

黄芩苷固体分散体的制备及其体外溶出行为考察

谈唯,丁冬梅,张振海,孙娥,贾晓斌*

(江苏省中医药研究院,国家中医药管理局中药释药系统重点实验室,南京 210028)

[摘要] 目的:考察不同溶出条件对黄芩苷固体分散体溶出特性的影响。方法:采用溶剂蒸发法制备黄芩苷-聚乙二醇(PEG)6000 固体分散体,利用差示扫描量热法及 X-射线衍射法鉴别固体分散体的形成,考察不同溶出条件对其体外溶出特性的影响。结果:黄芩苷以非晶形态分散在固体分散体中;纯水介质中 15 min 时释放 65%,之后释放平缓增加,330 min 时释放 >70%;人工胃液中,15 min 释放 30%,330 min 约释放 56%;在模拟胃肠道介质中,胃内环境中释放较慢,15~120 min 释放 30%~54%,小肠环境中释放较快,120~330 min 释放 54%~69%。结论:黄芩苷-PEG6000 固体分散体在不同溶出方法中的溶出性质存在差异,动态溶出介质值得推广应用。

[关键词] 黄芩苷;聚乙二醇 6000;固体分散体;动态溶出介质;体外溶出试验
[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)09-0012-04
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014090012
[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000048.html>
[网络出版时间] 2014-02-25 11:26

Preparation of Baicalin Solid Dispersions and Investigation of Its Dissolution Behavior

TAN Wei, DING Dong-mei, ZHANG Zhen-hai, SUN E, JIA Xiao-bin*

(Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China, Nanjing 210028, China)

[Abstract] Objective: To investigate effects of different dissolution conditions on dissolution characteristics of baicalin solid dispersions. Method: Baicalin-PEG6000 solid dispersions was prepared by solvent evaporation method, DSC and X-ray diffraction method were adopted to identify its formation, and effects of different conditions on its *in vitro* dissolution were investigated. Result: Baicalin was in amorphous form dispersed in solid dispersions; Stripping properties of baicalin solid dispersions in different kinds of stripping method were different; In pure water medium, release of baicalin was 65% in 15 min, then release slow increased, released more than 70% in 330 min; In artificial gastric juice, it released 30% in 15 min and 56% in 330 min; In simulated gastrointestinal medium, it released slowly in the stomach environment (released 30%-54% in 15-120 min) and released quickly in the small intestine environment (released 54%-69% in 120-330 min). Conclusion: Dissolution properties of baicalin-PEG6000 solid dispersions in different dissolution methods were different, dynamic dissolution medium should be widely applied.

[Key words] baicalin; PEG6000; solid dispersions; dynamic dissolution medium; *in vitro* dissolution test

[收稿日期] 20130809(017)
[基金项目] 江苏省社会发展科技支撑计划项目(BE2010756);江苏省中医药科技项目(LZ11065)
[第一作者] 谈唯,实习研究员,从事中药药剂新剂型研究,Tel:025-52362115,E-mail:tanweicandy@163.com
[通讯作者] *贾晓斌,研究员,博士,从事中药制剂研究,Tel/Fax:025-85637809,E-mail:xiaobinjia_nj@126.com

黄芩苷为黄芩干燥根中提取分离的黄酮类化合物,具有清热解毒^[1]、抗炎^[2]、抗变态反应^[3]、抗氧化^[4]等药理作用,临床抗肿瘤等^[5]疗效显著。黄芩苷水溶性差、生物利用度低、存在首过效应、胃肠吸收差,故考虑应用聚乙二醇(PEG)6000将其制成固体分散体^[6],但仅选择人工胃液为溶出介质未能充分反映黄芩苷在体内的动态溶出情况^[6]。2010年版《中国药典》收录的溶出方法中未规定溶出介质,常用介质包括人工胃液、蒸馏水等,这些介质配制较简单方便,但模拟的体内溶出情况真实性尚不明确。为较真实地反应黄芩苷在胃肠道的溶出情况,本实验采用多种溶出方法对其体外溶出行为进行考察,为溶出方法的选择提供参考。

1 材料

DZF-6051型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),DSC204型差示扫描量热仪(德国 Netzsch 公司),6390LV型扫描电镜(日本电子公司),D8型X-射线衍射仪(德国 Bruker 公司),1200系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),AL204型1/10万电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司),Rcz-6B3型药物溶出仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

黄芩苷对照品(南京泽朗医药科技有限公司,批号 ZL20121015A),聚乙二醇 6000(PEG6000,国药集团化学试剂有限公司),甲醇为色谱纯,水为双蒸水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄芩苷固体分散体的制备^[7] 按 10:1 的比例准确称量 PEG6000 和黄芩苷溶于无水乙醇中,减压旋蒸溶剂,真空干燥,刮出固体,研磨,过 80 目筛,即得,置于干燥器中保存。

2.2 黄芩苷的含量测定

2.2.1 色谱条件^[6] Hedera ODS C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-0.1% 甲酸水(52:48),检测波长 280 nm,流速 1 mL·min⁻¹,柱温 30 ℃,进样量 10 μL。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取黄芩苷对照品 6 mg,置于 100 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得 60 mg·L⁻¹ 储备液。精密吸取储备液 0.4, 1, 2, 4, 10 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,按 2.2.1 项下色谱条件测定峰面积,以对照品质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y = 46.26X - 21.24$ ($r = 0.9998$),线性范围 2.4 ~ 60 mg·L⁻¹。

2.2.3 精密密度试验 精密吸取同一对照品溶液,连

续进样 6 次,按 2.2.1 项下色谱条件测定,计算峰面积的 RSD 0.97%,表明仪器精密度良好。

2.3 固体分散体的物相表征

2.3.1 差示量热扫描分析(DSC) 测试条件为铝坩埚,气氛为氮气,升温速率 10 ℃·min⁻¹,升温范围 0 ~ 500 ℃。分别对黄芩苷原料药、黄芩苷固体分散体、PEG6000 及黄芩苷-PEG6000(1:10)物理混合物进行 DSC 分析,结果见图 1,显示黄芩苷在 220 ℃左右有一明显的晶体吸热峰,PEG6000 在 75 ℃左右有一明显的吸热峰,物理混合物中两处均有吸热峰,黄芩苷固体分散体中黄芩苷的吸热峰消失,表明黄芩苷已以非晶体形态分散于载体中。

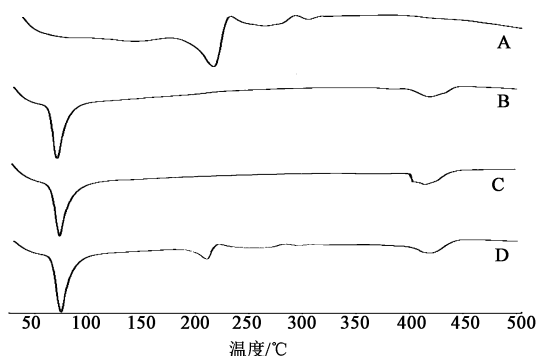


图1 黄芩苷原料药(A)、黄芩苷固体分散体(B)、PEG6000(C)及物理混合物(D) DSC

2.3.2 X-射线粉末衍射法分析(XRD) 测试条件为 Cu(40 kV, 40 mV),步进扫描 0.01°/步,扫描范围 5 ~ 70°,扫描速度 4°·min⁻¹。分别对黄芩苷原料药、黄芩苷固体分散体、PEG6000 及黄芩苷-PEG6000(1:10)物理混合物进行 XRD 分析,结果见图 2。显示黄芩苷原料药以晶体状态存在,较具特

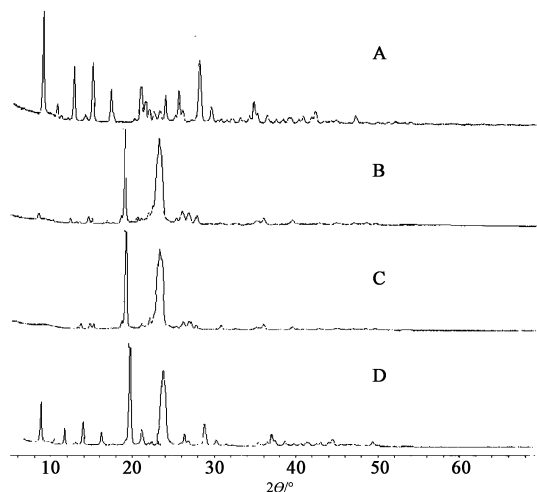


图2 黄芩苷原料药(A)、黄芩苷固体分散体(B)、PEG6000(C)及物理混合物(D) XRD

征的衍射峰在 10 ~ 30 °;PEG6000 在 20 ~ 25 °具较特征的衍射峰;物理混合物中两处的衍射峰均存在;固体分散体中黄芩苷的结晶衍射峰消失,表明形成固体分散体后,PEG6000 对药物具有抑晶作用,使药物以非晶体状态高度分散在载体材料中。

2.4 体外溶出性能考察

2.4.1 溶出介质的制备 分别选择纯水、人工胃液、动态溶出介质制备 4 种溶出介质,均加水至 1 L,模拟药物在人体肠胃道中 pH 中变化情况,见表 1,设定依据为药物在胃内停留时间约 2 h,小肠停留约 4 h,使药物更接近体内的真实溶出状况,准确评估药物的溶出特性。

表 1 不同 pH 溶出介质的组成

介质	氯化钠 /g	稀盐酸 /mL	磷酸氢 二钠/g	1 mol·L ⁻¹ 氢氧化钠/mL	pH
I	2.00	2.00	—	—	2.25
II	—	6.00	35.80	—	7.50
III	—	6.00	71.60	—	7.82
IV	—	—	—	150.00	12.71

2.4.2 体外溶出试验 按照《中国药典》2010 年版二部附录 X C 溶出度测定第一法(篮法),称取黄芩苷固体分散体 110 mg,共 3 份,分别装入空胶囊中,加纯水(方法 I)、人工胃液(方法 II)、I 号溶液(方法 III)900 mL,维持温度(37 ± 1) °C,转速 100 r·min⁻¹,每隔一定时间取溶出介质适量,同时补加等体积等温度的新鲜介质(方法 III 迅速补加同温度等量的 II ~ IV 号溶出介质,见表 2),经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按 2.2.1 项下色谱条件测定,计算药物的累积溶出率,结果见图 3。表明不同溶出条件下药物的溶出特性不同。纯水介质中 15 min 时释放 65%,之后释放平缓增加,330 min 时释放 > 70%;人工胃液中,15 min 释放 30%,330 min 约释放 56%;在模拟胃肠道介质中,胃内环境中释放较

慢,15 ~ 120 min 释放 30% ~ 54%,小肠环境中释放较快,120 ~ 330 min 释放 54% ~ 69%。药物口服进入体内,先经胃部而后进入肠道,经历的环境由酸性转为弱碱性。黄芩苷分子结构中连有羧基,在酸性环境中以原形存在,故溶出较慢;而在弱碱性中释放较快,故方法 III 的动态溶出介质较单一介质更能反映药物在体内的溶出情况。

表 2 黄芩苷固体分散体溶出方法 III 的补充介质

t/min	pH	补充介质
15	2.23	II
30	2.32	II
45	2.34	II
60	2.35	II
90	2.65	III
120	3.55	III
150	6.50	III
180	6.63	III
210	6.76	III
240	6.97	IV
270	7.06	IV
330	7.29	IV

3 讨论

郭瑞光^[8]、王健^[6]等分别选用 PEG4000 和 PEG6000 作为黄芩苷固体分散体的载体,均能改善黄芩苷的溶出,但由于 PFG6000 制备的固体分散体更易粉碎,故选择 PEG6000 为载体。前期研究采取溶剂挥发法制备黄芩苷固体分散体,考察不同药载比对制备工艺的影响,结果发现黄芩苷-PEG6000 (1:10)时,固体分散体的溶出速率较快。PEG6000 在制备前后均以无定形存在,药物与 PEG6000 间的相互作用(如氢键)能抑制药物的结晶,DSC 和 XRD 试验表明药物以无定形态分散于固体分散体中,药物由多晶态转为无定形态,故明显改善了药物的溶出速度。试验中采用多种溶出条件考察黄芩苷固体分散体的体外溶出性能,结果发现方法 III (动态溶出介质)较方法 I 及方法 II 更能反映药物随着 pH 的改变致使溶出率变化。

[参考文献]

[1] 王媛,范全民. HPLC 测定清热解毒口服液中绿原酸与黄芩苷含量[J]. 中国药品标准,2011,12(1):35.
[2] 侯艳宁,朱秀媛,陈桂芳. 黄芩苷的抗炎机理[J]. 药学报,2000,35(3):161.

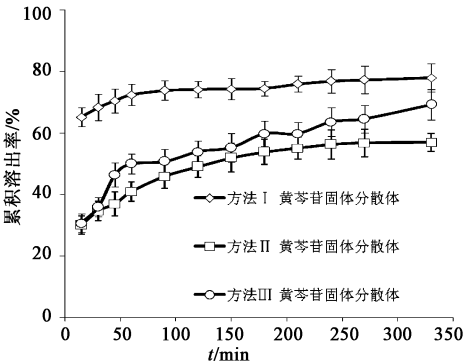


图 3 黄芩苷固体分散体在不同溶出方法中的释放曲线($\bar{x} \pm s, n = 5$)

星点设计-效应面法优化解毒通络颗粒的提取工艺

王倩倩^{1,2}, 王锦玉¹, 马振山¹, 王琳¹, 陈贝贝^{1,2}, 全燕^{1*}
(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 优选解毒通络颗粒的提取工艺。方法: 选择浸泡时间、煎煮时间和溶剂用量为自变量, 黄芩苷、槲皮素、异鼠李素提取量的综合评分为因变量, 在单因素试验基础上, 采用星点设计-效应面法优选提取工艺, 通过 SPSS 软件对试验数据进行多元线性模型和二次多项式模型拟合, 确定最佳数学模型, 利用 Design Expert 8.0.0 统计分析软件绘制效应面图和等高线图。结果: 最佳提取工艺为浸泡时间 90 min, 煎煮时间 85.63 min, 溶剂用量 9.21 倍; 综合评分 $(93.2 \pm 0.051)\%$, 与预测值 (94.30%) 的偏差仅 -2.32%。结论: 通过星点设计-效应面法建立的模型预测性良好, 适用于解毒通络颗粒提取工艺的优选。

[关键词] 黄芩苷; 槲皮素; 异鼠李素; 星点设计-效应面法; 解毒通络颗粒; 单因素试验

[中图分类号] R283.6; R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2014) 09-0015-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfix.2014090015

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000045.html>

[网络出版时间] 2014-02-25 11:24

Optimization of Extraction Process of Jiedu Tongluo Particles by Central Composite Design-Response Surface Methodology

WANG Qian-qian^{1,2}, WANG Jin-yu¹, MA Zhen-shan¹, WANG Lin¹, CHEN Bei-bei^{1,2}, TONG Yan^{1*}
(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction technology of Jiedu Tongluo particles. **Method:** Based on single factor tests, central composite design-response surface methodology was applied to optimize extraction process with soaking time, decoction time and solvent amounts as independent variables, while composite score of extraction amounts of baicalin, quercetin and isorhamnetin as dependent variable. SPSS software was used to fit multivariate linear equation and second-order polynomial equation for experimental data, response surface and

[收稿日期] 20131127(015)
[基金项目] 国家“重大新药创制”专项(2012ZX09103201-015)
[第一作者] 王倩倩, 在读硕士, 从事中药制剂分析研究, Tel: 18810101746, E-mail: 1648269556@qq.com
[通讯作者] * 全燕, 研究员, 从事中药制剂研究, Tel: 010-84027721, E-mail: tongyan1012@sohu.com

[3] 李倩楠, 葛晓群. 黄芩苷及黄芩复方制剂解热机制研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(5): 342.

[4] 王瑞婷, 关丽华, 周健, 等. 黄芩茎叶总黄酮对 AB_{25-35} 致大鼠学习记忆损伤及海马抗氧化酶活性的影响[J]. 神经药理学报, 2011, 1(2): 14.

[5] 毛捷, 徐善水, 盛莉莉, 等. 黄芩素的抗肿瘤作用及机制的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(10): 1178.

[6] 王健, 刘汉清, 李振国, 等. 黄芩苷固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 23.

[7] 蒋艳荣, 张振海, 陆艳, 等. 丹参酮 II_A 二元载体固体分散体的研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1383.

[8] 邬瑞光, 罗俊杰, 高晓燕, 等. 黄芩苷固体分散体的制备及差示扫描量热研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 25.

[责任编辑 刘德文]