

满山红总黄酮固体分散体的制备工艺考察

孔艳,李开,苏建春,赵俊霞,张立,尹蓉莉*
(成都中医药大学,成都 611137)

[摘要] 目的:优选满山红总黄酮固体分散体的制备工艺。方法:分别以聚乙二醇 6000 (PEG6000),聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVPK30),泊洛沙姆 188 (Pluronic F68)为载体,采用适合载体的熔融-溶剂法和溶剂法制备满山红总黄酮-载体不同比例 (1:1,1:2,1:4,1:6) 的固体分散体。以满山红总黄酮为检测指标,通过 UV 测定体外溶出度,计算各固体分散体的 T_d 值。结果:最佳制备工艺为以 4 倍量 PVPK30 为载体,加 20 倍量无水乙醇溶解,于 50 ℃ 旋蒸除去无水乙醇,满山红总黄酮的体外溶出率达 100%。PEG6000 为载体时,不同比例的固体分散体 T_d 分别为 6.329,5.225,0.096,4.755 min;Pluronic F68 为载体时,各固体分散体 T_d 分别为 4.045,3.561,0.018,0.026 min;PVPK30 为载体时,各固体分散体 T_d 分别为 5.000,5.000,0.005,0.056 min。结论:溶剂法可用于制备满山红总黄酮固体分散体,具有很好的增溶效果,但不适合工业生产。

[关键词] 满山红总黄酮; 固体分散体; 体外溶出; 溶剂法; 熔融法

[中图分类号] R283.6;R943 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)20-0024-03

[doi] 10.11653/syfy2013200024

Investigation of Preparation Technology of
Rhododendri Daurici Folium Total Flavonoids Solid Dispersions

KONG Yan, LI Kai, SU Jian-chun, ZHAO Jun-xia, ZHANG Li, YIN Rong-li*
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology of Rhododendri Daurici Folium total flavonoids solid dispersions. **Method:** With polyethylene glycol 6000 (PEG6000), polyvinyl pyrrolidone (PVPK30 K30) and poloxamer 188 (Pluronic F68) as carrier respectively, suitable carrier melting-solvent method and solvent method were used to prepare solid dispersions with different proportion (1:1, 1:2, 1:4, 1:6) of total flavonoids from Rhododendri Daurici Folium-carrier. With total flavonoids from Rhododendri Daurici Folium as detection index, *in vitro* dissolution of the dispersions was analyzed by UV, and T_d of each solid dispersions was calculated. **Result:** Optimum preparation process was as following: with 4 times the volume of PVPK30 as carrier, dissolved in 20 times the amount of ethanol, rotary evaporation to remove ethanol at 50 ℃, *in vitro* dissolution of total flavonoids from Rhododendri Daurici Folium in PVPK30 solid dispersions were up to 100%. With PEG6000 as carrier, T_d of solid dispersions with different proportion (1:1, 1:2, 1:4, 1:6) of total flavonoids from Rhododendri Daurici Folium-carrier were 6.329, 5.225, 0.096, 4.755 min, respectively; Pluronic F68 as carrier, T_d were 4.045, 3.561, 0.018, 0.026 min, respectively; PVPK30 as carrier, T_d were 5.000, 5.000, 0.005, 0.056 min, respectively. **Conclusion:** Solvent method could successfully prepare Rhododendri Daurici Folium total flavonoids solid dispersions with good solubilization effect, but this method was not suitable for industrial production.

[Key words] total flavonoids from Rhododendri Daurici Folium; solid dispersions; *in vitro* dissolution; solvent method; melting method

[收稿日期] 20130321(019)

[第一作者] 孔艳,在读硕士,从事药物新剂型、新技术研究,Tel:13550197793,E-mail:mamababa2006@163.com

[通讯作者] *尹蓉莉,硕士,博士生导师,从事药物新剂型、新剂型、新技术研究,Tel:13689056666,E-mail:yinronglili@163.com

满山红为杜鹃花科植物兴安杜鹃 *Rhododendron dauricum* L. 的干燥叶,味辛、苦,性寒,具有有止咳、祛痰、平喘的功效。满山红总黄酮具有明显的祛痰、平喘、抗炎等药理作用^[1],用于治疗急、慢性支气管炎及哮喘等症^[2]。该成分易溶于乙醇,在水中极微溶,使其生物利用度低。固体分散技术是通过增加药物分散度、溶解度、溶出速率以提高药物生物利用度的一种有效方法^[3]。本实验选择水溶性高分子材料聚乙二醇 6000、聚乙烯吡咯烷酮 K30 及泊洛沙姆 188 为载体,选择适合方法制备满山红总黄酮固体分散体,以体外溶出速率为指标,筛选制备固体分散体的最佳材料及制备工艺。

1 材料

UV-1102 型紫外分光光度计(上海天美科学仪器有限公司),ZRS-8G 型智能溶试验仪(天津天大天发科技有限公司),79HW-1 型恒温磁力搅拌器(江苏金坛市金城国胜实验仪器厂),DGG-9240 型电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司)。

芦丁对照品(中国药品生物制品检定所,批号 100080-200707),满山红总黄酮提取物(质量分数 $\geq 70\%$)、聚乙二醇-6000(PEG6000)、聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVPK30)、泊洛沙姆 188(Pluronic F68)均购自成都市科龙化工试剂厂,水为脱气蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备^[4-6]

2.1.1 溶剂-熔融法 分别以 PEG6000 和 Pluronic F68 为载体,分别按满山红总黄酮提取物-载体比例 1:1,1:2,1:4,1:6 称取提取物和载体,PEG-6000 和 Pluronic F68 分别于水浴 80℃ 恒温加热至熔融,满山红总黄酮于少量无水乙醇中溶解,缓慢向水浴锅滴加满山红总黄酮的无水乙醇溶液,继续加热、搅拌直至除去无水乙醇,迅速倒在冰浴冷却的瓷盘中,迅速摊成薄片,快速转移至冰箱冷冻室(-26℃)中固化 12 h,移入硅胶干燥器中干燥数日,粉碎后过 14 目筛,备用。

2.1.2 溶剂法 以 PVPK30 为载体,按满山红总黄酮提取物-载体比例 1:1,1:2,1:4,1:6 分别称取提取物和载体,分别将载体和满山红提取物加适量无水乙醇溶解,将提取物溶液缓慢滴入载体溶液中,充分搅拌,于 50℃ 恒温水浴锅旋蒸,除去无水乙醇,取出固体物于 60℃ 干燥箱干燥 12 h,粉碎过 14 目筛,备用。

2.2 体外溶出度的测定

2.2.1 检测波长的选择 分别精密量取芦丁对照品溶液($60\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)和提取物各 1 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,各加 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 三氯化铝溶液 2 mL, $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 乙酸钾溶液 3 mL,加 60% 乙醇至刻度,摇匀,放置 30 min,以相应溶剂与载体溶液为空白对照,进行光谱扫描,确定最大吸收波长($417\pm 1\text{ nm}$)。

2.2.2 标准曲线的制备^[7] 精密量取芦丁对照品溶液 0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,5.0 mL,按 2.2.1 项下方法自“分别置于 10 mL 量瓶中”至“放置 30 min”,以相应溶液为空白,于 418 nm 处测定吸收度(A),以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 0.0295X + 0.0001$ ($r = 0.9998$),线性范围 30~300 mg。

2.2.3 回收率的测定 分别精密称取芦丁对照品 12.0,15.0,18.0 mg,各 3 份,置于 25 mL 量瓶中,按处方比例加入相应载体,用无水乙醇溶解并稀释至刻度,分别配制成高、中、低 3 个质量浓度的溶液各 3 份,滤过,取续滤液 0.5 mL,按 2.2.1 项下方法自“分别置于 10 mL 量瓶中”至“放置 30 min”,于 418 nm 处测定 A ,计算平均回收率 $> 99\%$,表明该方法稳定。

2.2.4 精密度试验 精密量取芦丁对照品溶液 1 mL,按 2.2.1 项下方法自“置于 10 mL 量瓶中”至“放置 30 min”,于 418 nm 处测定 A ,重复测定 6 次,结果 RSD 0.46%,表明仪器精密度良好。

2.3 溶出速率考察 按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 溶出度测定第二法测定,以 900 mL 纯化水为溶出介质,温度(37 ± 0.5)℃,转速 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。量取满山红总黄酮原料药约 100 mg,同时称取含等量总黄酮的固体分散体及其物理混合物,分别置于溶出杯中,当药物粉末充分接触溶液时,分别于 5,10,20,30,40,50,60 min 取样 5 mL,同时补加等温纯化水 5 mL,经 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,分别于 417 nm 处测定 A ,计算累积释放率,绘制溶出曲线,见图 1。

将满山红总黄酮物理混合物和不同比例的固体分散体用威布尔公式^[8]进行拟合,计算 T_d 值,结果见表 1,表明满山红总黄酮经固体分散技术处理后,体外溶出率均显著提高,各固体分散体的溶出度和溶出速率均明显大于满山红总黄酮提取物,且均以药物-载体(1:4)的分散体溶出效果最好。

3 讨论

通过比较满山红总黄酮固体分散体的体外溶出

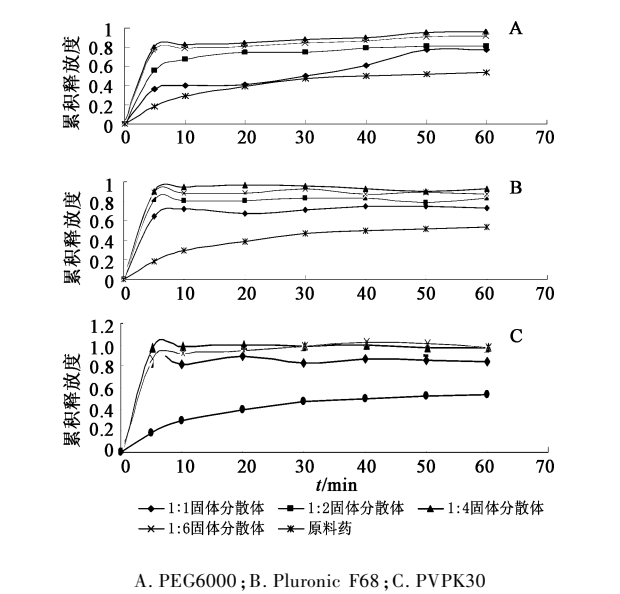


图 1 满山红总黄酮固体分散体的溶出曲线

表 1 满山红总黄酮固体分散体及物理混合物的 t_d 测定 min			
分散体系	PEG6000	Pluronic F68	PVPK30
1:4物理混合物	39.505	80.129	80.129
1:1固体分散体	6.329	4.045	5.000
1:2固体分散体	5.225	3.561	5.000
1:4固体分散体	0.096	0.018	0.005
1:6固体分散体	4.755	0.026	0.056

注:满山红总黄酮提取物的 $t_d = 107.405$ min。

率可知,随载体比例增加,药物体外释放度先增加后减小。原因可能是随载体比例增加,药物分散度提高,使释放度增加;但载体比例过高,载体的疏水基团结合,疏水作用明显,阻碍了药物的释放^[9]。以PVPK30为载体,满山红总黄酮-载体(1:4)时,采用

溶剂法制备的固体分散体 60 min 内溶出度达 100%,溶出速率最好。但结合生产实际考虑,溶剂法不适合大生产,胡绍英等^[10]制备硝苯地平固体分散体时,以PVPK30为载体,采用底物荷载喷雾干燥法制备固体分散体,60 min 溶出度 >90%,且该法更适合大生产。

[参考文献]

[1] 李丽,方芳,陈立峰,等. 满山红的化学成分及药理作用[J]. 黑龙江医药科学,2009,32(3):65.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:339

[3] 戴叶军,陆锦芳,曾建华. 尼莫地平与泊洛沙姆固体分散体的制备及其体外溶出度[J]. 中国医药工业杂志,1988,29(12):550.

[4] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2010:426.

[5] 李森,郭小然,项文娟,等. 叶黄素固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 食品与药品,2011,13(6):396.

[6] 李耀湘. 尼莫地平固体分散体制备技术研究[D]. 天津:天津大学,2002.

[7] 方芳,于峰,刘娟,等. 紫外分光光度法测定满山红总黄酮含量[J]. 黑龙江医药科学,2007,30(6):33.

[8] 张莉,夏运岳. 用电子表格 Excel 计算药物溶出度 Weibull 分布参数[J]. 药学进展,2002,26(1):48.

[9] 黄好武,罗玉鸿,梁飞华. 硝苯地平固体分散体制备工艺的研究[J]. 今日要学,2011,21(1):20.

[10] 胡绍英,张振海,蒋艳荣,等. 基于 HPMC-硬脂酸的雷公藤红素缓释固体分散体的研究[J]. 中国中药学杂志,2012,37(20):3052.

[责任编辑 全燕]