

五倍子提取物喷雾膜剂体外释放评价

金玲^{1,2}, 王锦玉¹, 仝燕^{1*}, 马振山¹, 王琳¹, 董美虹^{1,2}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

[摘要] 目的: 建立五倍子提取物喷雾膜剂的体外释放度测定方法, 并考察其体外释药特性。方法: 以没食子酸为考察指标, 采用改良 Franz 扩散池装置, 以半透膜为体外渗透屏障, HPLC 测定接收液中没食子酸的含量, 计算体外释放度。结果: 促渗剂对五倍子提取物喷雾膜剂的释药效果影响不明显, 方程拟合以一级动力学方程拟合效果最好。结论: 五倍子提取物喷雾膜剂体外释放良好, 具有一级动力学特征, 不使用促渗剂即可达到较好的释放效果。

[关键词] 五倍子提取物; 喷雾膜; 促渗剂; 体外释放

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0027-03

In vitro Release Evaluation for Spray Film of Extract from Galla Chinensis

JIN Lin^{1,2}, WANG Jin-yu¹, TONG Yan^{1*}, MA Zhen-shan¹, WANG Lin¹, DONG Mei-hong^{1,2}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a determination method of *in vitro* release for spray film of extract from Galla Chinensis, and investigate its *in vitro* release characteristics. **Method:** With gallic acid as index, modified Franz diffusion cell was chosen with semi-permeable membrane as *in vitro* permeability barrier, the content of gallic acid was determined by HPLC and *in vitro* release of gallic acid was calculated. **Result:** Affect of penetration enhancers on release effect of this spray film was not obvious, equation of *in vitro* release model fitted best with Kinetic equation. **Conclusion:** This spray film had characteristics of good release and Kinetic equation, it could be achieved a better release effect without penetration enhancers.

[Key words] extract from Galla Chinensis; spray film; penetration enhancers; *in vitro* release

五倍子又名百虫仓、百药煎、楮子, 其含有的鞣酸成分有沉淀蛋白质的作用, 可用于止血、止泻^[1]。目前已有试验证明五倍子提取物有抗脂质过氧化^[2]、抗菌、抗病毒^[3]、抑制 HIV-Rt 活性^[4]等作用。喷雾膜剂是近几年新发展的剂型, 即药物存放在喷瓶内时为液体状态, 喷到皮肤后可迅速成膜, 喷于患处, 溶剂挥发后形成的薄膜可保护创面, 同时逐渐释放药物以达到治疗作用。喷雾膜剂制备工艺简单、使用方便, 具有广阔的应用前景。

1 材料

LC-1200 型液相色谱仪(美国安捷伦), BP211D 型分析天平(北京赛多利斯天平有限公司), TK-20B 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司), 改良 Franz 扩散池(定做), 半透膜(截留相对分子量 7 000, 北京经科宏达生物技术有限公司)。

没食子酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 110831-200803, 纯度 90.1%), 五倍子提取物(自制, 其中没食子酸含量 >84%), 聚乙烯醇(PVA-124, 国药集团化学试剂有限公司), 氮酮、冰片、苯甲酸(国药集团化学试剂有限公司), 试验用水为蒸馏水, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Welch XB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相 0.1% 磷酸-水-甲醇(85:15), 检测波长 273 nm, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温 25

[收稿日期] 20120119(010)

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-005)

[第一作者] 金玲, 硕士生, 从事中药制剂学研究, Tel: 010-84027721, E-mail: paine07@163.com

[通讯作者] *仝燕, 研究员, 从事中药制剂及新药开发研究, Tel: 010-84027721, E-mail: tongyan1012@sohu.com

℃,进样量 10 μL。

2.2 体外释放度

2.2.1 标准曲线

精密称定干燥至恒重的没食子酸对照品 5 mg,置于 100 mL 量瓶中,加 50% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为储备液待用。精密量取一定量储备液,用 50% 甲醇稀释成质量浓度分别为 2.87,5.71,11.42,22.84,34.26,45.68,57.10 mg·L⁻¹ 的对照品溶液,按 2.1 项下方法测定,记录色谱图,以色谱峰面积(A)为纵坐标,溶液质量浓度为横坐标(C),绘制标准曲线,得回归方程 $A = 36.46C - 1.047 (r = 0.9996)$ 。

结果表明,没食子酸质量浓度在 2.5 ~ 57.1 mg·L⁻¹ 线性关系良好。

2.2.2 专属性试验^[5]

取配置好的空白辅料 0.5 mL,置于 100 mL 量瓶中,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,0.45 μm 滤膜过滤,进样,记录峰面积。结果空白辅料在主峰处无吸收,说明空白辅料对主药释放度测定无干扰。

2.2.3 体外释放度的测定

采用改良 Franz 扩散池进行测定,该装置由 2 部分组成,夹于其间的膜或皮肤将其分为上下 2 室,上室给药,下室为扩散池,扩散池容积约为 19 mL。试验前先活化半透膜,将半透膜浸于适量 2% NaHCO₃ 和 1 mmol·L⁻¹ 乙二胺四乙酸溶液(EDTA)中煮沸 10 min,蒸馏水清洗,1 mmol·L⁻¹ EDTA 煮沸并用 NaOH 调 pH 8,蒸馏水清洗,待用。试验时,扩散池加满接收液(含乙醇 30% 的生理盐水),将活化后的半透膜夹在 2 室中间,给药,排除气泡,恒温水浴加热,温度精密控制在 (36 ± 0.2) °C,开动磁力搅拌器,转速 350 r·min⁻¹,于各时间点取出部分接收液并补充相应体积的空白接收液。按 2.1 项下方法进行含量测定,计算累积释放率。

2.2.4 释放模型的拟合

采用 2.2.3 项下方法进行试验,分别于 0.33,0.66,1,2,3,4,6,8,12 h 时将扩散池中的接收液部分倒出,同时补加同体积的新鲜接收液,接收液加 50% 甲醇稀释到相应质量浓度,按 2.1 项下方法测定每个时间点接收液中没食子酸的质量浓度,平行操作 3 份,计算累积释放率,分别以零级动力学方程、一级动力学方程、Higuchi 方程、Peppas 方程对五倍子提取物喷雾膜剂体外释药数据进行拟合,以拟合优度(R)对方程拟合度加以判断,将结果进行模型拟合,结果见表 1。

由结果可知,一级动力学方程的相关系数较好,故确定五倍子提取物喷雾膜体外释放吸收曲线的最

佳拟合模型为 $Ln(1 - Q) = 0.229t + 4.446 (r = 0.989)$ 。

表 1 五倍子提取物喷雾膜体外释放拟合方程

拟合方式	拟合方程	R ²
零级动力学方程	$Q = 6.946t + 26.08$	0.826
一级动力学方程	$Ln(1 - Q) = 0.229t + 4.446$	0.979
Higuchi 方程	$Q = 30.31t^{1/2} - 0.209$	0.943
Peppas 方程	$LnQ = 0.622ln t + 3.220$	0.954

2.2.5 促渗剂的筛选

按 2.2.3 项下方法进行试验,以五倍子提取物喷雾膜剂 12 h 的累积释放率为考察指标,考察促渗剂分别为氮酮和薄荷脑时的促渗效果。于 0.33,0.66,1,2,3,4,8,10,12 h 分别取样,HPLC 测定不同时间点没食子酸的质量浓度,计算累积释放率。以时间(t)为横坐标,以累积释放率(Q)为纵坐标作图,得释放曲线(图 1)。

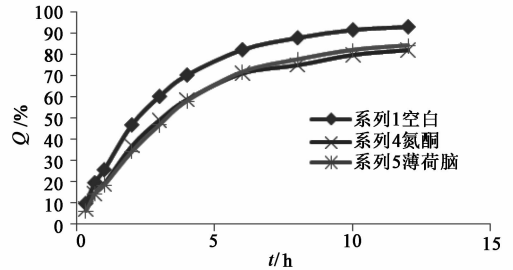


图 1 不同促渗剂的释放曲线

结果发现当促渗剂分别为空白、氮酮和薄荷脑时,前 10 h 的累积释放率依次为 93.06%,82.25%,84.17%;原药液总释放度分别为 3.537,3.906,3.821 mg;前 12 h 时累积释放度分别为 3.291,3.213,3.216 mg。即加入氮酮和薄荷脑后原药液总释放量有所增加,但前 12 h 的累积释放量小于空白对照组。故可确定促渗剂在给定时间内对五倍子提取物喷雾膜剂体外释放无明显促进作用。

3 讨论

本试验采用 HPLC 对没食子酸体外释放度及影响因素进行考察,不加任何促渗剂时,五倍子提取物喷雾膜剂体外释放良好,释药 1 h 后累积释放率为 25.66%,3 h 即达到 60.25% 的累积释药率,12 h 药物释放率 > 90%。药物释放拟合为一级动力学方程,且释放平稳、释放率较高,临床使用时可减少给药次数。在筛选促渗剂时,除考察氮酮和薄荷脑外,还对冰片和二甲亚砜进行预试验考察,结果冰片与基质混合后不稳定;二甲亚砜则味道较大,且被证明长期使用对视网膜有损害,故未做进一步考察。选择接收液时,根据药物及成膜材料和其他辅料的特

羟基喜树碱脂质体冻干工艺

蒋桂秀¹, 奉建芳^{2*}, 蒋满州¹

(1. 广西壮都生物科技有限公司, 南宁 530001;

2. 上海中医药大学穆拉德中药现代化研究中心, 上海 201203)

[摘要] 目的: 探讨羟基喜树碱脂质体冻干工艺。方法: 以外观、粒径、再分散性和包封率为指标, 考察不同种类支架剂及其不同浓度对脂质体冻干剂的影响, 并优化冻干工艺参数。结果: 1.5% 甘露醇作为支架剂可较好阻止脂质体的聚集, 优化的冻干工艺为 -45 °C 预冻 10 h, -30 °C 保持 8 h, -10 °C 保持 6 h, 25 °C 保持 2 h。结论: 通过支架剂的筛选和优化冻干工艺参数可以获得稳定的脂质体。

[关键词] 长循环脂质体; 冷冻干燥

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0029-03

Freeze-drying of Hydrocamptothecin-loaded Liposomes

JIANG Gui-xiu¹, FENG Jian-fang^{2*}, JIANG Man-zhou¹

(1. Guangxi Zangto Biotechnology Co. Ltd. Nanning 530001, China;

2. Murad Research Center for Traditional Chinese Medicine (TCM) Modernization, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate freeze-drying technology of hydrocamptothecin-loaded liposomes (HCPT-lipo). **Method:** Effect of various types and concentrations of cryoprotectives on HCPT-lipo were investigated with appearance, particle size, disparity and encapsulation efficiency as indexes, and to optimize freeze-drying technology parameters. **Result:** 1.5% mannitol could prevent liposomes from aggregating better as cryoprotective, optimized process was as follows: precooled at -45 °C for 10 h, maintained at -30 °C for 8 h, maintained at -10 °C for 6 h, maintained at 25 °C for 2 h. **Conclusion:** Stable HCPT-lipo could be obtained by screening cryoprotectives and optimizing freeze-drying process parameters.

[Key words] long-circulating liposomes; freeze-drying

[收稿日期] 20111027(015)

[基金项目] 广西科技攻关项目(桂科攻 1099062-10)

[第一作者] 蒋桂秀, 硕士, 从事中药防治恶性肿瘤及相关动物实验模型建立的研究, Tel: 0771-3892791, E-mail: 281584804@qq.com

[通讯作者] * 奉建芳, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药新剂型与新制剂研究, Tel: 021-51322046, E-mail: fjf@shutcm.edu.cn

性, 试验筛选含乙醇体积质量分数分别 0, 10%, 20%, 30% 的生理盐水, 经 HPLC 测定, 确定含乙醇 30% 的生理盐水释放效果最好, 接收药物比较完全, 故选用为接收液。

[参考文献]

[1] 杨烨建, 柳益群, 张劲丰, 等. 黄连和五倍子对耐万古霉素肠球菌的体外抗菌活性[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(5): 819.

[2] 栗世婷. 鞣质药理活性的研究新进展[J]. 疾病监测与控制杂志, 2012, 4(7): 395.

[3] 周劲光. 五倍子的药理作用与临床研究进展[J]. 海峡药学, 2010, 22(4): 30.

[4] 毕良武, 吴在嵩, 陈筋鸿, 等. 单宁在抗爱滋病研究中的应用[J]. 林产化工通讯, 1998, 32(2): 11.

[5] 王平, 肖昌录, 袁训贤. 布洛芬缓释片的制备及其体外释放度考察[J]. 中国药房, 2011, 22(9): 829.

[责任编辑 全燕]