

白比例进行测定结果满足药典要求,但衍生物中 ADH 含量对结合物回收率和免疫原性的影响有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Pitman M. A Type d strain of hemophilus influenzae previously designated provisionally as type d(2) and tyPe g[J]. Bacteriol, 1947,53(4):499
- 2 Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, *et al.* Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates[J]. Lancet, 2009,374(9693):903-911
- 3 Chong CY, Lim WE, Heng JT, *et al.* The changing trend in the Patten of infective etiologies in childhood acute lower respiratory tract infection[J]. Acta Paediatr Jpn,1997,39(3):317-321
- 4 赵锐,张以浩,李河民. 医学生物制品学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2007:540-560
- 5 Douglas E, Shafera, Richard F, *et al.* Activation of soluble polysaccharides with 1-cyano-4-dimethylaminopyridinium tetrauroborate (CDAP) for use inprotein-polysaccharide conjugate vaccines and

- immunologicalreagents. II. Selective crosslinking of proteins to CDAP-activated Polysaccharides [J]. Vaccine,2000,18:1273-1281
- 6 中华预防医学会. 吸附无细胞百白破、灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗(DTaP-IPV/Hib 五联疫苗)应用技术指南[J]. 华南预防医学,2011,37(2):67-71
- 7 Lees A, Nelson BL, Mond JJ. Activation of soluble polysaccharides with 1-cyano-4-dimethylaminopyridinium tetrafluoroborate for use in protein-polysaccharide conjugate vaccines and immunological reagents[J]. Vaccine,2000,14(3):190-198
- 8 Forsgren A, Riesbeck K, Janson H. Protein D of haemophilus influenza;a protective nontypeable H. influenzae antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines [J]. Clin Infect Dis,2008,46(5):726-731
- 9 Andrew L, Brett LN, James JM. Activation of soluble polysaccharides with 1-cyano-4-dimethylaminopyridinium tetrafluoroborate for use in protein-polysaccharide conjugate vaccines and immunological reagents[J]. Vaccine, 1996,14(3):190-198

(收稿日期:2014-06-12)

(修回日期:2014-06-14)

葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒的制备

宋轶群 张 运

摘 要 目的 制备葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒,考察其体外黏附性、漂浮性及其 Caco-2 透膜吸收。**方法** 用挤出滚圆造粒机制备葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒,通过组织留存量法和直接观察法分别评价其体外黏附性和漂浮性,以 Caco-2 细胞模型考察其透膜吸收。**结果** 葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒收率为 59.60%,黏附性达到 71.43%,立即漂浮,持续漂浮时间为 15min,且与原料药相比,其透膜吸收提高 9.3 倍。**结论** 本研究制备的葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒具有良好的黏附性和漂浮性,能够增加药物在 Caco-2 细胞的透膜吸收,为体内吸收研究提供了依据。

关键词 葛根黄酮 挤出滚圆 颗粒 黏附 漂浮 Caco-2

[中图分类号] R944 [文献标识码] A

Preparation of Gastrointestinal Bioadhesive and Floating Pellets for Pueraria Flavonoids. Song Yiqun, Zhang Yun. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract Objective Gastrointestinal bio-adhesive and floating pellets loaded with Pueraria Flavonoids were prepared to investigate the in vitro muco-adhesivity, floatability and membrane permeability across Caco-2 cells. **Methods** Extrusion-spheronization was used to prepare the pellets. The muco-adhesivity and floatability were evaluated by quantifying the remained percentage of pellets in stomach tissue and visual observation. The membrane permeability of the pellets was characterized on the model of Caco-2 cells. **Results** The yield of gastrointestinal bio-adhesive and floating pellets was 59.60%. The remaining percentage of pellets in the stomach tissue was 71.43%. The pellets floated immediately after loading to hydrochloric acid and maintained for 15 min. The membrane permeability of the drug has been improved 9.3 times relative to the raw drug. **Conclusion** The gastrointestinal bioadhesive and floating pellets prepared in this study have been proved to have good bioadhesivity and floatability, the improved permeability across Caco-2 cell membrane provides

基金项目:国家“十二五”“重大新药创制”基金资助项目(2012ZX09301-002-001-030)

作者单位:100193 中国医学科学院/北京协和医学院药用植物研究所

通讯作者:宋轶群,电子信箱:yiqunsong@sina.cn

a basis to correlate with further *in vivo* absorption studies.

Key words Pueraria flavonoids; Extrusion – spheronization; Pellets; Bioadhesive; Floating; Caco – 2

葛根总黄酮 (pueraria total flavones) 为中药葛根中提取的有效部位 (含量 > 65%), 临床主要用于治疗心脑血管疾病^[1,2]。其中, 以葛根素含量最高, 且为本属的特有成分^[3]。葛根总黄酮在胃肠道内均有吸收, 在胃中吸收更好, 但其脂溶性差, 不易透过生物膜, 从而影响其吸收。目前, 未见有葛根黄酮的胃肠道黏附漂浮制剂的研究报道。本实验以卡波姆和羟丙基甲基纤维素等为黏附材料, 以十八醇为密度型漂浮材料, 以碳酸氢钠为产气型漂浮材料, 用挤出滚圆法制备胃肠道黏附漂浮颗粒, 一则通过长时间漂浮在胃内或黏附在胃肠道黏膜协同作用, 延长胃肠道滞留时间; 再则采用颗粒这种多单元给药系统, 通过增加药物与胃肠道的接触面积, 以期促进药物吸收; 再则挤出滚圆技术具有生产效率高的特点, 为剂型今后的工业化生产提供依据。

Caco – 2 (human colon adenocarcinoma cell lines) 细胞模型来源于人体结肠腺癌细胞, 与药物体内吸收具有良好的相关性, 其结果的重现性也比较理想, 被认为是进行药物吸收研究最好的体外模型之一, 近年来被国内外广泛采用^[4]。本实验以 Caco – 2 细胞单层模型考察葛根黄酮颗粒在小肠内的透膜吸收, 为合理设计改善葛根黄酮胃肠道吸收的药物配方提供参考。

材料与方法

1. 仪器: LC – 10AT 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); 电热恒温水浴锅 (北京长风仪器仪表公司); pH 计 (美国 Thermo 公司); BSA224S – CW 型天平 (德国 Sartorius 公司); 搅拌机 (北京中兴柏翠电器有限公司); 挤出滚圆机 (英国 Calveva 公司); 盘式干燥烘箱 (英国 Caleva 公司)。

2. 药品与试剂: 葛根黄酮提取物 (葛根黄酮来自实验室提取物, 其中含葛根黄酮 73.6%); 微晶纤维素 PH – 101 (MCC, 德国 JRS 公司); 卡波姆 (934PNF、971PNF、974PNF, 美国 BFGoodrich 公司); 壳聚糖 (浙江金壳生物化学有限公司); 羟丙基甲基纤维素 (HPMC、K4M、K15M、K100M, 上海卡乐康公司); 十八醇 (北京化学试剂公司); 海藻酸钠 (上海昌为医药辅料技术有限公司); 碳酸氢钠 (国药集团化学试剂有限公司); 甲醇、乙腈为色谱纯 (美国 Fisher 公司); 其他试剂均为分析纯。Caco – 2 细胞 (30 代, 北京协和医学院基础医学研究所细胞中心); 胎牛血清 (澳大利亚 LONZA 公司); 双抗 (英国 Invitrogen TM 公司); DMSO (美国 Logan 公司); AKP 试剂盒 (南京建成生物工程研究所); 胰蛋白酶 (0.25%, 美国 Gibco 公司); MEM/HBSS (美国 HyClone 公司); 细胞培养池 (美国

BD 公司); 12 孔培养板 (美国 Corning 公司)。

3. 制备工艺: 按处方分别称取葛根黄酮、微晶纤维素、黏附材料、密度型漂浮材料、产气型漂浮材料等按等量递加法混匀, 过 80 目筛, 加润湿黏合剂不断捏合, 制成软材。经挤出机筛板 (孔径 0.7mm) 以 35r/min 的转速挤出直径相同、光滑致密的条状物; 将条状物置于滚圆机 (孔径 0.7mm) 内, 以 1300r/min 的速度滚圆 10min, 直至颗粒滚制成丸; 取出颗粒, 50℃ 干燥 2h, 制得葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒。

4. 组织留存量法考察颗粒的黏附性^[5~7]: 取禁食 24h 的雄性 SD 大鼠 (体重 250 ± 20g), 戊巴比妥钠溶液 (40mg/kg) 经腹腔注射麻醉, 解剖取出胃, 沿胃大弯剪开, 用 0.1mol/L 盐酸将胃内壁冲洗干净, 固定在玻璃片上, 将颗粒 20mg 均匀洒在黏膜组织上, 在相对湿度为 92.5% (饱和 KNO₃ 溶液) 的密闭容器中放置 20min 充分水化后, 将玻片倾斜 45° 放置, 以蠕动泵控制流速 (100r/min), 用 0.1mol/L 盐酸溶液 100ml 冲洗, 淋洗液收集于一已知重量的烧杯中, 在 70℃ 烘干, 称重。胃组织黏附百分率 (%) = [M – (G – g – m)] / M × 100%。M 为药物重量, g 为空烧杯重量, G 为烧杯与烘干后残渣总重量, m 为同体积冲洗液所含固体物质的量。测定装置图见图 1。

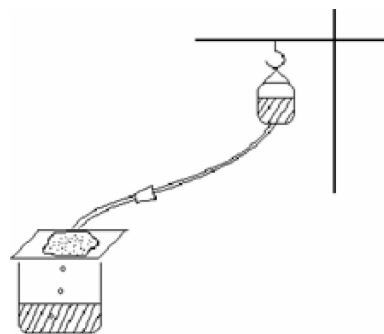


图 1 组织留存量测定的测定装置

5. 直接观察法考察颗粒的体外漂浮性能^[8]: 取颗粒 20mg, 置于 100ml 37.0 ± 0.5℃ 的 0.1mol/L HCl 溶液中, 直接观察颗粒的起漂时间和持续漂浮时间。

6. Caco – 2 细胞透膜吸收实验方法: (1) 色谱条件: Diamonsil C18 色谱柱 (4.6mm × 150mm, 5μm), 流动相 A – 乙腈: B – 水 (0.05% 醋酸) = 10: 90, 波长为 254nm, 柱温为 40℃, 流速为 1.0ml/min, 进样量为 20μl。 (2) 葛根素标准曲线的绘制及葛根黄酮提取物中葛根素含量的测定: 精密称取葛根素标准品 3.65mg 置 50ml 容量瓶中, 用 30% 乙醇水溶液溶解并定容至刻度, 摇匀, 得浓度为 73.00μg/ml 的葛根素标准贮备液, 以 30% 乙醇水溶液稀释, 得到浓度为 0.57, 1.14, 2.28, 4.56, 9.13, 18.25, 36.5, 73.00μg/ml 的系列标准溶液成一系列浓度, 按本文“色谱条件”项进样分析, 以峰面积 (A) 对浓度 (C) 进行线性回归, 绘制标准曲线。结果表明, 葛根素质

量浓度在 $0.57 \sim 73.00 \mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内与峰面积呈良好线性关系,其回归方程为 $A = 61549C + 39266, r^2 = 0.9998$ 。精密称取 25.01 mg 葛根黄酮提取物置于 50 ml 容量瓶中,用 30% 乙醇稀释至刻度,摇匀,稀释后进样分析,根据标准曲线计算得其中葛根素的含量为 21.2% 。(3) Caco-2 细胞模型的建立: Caco-2 细胞培养于 37°C 、 $5\% \text{ CO}_2$ 环境中,采用 MEM 培养基,隔天换 1 次培养液,每 4 天按 $1:3$ 的比例传代。取对数生长期细胞按 2×10^5 个/毫升接种到 12 孔 Transwell 板上,接种后隔天换液,7 天后每日换液,培养至 21 天。参考文献方法^[9-11],检测碱性磷酸酶活性、各孔跨膜电阻(跨膜电阻 $> 500 \Omega/\text{cm}^2$)以及酚红和普萘洛尔的透过性,选择 Caco-2 细胞单层生长状态完好、符合转运条件,即 Papp(酚红) $< 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$, Papp(普萘洛尔) $> 10 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$ 的 Transwell 膜用于透膜吸收实验。其中 Papp 为表观渗透系数,即单位时间单位浓度的药物通过单位面积的转运膜的转运量,计算公式如下: $\text{Papp} = (dQ/dt)/A C_0$,其中 dQ/dt 为单位时间药物转运量(mg/s); A 为转运膜的面积,本实验中 A 为 0.9 cm^2 , C_0 为药物的初始浓度(mg/L)。(4) 葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒中葛根素的透膜吸收实验:精密称量葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒适量,用 HBSS 缓冲液($\text{pH } 7.4$)配成 $1 \text{ mg}/\text{ml}$ 的颗粒混悬液。实验前,将培养好的 Caco-2 细胞单层用 37°C 、 $\text{pH } 7.4$ 的 Hank's 液轻轻洗涤 2 次(在 30 min 内完成),测量其跨膜电阻,选择符合实验要求的细胞单层膜,加入 Hank's 液于 37°C 、 $5\% \text{ CO}_2$ 培养箱中孵育 30 min ,取出,弃去 Hank's 液。考察药物从顶端面(AP)到基底面(BL)的转运:将颗粒混悬液 $500 \mu\text{l}$ 加入到 AP 侧作为供给池,同时 BL 侧加入 1.5 ml $\text{pH } 7.4$ 的 Hank's 液作为接收池。将 Transwell 板置于 37°C 水浴振荡器中,转速 $100 \text{ r}/\text{min}$,分别于给药后 5 、 10 、 20 、 30 、 60 、 90 、 120 min 于接收池采样 $200 \mu\text{l}$,并于采样侧加入 $200 \mu\text{l}$ Hank's 液,实验设 3 组平行对照。实验结束后测量其跨膜电阻,仍在 $500 \Omega/\text{cm}^2$ 以上。

7. 处方因素的研究:(1)润湿黏合剂的选择:据文献报道,润湿剂种类的选择与特定的物料组成有关^[7]。以卡波姆 934P 为黏附材料,以十八醇和碳酸氢钠为漂浮材料,考察不同黏合剂(水、 30% 氯化钠溶液、 $5\% \text{ PVP}$ 乙醇溶液)制备的颗粒的收率。(2)黏附材料的选择:以 30% 氯化钠溶液为黏合剂,以十八醇和碳酸氢钠为漂浮材料,以不同黏附材料制备颗粒,考察其收率、黏附性以及 Caco-2 细胞透膜吸收性能。(3)黏附材料比例的选择:以 30% 氯化钠溶液为黏合剂,以十八醇和碳酸氢钠为漂浮材料,以卡波姆 934P 和 HPMC K15M 为复合黏附材料(总量为 3 g),考察不同黏附材料比例制备的颗粒的收率、黏附性以及 Caco-2 透膜吸收性能。(4)漂浮材料的考察:以 30% 氯化钠溶液为黏合剂,不加漂浮剂,以不同黏附材料制备颗粒,考察其收率、黏附性、漂浮性以及 Caco-2 透膜吸收性能。(5)漂浮材料用量的选择:以 30% 氯化钠溶液为黏合剂,以十八醇和碳酸氢钠为漂浮材料,以卡波姆 934P: HPMC K15M = $1:5$ 为复合黏附材料,考察不同用量的十

八醇对颗粒的收率、黏附性及漂浮性的影响。

结 果

1. 处方因素的研究:(1)润湿黏合剂的选择:结果表明,以水或者 $5\% \text{ PVP}$ 的乙醇溶液为黏合剂,软材过黏,无法制得;以 30% 氯化钠水溶液为黏合剂,可以解决过黏无法制软材的问题,制得颗粒收率达到 28.2% ,因此以卡波姆为黏附材料时,选用 30% 氯化钠水溶液作为黏合剂。(2)黏附材料的选择:结果如表 1 所示,黏附性:卡波姆 934P: HPMC K15M = $1:5 >$ 卡波姆 934P $>$ 海藻酸钠 $>$ HPMC K15M。收率: HPMC K15M $>$ 卡波姆 934P: HPMC K15M = $1:5 >$ 海藻酸钠 $>$ 卡波姆 934P,表明颗粒的黏附性与收率基本呈负相关。与原料药相比,不同黏附材料制备的颗粒的透膜吸收性能均有显著提高,且卡波姆 934P: HPMC K15M = $1:5 >$ HPMC K15M $>$ 卡波姆 934P,表明卡波姆 934P 与 HPMC K15M 的黏附材料组合对细胞透膜性能有协同促进作用。因此综合考虑,选用黏附性最好的卡波姆 934P 与收率最高的 HPMC K15M 作为组合黏附材料,克服单纯卡波姆作为黏附材料收率过低,不易制软材的问题,实现收率和黏附性之间的平衡。(3)黏附材料比例的选择:如表 2 所示,卡波姆 934P: HPMC K15M = $3:0$ 制备的颗粒收率较低,但黏附性最高,达到 85.71% ;其余处方收率均为 $40\% \sim 60\%$,黏附性均为 $60\% \sim 80\%$ 。与原料药相比,所有的卡波姆 934P 和 HPMC K15M 组合黏附材料制备的颗粒均能显著提高 Papp 值,但是卡波姆 934P: HPMC K15M = $1:5$ 时, Caco-2 细胞透膜性能提高最多,达到 9.3 倍。因此选择卡波姆 934P: HPMC K15M = $1:5$ 作为组合黏附材料的比例制备颗粒。(4)漂浮材料的考察:由表 3 可知,与原料药相比,单纯黏附材料制备的颗粒均提高了 Papp 值,表明上述几种黏附材料有助于提高 Caco-2 透膜吸收性能。其中以卡波姆 934P: HPMC K15M = $1:5$ 作为复合黏附材料制备的颗粒收率、黏附性最高,且对 Caco-2 透膜吸收性能提高最多,达到 9.30 倍。因此,选用卡波姆 934P: HPMC K15M = $1:5$ 作为复合黏附材料制备颗粒较为合适,同时为了弥补单用黏附材料制备的颗粒漂浮性的不足,应适当加入漂浮材料,以提高颗粒的漂浮性能,从而延长颗粒在胃内的滞留时间。漂浮材料的加入有助于提高颗粒的漂浮性能、收率以及 Caco-2 透膜吸收性能,同时对颗粒黏附性的降低作用并不显著。由此可见黏附材料与漂浮材料的共同作用,可以使颗粒达到良好的黏附

表 1 不同黏附材料对颗粒性质的影响

黏附材料	收率 (%)	黏附性 (%)	Papp (10 ⁻⁸ cm/s)
海藻酸钠	23.30	57.28	7.94
HPMC K15M	73.70	45.00	3.50
卡波姆 934P	14.40	62.14	3.32
卡波姆 934P: HPMC K15M = 1:5	59.60	71.43	25.3
葛根黄酮			2.45

Papp 为表观渗透系数,即单位时间单位浓度的药物通过单位面积的转运膜的转运量,计算公式如下: $Papp = (dQ/dt)/A \cdot C_0$, 其中 dQ/dt 为单位时间药物转运量 (mg/s); A 为转运膜的面积,本实验中 A 为 0.9 cm², C₀ 为药物的初始浓度 (mg/L)

性和漂浮性,同时提高其 Caco - 2 透膜吸收性能。
(5) 漂浮材料用量的选择:以十八醇为漂浮材料,增

加十八醇的量,使颗粒的收率、黏附性呈下降趋势,漂浮性呈增加趋势,但是中剂量的十八醇和高剂量的十八醇制备的颗粒的黏附性和漂浮性差别不大,故秉承减少辅料用量的原则选择中剂量的十八醇制备颗粒。

表 2 不同的黏附材料比例对颗粒性质的影响

卡波姆 934P: HPMC K15M	收率 (%)	黏附性 (%)	Papp (10 ⁻⁸ cm/s)
0:3	41.8	65.00	9.03
1:5	59.6	71.43	25.28
1:1	53.3	76.19	3.25
5:1	44.3	71.43	3.11
3:0	28.2	85.71	3.33
葛根黄酮			2.45

表 3 单纯黏附材料以及黏附材料加漂浮材料对颗粒性质的影响

黏附材料	收率 (%)	黏附性 (%)	起漂时间 (s)	持续漂浮时间 (h)	Papp (10 ⁻⁸ cm/s)
卡波姆 934P (F)	14.40	62.14	5	0.25	3.33
卡波姆 934P (N)		过黏无法制备软材	3.58		
卡波姆 971P (F)	6.80	75.00	5	0.5	12.06
卡波姆 971P (N)		过黏无法制备软材	8.36		
卡波姆 974P (F)	6.00	80.00	5	1	6.58
卡波姆 974P (N)		过黏无法制备软材	6.03		
HPMC K4M (F)	33.30	85.71	20	0.33	6.47
HPMC K4M (N)	37.20	75.25	沉降	0	5.81
HPMC K15M (F)	36.50	75.00	30	0.67	5.50
HPMC K15M (N)	36.60	69.70	0	0.33	7.17
HPMC K100M (F)	61.60	55.00	30	0.67	7.14
HPMC K100M (N)	36.80	60.20	沉降	0	5.08
卡波姆 934P: HPMC K15M = 1:5 (F)	59.60	71.43	30	0.25	25.28
卡波姆 934P: HPMC K15M = 1:5 (N)	38.20	79.80	沉降	0	16.14
葛根黄酮					2.45

N. 不含十八醇或 NaHCO₃; F. 含十八醇和 NaHCO₃

表 4 不同用量的漂浮材料对颗粒性质的影响

十八醇用量 (g)	收率 (%)	黏附性 (%)	起漂时间 (s)	持续漂浮 时间 (h)
1.5	59.60	71.43	30	0.25
3.0	38.90	58.76	5	0.67
4.5	48.60	54.55	5	0.67

2. 葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒的制备:根据以上单因素考察,最终确定制备工艺为:称取葛根黄酮 (2g)、微晶纤维素 (6g)、以卡波姆 934P: HPMC K15M = 0.5:2.5 制备的复合黏附材料 (3g)、十八醇 (3g)、碳酸氢钠 (1.5g) 等按等量递加法混匀,过 80 目筛,以 30% 氯化钠溶液作为润湿黏合剂不断捏合,制成软材。经挤出机筛板 (孔径 0.7mm) 以 35r/min 的转

速挤成直径相同、光滑致密的条状物;将条状物置于滚圆机 (孔径 0.7mm) 内,以 1300r/min 的速度滚圆 10min,直至颗粒滚制成丸;取出颗粒,50℃ 干燥 2h,制得葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒。

讨 论

胃肠道生物黏附漂浮制剂是指一类能通过生物黏附作用以及漂浮作用从而延长药物胃部滞留时间的制剂。将药物设计成胃滞留释药系统,不仅能减少胃排空对释药速率的影响,延长药物的胃滞留时间,且有可能改善口服制剂体内行为的预测性与重现性^[12-18]。本实验采用卡波姆 934P 以及亲水凝胶骨架材料 HPMC 作为黏附材料,以十八醇为密度型漂浮材料,以碳酸氢钠为产气型漂浮材料,制备了葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒。卡波姆、HPMC 均为高分

子材料,分子中含有羧基或羟基,遇水后与黏膜糖蛋白分子相互缠结而维持长时间的生物黏附,起到定位给药的作用,处方中再加入一定量的十八醇以及碳酸氢钠,使自身密度小于胃内容物密度,而于胃液中呈漂浮状态,可明显增加颗粒的漂浮能力,使得颗粒具有良好的黏附性和漂浮性,延长药物在胃部的滞留时间^[19]。

辅料、润湿剂及其用量的选择是挤出滚圆制备颗粒的重要因素。卡波姆遇水产生强烈黏性,以水、不同浓度的乙醇水溶液以及 5% PVP 乙醇溶液等均无法制得软材,笔者利用强电解质可克服卡波姆遇水产生的黏性的特点,氯化钠强电解质水溶液作为润湿剂,制得颗粒黏附性为 62.14%,收率 14.4%,既减少了卡波姆水化时的黏性,又不破坏卡波姆对生物黏膜的黏附性能^[20]。同时为了进一步提高颗粒的收率,选择收率高的 HPMC 与卡波姆作为组合黏附材料制备颗粒,收率达到 59.6%,黏附性达到 71.43%,实现收率与黏附性之间的平衡,同时对 Caco-2 透膜吸收有很大提高。

本实验选用 Caco-2 细胞模型评价葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒的透膜性能,是因为葛根黄酮有较长的吸收窗,在胃和小肠均有吸收,在胃中吸收略高于小肠,同时 Caco-2 细胞作为一种成熟的药物吸收体外评价手段,近年来被国内外广泛采用^[21]。本实验制得的葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒作为一种多单元给药系统,均匀且口服后无崩解过程,迅速分散后有较大的比表面积,因此推测可以较快溶出,有待进一步研究。本研究将进一步进行体内实验,研究该葛根黄酮胃肠道黏附漂浮颗粒的体内吸收情况,与原料药作比较,对比其体内生物利用度,进一步考察讨论。

参考文献

- 肖冰心,王倩,樊利青,等. 葛根黄酮提高桑白皮降糖活性及其机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 179-183
- 郑皓,王晓静. 葛根的药理作用研究概况[J]. 光明中医, 2006, 21(3): 49-51
- 潘洪平. 葛根总黄酮和葛根素的药理作用和临床应用研究进展[J]. 广西医学, 2003, 25(10): 1941-1944
- 廖沙,谢剑炜. Caco-2 细胞模型在药物体外研究中的应用[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(4): 416-419
- 丁劲松,蒋学华,程泽能. 蔡哌地尔生物粘附性缓释胶囊处方及体外粘附力测定[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(9): 448-450
- 史中,侯惠民. 重组人表皮生长因子生物黏附制剂的体外黏附力评价[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(2): 82-83
- 陆伟跃,潘俊,刘敏,等. 阿昔洛韦生物黏附微球的动物胃粘膜表面黏附能力和体外缓释效果[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(5): 313-317
- Sunghongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique[J]. Int J Pharm, 2006, 324(2): 136-143
- 招丽君,廖正根,梁新丽,等. Caco-2 细胞单层模型研究葛根提取物中葛根素转运机制及白芷提取物对其转运的影响[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(20): 1638-1642
- 孙敏捷,盛星,胡一桥,等. Caco-2 细胞单层模型的建立与验证[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(18): 1431-1434
- Cui S, Zhao C, Tang X. Study on the bioavailability of puerarin from pueraria lobata isoflavone self-microemulsifying drug-delivery systems and tablets in rabbits by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Biomed Chromatogr, 2005, 19(5): 375-378
- Rajinikanth PS, Balasubramaniam J, Mishra B. Development and evaluation of a novel floating in situ gelling system of amoxicillin for eradication of Helicobacter pylori[J]. Int J Pharm, 2007, 335(1): 114-122
- Ishak RA, Awad GA, Mortada ND. Preparation, in vitro and in vivo evaluation of stomach-specific metronidazole-loaded alginate beads as local anti-helicobacter pylori therapy[J]. J Control Release, 2007, 119(2): 207-214
- Sunghongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique[J]. Int J Pharm, 2006, 324(2): 136-143
- Ma N, Xu L, Wang Q. Development and evaluation of new sustained-release floating microspheres[J]. Int J Pharm, 2008, 358(1): 82-90
- Liu Y, Zhang J, Gao YL. Preparation and evaluation of glyceryl monooleate-coated hollow-bioadhesive microspheres for gastroretentive drug delivery[J]. Int J Pharm, 2011, 413(1): 103-109
- Liu Z, Lu W, Qian L. In vitro and in vivo studies on mucoadhesive microspheres of amoxicillin[J]. J Control Release, 2005, 102(1): 135-144
- Klausner EA, Lavy E, Friedman M. Expandable gastroretentive dosage forms[J]. J Control Release, 2003, 90(2): 143-162
- 卢耀茹,张钧寿,杨敏,等. 多潘立酮胃内滞留型缓释片的制备[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(4): 327-329
- 齐晓丹,田宝勇,曹雅培,等. 多潘立酮-卡波姆胃内黏附颗粒的制备及体外评价[J]. 河北科技大学学报, 2011, 32(1): 78-81
- 张岩峰,韩立炜,何典鸿,等. 葛根素胃肠道给药吸收情况的体内评价[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(6): 429-433

(收稿日期:2014-05-29)

(修回日期:2014-06-10)