

葛根素微乳凝胶的制备及体外释放考察

蒋楠¹, 孙雯¹, 李晔^{2*}, 李彤晖², 辛永洁²

(1. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医药研究院, 西安 710003)

[摘要] 目的:制备葛根素微乳凝胶并考察其体外释放度。方法:采用 Franz 扩散池对葛根素微乳凝胶进行体外释放试验研究。结果:葛根素微乳凝胶在 5 h 内释放较快,6~24 h 释放稳定。体外释放度经一级、零级和 Higuchi 方程 3 种常用的数学模型拟合,结果葛根素微乳凝胶的体外释药符合 Higuchi 释放模型。结论:葛根素微乳凝胶体外释放性能良好,有一定的缓释作用。

[关键词] 葛根素;微乳凝胶;体外释放度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0034-03

Preparation and *in vitro* Release Investigation of Puerarin Microemulsion Gel

JIANG Nan¹, SUN Wen¹, LI Ye^{2*}, LI Tong-hui², XIN Yong-jie²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. Shaanxi Province Chinese Medicine Research Institute, Xi'an 710003, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare puerarin microemulsion gel, and to investigate its *in vitro* release. **Method:** *In vitro* release test of puerarin microemulsion gel was studied by modified Franz diffusion cell. **Result:** Puerarin microemulsion gel released quickly in 5 h, but it stable release within 6-24 h. Through the first-order equation, zero-order equation and Higuchi equation of 3 kinds of common mathematical model fitting, it showed that *in vitro* release of puerarin microemulsion gel conformed to Higuchi release model. **Conclusion:** Puerarin microemulsion gel had a good property of *in vitro* release, and had a certain sustained release effect.

[Key words] puerarin; microemulsions gel; *in vitro* release

[收稿日期] 20120626(018)

[基金项目] 2009年陕西省科技发展计划项目(2009K19-03)

[第一作者] 蒋楠,在读硕士,从事中药药剂学研究,Tel:029-87251837,E-mail:tuzi8721@163.com

[通讯作者] *李晔,研究员,硕士生导师,从事中药的新型给药系统研究,Tel:029-87251837,E-mail:liyelsj@163.com

中药分散片能否迅速显效的决定因素是其有效成分的溶出和吸收的速度,研究中多数以具有代表性有效成分的溶出评价分散片的溶出效果^[5]。葛根为脑得生处方中生药用量最大的组分,以葛根素为代表的黄酮类化合物为处方主要有效部位群之一,且含量高,测定方法简单,重复性好。因此,选取葛根素为溶出度测定指标成分,但组方中多成分的溶出研究有待于进一步考察。

剂学杂志,2011,17(6):279.

- [2] 左安刚,周英,李俐,等. 山楂叶总黄酮分散片的研制[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):26.
- [3] 韩丽,韦娟,张亿. 粉体表面改性技术在中药分散片中的应用探讨[J]. 时珍国医国药,2010,21(4):920.
- [4] 刘丽鹏,李永吉,王艳宏,等. 脑得生分散片的研究[J]. 中成药,2007,12(1):127.
- [5] 杨明. 中药药剂学学科研究进展与发展思路[J]. 中药与临床,2011,2(4):1.

[参考文献]

[责任编辑 仝燕]

- [1] 谢仲德,郭建生. 脑得生的研究进展[J]. 中国实验方

葛根素是从葛根中提取的一种黄酮类化合物,外观为白色针状结晶,水溶性和脂溶性均较差,口服后难以被胃肠道等生物膜吸收^[1],具有降血压、扩张冠脉^[2]及脑血管、降低心肌耗氧指数、抗脑缺血^[3]、抗心肌缺血^[4]等作用。目前,大量实验及临床研究已初步显示葛根素具有 β -受体阻滞作用,且无毒副作用^[5],为其治疗青光眼开辟了新途径。微乳作为药物释放载体,具有粒径小、稳定、靶向释药等特点,具有提高药物生物利用度、减低毒副作用等优势,近年来被广泛应用于透皮给药系统中。微乳凝胶是指将微乳加至凝胶基质(如卡波姆、黄胞胶、角叉菜胶等)中形成的凝胶^[6]。为改善微乳黏度低,应用于眼部,将葛根素制备成生物粘附性良好的微乳凝胶制剂,并对葛根素微乳凝胶体外释放度进行研究。

1 材料

LC-2010型高效液相色谱仪(日本岛津),QL-901型涡旋混合仪(江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司),HJ-6型磁力搅拌器(常州国华电器有限公司),TGL-16G型离心机(上海安亭科学仪器厂),BP-211D型电子天平(德国赛多利斯),SHA-C型恒温水浴振荡器(常州国华电器有限公司),Franz扩散池(上海锴凯贸易有限公司),卡波姆-981(carbopol-981,英国corel公司),油酸聚乙醇甘油酯(Labrafil M 1944 cs,法国佳法赛公司),聚乙二醇硬脂酸酯(Solutol HS-15,德国BASF公司),二乙二醇单乙基醚(TranscutolP,法国佳法赛公司),透析袋(截留相对分子质量14 000),葛根素提取物(纯度>98%,西安旭煌生物技术有限公司),葛根素对照品(批号110752-200410,中国药品生物制品检定所),甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 葛根素微乳、微乳凝胶的制备

2.1.1 葛根素微乳的制备 前期预试验确定了葛根素微乳的处方和制备方法,葛根素微乳的处方为Labrafil M 1944 cs 5.51%,HS-15 28.70%,Transtol P 14.3%,超纯水 49.45%,葛根素药物 2.00%。按处方配比将药物葛根素融入油相 Labrafil M 1944 cs 中,加入 HS-15,Transtol P 溶解混合为含药内相。在室温下采用磁力搅拌器边搅拌边缓慢加水到含药内相中,300 r·min⁻¹ 恒速搅拌至澄清透明,即得澄清透明的 2% 葛根素微乳。

2.1.2 葛根素微乳凝胶的制备 按微乳处方制备葛根素微乳,取葛根素 2.0 g,HS-15 28.2 g,Transtol

P 14.1 g,Labrafil M 1944 cs 5.4 g,加超纯水至 98.3 g。取 1 g 卡波姆-981 至微乳中,放置溶胀 24 h 后,以三乙醇胺调 pH 至 7.0,5 000 r·min⁻¹ 下离心 10 min 除去气泡,即得淡红色葛根素微乳凝胶。

2.2 释放度测定

2.2.1 色谱条件及系统适用性 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相甲醇-0.4% 磷酸溶液(25:75),流速 1 mL·min⁻¹,检测波长 250 nm,柱温 30 ℃,进样量 10 μL。在此条件下,阴性样品对葛根素的含量测定无干扰。
2.2.2 标准曲线的绘制 精密称取葛根素对照品适量,加 30% 乙醇溶解,定容于 25 mL 量瓶中,制成 0.089 2 g·L⁻¹ 的对照品溶液,摇匀,精密吸取上述葛根素对照品溶液 1,2,4,8,10,12,15 μL,在上述色谱条件下依次进样。以葛根素峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得标准曲线方程 $Y = 6 \times 10^6 X - 90 939$ ($r = 0.999 6$),表明葛根素在 0.089 2 ~ 1.338 μg 呈良好线性关系。

2.2.3 精密度和稳定性试验 精密吸取取同一对照品溶液,重复进样 6 次,每次 10 μL,按上述色谱条件测得峰面积,计算 RSD 0.03%,表明仪器精密度良好。同一供试品溶液分别于 0,2,4,6,8,10,12 h 进样测得峰面积,结果 RSD 0.37%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.2.4 重复性试验 平行制备 6 份供试品溶液,进行定量测定,结果葛根素峰面积 RSD 1.00%,表明方法重复性良好。

2.2.5 回收率试验 精密称取已知含量的样品约 0.2 g,加入葛根素对照品溶液适量,以 0.45 μm 滤膜过滤,弃初滤液,取续滤液,测定峰面积,计算回收率。结果葛根素的平均回收率 100.68%,RSD 1.91%,表明该方法准确性良好。

2.3 体外释放度考察 采用改进的 Franz 扩散池,将透析袋(截留相对分子质量 14 000)固定于释放池与接受池之间,于接受池中准确加入 2% 葛根素微乳凝胶 6.5 mL,平行 3 组,使其均匀分布到半透膜表面,置于(37±1) ℃ 的恒温水浴中,将扩散池放入水浴中,向接受池中加入 50% 甲醇-生理盐水,保持恒速搅拌(转速 300 r·min⁻¹),分别于 25 min,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,24 h 取样 0.5 mL,同时补充接受液 0.5 mL,将取出的液体水浴蒸干,用 2 mL 甲醇溶解,0.45 μm 微孔滤膜过滤。采用 HPLC 测定含量,计算各时间点的累积释放率(Q)。

$$Q = (C_n V_n + \sum C_i V_i) / Q_0 \times 100\%$$

式中 Q_0 为接受池葛根素总量; C_n 为第 n 次取样实测质量浓度, V_i 为第 i 次取样体积, C_i 为第 i 次取样实测质量浓度。

将葛根素微乳凝胶进行体外释放度试验, 分别采用零级模型、一级模型、Higuchi 模型 3 种常用的数学模型拟合, 结果拟合方程分别为 $Q = 0.1003t + 22.161$ ($r = 0.8671$); $\ln(1 - Q) = 0.1317t + 2.9906$ ($r = 0.9561$); $Q = 0.2736t^{1/2} + 1.7187$ ($r = 0.9880$)。体外释放曲线见图 1。

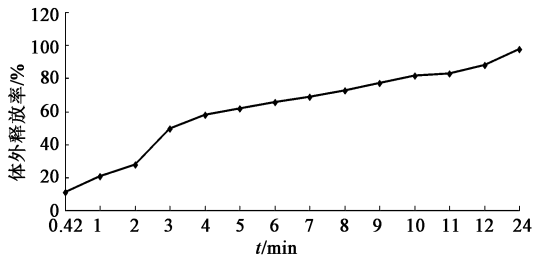


图 1 葛根素微乳凝胶体外释放曲线

由图 1 可知, 微乳凝胶前 5 h 释放很快, 释放率达 61.45%, 释放时间一直达到 24 h, 表明葛根素微乳凝胶显示的体外释药符合 Higuchi 释放模型, 其具有缓释作用。

3 讨论

微乳作为药物载体, 应符合一般药物载体的要求, 即无毒、无刺激、无不良药理作用, 具有良好生物相容性、不影响主药药效和稳定性^[7]。故试验确定以 HS-15 为乳化剂, Transtol P 为助乳化剂, Labrafil M 1944 es 为油相的微乳体系。在微乳凝胶制备过程中, 曾对不同凝胶基质、基质的加入方式及

脱气工艺等进行考察, 发现将药物加到溶胀好的凝胶基质中得到浑浊体系, 原因可能是影响了微乳中水的比例。而采用直接溶胀法将卡波姆-981 加入到载药微乳中, $5000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 可得到理想的微乳凝胶制剂。

本试验制备的葛根素微乳凝胶制剂为微黄色透明凝胶, 黏度值 $27.75 \sim 28.00 \text{ pa} \cdot \text{s}$, pH 7.0。对该制剂 3 个批次进行含量测定和透皮速率测定, 本制剂平均含量 $17.44 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 平均透皮速率 $0.132 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, 且该制剂含量稳定, 工艺简单易行。

[参考文献]

- [1] 王靖, 吉民, 华维一, 等. 葛根素研究进展[J]. 药学进展, 2003, 27(2): 70.
- [2] 李伟平, 张喜平. 葛根素制剂的药理和临床应用及存在问题分析[J]. 医学前沿, 2012, 41(1): 16.
- [3] 侯永春, 严孜. 葛根素对慢性脑缺血大鼠海马 CA1 区 NGF 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 184.
- [4] 巩红岩, 秦元旭, 王更富, 等. 葛根素对大鼠体外循环后心肌缺血再灌注损伤的保护作用及抗氧化应激机制的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 165.
- [5] 张莉丽, 江伟, 李庆生. 葛根素治疗眼科疾病机制的研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2011, 21(2): 122.
- [6] 王胜利, 张升, 刘丽萍, 等. 青藤碱微乳凝胶的制备及体外透皮特性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 21.
- [7] 黄桂红, 杨柳青. 川芎嗪微乳凝胶的制备及体外释放度的研究[J]. 中医中药指南, 2012, 10(3): 229.

[责任编辑 全燕]