

多孔性白及胶的制备及辅料特性初步研究

李春雪^{1,3}, 曾锐², 钱妍¹, 胡铃莉³, 瞿燕^{3*}

1. 重庆医科大学附属第二医院 药学部, 重庆 400010

2. 西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

3. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

摘要: 目的 根据“药辅合一”理念, 从中药白及中提取白及多糖(BSP), 制备多孔性白及胶(BSPG), 并分析多孔性BSPG的辅料特性, 对其作为功能性辅料的可行性进行初步评价, 为制剂学设计提供理论依据。方法 白及药材经脱脂、红外辅助水提、Sevage法脱蛋白、分级醇沉、冷冻干燥得到多孔性BSPG; 采用分级乙醇法, 分别以乙醇体积分数40%、60%、80%进行醇沉, 以获得不同BSP组分(BSPG40、BSPG60、BSPG80); 采用冷冻干燥法制备多孔性BSPG, 利用质构仪测定多孔性BSPG固体和凝胶特性, 比较各样品的辅料特性; 以十八醇为轻质辅料, 以多孔性BSPG为原料, 采用全粉末直接压片, 制备多孔性BSPG空白片以及非多孔性BSPG空白片, 测定其在人工胃液中的漂浮性、吸水率、溶胀性、降解性能, 对其作为漂浮型和生物黏附型胃滞留制剂功能性辅料的可行性进行研究。结果 红外辅助提取BSP各醇沉样品BSPG40、BSPG60、BSPG80的总多糖质量分数分别为69.33%、57.64%、42.83%, BSPG40、BSPG60、BSPG80所占比例分别为83.25%、12.16%、4.49%。BSPG80提取率低, 且凝胶特性较弱, 因此针对BSPG、BSPG40、BSPG60样品进行性能分析。经冷冻干燥后, BSPG、BSPG40、BSPG60样品均呈现疏松多孔的性状, 各样品硬度随质量浓度的增加而逐渐增大, 在相同质量浓度时, 各个样品硬度表现为BSPG>BSPG40>BSPG60, 而蓬松度随着硬度的增加逐渐减小, 且BSPG、BSPG40、BSPG60分别为15、20、20 mg/mL时冻干样品的回弹性较好。分级醇沉样品凝胶强度和黏附力均随着质量浓度的增加而增大, 黏附力表现为BSPG40>BSPG>BSPG60。初步实验表明, 多孔性BSPG具有快速起漂、长时间漂浮、吸水性能好和缓释的性能。结论 不同体积分数乙醇沉淀使样品具有不同的辅料特性, 且同一体积分数乙醇沉淀样品的质量浓度又影响其液体特性和冷冻干燥后的固体特性, 同时多孔性BSPG是一种潜在的胃滞留漂浮型缓释制剂辅料。因此, 该研究为BSPG作为功能性辅料的研究提供了理论上的依据, 对新型辅料的开发具有重要的意义。

关键词: 多孔性白及胶; 辅料特性; 白及; 白及多糖; 红外提取; 分级醇沉; 药辅合一; 冷冻干燥法; 凝胶; 漂浮性; 溶胀性; 胃滞留制剂

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)20-4245-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.019

Initial study on preparation and properties of porous *Bletilla striata* polysaccharides gum

LI Chun-xue^{1,3}, ZENG Rui², QIAN Yan¹, HU Ling-li³, QU Yan³

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

2. College of Pharmacy, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, China

3. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective Guided by the thought of *unification of drug and adjuvant*, *Bletilla striata* polysaccharides gum (BSPG) was got from traditional Chinese medicine of *Bletilla striata*. **Methods** In this research, the porous BSPG was prepared and its functional properties in solid and gel states were characterized by using infrared-assisted extraction, ethanol fractionation precipitation, freeze drying, and texture analyzer. BSPG40, BSPG60, and BSPG80 were fractionated by repeated precipitation method, using 40%, 60%,

收稿日期: 2017-06-17

基金项目: 国家自然科学基金青年基金——基于胃内流体动力模拟的“药辅合一”多孔性白及胶胃内滞留行为及机制研究(81603309); 四川省科技厅应用基础项目——多孔性白及胶作为胃滞留制剂功能性辅料的研究(2015JY0139)

作者简介: 李春雪, 女, 硕士, 中药师, 主要从事中药新制剂与新剂型的研究。Tel: 18223362799 E-mail: lichunxuelx@126.com

***通信作者** 瞿燕(1976—), 女, 博士, 教授, 主要从事中药制剂新技术与新辅料的研究。Tel: (028)61800231 E-mail: quyan028@126.com

and 80% ethyl alcohol as precipitant and these polysaccharides content were determined with Phenylhydrate-Sulfuric acid. Octadecanol as the adjunct and the porous BSPG as the material, porous and non-porous tablets were prepared by direct compression method. The capabilities of floating, water absorption, expansibility, and the degradation performance were measured in artificial gastric juice to give an initial research on the feasibility that the porous BSPG can be used as adjuvant. **Results** It showed that the total polysaccharide content of BSPG, BSPG40, BSPG60, and BSPG80 was 64.15%, 69.33%, 57.64%, and 42.83%, respectively and the yield of BSPG40, BSPG60 and BSPG80 account for 83.25%, 12.16%, and 4.49%. BSPG80 is too little to get and exhibits typical “weak gel” properties, so properties of BSPG, BSPG40, BSPG60 were tested. By freeze drying, all samples were loose and porous. Hardness increased as the concentrations increased, and at equal concentrations, the hardness of BSPG, BSPG40, and BSPG60 gradually increased but filling power gradually decreased as the hardness increased. Elasticity of BSPG, BSPG40, and BSPG60 is better at the concentration of 15, 20, and 20 mg/mL respectively. While gel strength and adhesion of BSPG, BSPG40, and BSPG60 was gradually weakened. This study’s preliminary experiments indicated that tablets of porous BSPG had good ability of floating, water absorption, expansibility and the degradation performance. **Conclusion** The experiment results showed that different concentration of ethanol fractionation precipitation exercises a great influence on the texture properties and at the same time, different concentration of BSPG which obtained by the same concentration of ethanol fractionation precipitated has different texture properties and low concentrations of ethanol fractionation precipitated had better performance of hardness, filling power, gel strength, adhesion and played a better role in pharmacy. Besides, porous BSPG is a potential excipient of floating to prolong the gastric retention time. Therefore, this study provided important theoretical evidence and made great significance to future exploration and development of the new excipient of porous BSPG.

Key words: porous *Bletilla striata* polysaccharides gum; properties of pharmaceutical excipients; *Bletilla striata* (Thund.) Reichb. f.; *Bletilla striata* polysaccharides; infrared-assisted extraction; ethanol fractionation precipitation; unification of drug and adjuvant; freeze drying process; gel; floating; swelling property; gastric retention

白及为兰科白及属植物白及 *Bletilla striata* (Thund.) Reichb. f. 的干燥块茎，是我国传统中药，有超过 1 500 年的应用历史^[1]，《本草纲目》：“白及别名连及草，甘草，白给。其根白色，连及而生故曰白及”^[2]。最早在《神农本草经》中记载，1963 年后为历版《中国药典》收载的中药品种之一，具有收敛止血、消肿生肌的功效，用于吐血、咯血、疮疡肿毒、外伤出血、皮肤皲裂等症^[3]。

现代药理学研究表明，白及多糖(*Bletilla striata* polysaccharides, BSP) 是白及止血、生肌之活性成分，属天然的高分子化合物，具有抗炎^[4]、抗衰老^[5]、美白^[6]、抗癌^[7]，以及抗肾纤维化^[8]、促凝血、抗病毒、促进伤口愈合、促进细胞生长等多种生物学活性^[9]，兼具漂浮、黏附、膨胀及生物相容等特点，符合“药辅合一”用药理念，可作为安全性较高的医药原料、性能优越的药用辅料以及有相当发展前景的生物医学材料^[10]，是中医药界研究的热点^[11-13]。前期已对 BSP 红外辅助提取的工艺及活性进行了研究^[14]，根据乙醇作沉淀剂可初步分离不同相对分子质量的多糖^[15]，本研究采用乙醇分级沉淀法分离 BSP 不同相对分子质量的多糖，并制成多孔性白及胶(BSPG)，采用质构仪对其性能进行评价。同时，以 BSPG 为辅料，对其胃滞留性能进行初步评价，

阐明 BSPG 作为“药辅合一”胃滞留功能性辅料的机制和科学内涵，研究其作为胃滞留制剂功能性辅料的可行性，为 BSPG 的开发利用奠定基础。

1 材料与仪器

白及药材于 2015 年购于四川省中药饮片有限责任公司，经中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所黄林芳教授鉴定为白及 *Bletilla striata* (Thund.) Reichb. f. 的干燥块茎。

D-无水葡萄糖对照品，中国药品生物制品检定所，批号 110833-200503，质量分数≥98%，供定量测定用；95%乙醇、石油醚（60~90℃）、NaOH、三氯甲烷、正丁醇、苯酚、浓硫酸、无水乙醇、十八醇，成都市科龙化工试剂厂，均为分析纯。电子天平，精确至 0.1 mg，梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司；磁力搅拌器，德国 IKA 公司；红外灯，波长 1.72~16.66 mm，海宁市奇异照明电器有限公司；冷冻干燥机，宁波市双嘉仪器有限公司；WH-3 微型旋涡混合仪，上海沪西分析仪器厂有限公司；UPT-I-10T 超纯水机，上海优普实业有限公司；VARIOSKAN FLASH 2.4.3 全波长多功能读数仪，美国 Thermo 公司；质构仪 TMS-Pro，美国 FTC 公司；TDP-5 单冲压片机压片，上海天祥健台制药机械有限公司；ZRS-8G 智能溶出试验仪，天津大学

无线电厂。

2 方法与结果

2.1 红外辅助提取 BSP

红外作为一种重要的电磁波, 波长 750 nm~1 mm, 不仅作为加热源, 还是理想的分子振动器, 具有高渗透性, 且在操作上安全、低能耗、能快速加热并操作简单^[16]。在前期的研究基础上^[14], 取适量脱脂白及粉末 100 g, 采用红外辅助提取方法, 提取温度 75 ℃、时间 2.5 h、液料比 53:1 (mL/g), 提取液浓缩至原体积的 1/3。采用 Sevage 法^[17]对提取液脱蛋白处理, 重复多次, 直至无蛋白析出后提取液减压浓缩, 加入 95%乙醇溶液使醇体积分数达到 80%, 4 ℃冷藏处理 12 h, 离心, 滤过, 将沉淀物用无水乙醇、丙酮、乙醚洗涤, 挥干即得 BSPG。

2.2 BSP 的分级醇沉

取适量 BSPG 复溶, 配成质量浓度为 20 mg/mL 的溶液, 取 95%乙醇, 缓慢加入 BSPG 提取浓缩液中, 加乙醇至醇体积分数为 40%, 4 ℃冷藏处理 12 h, 3 000 r/min 离心, 干燥, 即得 BSPG40。在上述上清液中加入乙醇调至醇体积分数为 60%, 制备得到 BSPG60; 同法制得 BSPG80, 称定质量, 得到分级醇沉各组分所占比例分别为 83.25%、12.16%、4.49%。

2.3 分级醇沉样品中总多糖质量分数的测定

以葡萄糖为对照品, 采用苯酚-硫酸法在 490 nm

测定 BSPG 及各个醇沉样品 BSPG40、BSPG60、BSPG80 中总多糖质量分数, 由葡萄糖对照溶液制作标准曲线方程计算得 BSPG、BSPG40、BSPG60、BSPG80 中总多糖质量分数, 结果见表 1。

表 1 总多糖质量分数测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Total mass fraction of BSPG, BSPG40, BSPG60, and BSPG80 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	总多糖/%	RSD/%
BSPG	64.15±0.19	0.29
BSPG40	69.33±0.35	0.51
BSPG60	57.64±0.28	0.49
BSPG80	42.83±0.38	0.88

2.4 BSPG 的制备

制备 BSPG 时, 随着 BSPG 液体质量浓度增大, 溶解时间越长, 且黏度增大, 易形成表面干燥, 内部为糖心结构, 难以完全干燥。因此, 称取适量自制 BSPG、BSPG40、BSPG60、BSPG80 适量, 质量浓度梯度为 5、10、15、20、25、30 mg/mL, 各取 25 mL 置于玻璃培养皿(直径为 8 cm, 高为 1 cm)中, 得到溶液高度约 0.5 cm, 一式 3 份, 将不同质量浓度的各个样品平放于冰箱中, 设定的预冻温度为 -80 ℃, 预冻 12 h, 使其完全冻结结冰。将预冻后的样品, 置于真空冷冻干燥机中, 干燥温度 -50 ℃、压强为 1 Pa 下进行冷冻干燥, 制成疏松多孔网络结构的冻干样品, 见图 1。

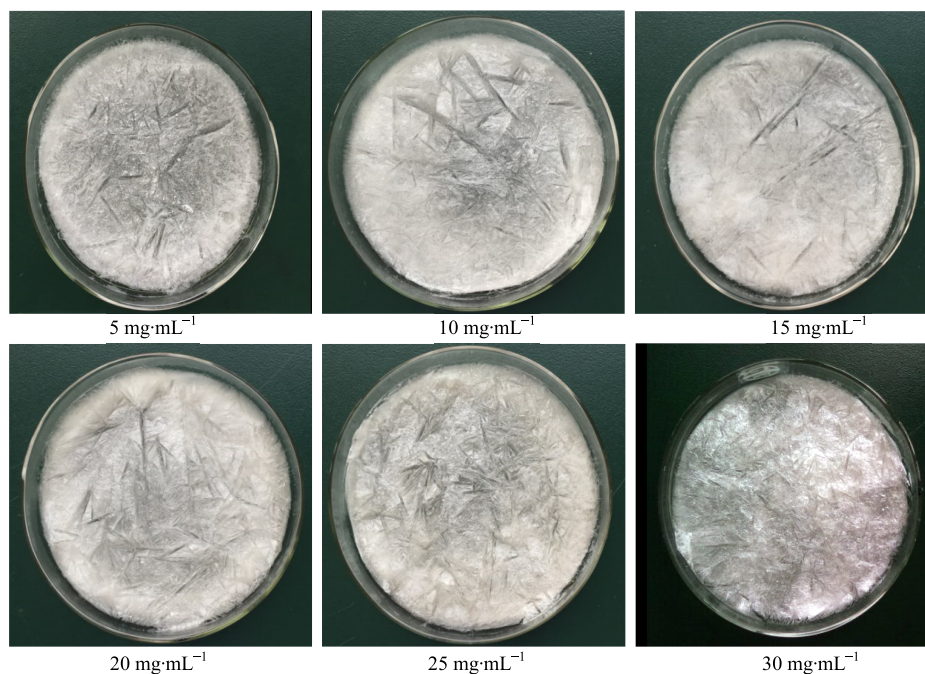


图 1 不同质量浓度 BSPG 冷冻干燥样品

Fig. 1 Samples of different concentration of freeze drying BSPG

2.5 BSPG 的理化性能研究

2.5.1 基本理化性质 实验表明 BSPG 为白色粉末, 无臭无味, 不溶于甲醇、乙醇、丙酮、三氯甲烷、石油醚、乙醚等有机试剂中, 属亲水凝胶; 三氯化铁均呈阴性, 说明多糖中不含有多酚类物质; 菲林试剂、碘反应、双缩脲反应均呈阴性; BSPG 溶液的 pH 值为 7.18, 炽灼残渣 0.87%。

2.5.2 吸水力实验 各个不同质量浓度的冻干样品, 各裁剪成 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ 的 BSPG 3 片, 称定质量 (W_1), 浸入 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 的蒸馏水中, 室温下静置 1 h, 提出水面, 停留 1 min, 用滤纸吸干表面水分, 分别精密称定质量 (W_2), 分别计算其吸水力。

$$\text{吸水力} = (W_2 - W_1) / W_1$$

结果表明, 所制得的 BSPG 具有不同的吸水能力, 随着 BSPG 孔隙率的增加, 样品的吸水力增大, 吸水力为 528%~2 116%, 表明 BSPG 具有良好的吸水性。

2.5.3 孔隙率测定 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下测定, 将冻干后的 BSPG 材料裁成 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ 状, 每个样品各 3 份, 称定质量 (W_0')。取 10 mL 比重瓶, 并加入 10 mL 无水乙醇溶液, 称定质量 (W_1'), 置于真空干燥器中。再将材料浸入比重瓶中, 打开真空泵抽气 5 min, 至材料完全浸没, 无气泡逸出, 待比重瓶补满乙醇后称定质量 (W_2'), 将浸透了乙醇的样品取出, 称定剩余的乙醇与比重瓶的质量 (W_3'), 按公式计算 BSPG 的孔隙率, 取平均值。

$$\text{多孔材料的孔隙率} = (W_2' - W_0' - W_3') / (W_1' - W_3')$$

结果表明, 不同质量浓度冻干 BSPG 样品的孔隙率不同, 在低质量浓度时, $1\sim 4\text{ mg/mL}$ 冻干样品完全呈絮状疏松多孔状, 孔隙率接近为 100%。随着质量浓度的增加, 孔隙率随之提高, 当质量浓度大于 30 mg/mL 时, 孔隙率则降低为 95.66%, 不同质量浓度的 BSPG 冻干样品的孔隙率明显差异。经实验得出所制 BSPG 材料孔隙率 95.66%~100%, 平均孔隙率为 98.74%。

2.6 BSPG 质构特性分析

2.6.1 BSPG 的固体质构性能分析 上述 BSPG 样品, 使用质构仪^[18], 安装 12.5 mm 柱形探头, 调用 TPA (texture profile analysis) 测试程序, 以样品平台为位移零点, 触发力 0.001 N, 测试速度 30 mm/min , 形变量 20%, 开始测试。由于样品表面不均匀, 在样品表面选择 5 个点分别测试, 每个样品选出一条典型代表图谱。

实验结果表明, BSPG80 样品凝胶的特性较弱, 相对分子质量小, 且提取率较少, 因此, 本实验主要针对 BSPG、BSPG40、BSPG60 的质构特性作比较。通过质构仪测定, 分级醇沉样品 BSPG、BSPG40、BSPG60 的各个冻干样品的硬度均随着质量浓度的增加而逐渐增大, 且在相同质量浓度时, 各个样品硬度表现为 $\text{BSPG} > \text{BSPG40} > \text{BSPG60}$, 而蓬松度随着硬度的增加逐渐减小。同时, 不同质量浓度冷冻干燥制备得到的 BSPG 样品均具有很好的回弹性, 压缩后基本可恢复原状, 在数值上表现为弹性系数, 数值越接近于 1 表示样品弹性越好。实验结果表明, BSPG、BSPG40、BSPG60 分别为 15、20、20 mg/mL 质量浓度的样品回弹性较好, 见图 2。

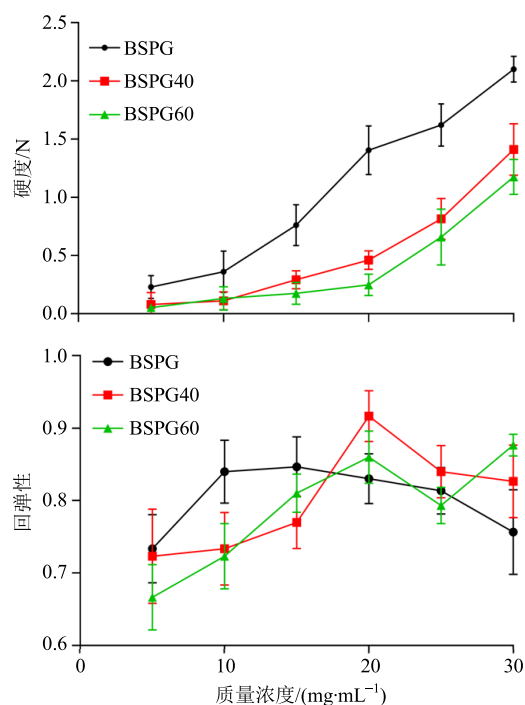


图2 BSPG、BSPG40、BSPG60 冻干样品的硬度、回弹性测定结果

Fig. 2 Hardness and elasticity of freeze-dried BSPG, BSPG40, and BSPG60

2.6.2 BSPG 液体的质构性能分析 BSPG 属于天然高分子化合物, 属于亲水凝胶, 测定其分级醇沉样品的凝胶强度具有十分重要的意义。称取适量质量浓度冷冻干燥后的 BSPG、BSPG40、BSPG 60、BSPG80, 加水溶胀 24 h, $55\text{ }^\circ\text{C}$ 水浴溶解, 每个样品质量浓度梯度分别为 5、10、15、20、25、30 mg/mL, 各取 50 mL, 搅拌均匀, 冷藏静置过夜, 即得。将样品置于质构仪专用样品杯中, 安装 25 mm 柱形探

头,调用凝胶强度程序,以样品杯底部为位移零点,触发力 0.001 N,测试速度 30 mm/min,穿刺距离 10 mm,所施加的力即为凝胶强度,测试上述 BSPG 的液体质构性能。

实验结果表明,随着质量浓度的增大,BSPG、BSPG40、BSPG60 样品的凝胶强度逐渐增大。其中,质量浓度为 5、10、15、20、25、30 mg/mL 时,BSPG 的凝胶强度分别为 0.071、0.074、0.086、0.097、0.102、0.116 N; BSPG40 的凝胶强度分别为 0.057、0.074、0.095、0.097、0.103、0.112 N; BSPG60 的凝胶强度分别为 0.047、0.065、0.072、0.079、0.083、0.087 N。同时,BSP 属于一种黏性多糖,具有良好的黏附力,不同醇级 BSPG 溶液的黏附力均随着质量浓度的增加而增加,但分级醇沉样品黏附力表现为 BSPG40>BSPG>BSPG60,结果见图 3。

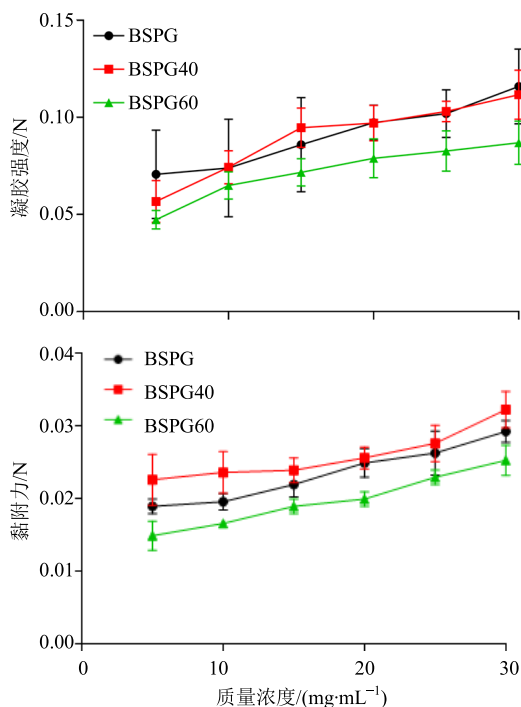


图 3 BSPG、BSPG40、BSPG60 液体凝胶强度和黏附力测定结果

Fig. 3 Gel strength and adhesion of BSPG, BSPG40, and BSPG60 solution

2.7 辅料性能初步研究

2.7.1 处方研究 在胃漂浮性辅料选择中,蜡质材料因具疏水性,密度小,能使制剂的堆密度小于胃内容物的密度,从而延长持续漂浮时间。因此,为了达到预期的漂浮性能,处方中加入十八醇。其中,利用冷冻干燥后的多孔性 BSPG 为原材料制得多孔

性 BSPG 空白片(A片),片均质量为 0.18 g,硬度为 0.280 kg/cm²;以减压干燥后的非多孔性 BSPG 为原材料制得多孔性 BSPG 空白片(B片),片均质量为 0.22 g,硬度为 0.229 kg/cm²。A、B 片直径、厚度均为 10、2 mm。

2.7.2 起漂时间及持续漂浮时间测定 本实验选用直接观察法作为体外漂浮的研究方法,采用《中国药典》2015 年版二部附录 X C 溶出度测定法第二法“浆法”装置,转速是 50 r/min,介质是脱气的 0.1 mol/L HCl 溶液 900 mL,温度是 (37.0±0.5) °C。投入 A、B 片各 6 片,自样品接触溶出介质起立即计时,记录 A、B 片上浮到液面所需的时间(起漂时间 t_1)和再次下沉所需的时间(持续漂浮时间 t_2),取平均值。

A、B 片起漂时间平均值分别为 158 s 和 667 s,而持续漂浮时间分别为 12.68 h 和 2.45 h。由图 4 数据可知,A 片在 3 min 内起漂,且可以维持漂浮状态 8 h 以上。但 B 片在 10 min 以上才起漂,维持漂浮状态 3 h 以下,其原因可能是 A 片在遇到 HCl 溶液后能形成一层胶体屏障,并膨胀保持原有片剂形状,因为多孔性状,质轻,通过漂浮作用,能缓释药物溶解、扩散,延长胃内滞留时间。

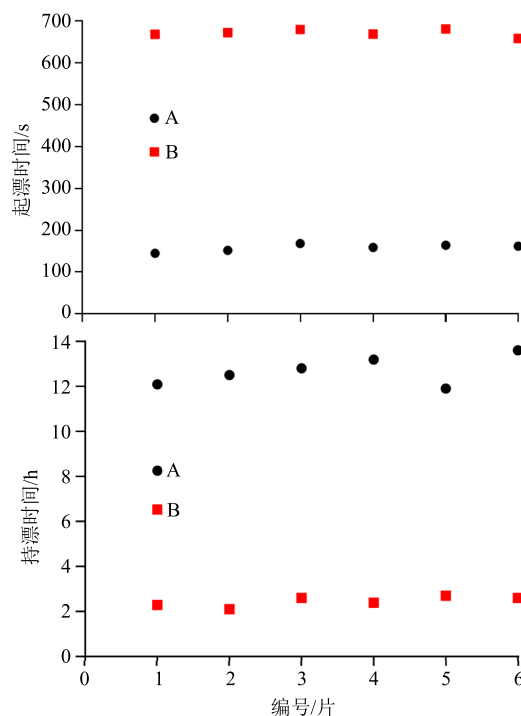


图 4 多孔性 BSPG 空白片(A)、非多孔性 BSPG 空白片(B)起漂时间及持续漂浮时间

Fig. 4 Onset and duration time of porous BSPG (A) and non-porous BSPG (B) blank tablets

2.7.3 吸水率测定 用溶出度测定法(《中国药典》2015年版二部附录X C 第一法)装置,以900 mL 0.1 mol/L HCl为溶剂,设置转速100 r/min。试验开始时,预先将转篮浸入溶剂中约5 min,取出,用滤纸吸干,称定质量,作为转篮的初始质量(W_s),然后将精密称定质量的A片和B片的待测片(W_0)分别置于同一转篮中开始实验,分别于一定时间(1、2、3、4、5、6 h)取出,用滤纸吸干转篮上的水,精密称定质量(W_t),重复3次,计算平均值。按下式计算吸水增重百分比(I)。

$$I = (W_t - W_s - W_0) / W_0$$

以 I 对时间(t)作图,绘制A、B片吸水增重曲线。BSPG空白片与水溶液接触后,首先片剂表面被润湿,A片与B片的吸水能力是不一样的。经测定,在0.1 mol/L的HCl溶液中,A片吸水快,且吸水率在300%以上,而B片相对较慢,吸水率在200%以上,见图5。

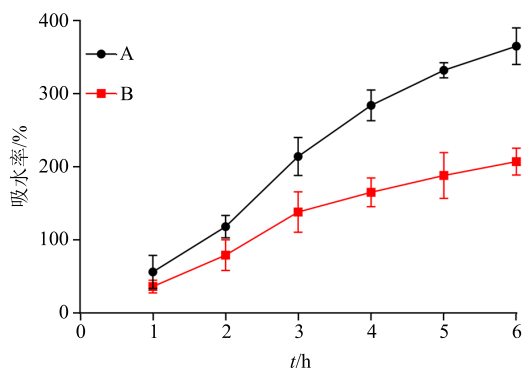


图5 多孔性BSPG空白片(A)、非多孔性BSPG空白片(B)吸水率

Fig. 5 Water absorption of porous BSPG (A) and non-porous BSPG (B) blank tablets

2.7.4 溶胀性能测定 取A、B片各6片,测定其直径(ϕ_0)和厚度(H_0),然后各分别放入以0.1 mol/L HCl为溶剂的转篮中,按一定时间(1、2、4、6 h)从篮中取出,置于盖玻片上,用显微测距仪观察并分别测定径向和轴向凝胶层厚度(ϕ_t)和(H_t),重复3次,计算平均值。分别按下式计算径向和轴向溶胀百分比(Q)和(A)。

$$Q = (\phi_t - \phi_0) / \phi_0$$

$$A = (H_t - H_0) / H_0$$

将待测片剂看成是一个规则的圆柱体,根据 ϕ_t 和 H_t 计算制剂体积(V),并按下式计算体积溶胀百分比(S)。

$$S = (V_t - V_0) / V_0$$

A、B片的 Q 、 A 以及 S 与时间(t)的关系曲线见图6。由图6可知,片剂的轴向溶胀程度大于径向,A片6 h Q 可达30%以上, A 可达300%以上, S 可达800%以上;B片6 h Q 在20%左右, A 在200%以上, S 在200%左右。结果表明,A片的溶胀性能明显好于B片。

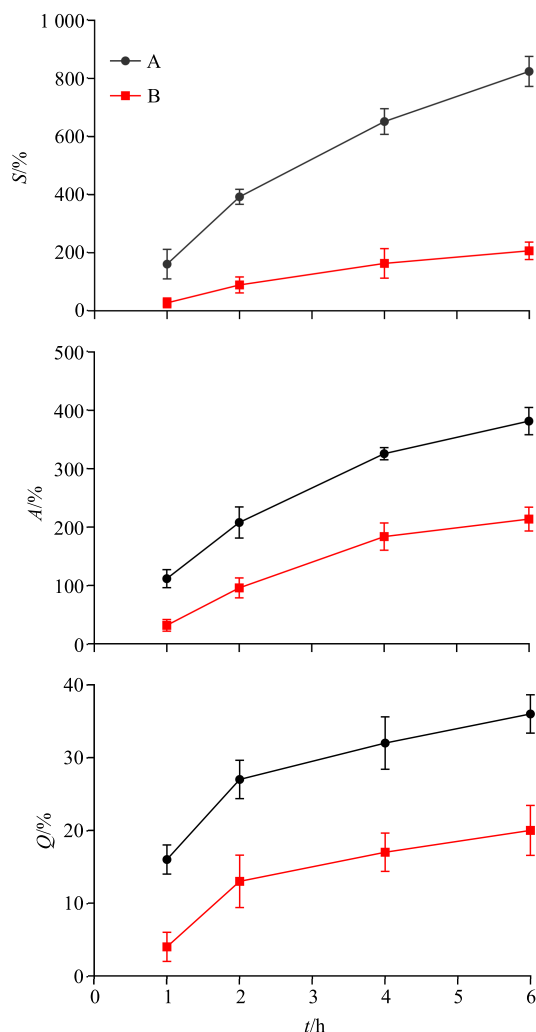


图6 BSPG空白片A、B溶胀性能测定结果

Fig. 6 Expansion property of tablet of porous BSPG (A) and non-porous BSPG (B)

2.7.5 降解性能测定 按照《中国药典》2010年版二部附录X C 溶出度测定法浆法的装置经稍微改进后进行,转速为100 r/min,温度(37.0 ± 0.5) °C,介质分别为人工胃液的PBS缓冲液250 mL。向介质中加入A、B片,进行降解实验。在人工胃液中的降解实验中,分别在规定的的时间点0、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12 h取出材料,分别观察两者降解情况。降解性能测定结果表明,A、B片均能随着时间的推移发生形态结构改变,且B片在4 h

内均裂解成碎片,部分发生溶解,6 h 溶解完全;A 片在 8 h 内充分溶胀但基本保持片剂形态,未发生明显降解。

3 讨论

药用辅料能够直接影响到药品质量安全性和有效性,《中国药典》2015 年版药用辅料收载品种显著增加,达 270 种,但仍然不能满足新型给药制剂要求。随着新辅料概念的提出,对具有良好缓释、控释作用的天然药用辅料的开发具有十分重要的意义。天然多糖及其应用因其安全性、生物相容性、生物降解性、环保、低成本、可大量使用等优点在生物医药领域受到越来越多的关注^[19]。针对 BSP 属于天然亲水凝胶,具有一定的黏度,具有药物载体的能力,可运用于胃滞留制剂、口服蛋白多肽类药物的肠部载药^[20],本实验采用红外辅助提取,并制备多孔性 BSPG,并对其基本理化性质及辅料特性进行分析与评价。

在提取前对白及药材进行脱脂前处理,因为 BSPG 中主要为多糖,在提取时部分油脂的存在可导致多糖不容易提出或提取不充分,依次采取 95% 乙醇、石油醚回流法,能很好地去除白及中的脂溶性成分。同时,因 BSPG 的提取是采用水作为提取溶剂,故大量的溶解于水中的蛋白质、色素等杂质也可能被提取,因此需对多糖进行脱蛋白纯化,而常用的脱蛋白方法包括 Sevage 法、三氟乙酸法和酶法等,本研究采用 Sevage 法能有效去除 BSP 中的蛋白。

白及红外辅助水提液分级醇沉过程中,随着乙醇体积分数增加,开始出现少量白色絮状物,并逐渐增加,直到乙醇体积分数达到 40% 时,大量沉淀物开始聚集;当乙醇体积分数达到 60% 时,仍有一定量的沉淀析出;当乙醇体积分数增至 80% 时,仅有少量沉淀产生。因此本实验选择 40%、60%、80% 作为醇沉体积分数等级。

质构仪作为一种食品物性分析仪,是精确的感官量化测量仪器,通过探头以稳定速度进行下压、穿透样品时受到的阻力和阻力曲线来表示样品多个机械性能参数和感官评价参数,包括拉伸、压缩、剪切以及扭转等。其具有专门的分析软件包,选择各种检测分析模式,实时传输数据,绘制检测过程曲线,可对有效数据进行分析计算,并将多组实验数据进行比较分析,获得有效的物性分析结果,目前在食品和药品行业胶体研究中得到了大量运用。

本实验通过质构仪可简单、准确、方便、快速地对样品进行比较分析。

因多孔性 BSPG 材料的相对分子质量大,黏度大,水化膨胀形成凝胶屏障黏度大,溶蚀过程比较慢,持续漂浮时间长,而十八醇作为低密度的助漂剂,可优化胃滞留条件,且多孔性 BSPG 具有多孔疏松的内部结构,孔隙率可达 75%~98%,吸水率高,溶胀性能优良且天然无毒,性质稳定,生物相容性好,具有快速起漂、长时间漂浮、吸水性能好和缓释性能,是一种潜在的胃滞留漂浮型缓控释制剂辅料,对胃滞留制剂的开发和应用具有十分重要的意义,为 BSPG 的研究和应用提供了新的方向。后续还需要对多孔性 BSPG 为“药辅合一”的辅料进行载药、体内滞留性及其药效学评价进行进一步研究。

参考文献

- [1] Diao H, Li X, Chen J, et al. *Bletilla striata* polysaccharide stimulates inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokine expression in macrophages [J]. *J Biosci Bioeng*, 2008, 105(2): 85-89.
- [2] 明·李时珍. 本草纲目(第二册) [D]. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [4] Luo Y, Diao H, Xia S, et al. A physiologically active polysaccharide hydrogel promotes wound healing [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 94(1): 193-204.
- [5] Zhang Y S, Lv T, Li M, et al. Anti-aging effect of polysaccharide from *Bletilla striata* on nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(43): 449-454.
- [6] 蒋俊, 陈红霞, 汤兴利, 等. 基于中医药美白理论的白及研发思考 [J]. 中草药, 2017, 48(11): 2313-2320.
- [7] Zhan X, Jia L, Niu Y, et al. Targeted depletion of tumour-associated macrophages by an alendronate-glucomannan conjugate for cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(38): 10046-10057.
- [8] Wang Y, Liu D, Chen S, et al. A new glucomannan from *Bletilla striata*: Structural and anti-fibrosis effects [J]. *Fitoterapia*, 2014, 92: 72-78.
- [9] 汤逸飞, 阮川芬, 应晨, 等. 白及属植物化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2864-2872.
- [10] Xiang Y, Ye Q, Li W, et al. Preparation of wet-spun polysaccharide fibers from Chinese medicinal *Bletilla striata* [J]. *Mater Lett*, 2014, 117: 208-210.

- [11] 王斯韬, 朱峻霄, 崔秀明, 等. 白及多糖外用水凝胶的制备与评价 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 888-893.
- [12] 王爱民, 鄢艳, 兰波, 等. UPLC 同时测定白及药材中 9 种指标成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(11): 2051-2054.
- [13] 侯绪浩, 刘学蔚, 彭凤梅, 等. 天然药物材料白及胶制备生物支架材料的实验研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 2230-2233.
- [14] Qu Y, Li C, Zhang C, *et al.* Optimization of infrared-assisted extraction of *Bletilla striata* polysaccharides based on response surface methodology and their antioxidant activities [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 148: 345-353.
- [15] Zha X Q, Wang J H, Yang X F, *et al.* Antioxidant properties of polysaccharide fractions with different molecular mass extracted with hot-water from rice bran [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 78(3): 570-575.
- [16] Chen Y, Duan G, Xie M, *et al.* Infrared-assisted extraction coupled with high-performance liquid chromatography for simultaneous determination of eight active compounds in *Radix Salviae Miltiorrhizae* [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(17/18): 2888-2897.
- [17] Jia X, Ding C, Yuan S, *et al.* Extraction, purification and characterization of polysaccharides from Hawk tea [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 99: 319-324.
- [18] Qiao L, Li Y, Chi Y, *et al.* Rheological properties, gelling behavior and texture characteristics of polysaccharide from *Enteromorpha prolifera* [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 136: 1307-1314.
- [19] Yuan C, Du L, Zhang G, *et al.* Influence of cyclodextrins on texture behavior and freeze-thaw stability of kappa-carrageenan gel [J]. *Food Chem*, 2016, 210: 600-605.
- [20] Mastropietro D J, Omidian H, Park K. Drug delivery applications for superporous hydrogels [J]. *Expert Opin Drug Del*, 2012, 9(1): 71-89.