

[制 剂]

齐墩果酸固体分散体的制备

赵 强, 武 倩, 刘喜纲*

(承德医学院中药研究所, 河北省中药研究与开发重点实验室, 河北 承德 067000)

摘要: 目的 制备齐墩果酸固体分散体。方法 共沉淀法制备固体分散体后, 以累积溶出度为评价指标, 复合载体(PVP k30、Soluplus)比例、药物与复合载体比例为影响因素筛选处方。然后, 通过X射线衍射(XRD)、扫描电子显微镜(SEM)、红外光谱(IR)、差示扫描量热(DSC)进行表征。结果 最佳处方为复合载体比例1:2, 药物与复合载体比例为1:7, 固体分散体在120 min内的累积溶出度达87%。齐墩果酸以无定形态高度分散在复合载体中。结论 复合载体制备的固体分散体可明显提高齐墩果酸溶出行为。

关键词: 齐墩果酸; 固体分散体; 制备; 共沉淀法

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)10-2170-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.10.011

Preparation of oleanolic acid solid dispersions

ZHAO Qiang, WU Qian, LIU Xi-gang*

(Hebei Provincial Key Laboratory for Research and Development of Chinese Medicine; Institute for Chinese Materia Medica, Chengde Medical University, Chengde 067000, China)

ABSTRACT: AIM To prepare the oleanolic acid solid dispersions. **METHODS** For the solid dispersions prepared by co-precipitation method, the formulation was screened with accumulative dissolution rate as an evaluation index, and composite carrier (PVP k30, Soluplus) ratio, drug-composite carrier ratio as influencing factors. Then characterization was performed by X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscope (SEM), infrared spectroscopy (IR) and differential scanning calorimetry (DSC). **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 1:2 for composite carrier ratio, and 1:7 for drug-composite carrier ratio, the solid dispersions' accumulative dissolution rate reached 87% within 120 min. Oleanolic acid was highly dispersed in composite carrier in an amorphous state. **CONCLUSION** The solid dispersions prepared by composite carrier can obviously improve the dissolution behaviors of oleanolic acid.

KEY WORDS: oleanolic acid; solid dispersions; preparation; co-precipitation method

齐墩果酸是一种三萜类有机化合物, 常以游离酸或苷元的形式分布于自然界多种植物中^[1], 具有保肝^[2]、抗炎^[3]、抗肿瘤^[4]、抗艾滋病病毒^[5]等多种生物活性, 受到医药界学者的广泛关注, 但它在水中的溶解性极差 ($< 1 \mu\text{g}/\text{mL}$)^[6], 渗透性低 [$P_{\text{app}} = (1.1 \sim 1.3) \times 10^{-6} \text{cm}/\text{s}$]^[7], 生物利用度不理想 (0.7%)^[8], 使其药效发挥受到了很大影响。为了改善该成分溶解和吸收特性, 研究人

员先后应用了纳米制剂^[9]、包合物^[10]、微囊^[11]、脂质体^[12]、固体分散体^[13]等制剂新技术, 其中固体分散体制备工艺相对简单, 常作为提高药物溶出度的手段之一, 它能使药物具有高度润湿性, 对药物溶出速率、生物利用度等均有较大提高, 速释型固体分散体常用的载体有聚乙二醇(PEG)、聚维酮(PVP)、泊洛沙姆-188 (Poloxamer-188)等^[14]。

目前, 关于齐墩果酸分散体的报道常采用单一载体, 包括 PVP、PEG、交联聚维酮 (PVPP)、

收稿日期: 2018-06-13

基金项目: 河北省高等学校科学技术研究项目 (QN2018057); 河北省高校重点学科建设项目 (冀教高 [2013] 4)

作者简介: 赵 强 (1991—), 男, 硕士生, 研究方向为中药制剂现代化。E-mail: zhaopianctm@163.com

* 通信作者: 刘喜纲 (1978—), 男, 副教授, 研究方向为中药制剂现代化。Tel: (0314) 2290629, E-mail: liuxg@mail.sina.com

Poloxamer-188、纳米碳酸钙、二氧化硅、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (Soluplus) 等。在相同条件下,以 PVP 为载体,乙醇为溶剂,通过共沉淀法制备的齐墩果酸固体分散体溶出效果明显好于 Poloxamer-188^[15] 为载体;以纳米碳酸钙为载体,乙醇为溶剂时,样品收率较低^[16];采用热熔挤出法、熔融法、超临界流体萃取法等手段制备的固体分散体对实验仪器设备的要求较高,而且工艺相对复杂^[17]。

前期实验发现,相同工艺条件下单一载体制备的固体分散体在 120 min 内的累积溶出度仅为 48% 左右,而联合载体则达到了 87% 以上,并且性质明显更优。另据文献报道,2 种载体联合应用可优化载体系统理化性质,使得相关制剂稳定性、溶解度等参数得以改善,并能提高药物生物利用度^[18]。因此,本实验采用共沉淀法,联合应用 PVP k30 与新型载体 Soluplus 制备齐墩果酸固体分散体,为其质量控制及后续研究提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 Agilent 1260 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); AG-254 电子分析天平、STARe SW 11.00 型热分析仪 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); JA-2003 电子天平 (上海精密科学仪器有限公司); RC806 溶出试验仪 (天津市天大天发科技有限公司); SU8020 扫描电镜 (日本日立公司); Nicolet 6700 红外光谱仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); D8-Advance X 射线衍射仪 (德国 Bruker 公司); SHZ-D 循环水式真空泵 (巩义市予华仪器有限责任公司); GT16-3 高速台式离心机 (北京时代北利离心机有限公司); KQ-1000E 超声波清洗器 (昆山市超声仪器公司)。

1.2 试剂 齐墩果酸对照品 (含有量 $\geq 98\%$, 中国食品药品检定研究院,批号 110709-201607); 齐墩果酸原料药 (江西安邦药业有限公司,批号 20160901)。PVP k30 (批号 G53326PT0)、Soluplus (批号 84414368E0, 德国 BASF 公司)。甲醇、磷酸为色谱纯 (美国迈瑞达公司); 其他试剂均为分析纯; 水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 样品制备

2.1.1 固体分散体 按一定比例精密称取齐墩果酸原料药和 2 种载体 (PVP k30、Soluplus), 分别置于圆底烧瓶中, 二氯甲烷超声使其完全溶解, 合并溶液, 超声混匀, 40 °C 下减压浓缩除去溶剂,

得到黏稠状样品, 室温下置于干燥器中干燥 24 h, 刮取样品, 研细后过 80 目筛, 即得, 置于干燥器中密封保存。

2.1.2 物理混合物 按一定比例精密称取齐墩果酸原料药和 2 种载体, 先取少量载体置于研钵中, 再采用等量递加法将原料药与载体混匀, 过 80 目筛, 即得, 密封置于干燥器中。

2.2 HPLC 法测定齐墩果酸含量^[19]

2.2.1 色谱条件 Agilent Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相甲醇-0.2% 磷酸 (97 : 3); 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 215 nm; 柱温 30 °C; 进样量 20 μL。

2.2.2 溶液制备

2.2.2.1 对照品溶液 精密称取齐墩果酸对照品适量, 置于量瓶中, 甲醇超声溶解, 放冷后定容, 即得 (质量浓度为 40 μg/mL)。

2.2.2.2 供试品溶液 按溶出度测定方法取样 2 mL, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.2.2.3 溶出介质及溶剂 取适量溶出介质 (0.3% SDS 溶液) 和溶剂 (甲醇), 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.2.3 专属性试验 取“2.2.2”项下溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下各进样 20 μL 测定, 结果见图 1。由图可知, 齐墩果酸保留时间在 6 min 左右, 而且其他非指标成分对测定无干扰。

2.2.4 线性关系考察 精密称取齐墩果酸对照品适量, 加甲醇定容至 100 mL 量瓶中, 超声溶解后放冷并稀释至刻度, 配成 200 μg/mL 的贮备液, 精密量取适量至量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 配制成 2、4、8、20、40、160、200 μg/mL 对照品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以齐墩果酸质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归, 得到回归方程为 $Y = 6.1745X - 2.7218$ ($r = 0.9998$), 在 2 ~ 200 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.3 溶出度测定^[20]

2.3.1 测定方法 按照 2015 年版《中国药典》第四部通则中 0931 项下溶出度与释放度测定法中的浆法, 将固体分散体或物理混合物 (相当于原料药 40 mg) 置于 900 mL 脱气后的纯水中, 介质温度为 (37 ± 0.5) °C, 于 5、10、15、30、45、60、90、120 min 各吸取 2 mL 溶出液, 同时补加等体积同温同质溶出介质, 在“2.2.1”项色谱条件下进样 20 μL 测定, 计算溶出度。以时间为横坐

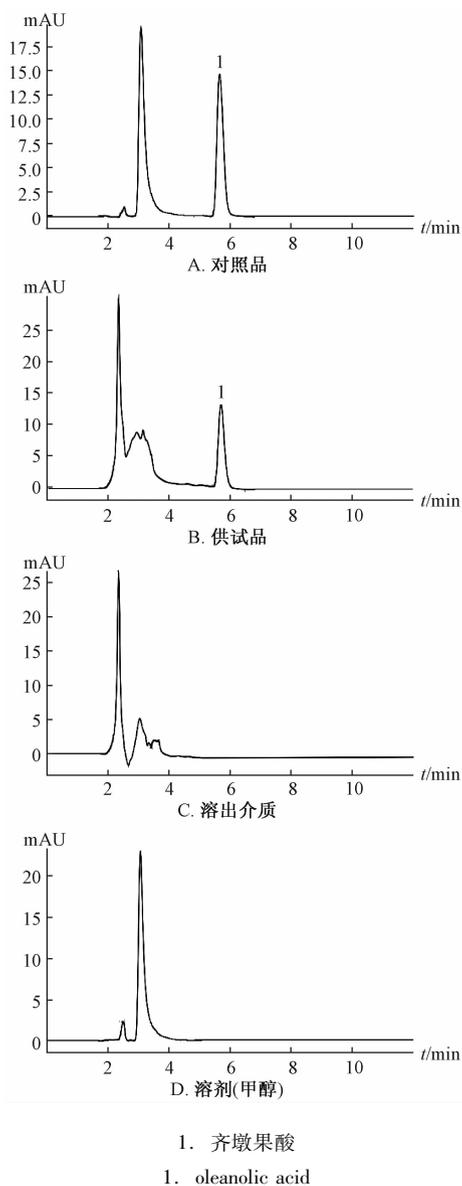


图1 齐墩果酸 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of oleanolic acid

标, 溶出度为纵坐标, 绘制累积溶出曲线。

2.3.2 十二烷基硫酸钠 (SDS) 浓度考察 取固体分散体适量 (含 40 mg 齐墩果酸), 以 0.3%、0.4%、0.5% SDS 溶液为溶出介质, 按“2.3.1”项下方法测定溶出度, 结果见图 2。由图可知, 不同浓度 SDS 溶液下累积溶出曲线走势大致相同, 而且随着浓度增加溶出度逐渐升高。在浓度 0.5% 时, 30 min 内容出 80% 左右, 虽然溶出较快, 但溶出度区分度不理想, 对载体比例筛选结果的差异不明显; 在浓度 0.3% 时, 累积溶出度虽相对较低, 但在 0~40 min 时的增加趋势相对缓和, 而且具有区分度。同时, 齐墩果酸在不同浓度 SDS 溶液中均满足漏槽条件, 浓度较低时溶出差异会更明

显。因此, 选择 0.3% SDS 溶液作为溶出介质。

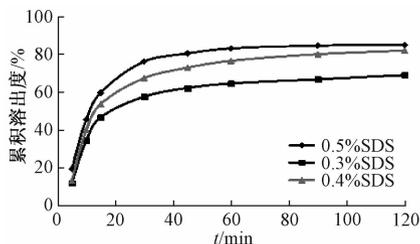


图2 SDS 浓度对齐墩果酸累积溶出度的影响
Fig. 2 Effect of SDS concentration on the accumulative dissolution rate of oleanolic acid

2.3.3 取样时间考察^[21] 按“2.3.1”项下方法测定溶出度, 于 5、10、15、30、45、60、90、120、150 min 取样, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定, 发现在 90~120 min 内容出曲线趋于平稳。因此, 选择 120 min 作为取样时间。

2.3.4 投药方式考察 取固体分散体适量, 固定其他溶出条件不变, 分别以不装胶囊和装入胶囊后放入沉降篮中 2 种方式投药, 按“2.3.1”项下方法测定溶出度。结果, 装入胶囊投药时溶出效果受胶囊壳影响较大, 溶出速率不稳定, 90 min 内累积溶出度仅为 20%, 而不装胶囊投药时 90 min 内累积溶出度为前者的 4 倍左右。因此, 选择不装胶囊作为投药方式。

2.3.5 转速考察 取固体分散体适量, 固定其他溶出条件不变, 选择转速 50、75、100 r/min, 按“2.3.1”项下方法测定溶出度, 结果见图 3。由图可知, 在 0~60 min 内, 转速 50、75 r/min 下累积溶出度较低, 区分度不理想, 会对筛选处方造成一定误差, 而且同一批样品在不同溶出杯中的溶出效果不稳定; 60 min 后, 转速对药物的溶出结果几乎无影响。结合前期实验及载体比例考察的需要, 选择 100 r/min 作为转速。

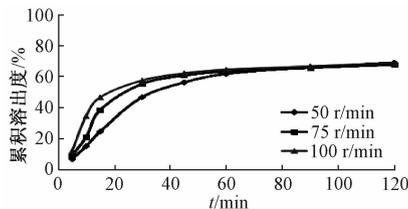
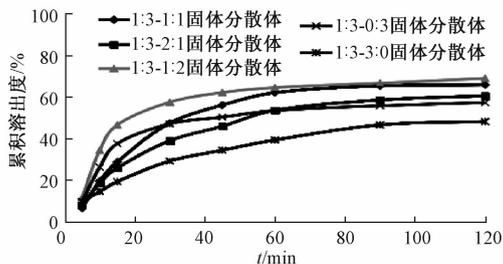


图3 转速对齐墩果酸累积溶出度的影响
Fig. 3 Effect of rotational speed on the accumulative dissolution rate of oleanolic acid

2.4 处方筛选^[22]

2.4.1 复合载体比例考察 固定药物与复合载体

比例 1:3, 选择复合载体 (PVP k30: Soluplus) 比例 0:3、3:0、1:1、2:1、1:2, 按“2.1.1”项下方法制备固体分散体, 按“2.3.1”项下方法测定溶出度, 结果见图 4。由图可知, 复合载体比例为 1:2 时, 120 min 内累积溶出度达到 70%, 明显高于单一载体 (3:0 或 0:3) 及 2 种载体等比例 (1:1)。因此, 选择 1:2 作为复合载体比例。



注: 1:3-1:1 表示药物与复合载体比例 1:3, 复合载体比例 1:1, 以此类推。下同

图 4 复合载体比例对齐墩果酸累积溶出度的影响

Fig. 4 Effect of composite carrier ratio on the accumulative dissolution rate of oleanolic acid

2.4.2 药物与复合载体比例考察 固定复合载体 (PVP k30: Soluplus) 比例 1:2, 选择药物与复合载体比例 1:3、1:5、1:7, 按“2.1.1”项下方法制备固体分散体和物理混合物, 按“2.3.1”项下测定溶出度, 结果见图 5。由图可知, 固体分散体累积溶出度明显高于原料药; 随着药物与复合载体比例增大, 固体分散体及物理混合物累积溶出度也随之升高, 两者比例为 1:7 时, 固体分散体 120 min 内累积溶出度达到 87%, 再增加复合载体用量时变化不大。因此, 选择 1:7 作为药物与复合载体比例。

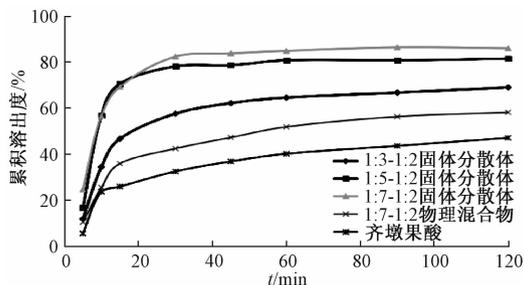
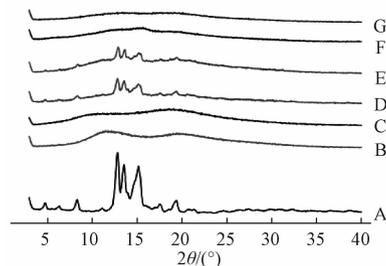


图 5 药物与复合载体比例对齐墩果酸累积溶出度的影响
Fig. 5 Effect of drug-composite carrier ratio on the accumulative dissolution rate of oleanolic acid

2.5 物相表征

2.5.1 X 射线衍射 (XRD)^[23] 按照 2015 年版《中国药典》四部通则 0451 操作, 取齐墩果酸、

PVP k30、Soluplus、固体分散体、物理混合物适量进行分析, 条件为波长 (Cu 靶) 1.540 6 nm, 工作电流 40 mA, 工作电压 40 kV, 扫描范围 3° ~ 40°, 结果见图 6。由图可知, 齐墩果酸 (图 6 A) 在 6° ~ 20° 范围内显示出多个衍射峰, 其中较强的特征峰为 4.8°、8.3°、12.8°、13.5°、15.1°、17.6°、19.4°, 表明药物具有结晶性; PVP k30 (图 6B)、Soluplus (图 6C) 在扫描范围为 3° ~ 40° 衍射图上无明显衍射峰, 只有在 12°、22° 左右和 11°、19° 左右分别存在宽峰, 表明载体以无定形形式存在; 固体分散体 (图 6F、6G) 衍射图显示, 缺少齐墩果酸的特征峰, 表明原料药均匀分散在 2 种载体中, 并可能在固体分散体中以无定形形式存在; 物理混合物 (图 6D、6E) XRD 图谱仍显示了原料药和 2 种载体的相关特征峰, 只是峰强度有所减弱, 表明原料药仍以晶体形式存在。



注: A~G 分别为齐墩果酸、PVP k30、Soluplus、物理混合物 (1:3-1:2)、物理混合物 (1:7-1:2)、固体分散体 (1:3-1:2)、固体分散体 (1:7-1:2)

图 6 样品 XRD 图

Fig. 6 XRD spectra of samples

2.5.2 扫描电子显微镜 (SEM)^[24] 观察齐墩果酸、PVPk 30、Soluplus、固体分散体、物理混合物的表面外观形貌和晶型结构, 记录图像, 条件为电流 10 mA, 加速电压 5.0 kV, 结果见图 7。由图可知, 齐墩果酸 (图 7 A) 以散在的细针状结晶形式存在; PVP k30 (图 7B)、Soluplus (图 7C) 以球形或类球形颗粒状存在; 物理混合物 (图 7D、7E) 中仍可观察到原料药和 2 种载体的混合结构特征; 固体分散体 (图 7F、7G) 显微特征与上述结构有着明显差异, 并且未发现针状晶体, 表明药物以无定形状态均匀分散在 2 种载体中, 原有结晶形式基本消失。

2.5.3 红外光谱 (IR)^[25] 将齐墩果酸、PVP k30、Soluplus、固体分散体、物理混合物与适量 KBr 研磨, 混合均匀后压片, 在 4 000 ~ 400 cm⁻¹ 波数范围内扫描, 结果见图 8。由图可知, 齐墩果

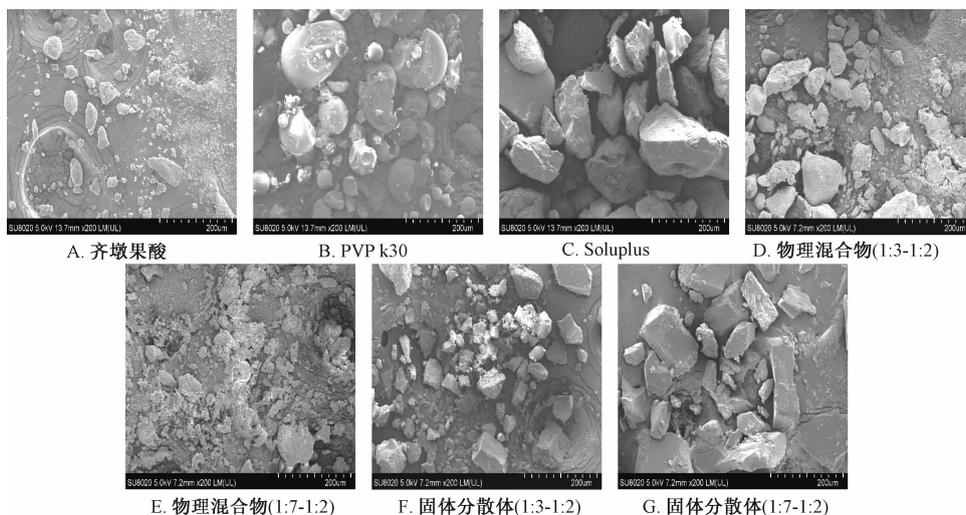
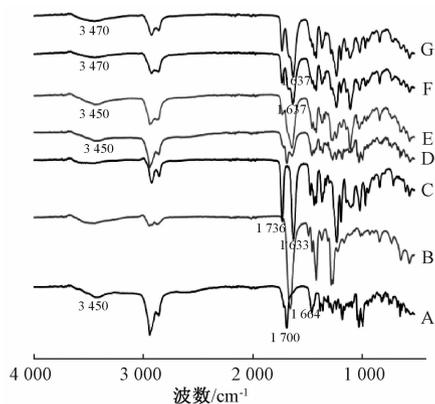


图7 样品 SEM 图 (×200)

Fig. 7 SEM images of samples (×200)

酸 (图 8 A) 在 $1\ 700$ 、 $3\ 450\ \text{cm}^{-1}$ 处有较强特征峰, 分别为 $\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 伸缩振动; PVPk 30 (图 8B)、Soluplus (图 8C) 分别在 $1\ 664\ \text{cm}^{-1}$ 及 $1\ 736$ 、 $1\ 633\ \text{cm}^{-1}$ 处呈 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动; 物理混合物 (图 8D、8E) 在 $3\ 450$ 、 $1\ 660$ 、 $1\ 600\ \text{cm}^{-1}$ 处有吸收峰, 其 $\text{O}-\text{H}$ 及 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动依然可见, 表明仅为药物与载体的简单叠加; 固体分散体 (图 8F、8G) 在 $3\ 450\ \text{cm}^{-1}$ 处的吸收带以显著降低的强度存在于 $3\ 470\ \text{cm}^{-1}$ 处, 而且吸收峰变宽、变钝, 同时在 $1\ 637\ \text{cm}^{-1}$ 处仍有 1 个强吸收峰, $1\ 736$ 、 $1\ 664\ \text{cm}^{-1}$ 处吸收峰则消失, 表明药物与 2 种载体之间可能发生氢键相互作用。



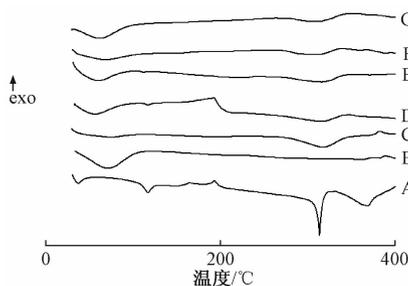
注: A~G 分别为齐墩果酸、PVP k30、Soluplus、物理混合物 (1:3-1:2)、物理混合物 (1:7-1:2)、固体分散体 (1:3-1:2)、固体分散体 (1:7-1:2)

图8 样品 IR 图

Fig. 8 IR spectra of samples

2.5.4 差示扫描量热法 (DSC)^[26] 取齐墩果酸、PVP k30、Soluplus、固体分散体、物理混合物适
2174

量, 均匀放入坩埚内进行分析, 条件为升温速度 $10\ \text{K}/\text{min}$, 扫描范围 $25\sim 400\ ^\circ\text{C}$, 样品气体氮气, 结果见图 9。由图可知, 齐墩果酸 (图 9 A) 在 $314\ ^\circ\text{C}$ 处存在熔点峰; PVP k30 (图 9B) 在 $127\ ^\circ\text{C}$ 处存在熔点峰; Soluplus (图 9C) 本身具有无定型的特点, 故无特征熔点峰出现; 固体分散体 (图 9F、9G) 热分析图中仅存在载体特征峰, 表明药物完全分散于 2 种载体中, 并以无定形形式存在, 具有较好的混溶性; 物理混合物 (1:3-1:2, 图 9D) 热分析图显示了药物微弱峰, 表明载体比例较小时, 药物与载体之间有可能存在混合不均匀的情况; 物理混合物 (1:7-1:2, 图 9E) 热分析图中不存在明显药物熔点峰, 这可能是由加热过程中药物和 2 种载体之间的相互作用所致。



注: A~G 分别为齐墩果酸、PVP k30、Soluplus、物理混合物 (1:3-1:2)、物理混合物 (1:7-1:2)、固体分散体 (1:3-1:2)、固体分散体 (1:7-1:2)

图9 样品 DSC 图

Fig. 9 DSC spectra of samples

3 讨论

3.1 溶出度测定方法选择 前期曾采用紫外分光光度法^[27]测定齐墩果酸溶出度, 发现在 $208\ \text{nm}$ 波

长处存在吸收峰,虽然该方法操作简便,但易受末端吸收峰和甲醇溶剂峰的影响,对吸光度测定有较大干扰。当应用 HPLC 法测定时,考察了 210 ~ 215 nm 波长,最终确定为 215 nm,此时齐墩果酸分离度符合要求,而且溶剂、溶出介质、空白载体溶液等在该处均无吸收。在流动相选择方面,分别考察了甲醇-0.2% 磷酸(97 : 3)和乙腈-水(90 : 10),体积流量 1.0 mL/min,发现前者保留时间约为 8 min,理论塔板数约为 4 500;后者保留时间较长,理论塔板数小于 3 500,同时前者色谱柱压力更低,色谱峰峰形理想,故选择甲醇-0.2% 磷酸作为流动相。

3.2 制备方法优化 前期对齐墩果酸固体分散体的制备溶剂进行了考察,发现以无水乙醇为溶剂时,存在溶剂用量大、样品难以完全干燥、收率低、转移不方便等缺点,故选择二氯甲烷作为溶剂。加入二氯甲烷后,药物与载体可均匀混合,除去溶剂完全,所需温度也相对较低,相对容易干燥,产物回收率较高,相应样品体外溶出度明显改善、制备工艺重复性较好。

3.3 载体选择 PVP k30 为高分子聚合物,具有热稳定性好、水溶性高、生理耐受性强、毒性低等优点,而且熔点较高,对许多药物的抑晶作用较明显,常作为共沉淀法制备固体分散体的载体,但它溶解时会形成凝胶,不利于药物溶出与利用,故需联用 Soluplus 这一新型载体来改善其溶出效果。Soluplus 是一种亲水性、非离子型药用载体,其溶解度不随胃肠道 pH 而改变,并具有轻微的表面活性,可维持难溶性药物在胃肠道中的过饱和状态,广泛应用于提高难溶性药物的溶解度和生物利用度^[28]。本实验选择 PVP k30-Soluplus 复合载体制备齐墩果酸固体分散体,能明显提高该成分的溶解度及溶出速率,并改善其溶出效果,为今后相关研究提供参考。

参考文献:

[1] Wang W Q, Cui C C, Li M Y, et al. Study of a novel disintegrable oleanolic acid-polyvinylpyrrolidone solid dispersion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(7): 1178-1185.
[2] Xiang H J, Han Y T, Zhang Y Z, et al. A new oleanolic acid derivative against CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 553.
[3] Yoo S R, Jeong S J, Lee N R, et al. Quantification analysis and *in vitro* anti-inflammatory effects of 20-hydroxyecdysone, momordin Ic, and oleanolic acid from the fructus of *Kochia scop-*

aria[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(51): 339-344.
[4] Zibera L, Šamec D, Mocan A, et al. Oleanolic acid alters multiple cell signaling pathways: implication in cancer prevention and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 643.
[5] Ayatollahi A M, Zarei S M, Memarnejadian A, et al. Triterpene constituents of *Euphorbia erythradenia* Bioss. and their anti-HIV activity[J]. *Iran J Pharm Res*, 2016, 15(Suppl): 19-27.
[6] Tong H H Y, Du Z, Wang G N, et al. Spray freeze drying with polyvinylpyrrolidone and sodium caprate for improved dissolution and oral bioavailability of oleanolic acid, a BCS Class IV compound[J]. *Int J Pharm*, 2011, 404(1-2): 148-158.
[7] Jeong D W, Kim Y H, Kim H H, et al. Dose-linear pharmacokinetics of oleanolic acid after intravenous and oral administration in rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2007, 28(2): 51-57.
[8] 杨蕊,苏乐群,黄欣,等.齐墩果酸自微乳在大鼠体内的药理学[J].中国医院药学杂志,2010,30(11): 925-928.
[9] 鲍旭,高萌,徐红,等.两种齐墩果酸纳米粒的体外细胞摄取研究[J].中国药房,2014,25(9): 800-803.
[10] 张明晚,权鹏,黄元,等.羟丙基-β-环糊精对齐墩果酸与熊果酸包合作用的研究[J].中国新药杂志,2017,26(8): 936-945.
[11] 田燕,田舸,蒋妮,等.齐墩果酸微囊的制备及溶出度的测定[J].中国医院药学杂志,2007,27(1): 91-92.
[12] 倪斌,李翔,张婧,等.齐墩果酸冻干脂质体的制备及对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J].中国医药工业杂志,2014,45(10): 946-949.
[13] Liu L X, Wang X C. Improved dissolution of oleanolic acid with ternary solid dispersions [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2007, 8(4): 267-271.
[14] 李范珠,李永吉.中药药剂学[M].北京:人民卫生出版社,2015.
[15] 阮氏越秋,赵浩如.齐墩果酸固体分散体的制备及体外溶出度测定[J].中国药科大学学报,2003,34(3): 236-239.
[16] 汪晶,严红梅,董宇.齐墩果酸-纳米碳酸钙固体分散体的制备及评价研究[J].南京中医药大学学报,2015,31(5): 445-448.
[17] Gao N N, Guo M R, Fu Q, et al. Application of hot melt extrusion to enhance the dissolution and oral bioavailability of oleanolic acid[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2017, 12(1): 66-72.
[18] 侯天凌,张琦,刘丽花,等.聚维酮联用轻质碳酸钙用于槲皮素固体分散体的制备及评价[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(10): 17-21.
[19] 罗肖,徐小超,高男男,等.不同方法测定齐墩果酸脂质体的包封率[J].中国药剂学杂志(网络版),2017,15(1): 13-20.
[20] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2015年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015: 1165-1166.
[21] 肖娅,刘涌涛,赵强,等.测定不同厂家栀子金花丸中3种成分的溶出度[J].天津药学,2017,29(4): 22-

- 24, 33.
- [22] 霍涛涛, 张美敬, 陶 春, 等. 基于多组分评价的雷公藤提取物固体分散体的制备及体外表征[J]. 中草药, 2018, 49(1): 128-134.
- [23] 石慧慧, 蔡雪萍, 鞠建明, 等. 枇杷叶三萜酸固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 中药材, 2014, 37(8): 1467-1470.
- [24] 田 茜, 何 晨, 贺敬霞, 等. 沙棘总黄酮-聚乙烯吡咯烷酮 K30 固体分散体的制备、表征及体外溶出研究[J]. 中国药房, 2017, 28(1): 115-118.
- [25] 冯春来, 丁洋洋, 李文静, 等. 漆黄素固体分散体的制备
- [J]. 中成药, 2017, 39(12): 2503-2507.
- [26] 熊万娜, 岳桂华, 叶美麟, 等. 芒果苷 PVP 固体分散体的制备和表征及在体外肠道菌群模型中的代谢[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(11): 1028-1032.
- [27] 李必波, 赵 领, 张雪梅, 等. 紫外光谱法测定齐墩果酸缓释滴丸药物含量及体外释放度[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(4): 447-451.
- [28] 解仲伯, 李远达, 林华庆, 等. 新型载体 Soluplus[®] 制备灯盏花素固体分散体及其体外溶出行为研究与表征[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(5): 566-573.

鸡枞菌属真菌总多酚提取工艺优化及其抗氧化活性

张园娇, 胡 鹏, 李 祥, 陈建伟*
(南京中医药大学, 江苏 南京 210023)

摘要: 目的 优化鸡枞菌属真菌总多酚提取工艺, 并评价其抗氧化活性。方法 在单因素试验基础上, 以料液比、提取温度、提取时间、提取次数为影响因素, 总多酚得率为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化提取工艺。然后, 测定总多酚对羟基自由基、DPPH 自由基、ABTS 自由基的清除作用及总抗氧化能力。结果 最佳条件为料液比1:49, 提取温度 40 ℃, 提取时间 2.5 h, 提取次数 3 次, 总多酚得率 12.64 mg/g。100 μg/mL 总多酚对 3 种自由基的清除率均在 80% 以上, 而且总抗氧化能力良好, 并呈浓度依赖性。结论 该方法稳定可行, 可用于提取具有较强抗氧化活性的鸡枞菌属真菌总多酚。

关键词: 鸡枞菌属真菌; 总多酚; 提取; 抗氧化活性; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)10-2176-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.10.012

Extraction optimization for total polyphenols from *Termitomyces* fungi and the antioxidant activity

ZHANG Yuan-jiao, HU Peng, LI Xiang, CHEN Jian-wei*

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT: AIM To optimize the extraction for total polyphenols from *Termitomyces* fungi and to evaluate the antioxidant activity. **METHODS** With solid-liquid ratio, extraction temperature, extraction time and extraction times as influencing factors, total polyphenols yield as an evaluation index, the extraction was optimized by Box-Behnken response surface method on the basis of single factor test. Then the scavenging effects of total polyphenols on hydroxyl, DPPH and ABTS free radicals, together with total antioxidant capacity, were determined. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 1:49 for solid-liquid ratio, 40 ℃ for extraction temperature, 2.5 h for extraction time, and three times for extraction times, the total polyphenols yield was 12.64 mg/g. The scaven-

收稿日期: 2018-03-30

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD, yskx-2010); 我国水生、耐盐中药资源的合理利用研究行业专项(201407002)

作者简介: 张园娇(1993—), 女, 硕士生, 研究方向为中药资源与鉴定。E-mail: 13770552470@163.com

* 通信作者: 陈建伟(1955—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药品质评价与中药生物技术。E-mail: chenjw695@126.com