血再灌注损伤有诸多因素,包括能量代谢障碍、自由基损伤、兴奋性氨基酸的神经毒作用、细胞内钙离子的稳态失调、缺氧刺激炎症因子的基因表达等,而脑内能量代谢障碍则是诱发脑缺血再灌注损伤的关键因素。一旦出现缺血性脑血管病,则可导致智能障碍,出现学习记忆力下降^[8],因此,考察药物对学习记忆能力的影响也可以作为评价药物抗脑缺血损伤的一个方面。实验中所使用的

阳性药物血栓通注射液的主要成分是三七总皂苷,三七总皂苷可通过抑制钙超载、改善缺血脑区的血液供应及能量代谢来保护脑^[9]。文中实验显示:冰片注射液能够改善脑缺血再灌注造成的学习记忆功能下降。根据所做的大量工作^[2],我们推测其作用机理与血栓通注射液相近,主要是通过改善缺血脑区的能量代谢来实现。关于冰片对学习、记忆能力影响的具体作用机制,还需进一步研究。

参考文献:

- [1] 王宗伟,黄兆胜.冰片药理与临床研究概况[J].中成药,1997,19(7):40
- [2] 何晓静,肇丽梅,刘玉兰.冰片注射液对小鼠实验性脑缺血的保护作用[J].华西药学期刊,2005,20(4):325
- [3] 李仪奎,王钦茂.中药药理实验方法学[M].上海:上海科学技术出版社,1991,175
- [4] 王光健,常青,萧信生.小鼠一次性被动回避反应实验参数影响的初步探讨[J].中国应用生理学杂志,1989,5(4):415
- [5] 张艳,张鹤云,李卫平,等.安吉复的促智作用研究[J].中国药理学通报,1995,11(3):233
- [6] 王竞,邱泉清,江明华,等.X- 硒化卡拉胶对小鼠空间分辨学习的影响[J].上海医科大学学报,1994,21(6):443
- [7] 李兵,章翔,张志文,等.脑缺血后脑室内注射胰岛素减轻大鼠学习记忆力损伤的实验研究[J].卒中与神经疾病,2001,8(4):203
- [8] 吴珊,刘芳,董佑忠,等.缺血性脑血管病智能损害的多因素分析[J].临床脑电学杂志,1996,5(4):208
- [9] 马丽焱,韩静,肖培根,等.三七总皂苷对动物脑缺血性损伤的保护作用[J].中国实验动物学报,1997,5(2):101

收稿日期:2005- 02

盐酸替扎尼定口腔崩解片溶出度的测定

孙文霞¹,张丹^{1*},汤南¹,仇丽颖²,赵曦¹

(1. 四川大学华西药学院,四川 成都 610041;2. 西南民族大学,四川 成都 610041)

摘要:目的 建立盐酸替扎尼定口腔崩解片溶出度的测定方法。方法 依照《中国药典》2000 年版附录溶出度测定项下第一法,以水为溶出介质,转速为 100 r•min⁻¹,用 HPLC 法检测,检测波长为 320 nm。结果 在 1~ 10 μg•mL⁻¹范围内,盐酸替扎尼定浓度与峰面积的线性关系良好($r = 0.9999$),高、中、低 3 种浓度的平均加样回收率为 99.0%~ 99.4%,RSD 为 0.12%~ 0.15%;6 批口腔崩解片样品的溶出度为 92.0%~ 104.0%。结论 所建方法操作简便、准确、可靠,适用于盐酸替扎尼定口腔崩解片的质量控制。

关键词:盐酸替扎尼定;口腔崩解片;溶出度;高效液相色谱法

中图分类号:R927.2

文献标识码:A

文章编号:1006- 0103(2006)01- 0062- 03

Determination of the dissolution of Tizanidine hydrochloride orally disintegrating tablets

SUN Wen-xia¹, ZHANG Dan^{1*}, TANG Nan¹, QIU Li-ying², ZHAO Xi¹

作者简介:孙文霞,女,正攻读药物分析专业的硕士学位。

* 通讯作者(Corresponding author);E-mail: zldshy@163.com Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, China)

Abstract: OBJECTIVE To establish a method for determination of the dissolution of Tizanidine hydrochloride orally disintegrating tablet. **METHODS** Dissolution test was carried out, with distilled water as solvents, rotation speed of $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ and determination of HPLC at 320 nm. **RESULTS** There was good linear relationship between Tizanidine hydrochloride and peak area within the range of $1 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r = 0.9999$), with average recovery from 99.0% to 99.4% at three different levels and RSD from 0.12% to 0.15%. The dissolution of six batches was from 92.0% to 104%. **CONCLUSION** This method is simple, quick, accurate and suitable for the quality control of Tizanidine hydrochloride orally disintegrating tablets.

Key words: Tizanidine hydrochloride; HPLC; Orally disintegrating tablets; Dissolution; HPLC

CLC number: R927.2

Document code: A

Article ID: 1006-0103(2006)01-0062-03

盐酸替扎尼定(Tizanidine hydrochloride, TDH) 化学名为5-氯-4-(2咪唑啉-2-氨基)-2,1,3-苯硫噻嗪盐酸盐,是一种新型的肌肉松弛药,适用于因脑外伤、脑炎等所致的肌痉挛和肌强直的治疗^[1]。药理及合成方面已有报道^[2,3],未见其质量控制报道。TDH口腔崩解片是最新研制的剂型,与普通片相比,可减少吞咽困难,提高依从性;适于特殊人群,如老人、儿童、吞咽困难者、某些精神疾病患者及卧床体位难变动者,并可在无水下用药,在消化道无滞留现象,释放、吸收快。现采用HPLC测定TDH口腔崩解片的溶出度方法准确、简便、快速,适于质量控制。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

ZRS-8G智能溶出度测定仪(天津大学无线电厂);LC-10Atvp型高效液相色谱仪(日本岛津);Alltech ChromFek色谱工作站、7725i型液相色谱进样器(美国Rheodyne)。盐酸替扎尼定对照品(四川科瑞德制药有限公司,含量99.91%);盐酸替扎尼定口腔崩解片(四川大学华西药学院药剂学教研室,A规格为每片2mg,B为每片4mg);盐酸替扎尼定片(凯莱通重庆凯林制药有限公司,每片4mg,批号:20040401);水为重蒸水;其余试剂均为分析纯。

1.2 溶出及检测条件的设计

1.2.1 溶出方法的选择 口腔崩片含量虽较低,但主药TDH有较强的紫外吸收,紫外检测灵敏度较高。还考虑到其溶出所需的漏槽条件,采用大杯法进行溶出度试验,溶剂900ml。样品崩解迅速,溶解后能完全通过筛网,故选用转篮法进行溶出试验。

1.2.2 溶剂的选择 TDH在水和 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸中溶解,在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠中极微溶解,故确定以蒸馏水为溶出介质。

1.2.3 转速的选择 TDH在水中易溶,故采用通常使用的转篮速度,即 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

1.2.4 检测方法的选择 TDH分子结构中含有苯

环、杂环和多个双键,具有较强的紫外吸收,故采用HPLC-UV法测定。紫外扫描显示,水溶液在320、228nm处有最大吸收,空白辅料无干扰,故选择320nm作为检测波长。

1.2.5 色谱条件与系统适用性试验 用ODS_{C18}填充柱;甲醇-30mmol·L⁻¹磷酸二氢钠-三乙胺(15:85:0.8,磷酸调pH3.0)为流动相;检测波长320nm;流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;柱温30℃。理论板数按替扎尼定峰计应不低于 3.5×10^3 。

1.3 分析方法的验证

1.3.1 专属性考察 分别吸取对照品溶液(含TDH $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、空白辅料溶液及空白流动相各20μl,进样,记录色谱图,流动相和辅料对测定无干扰。

1.3.2 线性关系考察 取TDH对照品适量,精密称定,用流动相制成1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,分别精密吸取20μl注入色谱仪,记录色谱图。以峰面积对浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)进行线性回归,回归方程为: $Y = 2.8227 \times 10^4 X + 33.739$ ($r = 0.9999$, $n = 6$),替扎尼定色谱峰面积在1.0~10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好。

1.3.3 精密度试验 照“1.3.2”项下方法,制备2.5、5.0、7.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的TDH对照品溶液,分别重复进样5次,峰面积的RSD分别为0.44%、0.26%和0.62%。

1.3.4 回收率试验 于空白辅料中,按处方量的80%、100%、120%定量加入TDH对照品,用流动相制成低、中、高3种浓度的溶液(4.0、5.0、6.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),按“1.4.4”项下方法测定浓度,计算回收率,测得平均回收率分别为99.1%、99.3%、99.2%,RSD分别为0.12%、0.12%、0.15% ($n = 3$)。

1.3.5 供试品溶液的稳定性 取“1.4.4”项下供试品溶液,在室温下于1、2、3、4、6、8h分别进样20μl,结果峰面积的RSD=0.38%,表明供试品溶液8h内基本稳定。

1.4 溶出度测定

1.4.1 溶出曲线 取样品,照溶出度测定法(《中国药典》2000年版溶出度测定第一法),以900ml水为

溶剂, 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 于 3、6、10、15、25、40 min, 分别取样 5 ml(同时补液), 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。照“1.4.4”项下方法测定, 计算每片的溶出量(表 1)。根据结果, 将两种规格的样品溶出度测定取样时间均定为 10 min, 此时溶出量已超过 94%, 但考虑到批次间的差异, 故将溶出限度定为标示量的 90%。两种片剂各时间点累积溶出量的 *SD* 小于 3.13, 因此, 溶出均一性合格。

1.4.2 连续 3 批溶出度 取两规格 3 批样品各 6 片, 测定其溶出度, 取样时间为 10min, A 片 3 批样品的溶出度分别为 $97.7\% \pm 0.02\%$ 、 $96.5\% \pm 0.02\%$ 、 $95.3\% \pm 0.03\%$, B 片则分别为 $96.2\% \pm 0.03\%$ 、 $96.0\% \pm 0.04\%$ 、 $94.4\% \pm 0.03\%$ 。溶出限度均符合规定, 且溶出均一性良好。两种规格连续

表 1 两种片剂不同时间点的药物溶出度/ % (n= 6)

Table 1 The dissolution results of sample at different time(n= 6)

Samples	3 min	6 min	10 min	15 min	25 min	40 min
Tablet A	90.3	94.4	97.8	99.5	101.3	102.5
	93.3	97.9	98.7	100.1	101.6	102.6
	93.5	98.4	99.2	99.8	101.1	102.6
	95.6	98.9	100.5	101.7	102.2	101.2
	93.8	98.1	99.8	100.5	101.1	101.6
	92.2	95.4	98.6	99.8	101.6	101.6
Tablet B	90.1	97.1	98.0	98.9	99.5	99.9
	90.2	96.5	98.0	100.3	100.4	99.6
	87.9	89.2	98.4	98.1	99.1	99.8
	87.3	90.9	97.2	98.8	99.3	101.1
	92.6	93.4	97.4	98.3	103.4	103.8
	83.5	93.5	94.6	99.4	98.5	101.2

表 2 样品和普通片溶出度的比较 (n= 6)

Table 2 The dissolution of sample comparing with common tablets(n= 6)

T/min	Orally disintegrating tablet/ %	Common tablet/ %
3	88.6	83.1
6	93.4	91.5
10	97.3	93.4
15	99.0	95.6
25	100.0	98.4
40	100.9	99.5

3 批产品溶出度差异很小, 说明处方工艺的可重复性良好。

1.4.3 与市售普通片剂的比较 取样品及市售普通片, 按“1.4.1”项下方法测定, 结果见表 2。口崩片溶出速度及程度均大于普通片, 符合其剂型特点。

1.4.4 测定方法与结果 取样品 6 片, 按《中国药典》2000 年版附录第一法, 以水为溶剂, 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。10 min 时, 分别取样 5 ml, 滤过, 取续滤液, 作为供试品溶液; 另取 TDH 对照品适量, 加流动相制成 $5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的溶液, 作为对照品溶液; 分别吸取供试品溶液、对照品溶液各 20 μl , 注入 HPLC, 记录色谱峰面积, 按外标法计算供试品溶液的浓度, 再计算的溶出度。分别取两规格 3 批样品, 依法测定, 其溶出度均在 92%~ 104% 之间。

2 讨论

盐酸替扎尼定口腔崩解片在各时间点的溶出度均大于普通片剂, 在口腔中的崩解时间 < 1 min, 体现了剂型优势, 具有良好的应用前景。

文中建立了盐酸替扎尼定口腔崩解片溶出度的测定方法。结果表明, 两规格各 3 批样品溶出度均在规定限度范围之内, 但各批产品间存在一定差异, 表明不同制剂工艺对产品的质量有一定影响。该法可用于盐酸替扎尼定口腔崩解片的质量控制。

参考文献:

- [1] Semenчук MR, Sheman S. Effectiveness of tizanidine in neuropathic pain: an open- label study[J]. J of Pain, 2000, 1(4): 285
- [2] Talke P, Xu M, Palheimo M, et al. Effects of intrathecally administered dexmedetomidine, MPV- 2426 and tizanidine on EMG in rats [J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2003, 47(3): 347
- [3] 李福男, 全哲山, 朴虎日, 等. 盐酸替扎尼定的合成工艺研究 [J]. 延边大学学报, 2001, 27(4): 277

收稿日期: 2005- 05

聚酰胺薄膜色谱鉴别栽培的川贝母

刘震东¹, 程世琼², 王 曙^{1*}

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川省药品检验所, 四川 成都 610036)

摘要: 目的 建立栽培川贝母的薄层鉴别方法。方法 将样品的 70% 甲醇提取物水解并进一步精制后, 在聚酰胺薄膜上展开, 置 365 nm 荧光下观察。结果 聚酰胺薄膜色谱上可得到栽培川贝母特有的荧光斑点。结论 该鉴别栽培川贝母专属性较强, 可区别栽培川贝母和其他贝母。

关键词: 栽培川贝母; 聚酰胺薄膜色谱; 鉴别

基金项目: 国家十五重大科技专项“濒危药材川贝母野生抚育、人工栽培及 种子种苗人工繁育研究”(课题任务书编号: 2001BA701A54)

作者简介: 刘震东, 男, 正攻读生药学专业的硕士学位。

* 通讯作者(Correspondent author).