

- [18] 李祎群, 谢建群, 龚雨萍, 等. 黄芪甲苷对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(5): 601-606.
- [19] 蔡甜甜, 潘华峰, 张成哲, 等. 黄芪甲苷保护胃癌前病变大鼠胃黏膜损伤研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4066-4070.
- [20] 牛 静, 孙 金, 张 迪, 等. 黄芩苷对慢性萎缩性胃炎模型鼠 OPG/RANKL 轴的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1434-1437.
- [21] 苏伟贤, 朱光辉, 肖焕擎, 等. 康莱特对胃癌细胞增殖及凋亡能力的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(4): 89-90.
- [22] 曾建红, 莫炫永, 戴 平, 等. 广西莪术挥发油抗肿瘤作用的谱效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 91-94.
- [23] 王 冬, 李 勇, 赵 群, 等. 莪术油注射液在胃癌患者围手术期应用的临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(5): 378-381.
- [24] 谢晓林, 李 娟, 张德柱, 等. 经典名方当归补血汤物质基准的质量标准研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(11): 1541-1546.
- [25] 黄仕文, 颜媛媛, 嵇 晶, 等. 经典名方质量研究及其量值传递关键技术[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 446-449.

薯蓣皂苷元滴丸制备工艺优化及其体内药动学研究

段黎娟, 黄小强, 贾 安, 王 丽, 黄 涛*

(黄河科技学院, 河南 郑州 450005)

摘要: 目的 优化薯蓣皂苷元滴丸制备工艺, 并考察其体内药动学。方法 以成型率为评价指标, 单因素试验考察基质种类、基质与药物比例、冷凝温度、滴距对成型率的影响, 测定体外溶出速率和累积溶出度。HPLC 法测定薯蓣皂苷元血药浓度, 计算主要药动学参数。结果 最佳条件为基质 PEG 4000, 基质与药物比例 6:1, 冷凝温度 10℃, 滴距 8 cm, 成型率为 95.68%, 30 min 内累积溶出度达 95.68%。与原料药、物理混合物比较, 滴丸 t_{\max} 缩短 ($P<0.01$), C_{\max} 、AUC 升高 ($P<0.01$), 相对生物利用度增加至 4.53 倍。结论 滴丸可提高薯蓣皂苷元溶出度和口服生物利用度。

关键词: 薯蓣皂苷元; 滴丸; 制备工艺; 体内药动学; 单因素试验; HPLC

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)03-0947-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.03.035

薯蓣皂苷元是一种甾体皂苷元, 广泛存在于豆科和薯蓣科植物中, 近几年的研究表明, 薯蓣皂苷元具有抗肿瘤、调血脂、抗老年痴呆、抗炎等活性, 具有开发成新药的潜力^[1-4]。但薯蓣皂苷元属于生物药剂学 II 类药物, 在水中溶解度极差^[5], 不利于药物溶出, $\log P$ 为 5.7, 提示其脂溶性较强^[6], 口服吸收生物利用度仅约为 7%^[7]。目前, 有薯蓣皂苷纳米混悬剂^[8]、固体分散体^[9]等新制剂技术报道。

滴丸是将基质熔融后加入难溶性药物, 充分分散均匀后滴入不相混溶的冷凝液(如二甲基硅油、液体石蜡等), 进而收缩、凝固形成一种固体丸剂^[10-12]。该剂型用药方便、工艺成熟、生产成本低, 符合我国中药企业实际水平。本研究对薯蓣皂苷元滴丸制备工艺参数进行考察, 并对溶散时限、体外溶出、重量差异等进行检查, 并以薯蓣皂苷

元原料药为参考, 比较薯蓣皂苷元滴丸口服后体内药动学及口服生物利用度, 以期薯蓣皂苷元制剂研究提供参考。

1 材料

FA2004B 型电子天平(德国赛多利斯公司); DWJ-2000S-D 型滴丸机(烟台康达尔药业有限公司); RYX-9 型溶出仪(北京北研科仪仪器有限责任公司); Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。薯蓣皂苷元对照品(批号 111539-20016, 纯度 98.0%, 中国食品药品检定研究院); 丹参酮 II A 对照品(批号 110766-201721, 纯度 98.2%, 中国食品药品检定研究院); 薯蓣皂苷元原料药(批号 201805117, 纯度 96.0%, 南京春秋生物工程有限公司)。聚乙二醇 4000 (PEG4000, 陕西正一药用辅料有限公司); 二甲基硅油(批号 20190519, 国药集团化学试剂有限公司)。家兔, 雌雄兼具, 体质量 1.8~2.4 kg, 购自

收稿日期: 2023-01-07

作者简介: 段黎娟(1989—), 女, 硕士, 讲师, 从事中药化学成分提取分离及其作用机制研究。Tel: (0371) 55289598, E-mail: dlj13676970093@126.com

*通信作者: 黄 涛(1972—), 男, 硕士, 教授, 从事基础医学实验研究。Tel: (0371) 68787667, E-mail: 419865751@qq.com

河南春盈生物技术有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（豫）2021-0002，实验动物使用许可证号 SYXK（豫）2020-0008，适应性饲养 1 周。动物实验均符合黄河科技学院人体科研和实验动物伦理委员会要求（伦理号 2021-0007）。

2 方法与结果

2.1 薯蓣皂苷元含量测定 采用 HPLC 法。

2.1.1 色谱条件 Diamonsil Plus C₁₈ 色谱柱（150 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相甲醇-0.05% 磷酸（85：15）；体积流量 1.0 mL/min；柱温 35℃；检测波长 206 nm；进样量 10 μL。

2.1.2 供试品溶液制备 取本品 20 丸，研钵中研细后精密称取粉末 200 mg，置于三角瓶中，加入 40% 乙醇 50 mL，超声处理 15 min，静置至室温，40% 乙醇补足缺失的质量，过滤，精密量取 1 mL 续滤液至 50 mL 量瓶中，流动相定容至刻度，即得。

2.1.3 对照品溶液制备及线性关系考察 精密称取薯蓣皂苷元对照品适量，甲醇制成质量浓度为 488.40 μg/mL 的贮备液，流动相依次稀释至 24.42、12.21、2.44、0.244、0.122、0.030 5 μg/mL，即得，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y）进行回归，得方程为 $Y = 114.3X + 39.86$ （ $r = 0.9996$ ），在 0.030 5~24.42 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.1.4 方法学考察

2.1.4.1 重复性试验 取本品适量，按“2.1.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得薯蓣皂苷元含量 RSD 为 1.65%，表明该方法重复性良好。

2.1.4.2 稳定性试验 取供试品溶液适量，于 0、4、8、12、16、24 h 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得薯蓣皂苷元含量 RSD 为 0.83%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.4.3 精密度试验 取 0.030 5、2.44、24.42 μg/mL 对照品溶液适量，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得薯蓣皂苷元含量 RSD 分别为 0.70%、0.61%、0.89%，表明仪器精密度良好。

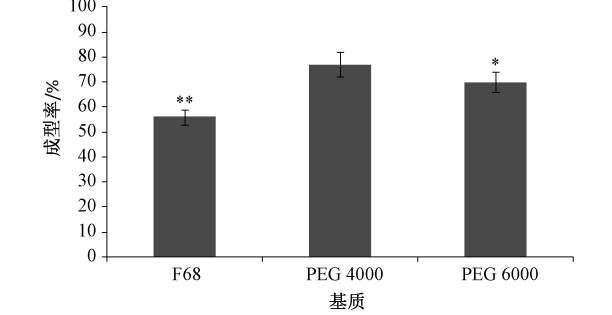
2.1.4.4 加样回收率试验 精密称取本品粉末 9 份，每份 100 mg，置于三角瓶中，分为低、中、高 3 组，分别按照 50%、100%、150% 水平加入对照品适量，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，薯蓣皂苷元平均加样回收率分别为 101.65%、98.79%、99.04%，RSD 分别为 1.43%、0.89%、1.50%。

2.2 滴丸制备及成型率测定 参考文献 [12] 报道，称取适量基质至滴丸机中，在 70℃ 下加热熔融，加入适量薯蓣皂苷元原料药粉末（过 80 目筛），搅拌 10 min 分散均匀，在一定滴距和冷凝液（二甲硅油）温度下以（35±2）滴/min 的滴速滴制，取出，滤纸吸净冷凝剂，即得，

每组平行制备约 400 丸。然后，筛选出外形圆整光滑的滴丸作为合格品，计数后测定成型率，公式为成型率=（合格滴丸数/总滴丸数）×100%。

2.3 单因素试验

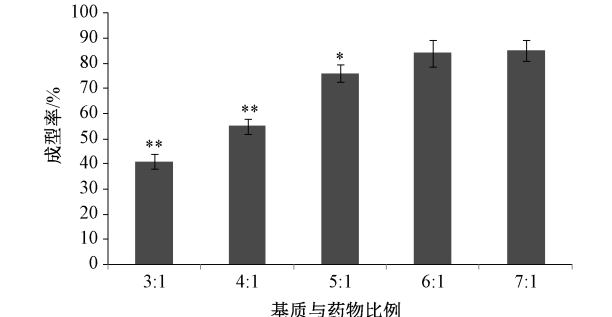
2.3.1 基质种类 固定基质与药物比例 1：5，冷凝温度 10℃，滴距 7 cm，分别考察基质 F68、PEG 4000、PEG 6000 对成型率的影响，结果见图 1。由此可知，以 PEG 4000 为基质时成型率最高，可能是由于其熔点、熔融液黏度较低，适合制备滴丸^[13]；熔融状态下黏度较高的基质（F68、PEG 6000）在收缩、凝固形成滴丸时圆整度较差，从而影响成型率，故选择 PEG 4000 作为基质。



注：与 PEG 4000 比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图 1 基质种类对成型率的影响（ $n = 3$ ）

2.3.2 基质与药物比例 固定基质 PEG 4000，冷凝温度 10℃，滴距 7 cm，分别考察基质与药物比例 3：1、4：1、5：1、6：1、7：1 对成型率的影响，结果见图 2。由此可知，当基质与药物比例较低时成型率较低，可能是由于药物用量会对熔融液黏度产生一定影响^[14]；随着两者比较增加成型率升高，在 6：1 后无明显差异（ $P > 0.05$ ），故选择 6：1 作为基质与药物比例。

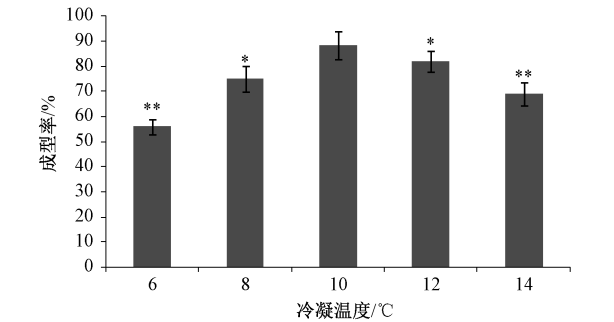


注：与 6：1 比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图 2 基质与药物比例对成型率的影响（ $n = 3$ ）

2.3.3 冷凝温度 固定基质 PEG 4000，基质与药物比例 6：1，滴距 7 cm，分别考察冷凝温度 6、8、10、12、14℃ 对成型率的影响，结果见图 3。由此可知，冷凝温度过低或过高时熔融液滴冷凝过快或过慢，导致其外观圆整度较差，为 10℃ 时最高，故选择 10℃ 作为冷凝温度。

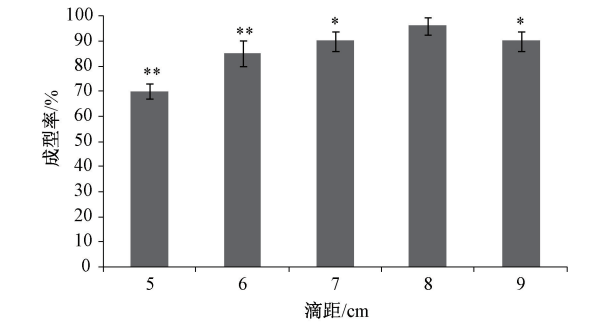
2.3.4 滴距 固定基质 PEG 4000，基质与药物比例 6：1，冷凝温度 10℃，分别考察滴距 5、6、7、8、9 cm 对成型率的影响，结果见图 4。由此可知，滴距较小时熔融液滴



注：与 10 °C 比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 3 冷凝温度对成型率的影响 ($n=3$)

未收缩成球形，即进入冷凝液；滴距较大时容易出现连珠或撞击冷凝液面变形，从而影响滴丸圆整度，为 8 cm 时最高，故选择 8 cm 作为滴距。



注：与 8 cm 比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 4 滴距对成型率的影响 ($n=3$)

2.4 验证试验 根据单因素试验结果，确定最优工艺为基质 PEG 4000，按照基质与药物比例 6：1 称取薯蓣皂苷元原料药粉末（过 80 目筛）和 PEG 4000 适量，先将后者置于滴丸机中，在 70 °C 下加热熔融，再加入前者搅拌 10 min，分散均匀，在滴距 8 cm、冷凝液（二甲基硅油）温度 10 °C 下滴制，取出，滤纸吸净冷凝剂，即得。平行制备 3 批，进行验证试验，测得平均成型率为 95.68%，RSD 为 0.43%，表明该工艺稳定可行，所制备的滴丸符合预期效果。

2.5 重量差异及溶散时限检查 取本品 20 丸，测得平均质量 $W_{\text{平均}}$ 为 0.044 7 g，再精密称取每丸质量 W_i ，计算重量差异，公式为重量差异 = $(W_i/W_{\text{平均}}) \times 100\%$ ；另取 6 丸，选择 2.0 mm 筛网，采用加挡板法测得其平均直径为 4.16 mm，均符合 2020 年版《中国药典》规定，具体见表 1。

表 1 滴丸重量差异及溶散时限检查结果 ($n=3$)

批号	外观	最大重量差异/%	溶散时限/min
20211101	圆整,光滑	-4.06	6.9
20211102	圆整,光滑	6.85	7.3
20211103	圆整,光滑	5.73	7.1

2.6 体外溶出研究 取薯蓣皂苷元原料药约 13 mg、物理混合物约 90 mg（基质与药物比例 6：1），装于胶囊壳中，

另取滴丸 2 丸，置于沉降篮中，以 900 mL 0.5% SDS 溶液为溶出介质^[5]，在温度、转速分别为 100 r/min、 $(37\pm1)^\circ\text{C}$ 下于 5、10、15、30、45、60 min 各取样 5 mL，同时补液 5 mL，0.45 μm 微孔滤膜过滤，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，计算累积溶出度，结果见图 5。由此可知，原料药累积溶出度为 33.16%，物理混合物提高至 39.71%，而滴丸 30 min 内即达 95.68%，基本溶出完毕。

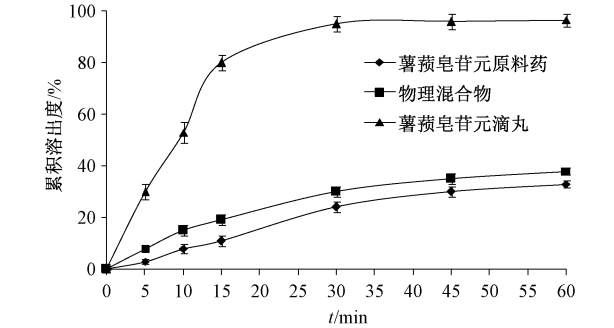


图 5 薯蓣皂苷元体外溶出曲线 ($n=6$)

2.7 体内药动学研究

2.7.1 分组、造模与给药 取禁食 12 h 的家兔 18 只，随机分为 3 组，分别按 10.0 mg/kg 剂量温水送服原料药、物理混合物、滴丸，于 0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、18、24 h 取耳静脉血各约 2 mL，立即置于肝素化离心管中，3 000 r/min 离心 5 min，取血浆至空白离心管中，冷冻保存。

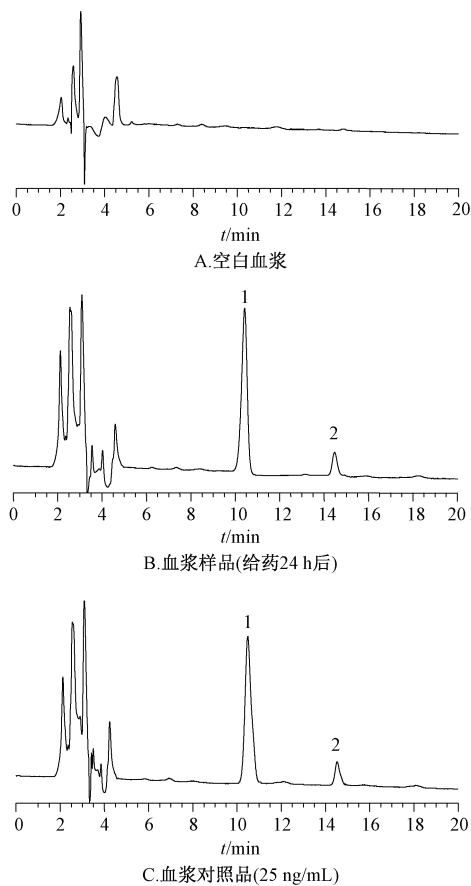
2.7.2 样品处理 参考文献 [8] 报道，将血浆样品在室温下解冻后精密量取 200 μL ，置于 1.5 mL EP 管中，加入内标溶液 200 μL 、甲醇-乙腈（1：1）混合溶剂 1 mL，涡旋 3 min，12 000 r/min 离心 10 min，取上清液，45 °C N_2 缓慢吹干，加入 200 μL 甲醇复溶，12 000 r/min 离心 5 min，取上清液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。

2.7.3 内标溶液制备及线性关系考察 取丹参酮 II A 对照品适量，甲醇制成质量浓度为 400 ng/mL 的内标溶液。取薯蓣皂苷元贮备液适量，甲醇依次稀释至 2 000、1 000、500、100、50、25 ng/mL，分别取 200 μL ， N_2 缓慢吹除有机溶剂得残渣，加入空白血浆 200 μL ，涡旋 5 min，制成血浆对照品溶液，按“2.7.2”项下方法处理，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为纵坐标（Y），对照品、内标峰面积比值为横坐标（X）进行回归，得方程为 $Y=0.0019X+0.0987$ （ $r=0.9925$ ），在 25~2 000 ng/mL 范围内线性关系良好。

2.7.4 方法学考察

2.7.4.1 专属性试验 取空白血浆、血浆样品（给药 24 h 后）、血浆对照品溶液（25 ng/mL）适量，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 6。由此可知，血浆内源性物质不干扰测定，表明该方法专属性良好。

2.7.4.2 稳定性试验 取血浆样品适量，于 0、2、4、8、12、18 h 按“2.7.2”项下方法处理，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得丹参酮 II A、薯蓣皂苷元峰面积比



1. 内标（丹参酮ⅡA） 2. 薯蓣皂苷元
图 6 各成分 HPLC 色谱图

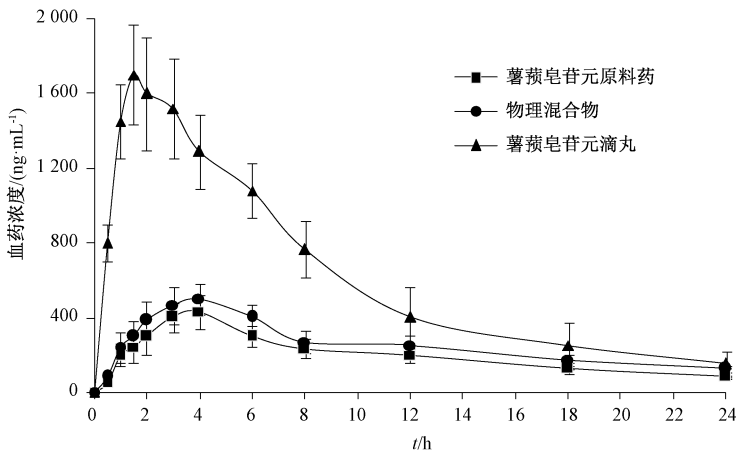


图 7 薯蓣皂苷元血药浓度-时间曲线 (n=6)

表 2 薯蓣皂苷元主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$, n=6)

参数	单位	薯蓣皂苷元	物理混合物	薯蓣皂苷元滴丸
t_{\max}	h	4.06±0.58	4.13±0.69	1.54±0.43***
C_{\max}	ng·mL ⁻¹	411.76±67.62	496.50±83.94	1 722.37±403.65***
$AUC_{0\sim t}$	ng·mL ⁻¹ ·h	4 318.43±605.81	5 490.72±841.39*	19 578.21±1 692.76***
$AUC_{0\sim\infty}$	ng·mL ⁻¹ ·h	4 568.06±711.45	5 625.43±139.61*	21 315.58±1 804.13***

注：与薯蓣皂苷元比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与物理混合物比较，*** $P<0.01$ 。

液体石蜡中下沉速度较快，熔融态的液滴未充分冷却凝固就到达底部，从而影响滴丸成型率。二甲基硅油黏度大于液体石蜡，可使滴丸下沉速度变慢，容易制备外形圆整的滴丸，故后续工艺考察时均选用二甲基硅油作为冷凝液。

值 RSD 为 6.62%，表明血浆样品在 18 h 内稳定性良好。

2.7.4.3 重复性试验 取给药 12 h 后血浆样品 6 份，按“2.7.2”项下方法处理，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得丹参酮ⅡA、薯蓣皂苷元峰面积比值 RSD 为 8.04%，表明该方法重复性良好。

2.7.4.4 精密度试验 分别取含薯蓣皂苷元 25 ng/mL（低）、500 ng/mL（中）、2 000 ng/mL（高）的血浆对照品溶液适量，按“2.7.2”项下方法处理，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得丹参酮ⅡA、薯蓣皂苷元峰面积比值 RSD 分别为 7.14%、4.29%、5.91%，表明仪器精密度良好。

2.7.4.5 加样回收率试验 取薯蓣皂苷元质量浓度分别为 25、500、1 500 ng/mL 的血浆样品适量，按“2.7.2”项下方法处理，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，薯蓣皂苷元平均加样回收率分别为 91.67%、93.86%、96.72%，RSD 分别为 5.49%、6.07%、3.83%。

2.7.5 结果分析 血药浓度-时间曲线见图 7， t_{\max} 和 C_{\max} 采用实际测定值表示，AUC 采用梯形法计算，结果见表 2。由此可知，与原料药、物理混合物比较，滴丸 t_{\max} 缩短 ($P<0.01$)， C_{\max} 、AUC 升高 ($P<0.01$)，相对生物利用度增加至 4.53 倍；物理混合物 AUC 高于原料药 ($P<0.05$)，可能是由于辅料 PEG4000 本身具有促吸收作用^[15]。

3 讨论

在前期预实验中曾采用液体石蜡作为冷凝液，调节冷凝温度、滴距等参数时仍无法形成外型圆整的滴丸制剂。可能是由于熔融液进入冷凝液形成滴丸的过程中，滴丸在

经筛选得出的薯蓣皂苷元滴丸处方工艺，成型率大于 95%，工艺重复性好，滴丸表面光滑，经溶散时限、重量差异等质量评价，均符合 2020 年版《中国药典》规定。

体外溶出实验结果显示，滴丸 30 min 内累积溶出度达 95.68%，溶出速率极大提高，使薯蓣皂苷元 t_{\max} 显著提前；累积溶出度极大提高，也使薯蓣皂苷元 C_{\max} 显著上升，大大促进了其口服吸收，生物利用度增加至 4.53 倍，推测促吸收机制可能是由于滴丸剂进入胃肠道后快速崩解、溶出，增加了药物在胃肠道中的比表面积^[16-17]，而且基质材料 PEG 4000 改善了亲水性，解决了薯蓣皂苷元吸收问题，从而提高了进入体循环量，推测口服吸收生物利用度的改善可能对其药效产生积极影响^[18]，后续将通过体内药效学试验进行验证。

参考文献：

[1] 何 焱,王继双,张 鹏,等. 薯蓣皂苷元药理作用及其机制研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(19): 2759-2765.

[2] 张释晴,宋雨轩,张文雪,等. 抗肿瘤天然产物薯蓣皂苷元的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4360-4366.

[3] 张贻强,祝星宇,王 晶,等. 薯蓣皂苷元对阿尔兹海默症的作用及机制研究进展[J]. 化学工程师, 2019, 33(2): 53-56.

[4] 刘梦萱,张风霞,荀丽英,等. 薯蓣皂苷元降血脂作用及其机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 798-800.

[5] 王 洋,赵立春,庞宇舟,等. 不同剂量薯蓣皂苷元的大鼠体内药动学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(3): 269-273; 355.

[6] Rytting E, Lentz K A, Chen X Q, *et al.* Aqueous and cosolvent solubility data for drug-like organic compounds[J]. *AAPS J*, 2005, 7(1): 78-105.

[7] Okawara M, Tokudome Y, Todo H, *et al.* Enhancement of diosgenin distribution in the skin by cyclodextrin complexation following oral administration[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(1): 36-40.

[8] 常金花,薛禾菲,刘 沛,等. 2 种粒径的薯蓣皂苷元纳米混悬液的体外评价[J]. 中草药, 2017, 48(17): 3529-3536.

[9] Liu P, Zhou J Y, Chang J H, *et al.* Soluplus-mediated diosgenin amorphous solid dispersion with high solubility and high stability: development, characterization and oral bioavailability[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14(7): 2959-2975.

[10] 魏永鸽,黄贺梅,徐 凯,等. 二氢杨梅素磷脂复合物及其滴丸的制备及其体内药动学比较[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3270-3274.

[11] 张丽华,张月芬,唐小峦. 双水相体系提取东革阿里及滴丸的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(22): 2308-2312.

[12] 果秋婷,张小飞. 汉防己甲素滴丸的制备工艺优化及溶出度考察[J]. 中草药, 2018, 49(5): 1056-1060.

[13] 刘骁虎,杨 静. 和厚朴酚滴丸的制备与体外溶出度研究[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(1): 86-89.

[14] 杜 卓,叶泉英,林洁诚,等. 正交设计优选丁香酚滴丸的制备工艺[J]. 医药导报, 2021, 40(8): 1100-1104.

[15] 史月姣. 药用辅料对岩黄连生物碱肠道吸收影响的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.

[16] 连赟芳,陈 丹,廖淑彬,等. 玳玳果黄酮降脂滴丸大鼠体内口服生物利用度及药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(13): 1171-1176.

[17] 周 莹,谷 元,张思瑶,等. 银杏内酯滴丸在健康受试者体内的药动学研究[J]. 中草药, 2020, 51(9): 2472-2480.

[18] 李东红,胥芷灵,徐翠珊,等. 复方麝香黄芪滴丸的体外及体内血清化学成分分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(6): 582-589.