

- linolenate/linoleate balance on mean survival time, incidence of stroke and blood pressure of spontaneously hypertensive rats [J]. *Life Sci*, 1998, 43(25): 2067.
- [3] Hirano J, Isoda Y, Nishizawa Y. Utilization of n-3 plant oils, perilla and flaxseed oils [J]. *Ynkagaku*, 1991, 40(10): 942.
- [4] Hori T, Moriuchi A, Okuyama H, *et al.* Effect of dietary essential fatty acid on pulmonary metastasis of ascites tumor cells in rats [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(9): 3925.
- [5] Shah D O, Hamlin R M. Structure of water in microemulsion; electrical, birefringence and nuclear magnetic resonance studies [J]. *Science*, 1971, 171(2): 483-485.

葛根素固体分散体的分散状态及其体外评价

王曙宾¹, 黄兰芷²

(1. 北京大学药学院 北京 100085; 2. 重庆邮电大学生物信息学院 重庆 400065)

摘要:目的 制备葛根素缓释固体分散体,考察其分散状态。方法 以乙基纤维素为载体,制备葛根素缓释固体分散体,利用X射线衍射试验、差示扫描量热法对葛根素在其中的分散状态进行研究。并对该胶囊进行体外溶出度研究。结果 X射线衍射图表明葛根素在固体分散体中有一部分葛根是以分子状态分散,而另一部分可能以微晶体状态分散。差示扫描量热法试验结果表明,所制备的缓释固体分散体中不存在药物结晶。溶出度试验结果表明,该缓释胶囊具有良好的缓释效果。结论 采用固体分散技术制备的葛根素缓释固体分散体完全可以使药物达到高度分散状态,制备的葛根素缓释固体分散体具有较好的缓释效果。

关键词:葛根素;固体分散体;X射线衍射法;差示扫描量热法

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)11-1632-03

Dispersing form of puerarin solid dispersion and its evaluation *in vitro*

WANG Shu-bin¹, HUANG Lan-zhi²

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Peiking University, Beijing 100085, China; 2. College of Bio-information, Chongqing University of Posts and Telecommunications, Chongqing 400065, China)

Abstract: **Objective** In order to observe the dispersing form, the sustained release solid dispersion was prepared. **Methods** Sustained-release solid dispersion was prepared by taking ethyl cellulose as carrier. And the X-ray diffraction, differential scanning calorimetry (DSC) were used to evaluate the dispersing form of puerarin in the preparation and to study the solubility *in vitro*. **Results** The X-ray diffraction experiment showed that the puerarin was existed in molecular and microcrystal form. DSC Experiment showed that there is no puerarin crystal in the solid dispersion. The test for stripping showed that there was a better releasing results in the sustained-release capsule. **Conclusion** The sustained-release solid dispersion can disperse the puerarin highly to increase its bioavailability. The prepared capsule has a marked sustained-release effect.

Key words: puerarin; sustained-release solid dispersion; X-ray diffraction; differential scanning calorimetry (DSC)

葛根素口服生物利用度较差,其原因最主要是水溶性差,在水中的溶解度只有 0.011 mol/L ^[1],口服后难以在胃肠道溶解吸收。因此,如何解决葛根素溶解性差且尽可能提高其生物利用度,成为含葛根素制剂成型研究过程中主要考虑的问题。固体分散体系指药物以微粒、微晶或分子状态等形式均匀分散在固态载体物质中的体系^[2]。其主要目的是利用载体使药物达到高度分散状态,从而提高其生物利

用度,缓释型固体分散体可以使药物在高度分散状态下延缓释放速率,既提高生物利用度,又达到长效目的。因此,评价固体分散体的一个主要方面就是研究药物在其中的分散状态,固体分散体中药物分散状态一般有分子状态,亚稳定态以及无定型态、胶体状态、微晶或微粉状态。本实验利用固体分散体的特点选乙基纤维素为基本载体材料,制备了葛根素缓释固体分散体,采用了X射线衍射试验、差示扫描

收稿日期:2007-02-25

作者简介:王曙宾(1976—),男,甘肃会宁人,北京大学药学院博士后流动站博士后,研究方向:中药、天然药物新剂型、新技术研究。

E-mail:shubinwang@126.com

量热法对其分散状态进行研究,并对所得的缓释胶囊进行了体外溶出度研究。

1 仪器与试药

荷兰 Philips X pret 自动 X 射线衍射仪; Perkin Elmer DSC7 差示扫描量热仪;美国 Nicolet IR 2000 型红外光谱仪;ZRS-8 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

葛根素对照品(中国药品生物制品检验所,批号 110752-200209),葛根素原料药(自制),乙基纤维素(EC)、羟丙甲纤维素(HPMC)(上海卡乐康包衣技术有限公司提供),KBr(光谱纯),其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 固体分散体制备:采用溶剂法制备缓释固体分散体。处方中各成分比例为 EC:HPMC:药物为 3:0.5:1。按此比例,取适量 EC,无水乙醇溶解,备用。再取一定量处方药物粉末,用适量无水乙醇溶解,加入到已经溶解的 EC 中。同法称取 HPMC (15 cp),无水乙醇溶解,加入前述溶液中置水浴中加热蒸发,边加热边搅拌,待乙醇挥尽后,60℃干燥,取出,粉碎,过 14~16 目筛整粒,装一号胶囊即得。

2.2 药物与辅料物理混合物制备:按前述处方中各成分比例取适量 EC、HPMC(15 cp),以及葛根素,混合均匀,即可。

2.3 X 射线衍射试验(X-ray diffraction)

2.3.1 条件:Cu 靶/石墨单色皿,40RV,40 mA,DS 1/20SS 10RS 0.2 mm,步进扫描 0.02°/步。粉末压样。

2.3.2 X 射线衍射试验结果:各样品 X 射线衍射分别见图 1。葛根素的 X 射线衍射试验表明,其为结晶较好的化合物,其较具特征的衍射峰为 3.82°、13.9°、4.71°、5.56°、4.54°。葛根素和 EC、HPMC 的物理混合物 X 射线衍射试验结果表明,整图仍以非晶态为主,葛根素的主要衍射峰在图中均有显现,说明混合后药物和辅料并未发生化学变化,仍以原晶体状态存在。固体分散体样品其 X 射线衍射试验图谱表明,整个样品以非晶态为主,有部分晶体显示,晶体部分面积在 10%以下。由于药物和辅料的物理混合物的 X 射线衍射图表明葛根素在其中并未发生化学变化,仍以原晶体状态存在,因此推断固体分散体中有一部分葛根素是以分子状态分散,而另一部分可能以微晶体状态分散。

2.4 差示扫描量热法试验(differential scanning calorimetry, DSC)

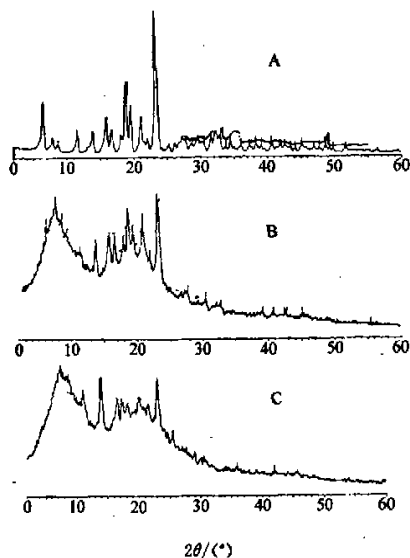


图 1 葛根素(A)、物理混合物(B)和固体分散体(C) X 射线衍射峰

Fig. 1 X-ray Diffraction of puerarin (A), physical mixture (B), and solid dispersion (C)

2.4.1 测试条件:以空铝坩为参考池,升温速率 10℃/min,扫描温度范围 40~250℃,样品扫描气氛: N₂。

2.4.2 差示扫描量热法试验结果:各样品 DSC 试验图谱见图 2。

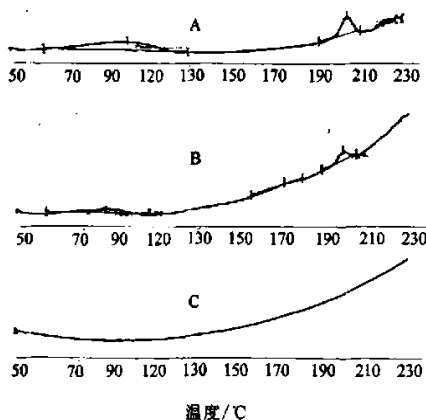


图 2 葛根素(A)、物理混合物(B)和固体分散体的 DSC 图

Fig. 2 DSC of puerarin (A), physical mixture (B), and solid dispersion (C)

可看出,葛根在 60.28~130.23℃,193.35~213.82℃有明显的吸热峰;物理混合物除了具有葛根提取物的吸热峰存在外,在 162.13~186.97℃也有一吸热峰,为辅料的吸热峰;而固体分散体无特征吸热峰,药物和辅料的吸热峰均消失,说明固体分散体中不存在药物结晶。

2.5 缓释固体分散体体外溶出度研究

2.5.1 葛根素 HPLC 法测定标准曲线建立:精密称取葛根素对照品 3.5 mg,加甲醇溶解成 100 mL,摇匀。分别精密吸取上述溶液 0.5、1.0、2.0、2.5、3.0 mL 于 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,于 250 nm 处测定吸光度。以葛根素质量浓度与吸光度作回归处理,求出回归方程: $A = 0.088 C - 0.002$ ($r = 0.9999$)。

2.5.2 释放介质的选择:本品中的药物葛根素在水中不能很好地溶解,以水作介质虽然能达到药物释放的“漏槽条件”(即投入药量不得超过溶解度的 10%~20%),但仍有可能药物不能释放完全,因此释放介质可选用经脱气处理的 0.1 mol/L 的盐酸或在其中加入表面活性剂。结果见表 1。结果表明,加入十二烷基硫酸钠能使葛根素更完全地溶解其中,因此选择加入 0.3% 十二烷基硫酸钠的 0.1 mol/L 盐酸溶液为释放介质。

表 1 释放介质的筛选

Table 1 Selection of releasing media

释放介质	葛根素累积溶出率/%					
	1 h	3 h	6 h	8 h	10 h	12 h
0.1 mol/L 盐酸	11.54	30.46	40.87	56.75	66.61	68.71
含 0.3% 十二烷基硫酸钠的 0.1 mol/L 盐酸	39.56	67.97	86.07	91.12	93.65	97.44

2.5.3 溶出度的测定:取胶囊 1 粒,照《中国药典》2005 年版二部溶出度测定法第一法(转篮法)操作,释放介质为含 0.3% 十二烷基硫酸钠的 0.1 mol/L 盐酸,转速:100 r/min;温度: $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。于 1、2、4、6、8、10、12 h 取样 5 mL,经 $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,加空白溶剂(含 0.3% 十二烷基硫酸钠的 0.1 mol/L 盐酸)定容至 10 mL,摇匀,在 250 nm 测定吸光度值,计算葛根素的累积溶出率。

对制备的 3 批葛根素固体分散体胶囊、葛根素与辅料物理混合物所制备的胶囊进行体外溶出度测定,结果见表 2。

固体分散体中葛根素的累积释放均满足缓释制剂体外释放度实验在 1、4、8、10 h 时,累积释放度应分别满足 10%~30%、40%~70%、70%~90%、80%~100% 的要求,释放效果稳定。证明所制备的葛根素缓释固体分散体既能够达到较理想的缓释效果,同时也能在规定时间内释放完全。而普通的葛根素和辅料的物理混合物却没有缓释效果,在 1h 之

内几乎全部溶出。

表 2 葛根素固体分散体与物理混合物中葛根素累积溶出率($n=6$)Table 2 Stripping rate of puerarin accumulation in puerarin solid dispersion and physical mixture ($n=6$)

样 品	葛根素累积溶出率/%							
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	
固体分散体	1	26.34	39.23	66.32	80.08	87.88	94.21	97.30
	2	28.82	40.97	68.25	81.78	89.34	94.06	96.76
	3	29.54	43.65	63.25	79.64	88.55	92.65	98.43
		10 min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min	120 min
物理混合物	1	20.12	45.46	67.46	89.86	96.97	—	—
	2	21.34	46.23	66.34	91.24	97.45	—	—
	3	24.23	46.17	68.51	91.34	97.35	—	—

3 讨论

以水溶性材料如聚乙二醇 6000 等作辅料,则可以制备速释型固体分散体,大大提高葛根素体外溶出速率^[3]。本实验采用 EC 为基本辅料,以溶剂法制备葛根素缓释固体分散体,使药物在高度分散状态下延缓释放速率,达到长效目的,体外溶出度试验表明,缓释效果良好。

处方中药物与辅料的比例是经过前期预试验进行筛选得到,结果表明,当药物与辅料比例低于 1:2 时,药物无法达到充分的分散状态,从而影响缓释和提高生物利用度的效果

对于水难溶性药物,通常用减小难溶性药物粒度的方法改善其溶出性质来期望提高其生物利用度。固体分散体的特点就是利用载体的特性抑制已被固体分散法高度分散的粒子聚集趋势,使其表面积增大,药物以分子、胶体或微晶状态分散而不集结成团,从而显著增加其溶出速率;另外载体本身对药物的溶出有促进作用,因此固体分散体较原药物的溶解度大大提高,改善了其溶出速率,促进药物的吸收和生物利用度。

References:

- [1] Wang C, Liu Y L, Gu S J. Study on solubility of puerarin and complexing methods to improve its solubility [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1993, 28(5): 294.
- [2] Lu B. *New Forms and New Technologies of Drugs* (药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: Peoples's Medical Publishing House, 1998.
- [3] Zhou Y S, Jia Y Y, Shen X Q, et al. Studies on preparation and *in vitro* evaluation of puerarin solid dispersion. [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2003, 38(1): 42.

葛根素固体分散体的分散状态及其体外评价

作者: [王曙宾](#), [黄兰芷](#), [WANG Shu-bin](#), [HUANG Lan-zhi](#)
作者单位: [王曙宾, WANG Shu-bin \(北京大学药学院, 北京, 100085\)](#), [黄兰芷, HUANG Lan-zhi \(重庆邮电大学生物信息学院, 重庆, 400065\)](#)
刊名: [中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2007, 38(11)
被引用次数: 6次

参考文献(3条)

1. [Wang C;Liu Y L;Gu S J](#) [Study on solubility of puerarin and complexing methods to improve its solubility](#) 1993(05)
2. [Lu B](#) [药物新剂型与新技术](#) 1998
3. [Zhou Y S;Jia Y Y;Shen X Q](#) [Studies on preparation and in vitro evaluation of puerarin solid dispersion](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#) 2003(01)

本文读者也读过(7条)

1. [宋金春](#). [DENG Rui-yuan](#). [陈佳丽](#). [ZHAO Jing](#). [以盛](#). [SONG Jin-chun](#). [DENG Rui-yuan](#). [CHEN Jia-li](#). [ZHAO Jing](#). [YI Sheng](#) [羟丙基-β-环糊精对葛根素的增溶作用及其包合物的研制](#)[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#)2008, 28(13)
2. [谢慧明](#). [张文成](#). [王华锋](#). [潘见](#). [Xie Huiming](#). [Zhang Wencheng](#). [Wang Huafeng](#). [Pan Jian](#) [电磁诱导对葛根素结晶速率、晶体形貌及纯度影响研究](#)[期刊论文]-[农业工程学报](#)2006, 22(7)
3. [向大雄](#). [陶昱斐](#). [王峰](#). [李焕德](#) [齐墩果酸固体分散体形成和增溶机制研究](#)[期刊论文]-[中草药](#)2002, 33(4)
4. [吕明](#). [黄山](#). [LV Ming](#). [HUANG Shan](#) [固体分散技术制备葛根素亲水凝胶缓释片](#)[期刊论文]-[青岛科技大学学报\(自然科学版\)](#) 2011, 32(1)
5. [张东升](#). [夏荣光](#). [张银志](#). [王红连](#). [徐淦](#). [赵晓联](#). [ZHANG Dong-sheng](#). [XIA Rong-guang](#). [ZHANG Yin-zhi](#). [WANG HONG-lian](#). [XU Hao](#). [ZHAO Xiao-lian](#) [葛根素-羟丙基-β-环糊精包合物的制备及表征](#)[期刊论文]-[食品与生物技术学报](#) 2010, 29(5)
6. [王翔](#). [杨绪红](#). [曹晖](#). [杨红芸](#) [葛根素提取工艺及其表征的研究](#)[期刊论文]-[安徽农业科学](#)2009, 37(6)
7. [邓莉](#). [邹豪](#). [蒋雪涛](#). [DENG Li](#). [ZOU Hao](#). [JIANG Xue-Tao](#) [水飞蓟宾固体分散体的制备及体外溶出研究](#)[期刊论文]-[第二军医大学学报](#)2000, 21(10)

引证文献(6条)

1. [闫波](#). [孙志海](#). [马静](#) [固体分散技术对中药制剂的影响探析](#)[期刊论文]-[临床合理用药杂志](#) 2012(2)
2. [石旭](#). [李牡丹](#). [谭凯丽](#). [贾鹏](#). [关萍](#) [葛根的解剖结构及主要化学成分的组织化学定位](#)[期刊论文]-[山地农业生物学报](#) 2009(4)
3. [韩刚](#). [阎林奇](#). [索炜](#). [王成强](#). [刘莉](#). [赵媛](#) [大黄素固体分散体的制备及其溶出度测定](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2011(3)
4. [夏海建](#). [张振海](#). [贾晓斌](#) [雷公藤红素缓释滴丸的研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2013(7)
5. [谢燕](#). [邹珊珊](#). [李国文](#). [荣蓉](#). [蔡贞贞](#) [醋柳黄酮固体分散体的制备研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(9)
6. [孙耀贵](#). [刘旭东](#). [程佳](#). [李宏全](#). [王俊东](#) [固体分散载体材料在药物制剂中的应用概况](#)[期刊论文]-[中兽医医药杂志](#) 2010(2)