

# 蛇床子素固体分散体分散片的处方优化及其体内外质量评价

俞迪佳<sup>1\*</sup>, 刘扬<sup>2</sup>, 朱缨<sup>1</sup>

(1. 苏州卫生职业技术学院, 江苏 苏州 215009; 2. 苏州大学 药学院, 江苏 苏州 215123)

**[摘要]** 目的:优化蛇床子素固体分散片的处方并考察其体内外释药特性。方法:以崩解时限、硬度的综合评分为指标,通过正交试验优选蛇床子素固体分散片的处方。采用 RP-HPLC 比较蛇床子素固体分散片和原料药体内外释药特性的差异。结果:最佳处方为蛇床子素固体分散体 43.5%,微晶纤维素 40%,交联聚维酮 12%,低取代羟丙基纤维素 4%,微粉硅胶 0.5%;崩解时间(80.5 ± 3.8) s,硬度(4.4 ± 0.4) kg,分散均匀性好、混悬性好。分散片体外释药参数  $T_{50}$  (药物溶出 50% 时间)和  $T_d$  (药物溶出 63.2% 时间)分别为 0.013, 1.37 min,均明显优于原料药。固体分散片的达峰时间( $t_{max}$ )1.00 h,达峰浓度( $C_{max}$ )37.42 mg·L<sup>-1</sup>,药时曲线下面积(AUC<sub>0- $t$</sub> )43.04 mg·L<sup>-1</sup>·h。结论:蛇床子素固体分散片具有分散均匀、有效成分溶出速率快的特性,能显著提高药物在大鼠体内的生物利用度。

**[关键词]** 蛇床子素; 固体分散体; 分散片; 崩解时限; 溶出度; 药代动力学

**[中图分类号]** R283.6;R945;R284.1;R969.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0011-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130011

## Formulation Optimization and Quality Evaluation of Osthole Solid Dispersion Dispersible Tablets

YU Di-jia<sup>1\*</sup>, LIU Yang<sup>2</sup>, ZHU Ying<sup>1</sup>

(1. Suzhou Health College, Suzhou 215009, China;

2. College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize the formulation of osthole solid dispersible tablets and investigate its *in vitro* release characteristics. **Method:** Taking composite score of disintegration and hardness as index, formulation of osthole solid dispersible tablets was optimized by orthogonal test. Release characteristics of osthole solid dispersible tablets and osthole were investigated by RP-HPLC. **Result:** The proportion of each adjuvant in optimal formulation was 40% of microcrystalline cellulose (MCC), 4% of low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC), 12% of crosslinked polyvidone (PVPP), 43.5% of osthole solid dispersion and 0.5% of aerosil. The tablets disintegrated in 80.5 s, the hardness was 4.4 kg, the dispersible uniform was excellent. Release parameters of osthole solid dispersible tablets were remarkably better than these of osthole group;  $t_{max}$  of osthole solid dispersible tablets group was 1 h, its  $C_{max}$  was 37.42 mg·L<sup>-1</sup>, AUC<sub>0- $t$</sub>  was 43.04 mg·L<sup>-1</sup>·h. **Conclusion:** Osthole solid dispersible tablets has characteristics of uniformly dispersing and quick releasing of active constituents, it can significantly improve the bioavailability of osthole in rats.

**[Key words]** osthole; solid dispersion; dispersible tablets; disintegration; dissolution; pharmacokinetics

药理实验研究表明蛇床子素不仅对心血管系统<sup>[1]</sup>、中枢神经系统<sup>[2]</sup>、免疫系统<sup>[3]</sup>等有重要影响,而且对一些疑难疾病,如脂肪肝<sup>[4]</sup>和癌症<sup>[5]</sup>均具有

良好的治疗作用。但蛇床子素在水中难溶<sup>[6]</sup>、口服吸收差、生物利用度低<sup>[7]</sup>、个体差异大,这极大地限制了其临床应用。而且蛇床子素具有辛辣味,不利

**[收稿日期]** 20150804(017)

**[基金项目]** 苏州市科技局科技项目(SYSD2013068)

**[通讯作者]** \* 俞迪佳, 硕士, 讲师, 从事药物制剂新剂型与新工艺研究, Tel:0512-62690185, E-mail:anting501@163.com

于口服给药,致使目前临床上该成分的口服固体制剂缺乏。

与普遍片剂相比,固体分散片能在水中迅速崩解并均匀分散,且固体分散片对生产条件无特殊要求、制造工艺同普通片剂、无需特殊包装、生产成本低和服用方法多样,具有服用方便、吸收快、生物利用度高等特点,是一种适合工业化大生产的口服速释剂型<sup>[8-9]</sup>。本实验以聚乙二醇 6000 为载体,将蛇床子素制成能有效提高难溶性药物溶出度,且制备方法简单、质量稳定的固体分散体,之后进一步制备成分散片。

固体分散片要求遇水后能迅速崩解成细小的颗粒,因此选用优质崩解剂是其处方的关键。混合崩解剂较单一崩解剂能达到崩解剂用量少、崩解效果好的目的。本实验重点选择和优化了崩解剂,考察不同崩解剂制备的片剂的崩解时限和硬度,通过正交试验优化了固体分散片辅料,比较最优处方制备的片剂与原料药的体外溶出度和体内生物利用度。

### 1 材料

LC-10A 型高效液相色谱仪和 SPD-M10A 型紫外检测器(日本岛津公司),TDP 型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司),YD-2 型片剂硬度测试仪和 BJ-11 型崩解时限仪(天津市光学仪器厂),RCZ-6B2 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司),WB-2000XG 型片剂脆碎度测定仪(北京国立和分析仪器技术开发有限责任公司)。

蛇床子素对照品(南京泽朗医药科技有限公司,纯度 98%,批号 ZL000901YY),十二烷基硫酸钠(SDS)和聚乙二醇-6000(PEG-6000,国药集团化学试剂有限公司),微晶纤维素(MCC,湖州展望药业有限公司),交联聚维酮(PVPP-XL10,上海昌为医药辅料技术有限公司),低取代羟丙基纤维素(L-HPC,安徽药用辅料有限公司),微粉硅胶(湖州食品化工有限公司),丹皮酚(天津华盛化工有限公司)。

健康 SD 大鼠,雄性,体重 230 ~ 270 g,购自苏州大学医学院实验动物中心提供,清洁级,许可证号 SYXK(苏)2008-0037。

## 2 方法与结果

### 2.1 固体分散片制备工艺

**2.1.1 固体分散体的制备** 精密称取 PEG-6000 2.0 g 置于小烧杯中,加热至 80 °C 直至熔融,搅拌状态下加入蛇床子素 0.5 g,搅拌 10 min。倾倒在预冷 4 °C 玻璃板上迅速冷却固化,-18 °C 放置 20 min,置真空干燥器中干燥过夜,粉碎,过 80 目筛。

**2.1.2 固体分散片制备方法考察** 分别称取蛇床子素固体分散体 175 mg(占片重 43.5%),MCC 30%,PVPP-XL10 9%,L-HPC 3%,分别采用干法制粒压片法和粉末直接压片法压片,结果崩解时限分别为(92 ± 12),(80 ± 9) s,故选择粉末直接压片法。

**2.1.3 固体分散片处方优化** 据《中国药典》2010 年版要求,固体分散片应该在 3 min 内完全崩解,因此分散片处方中的崩解剂类型和剂量对固体分散片的崩解效果、溶出效果至关重要。选择 MCC,L-HPC 和 PVPP-XL10 的配比为考察因素,以崩解时限( $T$ ),硬度( $N$ )的综合评分为指标。按  $L_9(3^4)$  正交表设计试验,每片主药质量 180 mg,按表 1 的处方安排压制 9 种片剂,每个处方压片 3 批,随机选取 20 片进行评分。最小崩解时间 37 s 定义为 100 分,最长崩解时间 497 s 定为 0 分,按公式  $S_1 = 100 - 100 \times (T - 37) / (497 - 37)$  计算;定义最小硬度 4.04 kg 为 0 分,最大硬度 5.90 kg 为 100 分,按公式  $S_2 = 100 \times (N - 4.04) / (5.9 - 4.04)$  计算。综合评分 = 50% ×  $S_1$  + 50% ×  $S_2$ 。试验安排及结果见表 1,方差分析见表 2。

表 1 蛇床子素分散片的处方优选正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis of prescription optimization of osthole solid dispersible tablets

No.	MCC /%	PVPP-XL10/%	L-HPC /%	崩解时限 /s	硬度 /kg	综合评分
1	35	8	12	428 ± 54	4.21 ± 0.50	12.07
2	35	12	8	497 ± 48	5.90 ± 0.62	50.00
3	35	16	4	136 ± 56	4.77 ± 1.07	58.86
4	40	8	12	109 ± 25	4.70 ± 0.37	59.92
5	40	12	8	55 ± 6	5.60 ± 0.51	89.98
6	40	16	4	104 ± 14	4.40 ± 0.93	52.39
7	45	8	12	37 ± 3	4.86 ± 0.90	72.04
8	45	12	8	52 ± 3	4.04 ± 0.08	48.37
9	45	16	4	102 ± 32	4.57 ± 0.57	57.18

表 2 综合评分方差分析

Table 2 Variance analysis of comprehensive score

方差来源	SS	F	P
A	1 159.93	30.08	<0.05
B	328.50	8.52	>0.05
C	1 945.83	50.46	<0.05
D(空白)	3 472.82		

由直观分析可知,各因素对综合评分的影响顺序为  $C > A > B$ 。方差分析表明因素 C 和 A 对综合评分具有显著性影响,因素 B 则无显著性影响,兼顾主药含量及片剂外观,确定优选处方崩解剂比例组合  $A_2B_2C_3$ ,即 MCC 40%,PVPP-XL10 12%,L-HPC

4%。结合压片需要,蛇床子素固体分散体分散片的处方为蛇床子素固体分散体 43.5%,MCC 40%,PVPP-XL10 12%,L-HPC 4%,微粉硅胶 0.5%。

## 2.2 固体分散片体外质量研究

**2.2.1 常规指标考察** 根据最优处方的辅料配比,按每片分散片含蛇床子素 180 mg 压片 3 批,随机抽取 20 片,测得崩解时间 $(80.5 \pm 3.8)$  s,硬度 $(4.4 \pm 0.4)$  kg,片重 $(0.413 \pm 0.008)$  g。分散均匀性合格、混悬性较好,分散后可形成较均匀的混悬液。测定沉降容积比 $(F)$ ,得  $\lg F$  与时间  $t$  的回归方程  $\lg F = -0.467 - 0.00087t (r = 0.9995)$ ,沉降速率 $(k)2.004 \times 10^{-3} \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

**2.2.2 体外溶出度研究** Hypersil ODS- $C_{18}$  色谱柱 $(4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m})$ ,流动相甲醇-水 $(60:40)$ ,检测波长 322 nm,流速  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,柱温  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,进样量  $20 \mu\text{L}$ 。精密称取蛇床子素原料药 100 mg 于 100 mL 量瓶中,加甲醇定容,制成  $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  母液,  $-4 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱储存。精密吸取蛇床子素母液 0.1,0.3,0.5,0.7,0.9,1.2,1.5,1.8 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇定容,摇匀,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得线性方程  $Y = 43337X + 763386 (r = 0.9999)$ ,线性范围  $10.027 \sim 180.080 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。用甲醇配制低、中、高质量浓度的蛇床子素溶液,测得平均回收率分别为 100.64%,99.88%,100.19%;日内精密度 RSD 0.6%,日间 RSD 0.9%。

采用《中国药典》2010 年版中的浆法测定原料药和分散片的溶出度。溶出介质为含 0.2% SDS 的人工胃液,体积 900 mL,温度 $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ ,转速  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。精密称取蛇床子素固体分散片与蛇床子素原料药,置于溶出度仪中,分别在 3,6,9,14,20,25,30,40,50,60 min 取样,每次 3 mL,同时补充新鲜介质 3 mL。取溶出液 3 mL 经  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,按上述色谱条件测定,计算累积溶出度,见图 1。

## 2.3 药代动力学和生物利用度研究

**2.3.1 血浆样品的制备与处理** 从大鼠眼眶后静脉丛取血,将空白血液置于涂有 1% 肝素的离心管中,于  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,吸取上清液,得空白血浆。取血浆  $30 \mu\text{L}$  于 1.5 mL 离心管中,加入  $4.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  丹皮酚  $50 \mu\text{L}$  作为内标,加入乙腈 0.5 mL 沉淀蛋白,混匀后以  $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min,将上清液用  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,转入离心管中, $37 \text{ }^\circ\text{C}$  水浴挥干,加入乙腈 0.5 mL 溶解残渣,进样。

**2.3.2 体内含量测定方法** Phenomenex Luna  $C_{18}$

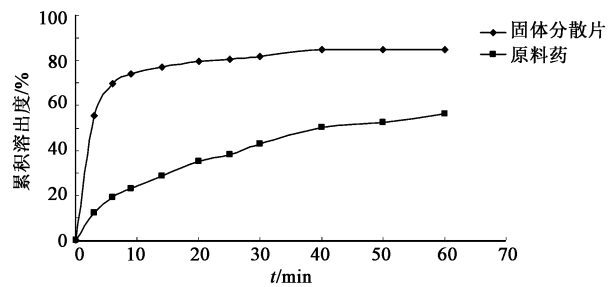


图 1 蛇床子素固体分散片与原料药的累积溶出度比较

Fig. 1 Dissolution curves of osthole and osthole solid dispersible tablets

色谱柱 $(4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m})$ ,流动相乙腈-水 $(60:40)$ ,流速  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,检测波长 322 nm,柱温  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,进样量  $20 \mu\text{L}$ 。用甲醇配制质量浓度分别为 2.5,2.0,1.5,1.0,0.5,0.05,0.005  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的蛇床子素溶液。取 6 支 10 mL 离心管,每管分别加入大鼠血浆  $980 \mu\text{L}$  和上述蛇床子素溶液  $20 \mu\text{L}$ ,涡旋混匀,使蛇床子素最终质量浓度分别为 0.1,1,10,20,30,40,50  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,按 2.3.1 项下方法处理,以待测物与内标物(丹皮酚)的峰面积比值为横坐标,血样浓度为纵坐标,得回归方程  $Y = 0.040X + 0.506 (r = 0.9991)$ ,线性范围  $0.1 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。取空白血浆 0.5 mL,分别加入质量浓度 0.025,0.1,0.4  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的蛇床子素溶液,按 2.3.1 项下方法处理,计算蛇床子素的方法回收率 98.1% ~ 104.5%,提取回收率均  $>90\%$ 。分别在日内进样 5 次,连续进样 3 d,计算日内和日间精密度 RSD 分别为 0.9%,1.0%。大鼠血液中内源性物质不干扰蛇床子素的测定,处理过程未引入新的杂质,在此色谱条件下,蛇床子素和内标物丹皮酚达到基线分离。

**2.3.3 药品的配制与体内给药** 取蛇床子素分散片 10 片置研钵中碾细,称取细粉于 10 mL 量瓶中,摇匀,得  $1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  蛇床子素分散片混悬液。按相同方法制备蛇床子素原料药混悬液。取大鼠 12 只,随机等分成 2 组,实验前禁食 12 h,自由饮水。分别按  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  灌胃给予  $1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  蛇床子素水溶液和蛇床子素固体分散片粉末混悬液,于给药后 0.25,0.5,1,2,3,5,7,9,12,24 h 分别从大鼠眼眶后静脉丛取血 1.5 mL,置于经 1% 肝素抗凝的离心管中,按 2.3.1 项下方法处理,制备血浆样品供试液。大鼠在给药 4 h 后允许自由进食。取血浆样品供试液取  $20 \mu\text{L}$  进样,绘制药时曲线,见图 2。应用 WinNonlin 6.4 药动学处理程序对分散片和原料药的经时血药浓度数据进行计算,以非静脉给药模型进行拟合,结果发现蛇床子素分散片灌胃给药符合二室模型,蛇床子素

原料药灌胃给药符合一室模型,主要参数见表 3。

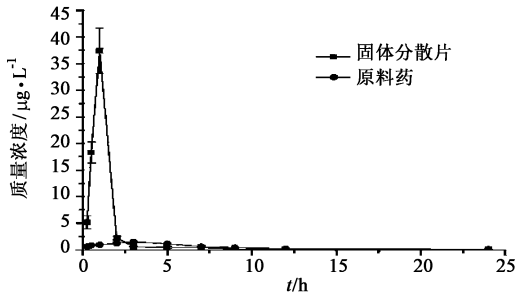


图 2 蛇床子素固体分散片与原料药的血液浓度-时间曲线  
Fig. 2 Concentration-time curves of osthole solid dispersible tablets and osthole

表 3 口服蛇床子素分散片和原料药的主要药动学参数  
Table 3 Main pharmacokinetic parameters of osthole solid dispersible tablets and osthole after oral administration

参数	单位	分散片	原料药
$K_a$	$h^{-1}$	4.33	0.79
$t_{max}$	h	1.00	3.00
$C_{max}$	$mg \cdot L^{-1}$	37.42	1.49
$AUC_{0-t}$	$mg \cdot L^{-1} \cdot h$	43.04	11.66
$CL/F$	$L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$	225.32	1 172.00

### 3 讨论

片剂常用的制备方法为湿法制粒压片法、干法制粒压片法和粉末直接压片法。在稳定性试验中发现,蛇床子素固体分散体易吸潮导致溶出减慢,且载体 PEG-6000 在 65 °C 以上会发黏变软,不利于片剂成型,故不考虑湿法制粒压片法<sup>[10]</sup>。粉末直接压片法制得的片剂崩解时限优于干法制粒压片法,所以选择粉末直接压片法。

PVPP-XL10 为高分子交联聚合物,具有水不溶性,但在水中能迅速溶胀,溶胀体积可增加 150% ~ 200%,PVPP-XL10 有强烈的毛细管作用及水合能力,遇水能迅速将水引入,促使其网络结构膨胀而产生崩解作用,是一种优良的崩解剂<sup>[11]</sup>,也是固体制剂首选的崩解剂。L-HPC 的吸水膨胀度可达到本身体积的 550% ~ 800%。L-HPC 作为片剂的辅料加入片剂中时,可使片剂容易压制成型,对于不易成型、塑性和脆性大的片剂,加入 L-HPC 能提高片剂的硬度和外观的光亮度。MCC 具有优良的填充性、崩解性和流动性,适用于粉末直接压片,压制成片后可使片剂具有合适的硬度,MCC 在固体分散片中的比例对固体分散片崩解后形成均匀的黏稠混悬液具有重要意义。三者联合应用可克服单一崩解剂用量过多而导致的崩解迟缓,达到减少崩解剂用量的目的。粉末直接压片法要求粉末具有良好的流动性,

因此在处方中还加入了微粉硅胶,不仅可以提高粉末的松密度,改善粉末的流动性,同时硅胶表面的硅醇基吸附药物后能显著提高难溶性药物的崩解与溶出速率<sup>[12-13]</sup>。

蛇床子素固体分散片的体外溶出度及其在大鼠体内的生物利用度明显优于原料药,运用配对  $t$  检验分析固体分散片和原料药的主要参数均具有显著性差异,达到了将蛇床子素制成分散片从而增加其生物利用度的目的。通过房室模型拟合,发现蛇床子素原料药为一室模型,固体分散片为二室模型,说明原料药在体内均匀分布,但制成固体分散片后,药物在某些器官聚集,血液中浓度降低,有利于药物药效的发挥并减少副作用,但其机制要进一步研究确认。

### [参考文献]

- [1] 苏晓乾,杨建宏.蛇床子素提取工艺优化研究[J].天津药学,2009,21(6):3-4.
- [2] 路强,王雅梅,王喜明.蛇床子素提取方法的研究[J].内蒙古农业大学学报:自然科学版,2010,31(2):298-300.
- [3] 郑立卿,张力,董晓华,等.蛇床子素药理作用研究进展[J].神经药理学报,2013,3(6):29-35.
- [4] 宋芳,谢梅林,朱路佳,等.蛇床子素调节酒精性脂肪肝大鼠脂代谢机制的研究[J].中国药理学通报,2008,24(7):979-980.
- [5] 周则卫,沈秀,吴小霞,等.天然蛇床子素的抗肿瘤活性实验研究[J].癌变·畸变·突变,2007,19(2):119-121.
- [6] 陈美仪,陈倩萍,黎凤眉.蛇床子素固体分散体的制备及体外溶出考察[J].中国医药指南,2013,11(18):96-97.
- [7] 王振华,王纠,陈伶俐,等.蛇床子提取物固体分散体处方优选[J].中药新药与临床药理,2008,19(1):63-66.
- [8] 侯勇,严春临,张季,等.蛇床子素分散片处方筛选及溶出度的研究[J].河北北方学院学报:自然科学版,2013,29(3):7-11.
- [9] 王周丽,贝永燕,朱爱军,等.蛇床子素  $\beta$ -环糊精包合物分散片的制备及大鼠体内药动学研究[J].中成药,2012,34(10):1887-1892.
- [10] 崔福德.药剂学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2014:352.
- [11] 胡展红,张学农,周士俊.妇炎康分散片的辅料处方优化及体外释药特性[J].中成药,2008,30(3):353-357.
- [12] 张芳,韩丽,张定堃,等.影响微粉硅胶粉体学性质的因素浅析及其在制剂应用中的研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(6):223-227.
- [13] 谢沐风.改善溶出度评价方法,提高固体药物制剂水平[J].中国医药工业杂志,2005,36(7):447-451.

[责任编辑 刘德文]