

满山红总黄酮-PEG 6000 固体分散体的制备及体外溶出度考察

孔艳, 尹蓉莉*, 李开, 张立, 朱双燕, 陈柳钦
(成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 目的: 制备满山红总黄酮-聚乙二醇 6000 (PEG 6000) 固体分散体, 并考察其体外溶出度。方法: 以 PEG6000 为载体, 采用溶剂-熔融法制备 3 种不同比例的固体分散体, 紫外分光光度法(以芦丁计)测定总黄酮含量, 考察各固体分散体的体外溶出特性。结果: 原料药在 60 min 内的累积释放度 57.032%; 满山红总黄酮-PEG6000 1:2, 1:4, 1:6 的固体分散体于 60 min 的累积释放度分别为 80.21%, 91.43%, 74.32%。结论: 溶剂-熔融法制得的各比例固体分散体均能显著提高药物的溶出速率。

[关键词] 满山红总黄酮; 固体分散体; 溶出度; 聚乙二醇 6000

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0062-03

Investigation of Preparation and *in vitro* Dissolution of Total Flavonoids from *Rhododendron dauricum*-PEG 6000 Solid Dispersion

KONG Yan, YIN Rong-li*, LI Kai, ZHANG Li, ZHU Shuang-yan, CHEN Liu-qin
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare total flavonoids from *Rhododendron dauricum*-PEG 6000 solid dispersion, and investigate its *in vitro* dissolution. **Method:** With PEG6000 as carrier, three different proportion of solid dispersion was prepared by solvent-fusion method, the content of total flavonoids was determined by ultraviolet spectrophotometry method, and *in vitro* dissolution was studied. **Result:** Cumulative release of bulk drugs within 60 min was 57.032%; Cumulative release of 1:2, 1:4, 1:6 (total flavonoids from *R. dauricum*-PEG 6000) solid dispersion within 60 min was 80.21%, 91.43%, 74.32%, respectively. **Conclusion:** Each proportion solid dispersions could significantly improve dissolution rate of drug, which were prepared by solvent-fusion method.

[Key words] total flavonoids from *Rhododendron dauricum*; solid dispersion; dissolution; PEG 6000

满山红总黄酮为杜鹃花科植物兴安杜鹃 *Rhododendron dauricum* L. 的干燥叶提取物, 味辛、苦, 性寒, 具有有止咳、祛痰、平喘的功效。现代药理研究表明, 满山红中黄酮类成分具有明显的祛痰、平喘、抗炎作用^[1], 可用于治疗急、慢性支气管炎, 哮喘^[2]。但其极微溶于水, 导致生物利用度较低。固体分散技术是通过增加药物分散度、溶解度、溶出速率, 提高药物生物利用度的一种有效方法^[3]。本实验将满山红总黄酮制备成 3 种不同比例的 PEG 6000 固体分散体, 并以芦丁为指标成分计算总黄酮

含量, 考察固体分散体、物理混合物和原料药的体外溶出特性, 为满山红总黄酮的临床应用推广提供参考。

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)。

[收稿日期] 20120913(016)

[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: 028-68289191, E-mail: yinronglil@163.com

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(UV法测得纯度 $\geq 70\%$,南京泽朗医药科技有限公司),聚乙二醇6000(PEG 6000,成都市科龙化工试剂厂),水为蒸馏水(脱气),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 PEG 6000 固体分散体的制备^[4-5] 采用溶剂-熔融法制备。按质量比1:2,1:4,1:6分别准确称取满山红总黄酮和PEG 6000。PEG 6000于水浴80℃恒温加热至熔融;满山红总黄酮溶解于少量无水乙醇,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12h,移入硅胶干燥器中干燥数日,粉碎过14目筛,备用。

2.2 物理混合物的制备 精密称取满山红总黄酮和PEG 6000,分别粉碎过60目筛,分别按固体分散体的质量比(1:2,1:4,1:6)混合,备用。

2.3 满山红总黄酮的含量测定

2.3.1 检测波长的选择 精密量取对芦丁对照品溶液($60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)1 mL,置于10 mL量瓶中,加0.1 mol·L⁻¹三氯化铝溶液2 mL,加1 mol·L⁻¹乙酸甲溶液3 mL,用60%乙醇至刻度,进行紫外光谱扫描,发现最大吸收波长为(417 ± 1) nm,且空白对照在此处无吸收。

2.3.2 标准曲线的制备 精密量取芦丁对照品溶液0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,5.0 mL,分别置于10 mL量瓶中,各加0.1 mol·L⁻¹三氯化铝溶液2 mL,1 mol·L⁻¹乙酸甲溶液3 mL,用60%乙醇至刻度,摇匀,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(C)为横坐标,得回归方程 $A = 0.0295C + 0.0001$ ($r = 0.9998$)。

2.4 溶出速率的测定^[6] 按《中国药典》2010年版二部附录XC溶出度测定的第二法测定,以900 mL纯化水为溶出介质,温度(37 ± 0.5)℃,转速100 r·

min⁻¹。分别取约100 mg满山红总黄酮原料药和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各取样5 mL(同时补加5 mL等温纯化水),经0.45 μm微孔滤膜滤过,于417 nm处分别测定A,计算累积释放率,绘制溶出曲线,见图1~3。

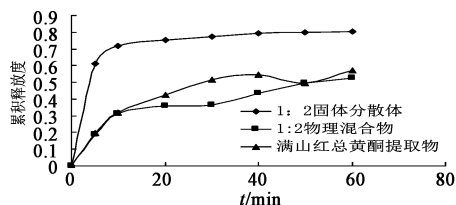


图1 1:2固体分散体、物理混合物及原料药溶出曲线的比较

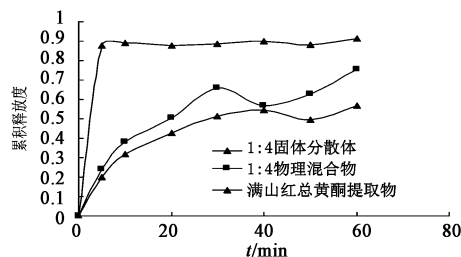


图2 1:4固体分散体、物理混合物及原料药溶出曲线的比较

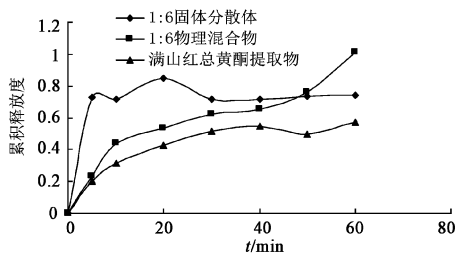


图3 1:6固体分散体、物理混合物及原料药溶出曲线的比较

将满山红总黄酮提取物、含等量总黄酮的物理混合物和不同比例的固体分散体分别用威布尔公式^[7]进行拟合,回归计算 t_d 值,结果见表1。采用 t 检验法评价 t_d 间的统计学差异,结果见表2。

由体外溶出曲线和 t 检验结果表明,各固体分散体的溶出率与原料药比较有显著性差异,与同比

表1 满山红总黄酮的固体分散体、物理混合物及原料药体外溶出参数 t_d 值

No.	满山红总黄酮 提取物	总黄酮-PEG 6000 1:2		总黄酮-PEG 6000 1:4		总黄酮-PEG 6000 1:6	
		固体分散体	物理混合物	固体分散体	物理混合物	固体分散体	物理混合物
1	90.536	5.259	160.718	0.124	39.071	4.611	20.051
2	96.345	5.23	166.979	0.154	40.024	4.702	20.184
3	98.216	5.185	201.834	0.009	39.419	4.953	25.162
均值	95.032	5.225	176.510	0.096	39.505	4.755	21.799

表 2 满山红总黄酮的固体分散体、物理混合物
及原料药 t_d 值 t 检验

样品	SS	$T_{\text{临界值}}$	t	P
A/B ₁	4.366	2.776	20.571	<0.05
A/B ₂	137.934	2.776	-0.591	>0.05
B ₁ /B ₂	133.569	2.776	-1.282	>0.05
A/C ₁	4.367	2.776	21.740	<0.05
A/C ₂	4.429	2.776	12.538	>0.05
C ₁ /C ₂	0.065	2.776	-606.58	>0.05
A/D ₁	4.374	2.776	19.497	<0.05
A/D ₂	6.676	2.776	10.221	<0.05
D ₁ /D ₂	2.319	2.776	-7.349	>0.05

注:A 为满山红总黄酮提取物;B₁ 为 1:2 固体分散体;B₂ 为 1:2 物理混合物;C₁ 为 1:4 固体分散体;C₂ 为 1:4 物理混合物;D₁ 为 1:6 固体分散体;D₂ 为 1:6 物理混合物。

例的物理混合物比较无显著性差异;原料药在 60 min 内的累积释放度 57.032%;1:2,1:4,1:6 固体分散体于 60 min 的累积释放度分别为 80.21%, 91.43%, 74.32%。

3 讨论

固体分散体能显著改善难溶药物的溶出^[2],其机制为药物在固体分散体中以无定型或分子形式存在,大大增加了药物溶解时的表面积;同时载体阻碍了药物聚集成团从而增加其分散度。本实验制备的固体分散体可显著提高满山红总黄酮的溶出度,原因可能在于① PEG 6000 可提高药物的可润湿性,在固体分散体中,总黄酮分子或晶体周围被 PEG 6000 包围,使药物具有良好的可润湿性,遇到水分子后,PEG 6000 很快溶解,药物被润湿,因此溶出速率相应提高。② PEG 6000 可保证药物的高度分散性,当总黄酮分散在载体中,高度分散的药物被大量载体分子包围,使药物不易聚集成体,故保证了药物的高度分散性,加快了药物的溶出。③ PEG 6000

对总黄酮的抑晶作用,由于氢键作用和络合作用,阻碍了药物分子聚集成晶。

吴敏^[9]在研制岩白菜素 PEG 6000 固体分散体时发现,岩白菜素固体分散体的溶出速率与其物理混合物相比无显著性差异,推测可能与溶出度测定方法有关。本实验采用浆法测定满山红总黄酮与载体的混合物也能提高药物的溶出度,原因可能是 PEG 6000 具有较强的亲水性,物理混合物中总黄酮被 PEG 6000 包围,在一定程度上提高了满山红总黄酮的可润湿性及分散性,因此物理混合物的溶出度亦相应提高。

[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] 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(11):396.

[5] 郭瑞光,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.

[6] 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.

[7] 吴敏,尹蓉莉,李全,等. 岩白菜素固体分散体渗透泵片制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(2):35.

[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] 向大雄,陶昱斐,王峰,等. 齐墩果酸固体分散体形成和增溶机制研究[J]. 中草药,2002,33(4):311.

[责任编辑 仝燕]