

# Research on Puerarin Capsule and Its Analysis Methods *in Vitro*

Jian Zhou, Minling Wei, Gang Chen, Chuanli Mo\*

PuraPharm (Nanning) Pharmaceutical Company Limited, Nanning Guangxi  
Email: jzhou@purapharm.com, \*clmo@purapharm.com

Received: Nov. 5<sup>th</sup>, 2017; accepted: Nov. 21<sup>st</sup>, 2017; published: Nov. 29<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

**Objective:** Research on the preparation of puerarin capsule and the establishment of its *in vitro* Analytical Method. **Method:** Ultraviolet spectrophotometry method is adopted to analyze the impact of different excipients on dissolution rate of puerarin capsule. **Results:** The dissolution rate of puerarin capsule is optimal when the excipient formula consists of micro crystal cellulose (MCC), PEG-4000 and micronization silica gel. The *in vitro* accumulative dissolution rate reaches NLT 85% within 45 minutes. The UV standard curve shows a good linearity range between 1.0 - 10.0 µg/mL and the recovery rate is between 98.60% - 101.91%, RSD = 1.95%. **Conclusion:** The puerarin phosphatide capsule in this research has a good *in vitro* dissolution, which can be used as an *in vivo* assessment of the bioavailability to some extent. The ultraviolet spectrophotometry analytical method is easy to operate, fast, precise and accurate, which can be used as an *in vitro* analytical method for puerarin capsule.

## Keywords

Puerarin, Capsule, Dissolution, Ultraviolet Spectrophotometry, Bioavailability

---

# 葛根素胶囊及其体外分析方法的研究

周 坚, 韦敏灵, 陈 刚, 莫传丽\*

培力(南宁)药业有限公司, 广西 南宁  
Email: jzhou@purapharm.com, \*clmo@purapharm.com

收稿日期: 2017年11月5日; 录用日期: 2017年11月21日; 发布日期: 2017年11月29日

---

## 摘 要

**目的:** 研究葛根素胶囊的制备和体外分析方法的建立。**方法:** 用紫外分光光度法分析研究不同辅料对葛

根素胶囊溶出度的影响。结果：辅料由微晶纤维素、聚乙二醇4000和微粉硅胶组成的处方制备的葛根素胶囊溶出效果最优，45 min体外累积溶出量大于85%。紫外标准曲线线性范围在1.0~10.0  $\mu\text{g/mL}$ 内，线性良好；回收率范围为98.60~101.91%，RSD = 1.95%。结论：本文研究的葛根素磷脂胶囊体外溶出度良好，在一定程度上可评估体内生物利用度。建立的紫外分析方法操作简便，快速，具有良好的精密度和准确度，可作为葛根素胶囊的体外分析方法。

## 关键词

葛根素，胶囊，溶出度，紫外分光光度法，生物利用度

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

葛根素(Puerarin)是常用中药葛根(*Pueraria Lobata* Ohwi)的主要有效成分，是一种黄酮类化合物，具有扩张冠状动脉和脑血管、降低心肌氧耗、改善心肌收缩功能、降低血液粘度、增加脑血流量等药理作用[1] [2] [3]。由于葛根素结构中的多苯环和多羟基的原因，其水溶性较小(属微溶于水的药物)并且脂溶性也小(难溶于氯仿)，难以被胃肠道等生物膜吸收，口服生物利用度低，从而限制了葛根素在临床上的应用，目前临床上只有葛根素注射剂一个剂型。随着葛根素注射剂在临床上的广泛应用，其不良反应的报道逐渐增多，常见的不良反应有变态反应、溶血性贫血、药物热、药疹，而溶血性贫血和过敏性休克严重时可导致死亡[4] [5]。为克服这一临床用药难题，药学研究者通过葛根素与磷脂形成复合物，改变其理化性质，从而提高了口服生物利用度[6] [7]。本文经过进一步研究，以体外溶出速率为指标对方剂进行筛选，制备葛根素胶囊，以满足临床用药的需求。

## 2. 仪器与材料

### 2.1. 仪器

电子天平(梅特勒-托利多)，恒温磁力搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司)，旋转蒸发器(埃朗科技国际贸易(上海)有限公司)，真空干燥箱(上海实验仪器厂有限公司)，溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)，可见-紫外分光光度计(日本岛津公司)。

### 2.2. 材料

葛根素对照品(中国食品药品检定研究院，批号 110752-201313)，葛根素原料(青岛金峰制药有限公司，批号 20140612)，大豆卵磷脂(美国嘉吉公司，批号 129065)，交联聚乙烯吡咯烷酮(安徽山河药用辅料股份有限公司，批号 20140211)，羧甲基淀粉钠(安徽山河药用辅料股份有限公司，批号 20141228)，微晶纤维素(日本旭化成公司，批号 6422)，聚乙二醇 4000(美国陶氏化学公司，批号 2K1755S7B1)，糊精(安徽山河药用辅料股份有限公司，批号 20150123)，微粉硅胶(安徽山河药用辅料股份有限公司，批号 20141112)。

无水乙醇(天津市富宇精细化工有限公司)，磷酸二氢钾(广东光华科技股份有限公司)，氢氧化钠(西陇化工股份有限公司)，纯化水。

### 3. 方法与结果

#### 3.1. 葛根素磷脂复合物的制备

称取葛根素原料 10 g, 大豆卵磷脂 12 g, 加入 100 mL 无水乙醇, 30℃ 水浴搅拌反应 0.5 h, 减压蒸除反应溶剂, 50℃ 真空干燥箱干燥, 过 40 目筛整粒, 加适量的辅料, 填充胶囊, 即得, 每粒胶囊含葛根素 100 mg。

#### 3.2. 体外分析方法的建立

##### 3.2.1. 对照品溶液的制备

精密称取葛根素对照品 10.50 mg (含量以 95.5% 计) 至 20 mL 容量瓶, 加磷酸盐缓冲液(pH6.8)溶解并稀释至刻度, 作为对照品溶液备用。

##### 3.2.2. 测定波长的选择

吸取葛根素对照品溶液 0.6 mL 置 50 mL 量瓶中, 用磷酸盐缓冲液(pH6.8)稀释至刻度, 摇匀, 以磷酸盐缓冲液(pH6.8)作空白对照, 在 200~400 nm 波长内扫描, 结果在 251 nm 处葛根素有最大吸收, 扫描图谱见图 1。

##### 3.2.3. 标准曲线

精密吸取葛根素对照品溶液 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mL 分别置 50 mL 的量瓶中, 用磷酸盐缓冲液(pH6.8)稀释至刻度, 摇匀, 然后在 251 nm 处测定吸光度, 葛根素浓度与吸光度回归处理, 得回归方程:  $A = 0.0001 + 0.0753C$  ( $r = 0.9999$ ), 线性范围为 1.0~10.0  $\mu\text{g/mL}$ 。

##### 3.2.4. 精密度试验

取同一浓度的葛根素对照品溶液, 在 251 nm 处连续测定 5 次, 记录吸光度, 计算  $RSD = 0.97\%$ , 说明仪器精密度良好。

##### 3.2.5. 重复性试验

精密称取样品 6 份, 按上述方法制备样品后检查吸光度, 计算  $RSD = 1.05\%$ , 表明该方法有良好的

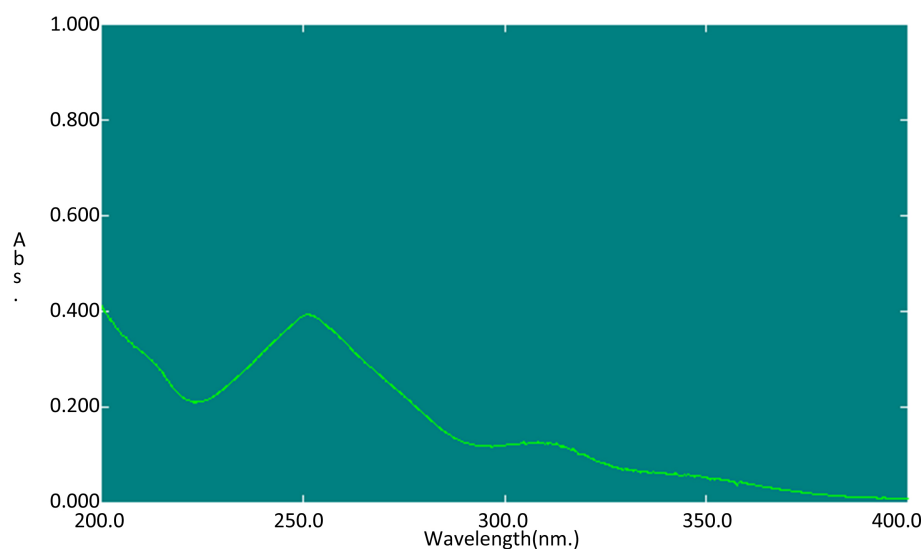


Figure 1. The UV scanning map of puerarin in phosphate buffer (pH6.8)  
图 1. 葛根素在磷酸盐缓冲液(pH6.8)中的 UV 扫描图谱

重复性。

### 3.2.6. 加样回收率试验

分别精密称取葛根素对照品 4 mg, 5 mg, 6 mg 各 3 份, 分别加入含葛根素 5 mg 的样品中(加入量分别相当于样品中葛根素含量的 80%, 100%, 120%), 按上述方法制备样品后检查吸光度, 计算葛根素的回收率范围为 98.60~101.91%, RSD = 1.95%。

### 3.3. 体外溶出度的测定

照溶出度与释放度测定法(2015 版《中国药典》四部通则 0931 第二法)测定, 以磷酸盐缓冲液(pH6.8) 1000 mL 为溶出介质, 温度  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , 转速为  $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 分别于 15 min, 30 min, 45 min 取样 5 mL (同时补充等量同温介质), 滤过,  $0.8 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 加溶出介质稀释成适宜的浓度, 作为供试品溶液; 另取葛根素对照品适量, 用溶出介质分别制成每 1 mL 含  $4 \mu\text{g}$  和  $8 \mu\text{g}$  葛根素的溶液, 取上述两种溶液, 照紫外-可见分光光度法(2015 版《中国药典》四部通则 0401), 在 251 nm 的波长处分别测定吸光度, 计算累积溶出量。

## 4. 葛根素胶囊处方因素的考察

### 4.1. 崩解剂种类的考察

选择羧甲基淀粉钠(CNS-Na)、PEG4000、交联聚乙烯吡咯酮(PVPP) 3 种辅料按 2.1 项下制成胶囊, 按 2.3 项下的方法进行测定 45 min 内的累积溶出量, 结果见图 2。

由图 2 可知, PEG4000 辅料作为崩解剂的葛根素胶囊在 45 min 内累积溶出量明显高于 CNS-Na 和 PVPP。PEG4000 虽无崩解性能, 但水溶性好, 加快了胶囊中葛根素的溶出速度。

### 4.2. 稀释剂种类的考察

选择糊精、微晶纤维素(MCC)、碳酸钙 3 种辅料按 2.1 项下制成胶囊, 按 2.3 项下的方法进行测定 45 min 内的累积溶出量, 结果见图 3。

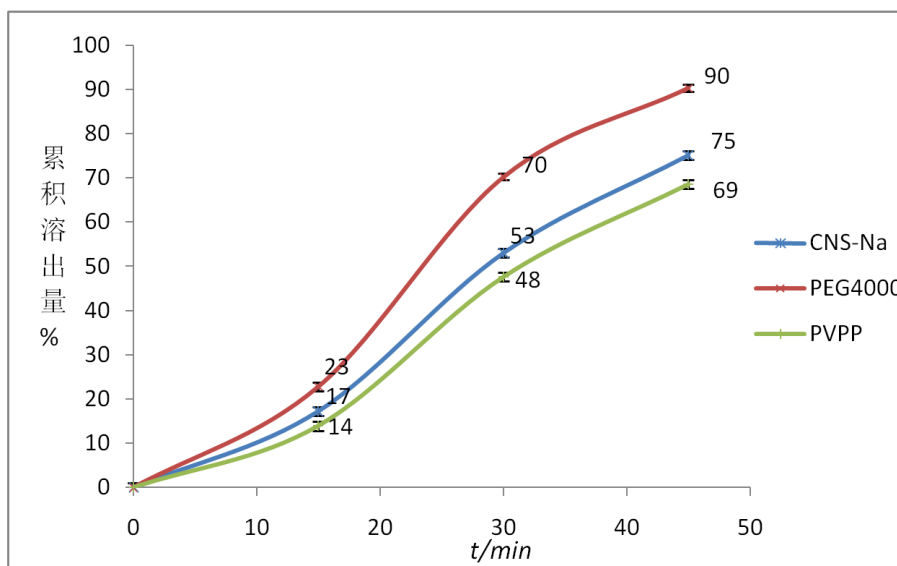


Figure 2. The effect of disintegrating agent on cumulative dissolution of puerarin capsules (n = 3)

图 2. 崩解剂种类对葛根素胶囊累积溶出量的影响(n = 3)

由图3可知,3种稀释剂对葛根素胶囊在45 min内累积溶出量的影响不显著。MCC在制剂成型中除了作为稀释剂,其流动性极好,有利于胶囊的填充。

### 4.3. 辅料比例的考察

MCC和PEG4000按照质量比例为2:1,1:1,1:2按2.1项下制成胶囊,按2.3项下的方法进行测定45 min内的累积溶出量,结果见图4。

由图4可知,MCC和PEG4000辅料比例为1:1和1:2的葛根素胶囊在45 min内的累积溶出量均比MCC和PEG4000比例为2:1的高;辅料比例为1:1和1:2在45 min的累积溶出量无显著差异,但在45 min之前,辅料比例为1:1均比1:2的累积溶出量高,有利于药物在体内及时吸收。

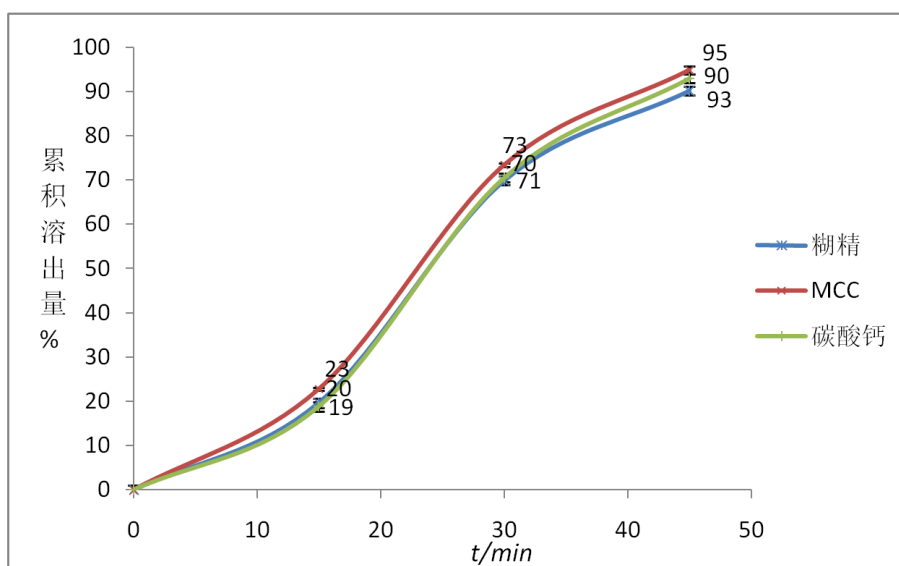


Figure 3. The effect of thinners on the cumulative dissolution of puerarin capsules (n = 3)

图3. 稀释剂种类对葛根素胶囊累积溶出量的影响(n = 3)

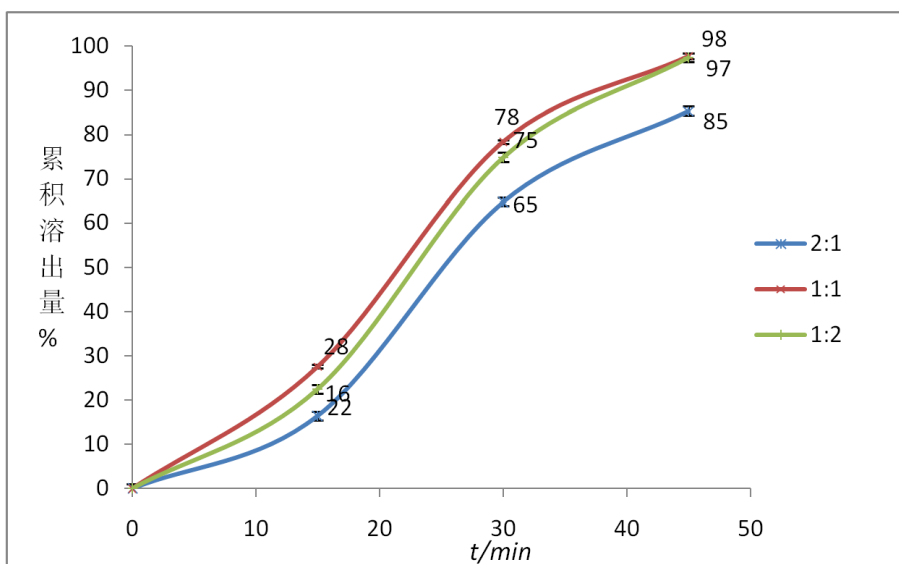


Figure 4. The effect of different excipients on cumulative dissolution of puerarin capsules (n = 3)

图4. 不同辅料比例对葛根素胶囊累积溶出量的影响(n = 3)

根据处方筛选结果, 胶囊处方组成比例为: 葛根素磷脂复合物为 60%, MCC 比例为 19.5%, PEG4000 比例为 19.5%, 微粉硅胶为 1%。

## 5. 结论

建立体外溶出度标准的目的是保证药品批间质量的一致性, 并提示可能的体内生物利用度问题。普通口服固体制剂可采用下列两种溶出度控制方法: (1) 单点检测: 可作为常规的质量控制方法, 适用于快速溶出的高溶解性药物制剂。(2) 两点或多点检测: 可反映制剂的溶出特征; 作为某些类型药物制剂的常规质量控制检验[8]。葛根素为溶解性较差的药物, 应采用两点或多点检测, 本实验采用三点检测来建立葛根素胶囊体外溶出度标准, 建立的体外紫外分析方法方便、科学、可行。

实验通过对葛根素胶囊体外溶出度影响因素进行考察, 确定了处方组成为葛根素磷脂复合物的比例为 60%, MCC 比例为 19.5%, PEG4000 比例为 19.5%, 微粉硅胶为 1%。15 min、30 min、45 min 的累积溶出量分别为 27%、78%、98%, 具有良好的体外溶出特性。

葛根素胶囊具有制备工艺简单, 体外溶出速度快的特点, 口服用药后可迅速释放进入消化液, 吸收进入体内, 能及时起到预防治疗心血管疾病的目的。

## 基金项目

2016 年南宁市科技计划项目(20163160)。

## 参考文献 (References)

- [1] 王磊一, 赵爱平, 王福文, 等. 葛根素对大鼠急性脑缺血的保护作用[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(12): 752-754.
- [2] 刘启功, 王琳, 陆再英, 等. 葛根素对心肌梗塞犬冠状侧枝循环的影响[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(5): 304-306.
- [3] 朱智彤, 李会强, 卢奕, 等. 葛根素对乳鼠心肌细胞缺氧-复氧时脂质过氧化损伤的保护作用[J]. 中国中药学杂志, 2001, 26(12): 856-859.
- [4] 许庭郁, 杜汴兴. 169 例葛根素注射液不良反应分析[J]. 实用药物与临床, 2007, 10(4): 230-231.
- [5] 陈晓红. 266 例葛根素注射液不良反应分析[J]. 中国药事, 2010, 24(2): 203-205.
- [6] 赵晗旭, 王金龙, 李岩, 等. 葛根素磷脂复合物的制备及其质量评价[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(1): 61-64.
- [7] 李颖. 葛根素磷脂复合物的制备技术及体外特征研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [8] 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[S]. 2015: 3-4.

### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [pi@hanspub.org](mailto:pi@hanspub.org)