

芦丁固体分散体的制备及其溶出特性考察

孙磊¹, 马晓兰², 吴洋¹, 孙涛¹, 戴贵东^{1*}

(1. 宁夏医科大学药学院, 银川 750004;
2. 青铜峡市人民医院药剂科, 宁夏 青铜峡 751600)

[摘要] 目的: 制备芦丁固体分散体, 比较不同载体对芦丁固体分散体体外溶出度的影响。方法: 采用溶剂法制备固体分散体并考察其体外溶出度; 考察不同载体对芦丁溶出度的影响, 以差示热分析药物在载体中的存在状态。结果: 载体种类和用量对芦丁溶出影响显著, 其中 PVPK30 作为载体时溶出效果最佳, 芦丁以微晶无定形分散于载体中。结论: 溶剂法制得固体分散体中芦丁的溶出度和溶出速率均显著提高。

[关键词] 芦丁; 固体分散体; 熔融法; 载体

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0023-03

Preparation and Dissolution Characteristics Investigation of Rutin Solid Dispersions

SUN Lei¹, MA Xiao-lan², WU Yang¹, SUN Tao¹, DAI Gui-dong^{1*}

(1. College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;
2. Pharmacy Department, The People's Hospital of Qingtongxia, Qingtongxia 751600, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare rutin solid dispersions (RSD), and compare influence of different carriers on *in vitro* dissolution of it. **Method:** RSD was prepared by solvent method and its *in vitro* dissolution was tested. Influence of different carriers on drug dissolution was evaluated. Differential scanning calorimetry (DSC) was used to examine presence state of rutin in carrier. **Result:** Types and amount of carriers had significant influence on rutin dissolution, PVPK30 was chosen as optimum carrier, DSC showed that rutin dispersed in PVPK30 with amorphous and microcrystalline. **Conclusion:** Rutin dissolution and dissolution rate of these prepared rutin-PVPK30 solid dispersions were significantly improved.

[Key words] rutin; solid dispersions; melting method; carrier

芦丁又名芸香苷, 具有改善血液循环、降低血管脆性、抗氧化等多种药理作用, 现已广泛用于医药领域。芦丁在水中溶解度小, 因此口服吸收差、生物利用度较低, 影响了其产品的应用和临床疗效^[1-2]。为改善其体外溶出及口服生物利用度, 本实验采用

溶剂法制备芦丁固体分散体, 同时考察不同载体对芦丁溶出的影响, 为芦丁新剂型的研究提供实验依据。

1 材料

78Hw-1 型磁力恒温搅拌器(金坛市科析仪器有限公司), MV-2550 型紫外-可见分光光度仪(日本岛津), Libor AEM-210 型电子天平(日本岛津), RC₂-8A 型智能药物溶出仪(天津市鑫州科技有限公司), SETSYS-1750 CS 型热重分析仪(Evolution 公司)。

芦丁(郑州 Lion 生物技术有限公司, 批号 20101003, 使用前过 80 目筛), 聚维酮(PVPK30, 博爱新开源制药有限公司), 聚乙二醇(PEG6000, 天津

[收稿日期] 20120228(006)

[基金项目] 宁夏医科大学青年基金项目(XQ200907)

[第一作者] 孙磊, 硕士, 助理实验师, 从事天然药物开发和利用的研究, Tel: 0951-6880586, E-mail: sunlei_668@126.com

[通讯作者] *戴贵东, 博士, 教授, 从事心血管药理学研究, Tel: 0951-6980192, E-mail: daiguandong@163.com

市科密欧化学试剂有限公司), 泊洛沙姆 188 (PF68, 北京凤礼精求商贸有限责任公司), 泊洛沙姆 407 (PF127, 北京凤礼精求商贸有限责任公司), 水为去离子水, 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 标准曲线的制备 取干燥至恒重的芦丁 10 mg 置 100 mL 量瓶中, 精密称定, 加乙醇溶解并稀释定容, 分别精密吸取上述溶液 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mL 至 25 mL 量瓶中, 加乙醇稀释并定容, 摇匀。以溶剂为空白, 于 358 nm 处测定吸光度 (A)^[3], 将 A 对质量浓度进行回归处理, 得回归方程 $C = 0.033\ 9A - 0.000\ 7$ ($R^2 = 0.998\ 3$), 线性范围 4 ~ 40 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2 固体分散体的制备 称取适量芦丁和载体, 置烧瓶内并加入 200 mL 乙醇使完全溶解、分散均匀, 置旋转蒸发器上减压浓缩至黏稠状。将所得稠膏涂布在洁净玻璃板上, 使其呈薄层, 置冰箱中冷冻 48 h 后取出^[4-5], 刮下凝固体, 研磨(过 60 目筛), 即得。

2.3 溶出度的测定 采用 2010 年版《中国药典》溶出度测定中小杯法。分别称取各样品(芦丁质量均为 50.0 mg), 在 37 $^{\circ}\text{C}$, 100 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下, 以 0.1 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 溶液 200 mL 为溶出介质, 分别在预定时间点取样, 在 358 nm 处测定 A , 计算各时间点的累积溶出率。

2.3.1 载体种类对芦丁固体分散体体外溶出行为的影响 分别以 PEG6000, PF68, PF127 和 PVPK30 为载体, 制备芦丁-固体分散载体 1:3 的固体分散体粉末, 体外溶出度考察见图 1。结果表明, 载体的加入极大地改善了芦丁的溶出行为, 且载体种类对固体分散体粉末中芦丁溶出度的影响较大, 影响顺序为 PVPK30 > PEG6000 > PF68 > PF127。

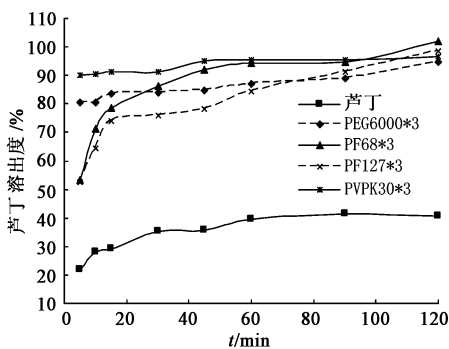


图 1 载体种类对芦丁固体分散体体外溶出行为的影响

2.3.2 药物-载体比例对芦丁固体分散体体外溶出行为的影响 以 PVPK30 为载体, 分别制备芦丁-固体分散载体 1:1, 1:3, 1:6, 1:9 的固体分散体粉末,

考察其体外溶出度, 见图 2。结果表明芦丁-固体分散载体 1:3 时效果最佳, 可能是由于 PVPK30 黏度较大, 用量过多将对药物的释放产生阻滞作用。

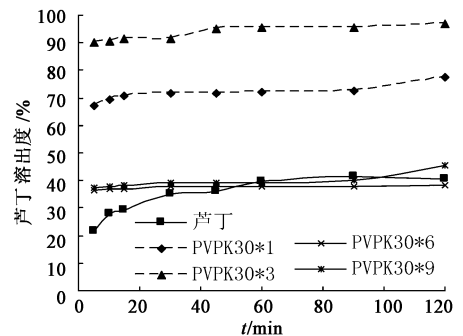
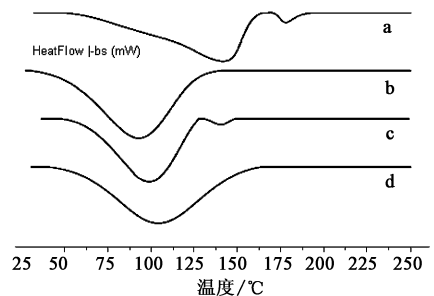


图 2 药物-载体比例对芦丁固体分散体体外溶出行为的影响

2.4 固体分散体的物相鉴别 采用差示扫描量热仪, 分别对芦丁, PVPK30, 物理混合物及固体分散体进行扫描。扫描条件为以空铝坩埚为参比物, 另一铝坩埚放入约 20 mg 样品, 扫描速度 2 $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, 扫描范围 25 ~ 250 $^{\circ}\text{C}$, 测定气体为静态空气。DSC 分析见图 3。



a. 芦丁; b. PVPK30; c. 物理混合物; d. 固体分散体

图 3 差示扫描量热分析图谱

由图 3 可知, 芦丁有两处吸热峰, 第 1 个吸热峰在 140 $^{\circ}\text{C}$ 附近, 第 2 个为 180 $^{\circ}\text{C}$ 。PVPK30 有一处吸热峰, 在 85 $^{\circ}\text{C}$ 附近, 为其熔点。物理混合物中芦丁的第 1 个吸热峰和 PVPK30 的吸热峰都存在, 但因芦丁含量较少, 导致芦丁的峰强度减小。固体分散体中无芦丁的吸热峰, 仅余 PVPK30 的吸热峰, 说明此固体分散体中芦丁高度、均匀地分散于载体中。

3 讨论

改善芦丁的溶出度和溶出速度, 提高其口服吸收和生物利用度有许多方法。其中固体分散技术系将难溶性药物以分子、胶态、微晶或无定型状态高度分散于水溶性、难溶性或肠溶性固体载体中, 形成固体分散体的新型药物制剂技术^[6]。该技术是增加药物分解度、溶解度, 提高药物生物利用度的一种有效方法, 近年来关于固体分散体中载体和制法的报道较多^[7]。本实验表明, 芦丁与各种载体制成

制川乌炮制过程中生物碱类成分的时量变化关系

涂瑶生^{1,2}, 全智慧^{1*}, 孙冬梅², 张建军², 赵自明²

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广东省中医研究所, 广州 510095)

[摘要] 目的: 建立川乌炮制过程中生物碱类成分的时间含量变化关系方程。方法: 采用加压蒸制法制备制川乌样品, 通过 HPLC 测定各样品中 6 种生物碱类成分的含量, 并对其含量-时间变化趋势进行曲线拟合, 推算最佳炮制时间。结果: 川乌在 111 °C (0.05 MPa) 下炮制 15 ~ 150 min, 制川乌中单酯型生物碱类成分时量变化关系曲线拟合回归方程为 $C = 0.273 + 0.236 \times \ln t$ ($R^2 = 0.753, F = 48.818, P < 0.01$), 双酯型生物碱类成分则为 $C = 0.115 \times t^{-0.005}$ ($R^2 = 0.850, F = 90.660, P < 0.01$)。结论: 建立的方法为快速炮制川乌及预测川乌炮制时间提供了有力的理论支撑。

[关键词] 制川乌; 炮制工艺; 方程; 客观性评价

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0025-05

Changes in Relationship between Alkaloids Content and Time in Processing Process of Aconiti Radix Cocta

TU Yao-sheng^{1,2}, QUAN Zhi-hui^{1*}, SUN Dong-mei², ZHANG Jian-jun², ZHAO Zi-ming²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. Guangdong Provincial Institute Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

[Abstract] **Objective:** To establish variation relationship equation between alkaloids content and time in processing process of Aconiti Radix. **Method:** Aconiti Radix Cocta samples were prepared by pressurized steaming method, the content of six kinds of alkaloids in each sample was determined by HPLC, and optimum processing time was estimated by curve fitting of their content-time trend. **Result:** After Aconiti Radix was processed 15-150 min at 111 °C (0.05 MPa), fitting regression equation of variation relationship curve between diester alkaloids

[收稿日期] 20120925(003)

[基金项目] 广东省中医药局科研课题(20121241)

[第一作者] 涂瑶生, 博士, 研究员, 从事中药制剂研究, Tel: 020-83501292, E-mail: tuyaos@21cn.com

[通讯作者] *全智慧, 博士, 从事中药制剂研究, Tel: 020-83501292, E-mail: sophie1985@126.com

固体分散体后溶出度均有所改善, 以 PVPK30 为载体时所得固体分散体的溶出度和溶出速度提高显著。

[参考文献]

- [1] 臧志和, 曹雨萍, 钟玲. 芦丁药理作用及制剂的研究进展[J]. 医药导报, 2007, 26(7): 758.
- [2] 赵宇新. 芦丁分解速度与加热温度的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 101.
- [3] 钟玲, 臧志和, 吴敏, 等. 芦丁在不同介质中平衡溶解度的测定[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 874.

- [4] 何燕, 聂金媛, 徐孟文, 等. 落新妇苷固体分散体的制备及理化鉴别[J]. 中成药, 2010, 32(10): 1695.
- [5] 陈戈, 陈鹰, 史琼枝, 等. 固体分散载体技术改善多西他赛的体外溶出特性[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(14): 1186.
- [6] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 12.
- [7] 黄智龙, 李玲, 何宇新. 小叶杜鹃总黄酮固体分散体制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 18.

[责任编辑 仝燕]