

[制 剂]

大川芎方中藁本内酯及天麻素在家兔血浆中的代谢物研究

倪书茂¹, 钱大玮^{1*}, 段金廛^{1*}, 郭建明¹, 王振中², 尚尔鑫¹, 孙国玲¹

(1. 南京中医药大学 江苏省方剂研究重点实验室, 南京 210046; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 连云港 222001)

关键词: 大川芎方; 藁本内酯; 天麻素; 代谢物; UPLC-QTOF/MS; MetabolynxTM

摘要: 目的: 研究大川芎方中藁本内酯及天麻素在家兔血浆中的代谢物。方法: 采用超高效液相色谱与四极杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)联用技术, 对家兔灌胃大川芎方提取物后血浆中藁本内酯及天麻素代谢物进行分析。结果: 根据离子碎片和代谢途径, 推测在家兔血浆中可能存在藁本内酯的原型及其氧化脱氢、羟基氧化、水解反应的5个I相代谢产物和1个半胱氨酸结合II相代谢产物; 天麻素脱羟基、脱甲氧基的2个I相代谢产物和2个乙酰化、氨基酸结合的II相代谢产物。结论: 大川芎方中主要有效成分藁本内酯及天麻素在家兔体内存在多种I、II相代谢产物, 为阐明该复方在体内发挥疗效的药效物质基础和作用机制提供依据。

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-1528(2010)07-1115-06

Metabolites of ligustilide and gastrodin from Dachuanxiong Decoction in rabbit plasma

NI Shu-mao¹, QIAN Da-wei^{1*}, DUAN Jin-ao^{1*}, GUO Jian-ming¹, WANG Zhen-zhong², SHANG Er-xin¹, SUN Guo-ling¹

(1. Jiangsu Key Laboratory for TCM Formulae Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Jiangsu Kangyuan Pharmaceuticals Co., Ltd, Lianyungang 222001, China)

KEY WORDS: Dachuanxiong Decoction; ligustilide; gastrodin; metabolite; UPLC-QTOF/MS; MetabolynxTM

ABSTRACT: **AIM:** To study the major metabolite of Dachuanxiong Decoction (Rhizoma chuanxiong, Rhizoma gastrodiae) (DCXD) in rabbit plasma. **METHODS:** The use of ultra high performance liquid chromatography in combination with Quadrupole Time-of-Flight tandem mass spectrometry (UPLC-QTOF/MS), together with data collecting MS^E mode and data processing programme MetabolynxTM were applied to analysis of the metabolites *in vivo* of ligustilide and gastrodin identification studies in rabbit plasma after oral administration of DCXD extraction. **RESULTS:** From fragment ion and metabolic pattern, we postulated that five phase I metabolites of ligustilide, including its prototypal, dehydrogenated, oxidized, hydroxylated and hydrolyzed product, were identified, and one phase II metabolite of ligustilide combined with cysteine. Two phase I metabolites of gastrodin, including dehydrocarbyl and demethoxyl product, were identified, and two phase II metabolites of gastrodin, including acetylated product and combined with amino-acid. **CONCLUSION:** The major metabolite of phase I and phase II of ligustilide and gastrodin in rabbit plasma from DCXD can be identified and provided referential information for material foundation of medicinal effectiveness and action mechanism of DCXD.

收稿日期: 2009-11-12

基金项目: 国家自然科学基金(3090206); 江苏省“333 高层次人才培养工程”项目(2007年); 2008年度康缘中医药科技创新基金项目(HZ0815KY)

作者简介: 倪书茂(1984-)男, 在读硕士, 研究方向: 生物药剂学。Tel: (025)85811917

* 通讯作者: 钱大玮(1962-)男, 硕士生导师, 研究员, 研究方向: 生物药剂学。Tel: (025)85811916 E-mail: qiandw05@yahoo.com.cn; 段金廛(1956-)男, 博士生导师, 教授, 研究方向: 方剂(中药复方)效应物质基础研究。Tel: (025)85811116 E-mail: dja@njutcm.edu.cn

大川芎方源于金·刘完素《宣明论方》卷二,川芎和天麻配伍组成为4:1,具有活血化瘀、息风止痛的功效,主治首风眩晕、及胃膈痰饮、偏头痛、身体拘倦。通过内外兼治,治疗瘀血阻滞、风热上扰所致的头痛诸证^[1]。藁本内酯、天麻素是该方的主要有效成分,是治疗偏头痛的主要效应组分^[2,3]。有关藁本内酯、天麻素及大川芎方的药代动力学、药理作用研究较多,但对大川芎方提取物给药后主要有效成分藁本内酯及天麻素在体内代谢物研究的报道尚未见。为了探讨大川芎方给药后藁本内酯及天麻素在体内的代谢物及其代谢途径,本文采用UPLC-QTOF/MS联用技术,将MS^E数据采集模式与MetaboLynxTM软件的质量亏损过滤(DMF)技术结合,对家兔灌胃大川芎方提取物后在血浆中藁本内酯及天麻素的代谢物进行分析鉴定,为大川芎方药效物质基础研究提供依据。

1 仪器和动物及试药

仪器 AcquityTMUPLC系统(Waters公司);SynaptTMQ-TOF质谱仪(Waters公司),配有Lock-spray接口;电喷雾离子源(ESI);MassLynx 4.1质谱工作站(Waters公司),MetaboLynxTM软件(Waters公司);DZ 30-32高速离心机(上海安亭科学仪器厂);WH-1微型涡旋混合仪(上海沪西分析仪器有限公司);电子天平(BT125,赛多利斯科学仪器有限公司);EPED超纯水系统(南京易普达易科技发展有限公司)。

动物 新西兰家兔,体重1.8~2.0 kg,♀♂各半,由南京江宁县汤山青龙山动物繁殖场提供,实验动物生产许可证:SCXK(苏)2007-0008。

试药 川芎产于四川,天麻产于安徽,均由南京中医药大学段金廛教授鉴定,分别为伞形科植物川芎*Ligusticum chuanxiong* Hort.的干燥根茎和兰科植物天麻*Gastrodia elata* Bl.的干燥块茎。天麻素对照品(110807-200205,中国药品生物制品检定所)、藁本内酯与正丁烯基苯酚(自制,HPLC归一化法分析纯度达98%)。乙腈(HPLC级,TEDIA公司),其他试剂为分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。

2 试验方法

2.1 仪器条件

色谱分析条件 Waters AcquityTMUPLC BEH C₁₈色谱柱(2.1 mm×100 mm,1.7 μm);柱温30℃;流速0.4 mL/min;进样量5 μL;流动相:乙腈(A)-水(B)梯度洗脱:0~15 min:3%~95% A,15~25 min:95%~95% A。

质谱检测条件 ESI源,扫描方式:ESI⁺模式,毛细管电压:1.5 kV,锥孔电压:40 V,离子源温度:100℃,脱溶剂气温度:250℃,锥孔气流量:50 L/h,脱溶剂气流量:60 L/h,碰撞能量(6~40 V),离子能量:1 V,每0.1 s采集2次图谱;准确质量测定采用亮氨酸-脑啡肽(Leucine-enkephalin,ESI⁺:*m/z* 556.277 1)溶液为锁定质量溶液。质量扫描范围:80~1 000 *m/z*,数据采集模式和方式:MS^E和Centroid,数据分析:MetaboLynxTM软件。

2.2 样品处理

2.2.1 对照品溶液配制 分别精密称取Z-藁本内酯、正丁烯基苯酚、天麻素适量,用70%乙腈溶解配制成浓度分别为42.2、40.7、36.0 μg/mL的对照品溶液,用于UPLC-QTOF/MS分析。另量取Z-藁本内酯适量,用食用油溶解,得0.1 g/mL灌胃溶液。

2.2.2 大川芎方样品制备 取川芎1 000 g,加10倍量水,浸泡3 h,加热回流提取挥发油3 h,滤液减压浓缩至相当于1 g生药,再加乙醇使含醇量为70%,醇沉,静置24 h,离心(3 000 r/min,10 min),上清液减压浓缩至无醇味呈稠膏状,得浸膏I。取250 g天麻加入上述川芎药渣中,加10倍量70%乙醇,加热回流提取2次,每次2 h,滤过,合并提取液,减压浓缩至无醇味呈稠膏状,得浸膏II。将浸膏I、浸膏II及挥发油混合均匀,得大川芎方提取物(每克浸膏相当于3.7 g生药量)。

2.2.3 家兔代谢样品处理 取家兔6只,分为空白组、Z-藁本内酯组和大川芎方组,按人临床用药量20倍给家兔灌胃,Z-藁本内酯组0.2 g/kg体重,大川芎方组11.667 g生药/kg体重,空白组给予等量蒸馏水,连续3 d,每天一次,末次给药前12 h禁食,不禁水,末次给药1 h后用1%戊巴比妥钠麻醉,经腹主动脉取血,置肝素试管中,充分混匀,以3 000 r/min离心10 min后取上清液,合并各组血浆。取5 mL血浆加3倍量乙腈,涡旋均匀,13 000 r/min(4℃)离心10 min,取上清液;氮气流吹干,用100 μL流动相复溶,13 000 r/min离心10 min,吸取上清液,用于UPLC-QTOF/MS分析。

2.3 MetaboLynxTM数据处理的程序设置

将大川芎方中藁本内酯及天麻素I相、II相代谢途径可能产生的代谢物输入MetabolynxTM软件见表1,选用ApexTrack峰整合算法,代谢产物峰面积:>1 pau,质谱数据检测误差范围:<5 mDa,并将质量亏损过滤(DMF)应用于空白血浆与含药血浆UPLC-QTOF/MS数据的处理。

表 1 I 相及 II 相可能产生的代谢途径

相	生物转化	分子式变化	质量变化
I	null	Parent	0
	Decarboxylation	-COOH	-44.997 7
	Hydrolysis	+ H ₂ O	18.010 6
	Hydroxylation	+ O	15.994 9
	Demethylation + 2 × hydroxylation	-CH ₂ + O ₂	17.974 2
	Reduction	+ H ₂	2.015 7
	Hydroxylation + desaturation	+ O-H ₂	13.979 3
	Alcohol to ketone	-H ₂	-2.015 7
	Demethylation	-CH ₂	-14.015 7
	Hydroxymethylene loss	-CH ₂ O	-30.010 6
	Loss of O	-O	-15.994 9
	2 × Hydroxylation	+ O ₂	+31.989 8
	Demethylation to carboxylic acid	-CH ₂ + CO ₂	29.974 2
	Alcohols dehydration	-H ₂ O	-18.010 6
	Hydroxylation + methylation	+ O + CH ₂	30.010 6
	Demethylation + hydroxylation	-CH ₂ + O	1.979 3
	Deethylation	-C ₂ H ₄	-28.031 3
	Isopropyl dealkylation	-C ₃ H ₆	-42.047 0
	Tert-butyl dealkylation	-C ₄ H ₈	-56.062 6
	Methylation	+ CH ₂	14.015 7
	Acetylation	+ C ₂ H ₂ O	42.010 6
	Glycine conjugation	+ C ₂ H ₃ NO	57.021 5
	Cysteine conjugation	+ C ₃ H ₅ NOS	103.009 2
II	Glucuronide conjugation	+ C ₆ H ₈ O ₆	176.032 1
	2 × Glucuronide conjugation	+ C ₁₂ H ₁₆ O ₁₂	352.064 2
	Hydroxylation + glucuronide conjugation	+ C ₆ H ₈ O ₇	192.027 0
	Sulfate conjugation	+ SO ₃	79.956 8
	Hydroxylation + sulfation	+ SO ₄	95.951 7
	Decarboxylation + glucuronidation	-CO + C ₆ H ₈ O ₆	148.037 2
	Glutathione conjugation	+ C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	289.073 2
	Deglucose	-C ₆ H ₁₀ O ₅	-162.052 8

3 结果与讨论

3.1 UPLC-QTOF/MS 分析及数据处理

利用 UPLC-QTOF/MS 及 MS^E 数据采集技术对空白血浆和给药血浆进行测定,得出 ESI⁺ 总离子流图见图 1,在 ESI⁺ 下,大川芎方给药血浆未得到较好的响应信号。通过 MetabolynxTM 软件的质量亏损过滤器(MDF)技术处理数据,得到大川芎方提取物中藁本内酯及天麻素的代谢物见图 2,各代谢物的生物转化途径见表 2。

3.2 代谢物结构鉴定

代谢物鉴定的主要依据是药物发生代谢转化后,一般是在原药的基础上进行部分结构修饰,药物的母体结构一般不会发生太大变化,因此代谢物与原药常有相似的质谱特征离子,据此可对代谢物进行识别,再结合其它碎片离子的信息和药物的生物体内代谢规律,对代谢物做出合理推断。

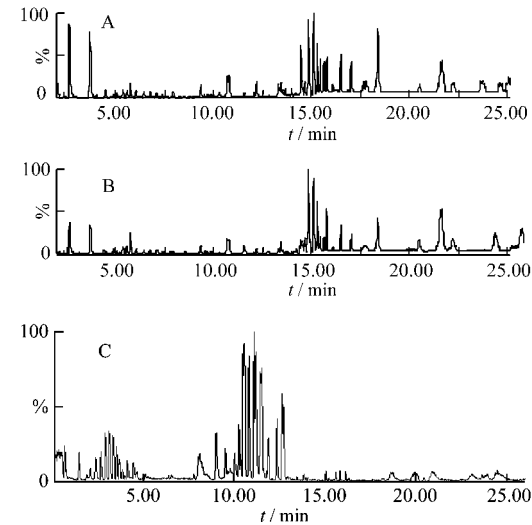
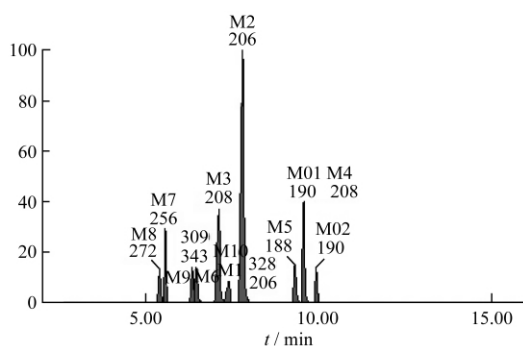


图 1 UPLC-ESI⁺-QTOF/MS 的总离子流图
A. 空白血浆 B. 大川芎方给药血浆 C. Z-藁本内酯给药血浆

表 2 大川芎方中藁本内酯及天麻素代谢物的生物转化

代谢物 序号	质量	保留时 间/min	代谢物	分子式	质量 差异	质荷比 m/z	误差 /mDa	峰面积
M0 ₁	190.099 4	9.58	A: Parent	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	0.002 8	191.110 0	2.8	22.20
M0 ₂	190.099 4	9.94	A: Parent	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	0.001 9	191.109 0	1.8	10.80
M1	206.094 3	7.40	A: + O	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	15.999 7	207.106 9	4.8	10.30
M2	206.094 3	7.80	A: + O	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	15.995 6	207.102 8	0.7	98.00
M3	208.109 9	7.11	A: H ₂ O	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	18.012 9	209.120 1	2.4	44.40
M4	208.109 9	9.58	A: H ₂ O	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	18.014 2	209.121 4	3.7	14.50
M5	188.083 7	9.32	A: -H ₂	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	-2.013 1	189.094 0	2.5	14.00
M6	309.103 5	6.48	A: + C ₃ H ₅ NO ₂ S	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S	119.008 6	310.116 0	4.7	12.10
M7	256.094 7	5.56	B: -CH ₂ O	C ₁₂ H ₁₆ O ₆	-29.997 5	257.105 6	3.1	18.20
M8	272.089 6	5.41	B: -CH ₂	C ₁₂ H ₁₆ O ₇	-14.022 2	273.094 9	-2.5	10.50
M9	343.126 7	6.43	B: + C ₂ H ₃ NO	C ₁₅ H ₁₂ NO ₈	57.009 5	334.132 5	-2.0	11.80
M10	328.115 8	7.80	B: + C ₂ H ₂ O	C ₁₅ H ₂₀ O ₈	42.024 0	329.127 1	3.5	16.50

图 2 大川芎方中藁本内酯及天麻素的代谢物
经 DMF 处理后的色谱图

3.2.1 原型药物的识别与鉴定 M0₁ (T_R 9.58 min) 与 M0₂ (T_R 9.94 min)

由 MetabolynxTM 软件处理, 给药血浆 ESI⁺ 图中, 检测到 m/z 为 191 $[M + H]^+$ 但保留时间分别为 9.58 min 与 9.94 min 的 2 个质谱峰, 川芎中存在分子量为 190 的藁本内酯 2 个异构体。将给药血浆与 Z-藁本内酯对照品离子流图比较, T_R 为 9.94 min 处皆有 m/z 191 峰, MS^E 图中皆有 m/z 191、173、163、145、129、115 峰, 据此推测, 血浆中 T_R 为 9.94 min 的峰为 Z-藁本内酯, T_R 为 9.58 min 为 E-藁本内酯, 这与文献^[46]报道的使用 C₁₈ 反相色谱柱时, E-藁本内酯出峰较 Z-藁本内酯出峰早的结果相一致。

在给药血浆 ESI⁺ 图中未检测到天麻素原型 m/z 287 $[M + H]^+$ 的相应信号, 与文献^[7]报道相符。

3.2.2 代谢物的识别与鉴定

3.2.2.1 氧化反应产物的鉴定

药物代谢中的氧化反应包括氧化反应和脱氢反应等, 主要是在 CYP-450 酶系催化下进行的反应。在 CYP-450 酶系作用下, 长碳链的烷烃常在碳链末端甲基上氧化生成羟基, 环二烯己烷易芳香化脱氢生成稳定的苯环结构。同时也容易发生去羟甲基化

及甲基化反应。

M1 (T_R 7.40 min) 与 M2 (T_R 7.80 min)

由 MetabolynxTM 软件处理得到在家兔血浆 ESI⁺ 图中 7.40 min 与 7.80 min 处存在 m/z 207 峰的两个化合物, 一级 MS 显示 m/z 207 $[M + H]^+$ 为其分子离子峰, 对 m/z 207 $[M + H]^+$ 进行 MS^E 分析, 显示 189 $[M + H - H_2O]^+$ 、161 $[M + H - H_2O - CO]^+$ 、121 $[M + H - H_2O - CO - C_3H_4]^+$ 、119 $[M + H - H_2O - CO - C_3H_6]^+$ 的主要碎片离子峰, 推测其为互为顺反异构藁本内酯羟基化氧化反应的代谢产物, 通过与 Z-藁本内酯组比较并结合文献^[8]分析, 推断 T_R 7.40 min 的代谢物 M1 为 E-11-羟基藁本内酯, T_R 7.80 min 的代谢物 M2 为 Z-11-羟基藁本内酯。

M5 (T_R 9.32 min)

由 MetabolynxTM 软件处理得到在家兔血浆 ESI⁺ 图一级 MS 中 9.32 min 处存在 m/z 189 $[M + H]^+$ 的分子离子峰, 对 m/z 189 $[M + H]^+$ 进行 MS^E 分析, 显示 161 $[M + H - 28]^+$ 、143 的主要碎片 m/z 分别比藁本内酯的相应碎片少 2, 与正丁烯基苯酐对照品比较, 其色谱及质谱行为相一致。Z-藁本内酯给药组图谱中存在相同的碎片峰, 推测 T_R 9.32 min 的代谢物 M5 为藁本内酯脱氢化产物, 即芳构化转变成正丁烯基苯酐, 并与文献^[8]的结果相符。

M7 (T_R 5.56 min)

由 MetabolynxTM 软件处理得到在家兔血浆 ESI⁺ 图中 5.56 min 处存在 m/z 257 峰的化合物, 一级 MS 显示 m/z 257 $[M + H]^+$ 为其分子离子峰, 对 m/z 257 $[M + H]^+$ 进行 MS^E 分析, 显示 95 $[M + H - 162]^+$ 的主要碎片离子峰, 推测 T_R 5.56 min 的代谢物 M7 为天麻素去羟甲基化反应的代谢产物。

M8 (T_R 5.41 min)

由 Metabolynx™ 软件处理得到在家兔血浆 ESI⁺ 图中 5.41 min 处存在 m/z 273 峰的化合物,一级 MS 显示 m/z 273 $[M+H]^+$ 为其分子离子峰,对 m/z 273 $[M+H]^+$ 进行 MS^E 分析,显示 111 $[M+H-162]^+$ 的主要碎片离子峰,推测 T_R5.41 min 的代谢物 M8 为天麻素去甲基化反应的代谢产物。

3.2.2.2 水解反应产物的鉴定

水解反应是具有酯类药物在体内代谢的主要途径,在酯酶的催化作用下,代谢生成酸。

M3(T_R7.11 min)与 M4(T_R9.58 min)

由 Metabolynx™ 软件处理得到在家兔血浆 ESI⁺ 图中 7.11 min 与 9.58 min 处存在 m/z 209 峰的两个化合物,一级 MS 显示 m/z 209 $[M+H]^+$ 为其分子离子峰,对 m/z 209 $[M+H]^+$ 进行 MS^E 分析,显示 191 $[M+H-H_2O]^+$ 、173、163、145 的主要碎片离子峰,与藁本内酯对照品的裂解方式相吻合,推测 M3、M4 为互为顺反异构藁本内酯水解反应的代谢产物,但在 Z-藁本内酯组未检测到这两个化合物。

3.2.2.3 氨基酸结合产物的鉴定

氨基酸结合反应是体内许多羧酸类药物和代谢物的主要结合反应,其中包含有 S-半胱氨酸和甘氨酸,是在辅酶 A 的催化作用下进行反应。

M6(T_R6.48 min)

由 Metabolynx™ 软件处理得到在家兔血浆 ESI⁺ 图一级 MS 中 6.48 min 处存在分子离子峰 m/z 310 $[M+H]^+$ 的化合物,比原型药物多 119 个质量单位,对 m/z 310 $[M+H]^+$ 进行 MS^E 分析,显示 191 $[M+H-119]^+$ 、175、145 等与藁本内酯相同的主要碎片离子峰,并通过 Z-藁本内酯组图谱比较分析,推测 T_R6.48 min 的代谢物 M6 为 Z-藁本内酯 S-半胱氨酸结合反应的代谢产物。

M9(T_R6.34 min)

由 Metabolynx™ 软件处理得到在家兔血浆 ESI⁺ 图中 6.34 min 处存在 m/z 344 峰的化合物,一级 MS 显示 m/z 344 $[M+H]^+$ 为其分子离子峰,对 m/z 344 $[M+H]^+$ 进行 MS^E 分析,显示 287 $[M+H-57]^+$ 、125 的主要碎片离子峰,推测 T_R6.34 min 的代谢物 M9 为天麻素甘氨酸结合反应的代谢产物。

3.2.2.4 乙酰化反应产物的鉴定

乙酰化反应是在酰基转移酶的催化下进行的,以乙酰辅酶 A 作为辅酶,对羟基进行乙酰化反应。

M10(T_R7.80 min)

由 Metabolynx™ 软件处理得到在家兔血浆 ESI⁺ 图中 7.80 min 处存在 m/z 329 峰的化合物,一级 MS

显示 m/z 329 $[M+H]^+$ 为其分子离子峰,对 m/z 329 $[M+H]^+$ 进行 MS^E 分析,显示 287 $[M+H-42]^+$ 、125 的主要碎片离子峰,推测 M10 为天麻素乙酰基化反应的代谢产物。

3.3 讨论

液质联用(LC-MS/MS)技术具有灵敏度高和分析复杂混合物的能力,获得被测物的分子结构信息,从而能够在没有对照品的情况下对未知物进行定性分析,该方法已成为药物代谢鉴定的特别技术^[9]。运用该技术不仅可以避免复杂繁琐的分离纯化代谢物的工作,而且可以分离鉴定难以辨识的体内痕量代谢物。本文使用 UPLC-QTOF 联用技术,采用 MS^E 操作模式,该模式能迅速地在两种 MS 能量间切换,首先获得低能量谱图,然后应用阶梯碰撞能获取谱图,应用 ApexTrack 峰整合算法分析所有复杂样品信息,包括所有准分子离子和子离子,只需进样一次,所得的数据应用质量亏损过滤技术进行代谢产物的筛选和鉴定。质量亏损过滤是一种比较新的数据处理技术,利用母体药物的精确质量数和它接近的整数值之间的差异,估计这些代谢物的分子量范围和质量亏损落在什么区间,去除落在期望的范围之外的所有离子,缩小假阳性的数目,提高更可信的结果^[10]。

中药复方是中医治病的主要临床应用形式,是由多味中药组成,而各味中药又由多种成分组成,研究显示许多中药复方的配伍变化会直接导致体内代谢途径和代谢产物的变化^[11],故某一成分的代谢只是整味中药或复方代谢全貌的极小部分,而复方代谢的全貌不仅是各成分代谢或各味中药代谢的简单叠加和综合。本研究中,大川芎方给药组中存在藁本内酯水解反应的代谢产物,而在 Z-藁本内酯给药组中未检测到相应的信号,这可能与复方中药效物质相互作用有关。

本研究应用 MS^E 与质量亏损过滤技术鉴定了大川芎方在家兔血浆中藁本内酯及天麻素两个主要有效成分的代谢物,藁本内酯被检测到原型及其氧化、水解反应的 5 个 I 相代谢产物和 1 个半胱氨酸结合 II 相代谢产物;天麻素原型药物未出现,共检测到氧化与结合反应等 4 个代谢产物,为大川芎方药效物质基础和作用机理提供依据,并有助于大川芎方的合理临床用药方案和质量控制提供一定的参考。

参考文献:

[1] 彭怀仁. 中华名医方剂大全[M]. 金盾出版社,1990: 53.

- [2] Guo Jianming, Duan Jin-ao, Shang Er-xin, *et al.* Determination of ligustide in rat brain after nasal administration of essential oil from Rhizom Chuanxiong [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80: 168-172.
- [3] 刘慧兰, 曹克刚, 高永红, 等. 天麻素预防大鼠偏头痛发作的功效评价及其作用机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 2(15): 32-33.
- [4] Lin L Z, He X G, Lian L Z, *et al.* Liquid chromatographic-electrospray mass spectrometric study of phthalides of Angelica sinensis and chemical changes of Z-ligustide [J]. *J Chromatogr A*, 1998, 810: 71-79.
- [5] Lu G H, Kelvin C, Liang Y Z, *et al.* Development of high-performance liquid chromatographic fingerprints for distinguishing Chinese Angelia form related Umbelliferae herbs [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1073: 383-392.
- [6] Lao S C, Li S P, Kelvin K, *et al.* Identification and quantification of 13 components in Agelica sinensis (danggui) by gas chromatography mass spectrometry coupled with pressurized liquid extraction [J]. *Anatl Chim Acta*, 2004, 526: 131-137.
- [7] 杨秀伟主编. 中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 8.
- [8] Ru Y, Nga Ling Ko, Li SL, *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of ligustilide, a major bioactive component in Rhizoma Chuanxiong, in the rat [J]. *Drug Metabo Dispos*, 2008, 36: 400-408.
- [9] 冯年平, 狄 斌, 刘文英. 药物代谢研究与中药现代化 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2003, 5(2): 5.
- [10] Zhu M S, Ma L, Zhang D L, *et al.* Detection and characterization of metabolites in biological matrices using mass defect filtering of liquid chromatography/high resolution mass spectrometry data [J]. *Drug Metabo Dispos*, 2006, 34: 1722-1733.
- [11] 王 巧, 刘 荣, 霞果德, 等. 中药代谢研究的现状与展望 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2003, 6(5): 30-36.

星点设计-效应面法优化小儿麻甘口腔崩解片的制备工艺

魏 莉, 林 洁, 曾 佳, 王 志

(上海中医药大学中药学院药剂教研室, 上海 201203)

关键词: 小儿麻甘; 口腔崩解片; 星点设计; 效应面法

摘要: 目的: 通过星点设计——效应面法优化小儿麻甘口腔崩解片的处方工艺。方法: 采用二因素五水平星点设计, 以优化型微晶纤维素 50 与甘露醇的配比、压片压力为考察因素, 崩解时间和抗张强度为评价指标, 分别用多元线性回归模型、二次多项式模型描述评价指标和影响因素之间的数学关系, 确定较优处方工艺并进行验证预测分析。结果: 二项式拟合方程为 $TS = 0.09688X_1 + 0.0276X_1X_2$ ($r = 0.759$), $DT = 9.8454X_1 - 63.196X_2 + 40.0929X_2^2$ ($r = 0.838$), 表明考察因素和评价指标之间存在可信的定量关系。优选的最佳区域为优化型微晶纤维素 50 与甘露醇的配比介于 0.35 ~ 0.6, 压片压力介于 6 ~ 8 KN。结论: 优化后的处方工艺验证值与预测值接近, 表明该法具有较好的预测性和可靠性。

中图分类号: R944.4

文献标识码: A

文章编号: 1001-1528(2010)07-1120-04

Optimized formulation of Xiao'er Magan Orally Disintegrating Tablet by central composite design-response surface methodology

WEI Li, LIN Jie, ZENG Jia, WANG Zhi

(Department of Pharmaceutics, College of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

KEY WORDS: Xiao'er Magan; orally disintegrating tablets; central composite design; response surface methodology

ABSTRACT: **AIM:** To optimize formulation of Xiao'er Magan Orally Disintegrating Tablet by central composite design-response surface methodology. **METHODS:** By two factors and five levels central composite design, independent variables were the proportion of optimized microcrystalline cellulose 50 and mannitol and the pressure, while disintegrating time and tensile strength were dependent variables. Binary linear and quadratic models were used to

收稿日期: 2009-09-12

基金项目: 1. 上海市教委优秀青基金资助项目: 中药掩味、速崩技术研究 (2005 年); 2. 上海高校创新团队建设项目 (2005 年)

作者简介: 魏 莉 (1970 -), 女, 教授, 中药学博士, 从事中药制药新剂型与新技术研究。Tel: (021) 51322197 E-mail: weilitem@163.com