

值 18 万元, 1995 年产值 34.3 万元, 4 年递增 52.24%。5 年来仅栓剂创收 122.6 万元。栓剂经济创收给普通制剂室新制剂品种开发研制, 带来了较好前景。

#### 四、体会

(一) 药学专业技术人员必须深入临床第一线与临床医生密切配合, 调查了解专科用药的普遍性和特殊性, 多听取临床医生用药的建议, 帮助解决患者用药针对性, 来选择疗效确切、使用方便、价格低廉, 市场买不到的制剂品种, 使专科用药品种形成特色。

(二) 新的品种一旦开发研制出来, 经批

准用于临床观察, 若疗效确切, 要在本院医务人员组织讲座, 做好宣传工作, 扩大自制制剂影响, 同时及时改进规格、含量、包装等, 方便伤病员使用。

(三) 开展的制剂品种一旦形成规模, 要保证供应, 同时也要根据临床需要, 不断开发新品种, 淘汰老品种, 使栓剂使用始终常用常新, 解决临床用药后顾之忧。

(四) 制剂生产条件在经济许可的情况下, 要不断的改善生产环境和更新设备, 使生产正规化、规范化、提高制剂质量, 降低生产成本, 确保临床用药安全有效。

## 大蒜油及其包合物小肠吸收的研究

何 力 何 进\*

(沈阳军区总医院 沈阳 110015)

**摘要** 本文以大蒜油为测定指标, 采用大鼠在体小肠回流的方法, 对大蒜油及其包合物的小肠吸收情况进行对比实验。结果表明大蒜油或包合物在体小肠循环 2.5h 的吸收速度常数 ( $K_a$ ) 分别为  $0.9665h^{-1}$  和  $0.2568h^{-1}$ , 吸收半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 分别为 43.13min 和 2.65h, 吸收率分别为 94.87% 和 51.05%, 包合物经小肠循环 6h 吸收率接近 80%。吸收曲线表明, 包合物比大蒜油的吸收缓慢平稳持久, 病理学检查表明, 包合物能明显降低大蒜油对肠道的刺激性和毒性。

**关键词** 大蒜油; 大蒜油  $\beta$ -环糊精包合物; 吸收速率

## The absorption study of garlic oil and it's inclusion compound in small intestine of rats

He Li, He Jin

(Shenyang Military General Hospital, Shenyang 110015)

**ABSTRACT** By the circulating in small intestine of rats, the absorbing behavior was compared between garlic oil and its inclusion compound with concentration of garlic oil as a examining index. After garlic oil and inclusion compound were circulated for 2.5 hour in the intestine, their absorption speed constants ( $K_a$ ) were  $0.9665h^{-1}$  and  $0.2568h^{-1}$ , respectively. Absorption half-life ( $t_{1/2}$ ) were 43.13 minutes and 2.65 hours, respectively. Absorption rates were 94.87% and 51.05%, respectively circulating of the compound in the intestine for 6 hours, absorption rates

were about 80%. From the absorption curves, we knew that the absorption of the compound was

\* 沈阳市康乐制药厂 沈阳 110015

slower, smoother and more permanent than that of garlic oil. The pathological findings were that inclusion compound could lower the irritation and toxicity of garlic oil to the intestine.

**KEY WORDS** garlic oil, inclusion compound of garlic oil- $\beta$ -CD, absorption curve

大蒜油为大蒜的有效成分之一,具有抗菌、消炎、降血脂、抑制血小板凝聚、抗癌防癌等作用。由于大蒜油化学性质不稳定,具有浓烈的蒜味,对粘膜刺激性较强,限制了它的临床应用。将大蒜油制成包合物后,稳定性增加,气味和刺激性明显减小,为临床实际应用创造了条件。为了研究大蒜油及其包合物在小肠的吸收情况,我们采用大鼠在体小肠回流的方法,进行了大蒜油及其包合物的小肠吸收对比实验,为进一步开发大蒜油口服系列产品提供了科学依据。

### 一、仪器与试药

#### (一)仪器

LDB-M 电子蠕动泵(浙江象山定仪器厂);776 型磁力调温搅拌器(江苏泰县医疗器械厂);GC-8A 气相色谱仪(日本岛津)。

#### (二)试药

大蒜油(山东苍山县大蒜制品厂);大蒜油  $\beta$ -环糊精包合物(自制,批号 951201),其它试剂均为分析纯。

### 二、分析方法

#### (一)肠循环液中酚红的含量测定法

取不含酚红的包合物供试液、含酚红的包合物供试液及只含酚红不含包合物的供试液各 80ml,分别经大鼠小肠循环 1h,然后各取样 0.5ml,加入 1N NaOH 4.5ml,在可见紫外区扫描,结果表明酚红在 559.0nm 波长处有最大吸收,而其它成份无干扰,因此肠循环液中酚红的测定波长确定为 559.0nm。

**标准曲线制备** 吸取用 Kreb-Ringer's 营养液<sup>[1]</sup>配制的含酚红 10、20、40、60、80  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  各 0.5ml,加入 1N NaOH 4.50ml,在 559.0nm 处测定吸收度,以 1N NaOH 为空白,以吸收度 A 与酚红浓度 C ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) 进行线性回归,得酚红测定的标准曲线方程为:

$$C = 56.93A - 1.0292 \quad r = 0.9998$$

#### (二)肠循环液中大蒜油的含量测定法

##### 1. 大蒜素标准曲线制备

采用气相色谱内标法,精密称取大蒜素精制品 50mg,用正己烷溶解使成  $1\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  的标准溶液,吸取此溶液一定量,加入  $10\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  苯乙酮溶液 0.05ml,用正己烷稀释成含大蒜素 5、10、20、40、60、80、100、300、500  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  的系列浓度。分别进样 2  $\mu\text{l}$ ,以大蒜素与内标物的峰面积比对大蒜素浓度 C ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) 进行线性回归,得大蒜素测定的标准曲线方程为:  $C = 114.31A_{\text{比}} - 1.62 \quad r = 0.9997$

说明在此分析条件下,大蒜素在 5 ~ 500  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  浓度范围内,具有良好的线性关系。

##### 2. 大蒜油 $\beta$ -CD 包合物在循环液中稳定性测定

为了排除在肠循环期间及放置待测期间药物化学稳定性因素对实验结果的影响,我们在实验条件下测定了大蒜油  $\beta$ -CD 包合物在循环液中的稳定性,见表 1。

表 1 稳定性测定结果

放置时间 (h)	大蒜油含量 ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	平均含量 ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )	RSD (%)
0	1031.22		
3	998.79	1010.91 $\pm$ 14.30	1.41
6	1003.56		
8	1020.60		
24	1000.37		

结果表明,在 24h 内包合物中大蒜油在循环液中的含量没有明显变化,说明大蒜油  $\beta$ -CD 包合物在循环液中具有较好的稳定性。

##### 3. 回收率实验

取大蒜素精制品 10、20、30、40、45mg, 分别制得循环液, 依法测定, 见表 2。

表 2 循环液中大蒜素的回收率实验 (n=5)

加入量( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	测得量( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	回收率		平均值	
		X (%)	RSD (%)	X $\pm$ SD (%)	RSD (%)
100.0	96.99	96.99	1.20		
200.0	195.00	97.50	1.15		
300.0	296.44	98.81	1.21	97.49 $\pm$ 1.1360	1.16
400.0	383.52	95.88	1.15		
450.0	442.11	98.25	1.09		

### 三、大鼠在体小肠吸收试验

选择禁食一夜(自由饮水), 体重 200~250g 健康雄性大鼠, 腹腔注射戊巴比妥钠 ( $40\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 麻醉并加以固定, 沿腹中线切开腹部, 自十二指肠上部及回肠下部各插入直径为 0.5cm 的玻璃管, 扎紧, 用 37℃ 生理盐水冲洗干净, 安装好循环装置。取大蒜油

或包合物分别制得循环液, 经大鼠在体小肠循环 2.5h 或 6h, 每隔 0.5h 取样测定 1 次, 按表 3 方法计算循环液中剩余药量, 以剩余药量的对数对取样时间线性回归, 得出大蒜油或包合物小肠吸收动力学参数, 见表 4, 5。将大蒜油或包合物在肠内循环 2.5h 的总吸收率进行统计学处理, 结果见表 6。

表 3 大鼠在体小肠吸收量计算公式

取样时间 (h)	大蒜油浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	酚红浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	供试液体积 (ml)	剩余药量 (mg)
循环前	$C_0$	$C_0'$	$V_0 = 80$	$P_0 = 80C_0$
0	$C_1$	$C_1'$	$V_1 = \frac{C_0'V_0}{C_1'}$	$P_1 = C_1V_1$
0.5	$C_2$	$C_2'$	$V_2 = \frac{(V_1 - 1.5)C_1' + 2C_p}{C_2'}$	$P_2 = C_2V_2 + 1.5C_1$
1.0	$C_3$	$C_3'$	$V_3 = \frac{(V_2 - 1.5)C_2' + 2C_p}{C_3'}$	$P_3 = C_3V_3 + 1.5(C_1 + C_2)$
⋮				
$t_n$	$C_n$	$C_n'$	$V_n = \frac{(V_{n-1} - 1.5)C_{n-1}' + 2C_p}{C_n'}$	$P_n = C_nV_n + 1.5\sum C_i$

1.5 为每次取样体积; 2 为每次补液体积;  $C_p$  为纯酚红的浓度 ( $20\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )

表 4 大蒜油大鼠小肠吸收动力学参数 (循环 2.5h, n=5)

参数	1	2	3	4	5	X $\pm$ SD
剂量 (mg)	76.75	84.49	82.18	88.51	79.45	82.28 $\pm$ 4.5368
Ka ( $\text{h}^{-1}$ )	0.9286	1.0094	0.8938	0.9824	1.0182	0.9665 $\pm$ 0.0536
$T_{1/2}$ (min)	44.78	41.19	46.52	42.32	40.84	43.13 $\pm$ 2.44
吸收率 (%)	94.77	94.97	94.04	95.20	95.37	94.87 $\pm$ 0.52

表 5 大蒜油包合物大鼠小肠吸收动力学参数 (n=5)

参数	循环 2.5h						循环 6h					
	1	2	3	4	5	X±SD	1	2	3	4	5	X±SD
剂量(mg)	88.30	76.29	78.29	80.31	84.19	81.47±4.8052	88.30	76.29	78.29	80.31	84.19	81.47±4.8052
Ka(h <sup>-1</sup> )	0.2202	0.3051	0.2902	0.2768	0.2369	0.2658±0.0360	0.2363	0.2427	0.2416	0.2255	0.2648	0.2422±0.0144
T <sub>1/2</sub> (h)	3.1471	2.2714	2.3880	2.5036	2.9253	2.6471±0.3729	2.9327	2.8554	2.8684	3.0732	2.6171	2.8694±0.1654
吸收率(%)	41.89	58.20	56.52	54.98	43.68	51.05±7.66	75.82	80.69	82.05	78.77	78.56	79.27±2.5053

表 6 循环 2.5h 吸收率方差分析表

方差来源	自由度	离均差平方和	均方	F 值	P 值
组间	1	4999.70	4999.70	169.42	<0.01
组内	8	236.08	29.51		

$F_{1-0.01(1,8)} = 11.3$

根据大蒜油包合物肠循环 6h, 大蒜油肠循环 2.5h 所测得的数据, 计算每半小时的吸收率(%), 绘制小肠吸收曲线, 见图 1。

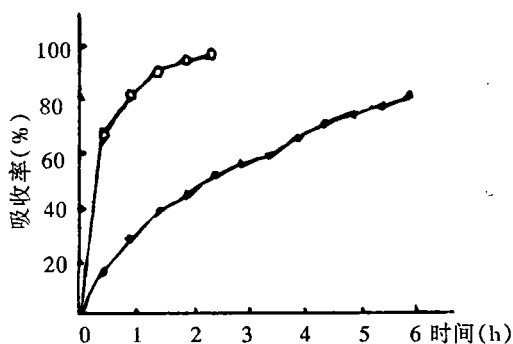


图 1 大蒜油及其包合物小肠吸收曲线

—— 大蒜油包合物  
——○—— 大蒜油

由吸收动力学参数看出, 大蒜油在肠内吸收比其包合物好, 但吸收曲线表明包合物中大蒜油的吸收要比单纯大蒜油缓慢, 提示包合物在肠内具有缓慢释放大蒜油的性能。

#### 四、大鼠小肠病理学检查

取经大蒜油包合物、大蒜油肠内循环 2.5h 后的大鼠同一部位的小肠制作切片, 进行病理学检查。证明大蒜油包合物组大鼠小肠与正常大鼠小肠一致, 未见异常, 但大蒜油组小肠上皮细胞部分变性、坏死、脱落, 形成

糜烂状改变, 粘膜游离面有较多炎性细胞渗出, 由此说明, 包合物对肠粘膜没有影响, 而大蒜油对肠粘膜却有较强的刺激性和毒性。

#### 五、讨论

大蒜油在小肠较高的吸收性能是由大蒜油本身对肠粘膜的腐蚀刺激性引起的。因为大蒜油破坏了肠生物膜正常的生理结构, 加之炎症的存在, 可使血管通透性亢进, 这些均可导致大蒜油吸收率较高的假象。而当大蒜油制成包合物后, 由于大蒜油被包合在  $\beta$ -CD 筒状结构内, 因此避免了大蒜油与肠粘膜的直接接触, 同时包合物又为分子胶囊, 可使大蒜油形成分散体系, 药物不致集中在局部引起刺激。因此包合物能明显降低大蒜油对肠粘膜的刺激性, 口服用药具有一定的安全性。

以大蒜油或包合物在肠循环液中剩余药量的对数  $\log X$  对取样时间  $t$  作图可得一直线,  $r$  值分别为 0.9875 和 0.9909, 说明未结扎胆管的肠吸收循环液中大蒜油或包合物可视为一级吸收过程。

#### 参考文献

[1] 毛凤斐, 屠锡德, 朱家璧等. 黄芩甙大鼠小肠吸收的研究. 南京药学院学报, 1984; 15(1): 61