

丹参益肝自微乳滴丸制备及释放度、溶解度研究

王 孟 董林娟 王田莉 王 锦

陕西服装工程学院 陕西 西安 712046

摘 要: 固体自乳化释药系统相比以往自乳化药物传输系统, 更具稳定性与时间贮存性, 且对于肠胃道的刺激较小, 可以适度掺加不同类型辅助剂的方式或者以包衣技术方法进行缓控释制剂制备。而且自微乳化给药系统能够同时容纳水溶性成分和脂溶性成分, 对此以自乳化油水混合物制备生成了丹参益肝自微乳滴丸, 并对其相关释放度与溶解度进行了测试分析。

关键词: 丹参; 益肝; 自微乳; 滴丸; 释放度

丹参通常生在山坡、林下草地或溪谷旁, 不仅可以活血祛瘀、养血安神, 还可以治疗冠心病、肾虚、肝硬化和肿瘤等疾病, 尤其是心脑血管疾病防治效果不可小觑。而丹参益肝自微乳滴丸中的丹参成分具有改善微循环、降低门脉压的作用, 有助于减轻腹水等症状, 还能调节免疫功能, 增强抗感染能力。

就丹参而言其有效成分具体划分为水溶性成分与脂溶性成分, 而水溶性成分即丹参素、丹参多酚酸、紫草酸等等, 脂溶性成分即罗列酮类二萜、丹参酮、其他类二萜等丹参酮类二萜, 其中丹参酮 II A 含量最高且最丰富, 且药理活性最为普遍、广泛。对于有效成分来讲, 丹参存在抗氧化、抗炎症、抗血小板聚集、扩张血管、抗纤维化等多元化药理性效用, 于心血管、神经系统、肝脏等多重疾病中的临床治疗效果皆不容忽视。但是丹参脂溶性成分中的丹参酮 II A 不仅溶解性差, 且生物利用度相对偏低, 据此以制备生成丹参酮 II A 溶解度与生物利用度较高的新剂型势在必行。

1 丹参的药理学原理

丹参属于常见中草药, 具备活血化瘀、消肿止痛功效, 且临床上用于心脑血管、肝炎、糖尿病治疗。丹参内活性成分主要包含丹参酮、丹酚酸 B、丹参酸等, 皆具备抗氧化、抗炎、抗凝血等药理活性。其中丹参酮可基于抑制氧自由基生成而缓解氧化应激反应, 以保护心脑血管系统; 丹酚酸 B 可抑制炎症介质释放而缓解组织炎症反应; 丹参酸可抑制血小板聚集而降低血液黏稠度。丹参的药理学作用机制具体体现于可以多样化途径有效发挥药理作用。丹参可以激活一氧化氮合酶, 增加一氧化氮以扩张血管, 降低血压, 还可以调节炎症因子表达, 以抑制炎症反应, 同时可以抑制血小板活化, 以避免血栓生成, 从而为丹参在心脑血管疾病

治疗中的作用奠定了坚实的理论基础。除了心脑血管疾病, 丹参在肝炎治疗中的应用也备受关注, 其不仅可抑制病毒复制与炎症反应, 减轻肝炎症状, 改善肝功能, 还可基于调节免疫系统功能, 增强机体抵抗力, 提高免疫功能。此外, 丹参在糖尿病治疗中的潜力也不可小觑, 其可以适度调节胰岛素分泌与作用而降低血糖, 或以抗氧化作用减轻糖尿病引发的氧化应激反应而保护胰岛细胞, 同时以改善血液循环, 加快组织代谢而缓解微循环障碍。

丹参具有保护肝脏、改善肝功能、减轻肝损伤等功效。其一, 保护肝脏。丹参中含有多种活性成分, 如丹参酮、丹参素等, 具有抗氧化、抗炎、抗纤维化等作用, 可以降低肝脏受到的损伤, 保护肝脏细胞; 其二, 改善肝功能。丹参还可以促进肝脏的蛋白质合成, 增加肝细胞的代谢活力, 改善肝功能, 提高肝脏解毒能力; 其三, 减轻肝损伤。丹参可以降低血清转氨酶、丙酮酸转移酶等指标的水平, 减轻肝损伤程度, 促进肝脏的修复; 其四, 活血化瘀。丹参可以起到活血化瘀的作用, 所以适当使用丹参可以缓解由于肝血不足以及血脉淤堵所导致的疾病, 且可以提高血流量, 从而活血化瘀; 其五, 清热解毒。丹参还具有清热解毒的功效, 对于体内有炎症所引起的咽喉肿痛、小儿热疮以及热毒血痢等症状, 皆可起到治疗效果, 还可配合蒲公英服用。

2 丹参益肝自微乳滴丸制备及释放度、溶解度测试

2.1 原料与仪器

丹参益肝自微乳滴丸制备用原料主要包括: 丹参酮提取物、丹参总酚酸提取物, 自制; 聚氧乙烯-40- 氢化蓖麻油, 天津华东试剂厂; 油酸乙酯, 上海飞祥化工厂; 无水乙醇, 济南晟瑞化工有限公司; 异丙醇, 济南启航化工科技有限公司; 甘油(药用), 陕西唐尧生物科技有限公司;

表 1: 外观评分指标

	1	2	3	4	5
硬度	轻按变形	轻按略变形	重按变形	重按略变形	较好
圆整度	不规则	扁圆或椭圆	类椭圆	圆球带空洞	较好
拖尾	拖尾严重	有拖尾	略拖尾	少拖尾	无拖尾
黏连	黏连严重	有黏连	略黏连	少黏连	无黏连

PEG4000、PEG6000, 济南晟达化工有限公司; 甲基硅油, 山东齐民化工科技有限公司; 液体石蜡, 河北集策新材料科技有限公司; 甲醇, 济南鸿科化工有限公司; 乙腈, 美国 Sigma 公司; 纯净水, 农夫山泉集团有限公司。

丹参益肝自微乳滴丸制备用仪器主要包括: 高效液相色谱仪, 安徽皖仪科技股份有限公司; 电子天平, 沈阳亮衡天平仪器有限公司; 超声波清洗器, 济宁市任城区万通超声仪器设备厂; 恒温水浴锅, 上海杜斯仪器有限公司; 磁力搅拌器, 山东天大实验仪器有限公司; 溶出仪, 上海徽涛自动化设备有限公司。

2.2 丹参益肝自微乳

2.2.1 量取适量丹参酮提取物倒置于干净且干燥的锥形瓶内, 掺入油相油酸乙酯约 5ml, 以涡旋状态搅拌 10min 至均匀混合, 再放置于 37℃ 温度环境的恒温水浴锅内进行恒温水浴振荡处理 48h 至完全且均衡溶解, 再以 10000 转/min 的速度离心旋转 10min, 称取清液于 0.45 μm 微孔滤膜内进行过滤;

2.2.2 以油酸乙酯为油相, 以聚氧乙烯-40-氢化蓖麻油为乳化剂, 以无水乙醇和甘油为乳化助剂, 放置于 37℃ 温度环境的恒温水浴锅内进行搅拌至完全均匀混合, 再逐滴滴入蒸馏水, 滴入过程中持续搅拌, 相分离或油滴, 可形成清澈, 均一乳液的制剂;

2.2.3 以 3:7 质量比均匀混合油相和乳化剂, 并通过蒸馏水对 SMEDDS 进行重新构建, 目视观察发现微乳液微乳透光率较好, 此时澄明度较高;

2.2.4 丹参益肝自微乳处方为油酸乙酯、聚氧乙烯-40-氢化蓖麻油、无水乙醇、丹参酮提取物、丹参总酚酸提取物, 基于固体比例掺加定量丹参酮提取物于丹参总酚酸提取物于油相与乳化剂、乳化助剂的均匀混合物内, 将各组分于 37℃ 温度环境的恒温水浴锅内温和搅拌至均匀混合且完全溶解, 将混合物放置于室温状态下进行储存以留后续使用。分散丹参益肝自微乳于定量甲醇、纯化水内以充分搅拌均匀至完全混合, 确保药物于甲醇和纯化水内完全溶解, 并于

0.45 μm 微孔滤膜内进行过滤。

2.3 丹参益肝自微乳滴丸

以 PEG6000 作为基质, 以甲基硅油作为冷凝剂, 以 35d/min 合适速度逐滴滴入以生成滴丸。

基于单因素实验方法对外观质量、溶散时限、重量差异的变异系数进行考察检测, 以明确丹参益肝自乳化滴丸最佳制备工艺参数。由考察检测指标重要程度, 将丹参益肝自乳化滴丸外观质量的变异系数的权重系数设定为 0.4、溶散时限的变异系数的权重系数设定为 0.4、重量差异的变异系数的权重系数设定为 0.2。外观评分指标具体如表 1 所示。

2.3.1 药物与基质比例

对药物与基质比例 1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3 时对于各项考核指标的影响作用, 通过加权平分以明确药物与基质的最佳比例, 具体如表 2 所示。

表 2: 药物与基质比例

比例	外观质量	溶散时限 / min	丸重变异系数 / %	综合评分
1:1	16	3.66	8.64	62.75
1:1.5	17	3.55	8.35	64.97
1:2	18	3.43	8.26	66.94
1:2.5	18	3.53	8.14	67.10
1:3	15	3.54	8.75	63.38

由表 2 可知, 药物与基质比例为 1:2.5 时, 滴丸综合评分最高, 因此确定比例为 1:2.5。

2.3.2 滴距

分别测试滴距为 5cm、6cm、7cm、8cm、9cm 时对考核指标的影响, 加权评分以确定最佳滴距, 结果具体如表 3 所示。

由表 3 可知, 滴距为 6cm 时, 滴丸综合评分最高, 外观较好, 因此确定滴距为 6cm。

2.3.3 基质熔融温度

对基质熔融温度为 65℃、70℃、75℃、80℃、85℃ 时对各项考核指标的影响, 加权评分以确定最佳熔融温度, 结果具体如表 4 所示。

表 3: 滴距

滴距 /cm	外观质量	溶散时限 / min	丸重变异系数 /%	综合评分
5	18	3.71	7.69	63.12
6	19	3.33	7.73	67.52
7	19	3.52	8.24	64.12
8	18	3.61	8.44	62.34
9	17	3.93	8.36	59.10

表 4: 基质熔融温度

熔融温度 /℃	外观质量	溶散时限 / min	丸重变异系数 /%	综合评分
65	16	3.34	8.17	66.31
70	16	3.55	8.12	64.06
75	15	3.52	8.24	63.69
80	14	3.66	8.35	61.57
85	13	3.44	9.24	61.63

由表 4 可知, 熔融温度为 65℃ 时, 滴丸综合评分最高, 因此确定熔融温度为 65℃。

2.4 丹参益肝自微乳滴丸释放度与溶解度

2.4.1 选择 200ml 9 → 1000 的人工胃液、pH 值 6.8 的磷酸盐缓冲液、pH 值 4.0 的醋酸缓冲液充当释放介质, 放置于 37.5℃ 温度环境下以搅拌桨按照 50 转 /min 的速度开展试验;

2.4.2 选 择 0min、5min、10min、15min、20min、

30min、45min、60min、90min、120min、150min、180min 为时间节点进行 5ml 取样, 并重新掺补等体积新鲜溶出介质、过滤, 然后以高效液相色谱法对隐丹参酮、丹参酮 II A、丹酚酸 B 浓度进行检测分析。

通过试验检测分析发现, 隐丹参酮、丹参酮 II A、丹酚酸 B 分别于不同 pH 值缓冲液内均表现出了良好释放性, 尤其是于 10min 时间节点时释放率可达 90%, 而 120min 时间节点时可完全释放。由此可见, 丹参益肝自微乳滴丸能够在人体肠胃中实现充分释放而被人体吸收。

参考文献:

[1] 张东, 朱珊梅. HPLC 法测定益肝颗粒中隐丹参酮和丹参酮 II A 的含量 [J]. 药学与临床研究, 2008, 16(2): 159-161.

[2] 李泽, 孙敬蒙, 王黎荣, 等. 丹参益肝自微乳滴丸的制备工艺研究 [J]. 人参研究, 2017, 29(1): 36-41.

[3] 房辰晨, 孙敬蒙, 卢美彤, 等. 丹参益肝自乳化微乳抗大鼠门静脉高压的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(15): 3305-3308.

[4] 赵晶晶. 一种自微乳速释复方丹参滴丸及制备方法: CN201610483329.7[P]. 2016-09-21.

[5] 滕桂珍, 仲崇林, 杨美林, 等. 高效液相色谱法测定降脂益肝胶囊中丹参酮 II A 的含量 [J]. 中国药房, 2003, 14(9): 558-559.

项目基金来源: 陕西服装工程学院 2022 年校级精品实验项目 (丹参滴丸的制备); 项目编号: 2022JP SY-10.