

黄芩苷水溶性栓剂的制备及体外释放特性研究

朱铁梁¹, 张磊¹, 张莉^{2*}, 赵滨², 王薇薇², 胡杰², 肖斌²
(1. 武警医学院附属医院药剂科; 2. 药剂学教研室, 天津 300162)

[摘要] 目的: 制备黄芩苷水溶性栓剂并进行体外释放研究。方法: 熔融法制备黄芩苷水溶性基质栓剂, 采用体外溶出试验方法考察栓剂的释放特性。结果: 制备的水溶性栓剂硬度、融变时限均符合要求。水溶性栓剂释药速度快, 在 40 min 时可达最大释放, 释放符合威布尔分布模型。结论: PEG4000 PEG400 为 7 6 的黄芩苷栓剂型较优。
[关键词] 黄芩苷; 栓剂; 聚乙二醇; 体外释放
[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010) 08-0001-03

Preparation and *Vitro* Release Characteristics of
Baicalin Water-solubility Suppository

ZHU Tie-liang¹, ZHANG Lei¹, ZHANG Li^{2*}, ZHAO Bin², WANG Wei-wei², HU Jie², XIAO Bin²
(1. Department of Pharmacy of The Affiliated Hospital; 2. Department of Pharmaceutics,
Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare baicalin water-solubility suppository and to study and research *vitro* release of this suppository. **Method:** To adopt fusion method of preparation of the baicalin suppository and apply *vitro* dissolution testing to inspect release characteristics of this suppository. **Result:** Hardness and melt time limit of this suppository are conformed to requirement. this suppository release faster, achieve maximum releasing within 40 minutes and it's releasing consistent with Weibull Distribution Model. **Conclusion:** This preparation method was easy to operate; the quality was stable and controllable. The excellent ratio of PEG 4000/PEG 400 is 7/6.
[Key words] baicalin; Suppository; Polyethylene glycol; *vitro* release

黄芩苷(baicalin) 是中药黄芩的主要有效成分之一, 具有抗炎、抗菌、抗过敏、降压、抗肿瘤及调节免疫等多种功能^[1]。黄芩苷具有抗菌、抗炎、抗氧化、抑制醛糖还原酶, 防治糖尿病并发症及对心血管和脑损伤的保护作用等多种药理作用, 其开发前景十分广阔^[2]。但是黄芩苷为难溶性药物, 水中的溶解度很小, 因而在临床上应用时生物利用度过低; 且其口服制剂肝脏的首过效应明显, 肝代谢率高。栓

剂是一种特殊给药途径的固体制剂, 用于局部治疗时, 由于药物直接作用于病灶, 并逐渐释放药物, 与其他涂擦药剂比较, 药物作用时间长、作用强。栓剂除了能够发挥局部作用以外, 尚可以发挥全身治疗作用。用于全身治疗的栓剂主要为肛门栓^[3]。而常用的栓剂由于药物溶解度较小, 药物初始释药速度较慢。因而, 作者研制了黄芩苷的水溶性栓剂, 以提高其释药速度, 并研究其体外释药规律。

1 仪器与试药

RCZ-5A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂); UV-1601SHIMADZU 紫外分光光度计(日本岛津); JA3003 电子天平(中国上海); 不锈钢电热恒温水浴锅(北京市医疗设备厂); 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

黄芩苷(临沂爱康药业有限公司, 批号

[收稿日期] 20100226(002)
[基金项目] 武警医学院科研课题资助项目(WY200817)
[作者简介] 朱铁梁, 硕士, 副主任药师。医院药学, E-mail: zhutl@eyou.com
[通讯作者] 张莉, 教授; 药物新剂型与制剂新技术, Tel: (022) 60578196, E-mail: zhli62tianjin@yahoo.com.cn

AKHQ1206);黄芩苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110715-200514);氢氧化钠(分析纯,天津市化学试剂三厂);磷酸二氢钾(分析纯,天津市华东试剂厂);聚乙二醇 400(天津市福晨化学试剂厂,批号 20060302);聚乙二醇 4000(天津天泰精细化学品有限公司,批号 20050605)。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法的建立

2.2.1 检测波长的确定 精密称取黄芩苷对照品 0.011 96 g,放入 10 mL 量瓶中,用蒸馏水溶解,并稀释至刻度,进行紫外全波长扫描。将聚乙二醇 400 与聚乙二醇4 000(6 7)空白栓剂基质溶解在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲溶液中(10%),同样紫外波长范围内进行紫外扫描。结果黄芩苷对照品溶液在 274 nm 波长处有最大吸收,空白栓剂基质溶液在该波长处基本无吸收,所以选择测定波长为 274 nm。

2.2.2 标准曲线制备 取黄芩苷对照品溶液(1.196 mg·mL⁻¹)倍比稀释,分别得到质量浓度为 119.6,59.8,29.9,14.9,7.48,3.74 μg·mL⁻¹标准液,以蒸馏水为空白,测定紫外吸收。线性回归得到标准曲线方程为:Y = 66.722X + 0.059 2 (r = 0.999 8,n = 6),药物质量浓度在 3.74 ~119.6 μg·mL⁻¹线性关系良好。黄芩苷的最低检出浓度为 0.112 μg·mL⁻¹。

2.2.3 稳定性试验 取 29.9 μg·mL⁻¹对照品溶液于 24 h 内按“2.2.2”项下方法测定吸光度 6 次。结果,RSD0.836%(n = 6),表明样品的稳定性良好。

2.2.4 精密度试验 精密吸取黄芩苷对照品溶液(浓度为 119.6 μg·mL⁻¹)5 次,每次取样量为 4.0 mL,置于 10 mL 量瓶中,余下按“2.2.2”项下方法测定吸光度。结果 RSD0.365%(n = 5),表明仪器精密度良好。

2.2.5 加样回收率试验 准确称取 6 份已知质量分数的黄芩苷栓剂适量,置于 100 mL 量瓶中,分别精密加入黄芩苷标准溶液 4.0,8.0,12.0 mL,再分别加入 90 mL 甲醇后,按“2.2.6”项下方法操作,测定计算加样回收率。见表 1。

2.2.6 样品含量测定 准确称取相当于黄芩苷约 100.0 mg 的黄芩苷栓剂和相等量的空白栓剂,分别置于 100 mL 量瓶中,加入约 90 mL 甲醇,在超声溶解 10 min,取出加入甲醇至刻度。摇匀后过滤,弃去初滤液,取续滤液 1 mL,置于 50 mL 量瓶中,加入甲

醇至刻度。以空白栓剂的甲醇提取液作空白溶液,按“2.2.2”项下方法操作,测定并计算。制备的 4 个处方的黄芩苷栓剂的质量分数分别是 13.4%,13.2%,13.3%,13.1%。

表 1 加样回收率试验结果(n = 6)

栓剂量	含药量	加入量	测得量	回收率	柳	RSD
/mg	/mg	/mg	/mg	/%	/%	/%
601	100.367	4.0	104.325	99.96		
598	99.866	4.0	104.229	100.35		
601	100.367	8.0	107.901	99.57		
603	100.701	8.0	107.842	99.21	99.87	0.42
602	100.534	12.0	112.410	99.89		
599	100.033	12.0	112.291	100.23		

2.3 栓剂的制备

2.3.1 空白栓的制备 按照处方分别取聚乙二醇 400、聚乙二醇4 000适量于蒸发皿中,水浴加热至熔融,混合均匀,灌模,冷却,削去溢出部分,取出,制得聚乙二醇空白栓。

2.3.2 载药栓的制备 按照表 2 处方分别取聚乙二醇 400、聚乙二醇4 000适量于蒸发皿中,水浴加热至熔融,加入黄芩苷,边加边搅拌,直至混合均匀,灌模,冷却,削去溢出部分。每粒重 1.5 g。

表 2 黄芩苷栓剂的处方 g

成分	PEG4000	PEG400	黄芩苷
处方	9.0	4.0	2
处方	6.0	7.0	2
处方	7.0	6.0	2
处方	4.0	9.0	2

2.4 体外释放实验 按《中华人民共和国药典》2005 版药典规定^[4],用 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲溶液1 000 mL做溶出介质,设定转速为 100 r·min⁻¹,温度 37 ℃。取黄芩苷栓剂 1 枚装入转篮中,同时开始计时,分别在 5,10,20,40,60,90,120 min 时取黄芩苷栓剂溶出液 5 mL,同时补充同温等体积 pH 7.4 的磷酸盐缓冲溶液。溶出液样品在 274 nm 处测定紫外吸收,带入标准曲线方程计算药物浓度,计算累积释放量。体外释放结果显示,黄芩苷聚乙二醇栓剂体外溶出较快,其中处方 最快,在 40 min 内基本释放完全;处方 最慢,在 120 min 才将药物释放完全。见图 1。

2.5 栓剂质量检查 按 2005 年版药典规定^[4],4 个处方栓剂的硬度在 5.5 ~7.5 N,硬度适中,符合药

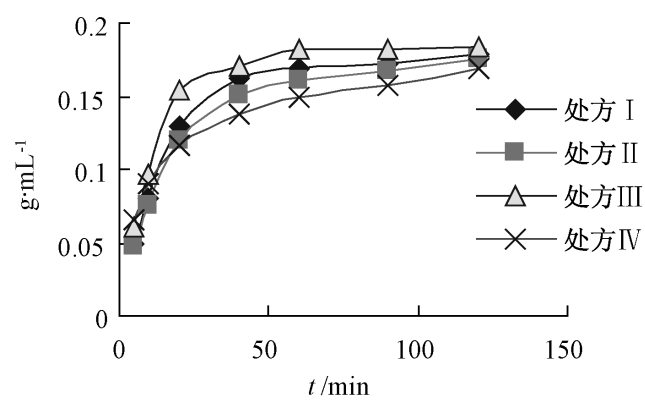


图 1 黄芩苷栓剂的累积释放

典要求。4 个处方栓剂的融变时限在 13 ~15 min 之

表 3 黄芩苷栓剂体外释放各模型拟合结果

处方	单指数模型	威布尔分布模型	希古契方程	零级释放
	$\log(y_{\infty} - y) = 1.816\,7 - 0.037\,33t$ $r = 0.961\,6$	$\ln\{-\ln[1 - F(t)]\} = 0.854\,2 \ln t - 2.438\,9$ $r = 0.990\,3$	$y = 7.988\,0t_{1/2} + 24.574\,8$ $r = 0.906\,8$	$y = 48.450\,7 + 1.235\,1t$ $r = 0.819\,1$
	$\log(y_{\infty} - y) = 1.840\,6 - 0.032\,88t$ $r = 0.979\,7$	$\ln\{-\ln[1 - F(t)]\} = 0.806\,6 \ln t - 2.388\,1$ $r = 0.994\,9$	$y = 8.051\,3t_{1/2} + 22.143\,9$ $r = 0.930\,8$	$y = 45.837\,9 + 0.555\,0t$ $r = 0.852\,3$
	$\log(y_{\infty} - y) = 1.818\,6 - 0.057\,11t$ $r = 0.962\,9$	$\ln\{-\ln[1 - F(t)]\} = 0.904\,3 \ln t - 2.299\,3$ $r = 0.990\,6$	$y = 6.595\,6t_{1/2} + 32.949\,4$ $r = 0.868\,0$	$y = 56.953\,7 + 0.472\,4t$ $r = 0.769\,9$
	$\log(y_{\infty} - y) = 1.758\,9 - 0.024\,62t$ $r = 0.983\,7$	$\ln\{-\ln[1 - F(t)]\} = 0.581\,8 \ln t - 1.625\,2$ $r = 0.999\,0$	$y = 7.988\,0t_{1/2} + 24.574\,8$ $r = 0.960\,6$	$y = 48.450\,7 + 1.235\,1t$ $r = 0.819\,1$

3 讨论

3.1 测定波长的选择 分别用紫外分光光度法测定黄芩苷标准溶液、空白栓溶出液、黄芩苷水溶栓溶出液的紫外吸收。结果显示黄芩苷在 274 nm 波长处有最大吸收,而聚乙二醇空白栓剂的溶出液在此处无紫外吸收,所以选择测定波长为 274 nm。

3.2 栓剂释放的模式 本研究以单指数模型、威布尔分布模型、希古契方程和零级释放等方法对黄芩苷栓的释放数据进行拟合。结果希古契方程拟合结果不理想,而所有处方中药物的释放均不符合零级释放规律。在用威布尔分布模型拟合时,拟合的相关系数好,4 个处方的 m 值均小于 1,说明释放曲线比单指数模型更陡直。而单指数模型拟合的相关系数亦较好,截距较小,所以两种模型对于释放初期的数据拟合均较理想,说明黄芩苷栓剂的体外释放符合一级释放规律。从释放数据拟合结果看,用单指数模型拟合的相关系数($r > 0.96$),用威布尔分布模型拟合的相关系数($r > 0.99$),所以威布尔分布模型更符合该释药的实际过程。

本次实验采用聚乙二醇作为栓剂基质,研究显示,4 个处方中黄芩苷的释放均较快,其中 PEG4000: PEG400 为 7: 6 的处方 的黄芩苷栓剂释药最快。PEG 为水溶性基质,一般来讲 PEG 的相对分子质量越小,药物的释放越快;熔点高的 PEG 用

间,均符合药典栓剂融变时限的规定。

2.6 释放规律考察 以单指数模型、威布尔分布模型、Higuchi 方程和零级释放等方法对黄芩苷栓的释放数据进行拟合^[5],结果见表 3。从拟合方程可知,威布尔分布模型释放的拟合相关系数较好,四个处方的 m 值(形状参数)均小于 1。而单指数模型截距较小,两种模型对于释放初期的数据拟合较理想。处方 的希古契方程数据拟合较理想,用零级释放拟合所有处方中药物的释放均不理想。

量越少,药物释放越快^[6]。但是由于黄芩苷水中溶解度小,通常情况下溶出不好,制成 PEG 栓剂后由于 PEG 的水溶性和黄芩苷的良好分散性,导致黄芩苷的溶出较快。而低分子量的 PEG400 过多的加入可能会影响黄芩苷的分散,故处方 中黄芩苷的溶出稍差。

[参考文献]

[1] Zhang X P, Tian H, Cheng Q H. The current situation in pharmacological study on baicalin[J] . Chin Pharmacol Bull, 2003, 19(11) : 1212.

[2] 冯友根, 邹晓华. 国内黄芩苷药理研究和临床应用概述[J] . 中国医药情报, 2004, 10(2) : 35.

[3] 杨娜, 武孔云, 梁光义, 等. 栓剂的研究进展[J] . 贵阳学院学报(自然科学版), 2007, 2(4) : 45.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S] . 二部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 74.

[5] 丁劲松, 闫军, 李焕德. 生物黏附性达那唑缓释栓剂的处方筛选与体外释放度考察[J] . 中国药房, 2003, 14(5) : 265.

[6] 陈晓燕, 熊富良, 许沛虎, 等. 固体分散技术提高黄芩提取物溶出度的研究[J] . 中国医院药学杂志, 2008, 28(22) : 1927.

[责任编辑 仝燕]