

茜草总醌固体分散体的制备及体外溶出性能评价

浦益琼, 缪凯名, 王冰*, 张彤*, 陶建生
(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 目的:制备茜草总醌固体分散体并考察其体外溶出性能。方法:采用溶剂-熔融法和溶剂法制备茜草总醌固体分散体,考察不同型号辅料对该固体分散体制备工艺的影响,分别以体外溶出度和溶解度为指标,确定该固体分散体的最优处方。结果:最佳处方为聚乙烯吡咯烷酮 S-630-茜草总醌提取物(5:1),采用溶剂法制备茜草总醌固体分散体,所得产物在1%十二烷基硫酸钠中的溶解度 $285.39 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,为原料的3.6倍;60 min 体外累积溶出度 66.37%,约为原料的2倍。结论:该工艺制备的固体分散体性状良好,较好地改善了茜草总醌的溶解度,为以茜草为原料的相关固体制剂的开发提供参考。

[关键词] 茜草; 固体分散体; 聚乙二醇; 差示扫描量热法; 溶出度; 聚乙烯吡咯烷酮; 总醌

[中图分类号] R283.6;R284.1;R942 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0009-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150009

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160603.1129.010.html>

[网络出版时间] 2016-06-03 11:29

Preparation and Dissolution Evaluation of Solid Dispersions of Total Quinones from Rubiae Radix et Rhizoma

PU Yi-qiong, MIAO Kai-ming, WANG Bing*, ZHANG Tong*, TAO Jian-sheng
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare solid dispersions of total quinones from Rubiae Radix et Rhizoma and evaluate its *in vitro* dissolution ability. **Method:** This solid dispersions was prepared by solvent-melting method and solvent method. Effect of different matrix on preparation technology were investigated, with solubility and *in vitro* dissolution performance as indexes, optimal formulation was confirmed. **Result:** This solid dispersions was prepared by solvent method, its optimal formulation was ratio of polyvinyl pyrrolidone (PVP) S-630 and total quinones extract of Rubiae Radix et Rhizoma of 5:1. Solubility of this solid dispersions in 1% sodium dodecyl sulfate (SDS) were increased to $285.39 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, *in vitro* cumulative dissolution within 60 min was 66.37%. **Conclusion:** The prepared product has good characteristics, which is confirmed to enhance the solubility of total quinones extract of Rubiae Radix et Rhizoma. It can provide a reference for the development of solid preparation originated from Rubiae Radix et Rhizoma.

[Key words] Rubiae Radix et Rhizoma; solid dispersion; polyethylene glycol; differential scanning calorimetry; dissolution; polyvinyl pyrrolidone; total quinones

茜草具有凉血止血、活血化瘀之功效,含有蒽醌及其苷类衍生物、萘醌类、环己肽类、多糖类、萜类及

微量元素等化学成分^[1-2],具有止血、抗肿瘤、止咳祛痰、抗乙酰胆碱、抗菌等药理活性,并对造血系统

[收稿日期] 20151229(009)

[基金项目] 上海市教委预算内项目(2011JW17)

[第一作者] 浦益琼,博士,讲师,从事中药新药和新剂型研究, Tel:021-51323068, E-mail:puyiq@163.com

[通讯作者] *王冰,博士,副教授,从事中药微粒给药系统研究, Tel:021-51323123, E-mail:annabel_cn@163.com;

*张彤,博士,教授,从事中药制药及中药分析技术研究, Tel:021-51322318, E-mail:zhangtdmj@hotmail.com

和免疫系统有一定作用^[3]。前期研究以大叶茜草素为指标成分制备了茜草总醌提取物^[4],经药效试验证实该提取物对免疫性血小板减少性紫癜具有一定的治疗效果;另有文献表明该类成分还具有抗炎、抗风湿作用^[5]。但醌类成分在水中的溶解性普遍不佳^[6-7],这一性质造成了该类成分的生物利用度低,难以制备成为可供临床应用的相关制剂。

固体分散技术是将药物,特别是难溶性药物,高度分散在另一种水溶性、难溶性或肠溶性载体材料中,通常以分子、胶态、微晶或无定形状态分散,形成固体分散体,这一方法被证明是增加药物分散度和溶解度,从而提高药物生物利用度的有效方法之一^[8]。本实验尝试采用固体分散技术,运用 2 种不同的固体分散体制备工艺,考察不同型号的聚乙二醇和聚乙烯吡咯烷酮对产物溶解性和溶出性能的影响,优化茜草总醌固体分散体的处方,为以茜草为原料的相关固体制剂的开发与应用提供参考。

1 材料

1100 系列高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),DZF-6050 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),XS105 型电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司),RCZ-6C3 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司)。茜草总醌提取物(自制,批号 20120312,浸膏得率 2.29%,总醌质量分数 55.4%,大叶茜草素质量分数 20.18%),聚乙烯吡咯烷酮(PVP S-630, PVP K29/32, PVP K90, ISP 公司),聚乙二醇(PEG 4000, PEG 6000, 国药集团化学试剂有限公司),大叶茜草素对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110884-200604),甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 大叶茜草素的含量测定 色谱条件为 Ultimate XB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-乙腈-0.2% 磷酸(25:50:25),流速 1 mL·min⁻¹,柱温 25 °C,检测波长 250 nm。

2.2 固体分散体的制备

2.2.1 溶剂-熔融法 将茜草总醌提取物溶于适量无水乙醇中,将适量辅料(PEG 4000, PEG 6000)[主药-辅料(1:10)]置于 80 °C 恒温水浴条件下完全熔融,将提取物溶液加入熔融的载体中,不断搅拌,使药物充分分散于载体材料中,直至溶剂蒸干后,迅速倾倒在预冷的不锈钢板上,快速涂成薄层,于 -20 °C 冷冻 ≥ 24 h。将固体刮出后,置 60 °C 烘箱内减压干燥,将所得的干燥品贮于干燥器中 24 h 后,刮出,

研细,得以 PEG 为载体材料的固体分散体(PEG-SD, 批次 101, 102)。

2.2.2 溶剂法 分别取茜草总醌提取物与不同型号聚维酮辅料(PVP S-630, PVP K29/32, PVP K90)适量,按主药-辅料(1:10)混合,置于旋转蒸发仪中,加入乙醇 50 mL,于 70 °C 水浴下减压回收溶剂;待溶剂挥发完全后,将药液倒入干燥蒸发皿中,置 60 °C 烘箱内减压干燥,所得干燥品贮于干燥器中 24 h,刮出,研细,得以 PVP 为载体材料的固体分散体(PVP-SD, 批号 103, 104, 105)。

2.2.3 体外溶出度的测定 参照《中国药典》2015 年版四部的相关规定^[9],温度(37 ± 0.5) °C,转速(100 ± 1) r·min⁻¹,溶出介质为水 900 mL。精密称取各批固体分散体适量(约相当于茜草总醌提取物 0.1 g)及原料提取物约 0.1 g,分别倒入溶出杯中,各样品间隔 1 min,分别以各样品接触溶出介质时为计时起点,于 60 min 后取样,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,结果批号 101, 102, 103, 104, 105 样品及总醌提取物原料的溶出液中 大叶茜草素质量浓度分别为 0.279, 0.098, 0.438, 0.192, 0.038, 0.027 mg·L⁻¹。从各批固体分散体外观来看,PEG-SD 呈硬块状,质地较硬,不易研磨;PVP-SD 则比较松脆,易刮出研磨,粉末较细,结合 60 min 溶出度的结果,初步确定采用溶剂法制备固体分散体,以 PVP S-630 和 PVP K29/32 作为载体材料。

2.2.4 辅料种类及比例考察 取茜草总醌提取物与不同型号 PVP(PVP S-630, PVP K29/32)适量,分别按不同比例(1:5, 1:8, 1:10)混合,按 2.2.2 项下方法制备,得固体分散体(以 PVP S-630 制备的批号记为 201 ~ 203,以 PVP K29/32 制备的批号记为 301 ~ 303)。

2.3 固体分散体的差示扫描量热法(DSC)分析 分别取茜草总醌提取物,不同批次 PVP-SD,提取物与辅料(PVP S-630, PVP K29/32)的物理混合物进行 DSC 测定,见图 1 ~ 3。

由图 1 可知,提取物在 144.15 °C 处有一个强吸热峰,可能为大叶茜草素的熔点峰;由图 2 可知, PVP S-630 的熔点峰 74.08 °C,茜草总醌提取物和 PVP S-630 按 1:5, 1:10 比例制备的固体分散体中形成了低共熔物,熔点峰稍有前移,而另一固体分散体中,大叶茜草素以无定形状态存在于载体材料中。由图 3 可知,不同比例(1:5, 1:8, 1:10)的茜草总醌提取物-PVP K29/32 固体分散体的熔点峰分别为 78.32, 88.35, 88.30 °C,而大叶茜草素的熔点峰消

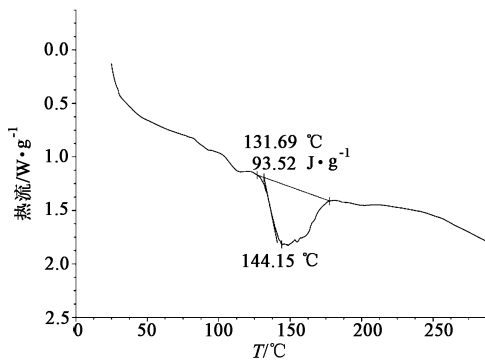


图 1 茜草总醌提取物的 DSC

Fig. 1 DSC thermograms of total quinones extract of *Rubiae Radix et Rhizoma*

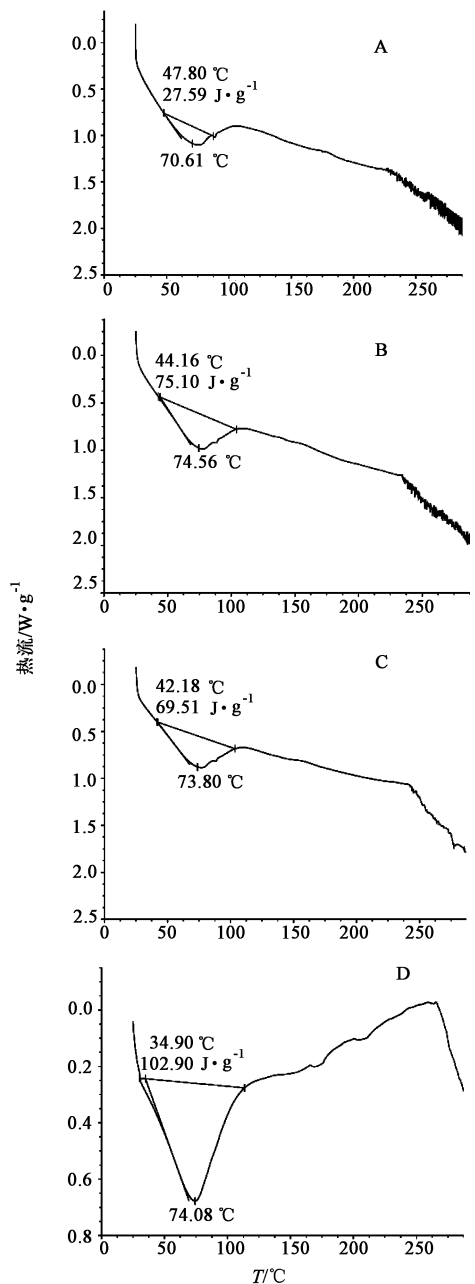
失,三者均低于 PVP K29/32 的熔点峰(88.58 °C),表明茜草总醌提取物-PVP K29/32(1:5)固体分散体的熔点峰前移,可能形成了低共熔物;而另外 2 批固体分散体中不存在药物结晶,药物以无定形态存在于载体材料中。

2.4 固体分散体体外溶出性能的评价

2.4.1 溶解度的测定 分别取各批茜草总醌固体分散体(批号 201~203,301~303)适量(约相当于茜草总醌提取物 0.25 g),置于具塞锥形瓶中,分别加入 1% 十二烷基硫酸钠(SDS)溶液 10 mL,制成过饱和溶液,置于 25 °C 摇床内,以 100 r·min⁻¹ 转速匀速振摇;振摇 48 h 后,取出,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,测定大叶茜草素的含量。结果批号 201~203 固体分散体在 1% SDS 中溶解度分别为 266.39, 275.93, 313.85 mg·L⁻¹,批号 301~303 固体分散体的溶解度依次为 305.43, 227.95, 229.49 mg·L⁻¹,与提取物原料在 1% SDS 中的溶解度(79 mg·L⁻¹)相比,均明显提高。

2.4.2 体外溶出曲线的绘制 参照《中国药典》2015 版四部中“溶出度与释放度测定法”的相关规定^[9],设定温度(37 ± 0.5) °C,转速(100 ± 1) r·min⁻¹,溶出介质为 1% SDS 900 mL。精密称取物理混合物[PVP S-630-茜草总醌提取物(8:1)]和各批固体分散体(批号 201~203,301~303)适量(各样品均约含提取物 0.125 g),倒入溶出杯中(各样品间隔 1 min),依次以各样品接触溶出介质时为计时起点,分别于 10, 20, 30, 45, 60 min 取样 1 mL,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,测定溶出液中大叶茜草素的含量,见图 4。

由图 4 可知,与 PVP S-630-茜草总醌提取物(8:1)物理混合物相比,各批固体分散体 60 min 内的溶出度均有明显提高,为物理混合物的 1.37~1.99

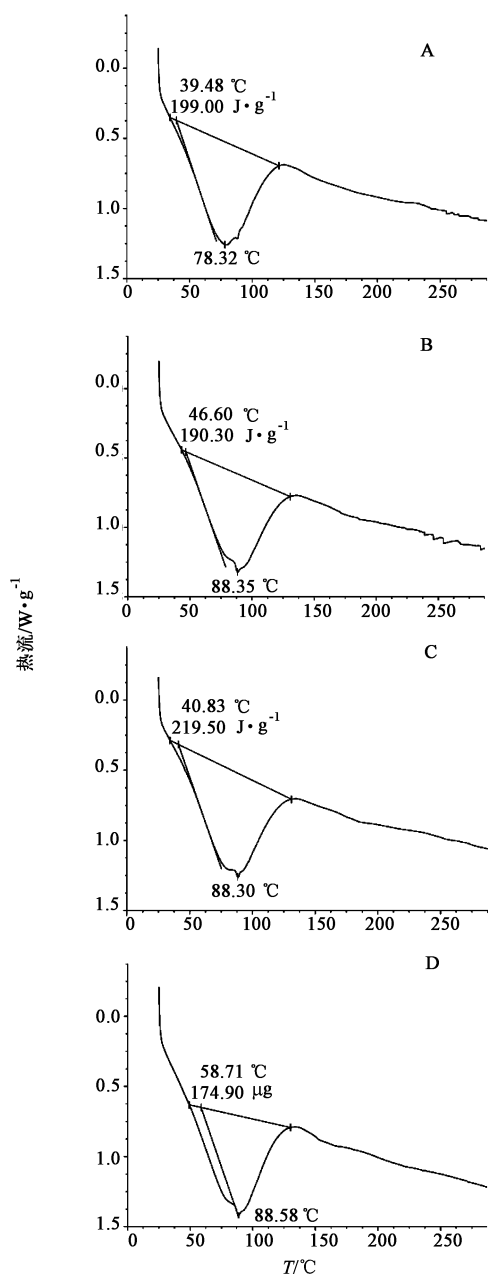


A. PVP S-630-提取物(5:1); B. PVP S-630-提取物(8:1); C. PVP S-630-提取物(10:1); D. 物理混合物

图 2 PVP S-630 为载体材料的茜草总醌固体分散体 DSC
Fig. 2 DSC thermograms of solid dispersions of total quinones from *Rubiae Radix et Rhizoma* with PVP S-630 as matrix

倍。参考文献[10-12],利用 SAS 9.1.3 软件对溶出度数据进行 Weibull 曲线拟合,Weibull 分布的函数方程为 $f(t) = 1 - e^{-(t-\alpha)^m/\beta}$, 式中 α 为位置参数, β 为尺度参数, m 为形状参数,通过建立的 Weibull 模型求得特征参数 T_d (溶出 63.2% 所需的时间)和 T_{50} (溶出 50% 所需的时间),见表 1。

由表 1 可知,各批固体分散体的相关系数 r 在 0.884 7~0.998 8,说明 Weibull 函数拟合相关性良



A. PVP K29/32-提取物 (5:1); B. PVP K29/32-提取物 (8:1); C. PVP K29/32-提取物 (10:1); D. 物理混合物

图 3 PVP K29/32 为载体材料的茜草总醌固体分散体 DSC
Fig. 3 DSC thermograms of solid dispersions of total quinones from *Rubiae Radix et Rhizoma* with PVP K29/32 as matrix

好。固体分散体的 α 均为 0, 提示药物溶出过程中不存在时滞现象, m 均接近于 1, 提示该 Weibull 分布可转化为指数分布, β 各有不同, 说明各批固体分散体的溶出程度有所差别。结合图 4 和表 1 观察, 批号 201 固体分散体的性能最佳, 茜草总醌提取物的溶解性可得到最大的改善。

3 讨论

生物活性和溶解性差的有效成分的成药性问题

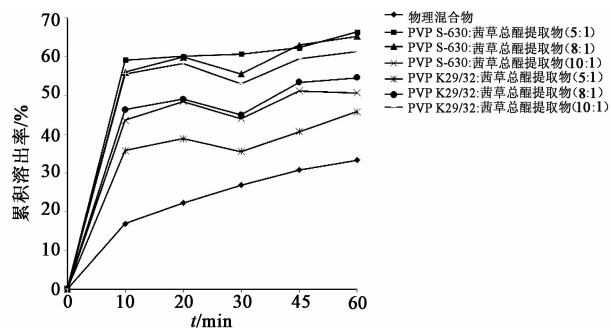


图 4 不同辅料配比的茜草总醌固体分散体在 SDS 中的溶出曲线
Fig. 4 Dissolution curves of different solid dispersions in 1% SDS

表 1 茜草总醌固体分散体溶出度的 Weibull 分布参数

Table 1 Weibull distribution parameters of dissolution of total quinones solid dispersions

批号	β	m	r	T_d / min	T_{50} / min
201	21.83	0.944 2	0.998 8	26.19	17.77
202	22.47	0.934 2	0.992 7	27.97	18.90
203	27.25	0.870 9	0.986 3	44.46	29.20
301	31.15	0.862 3	0.884 7	53.93	35.27
302	26.88	0.876 4	0.975 9	42.75	28.15
303	23.15	0.923 0	0.992 3	30.07	20.23

注: α 均为 0。

是中药制药领域的研究难点。本研究结果显示茜草总醌提取物被制成固体分散体后, 在 1% SDS 中的溶解度显著提高, 60 min 时体外累积溶出度为提取物原料的 1.37 ~ 1.99 倍。说明固体分散技术的应用, 为此难题的解决提供了一条可行途径, 从而为提高了这类成分的生物利用度提供了可能。

本文比较了水溶性载体材料 PEG (溶剂-熔融法) 和 PVP (溶剂法) 对茜草总醌固体分散体性能的影响, 结果表明制备的固体分散体中药物溶解度都明显高于原料药, 可能是由于在溶剂挥发或熔融物冷却凝固时, 载体材料阻碍了药物分子聚集, 进而形成较小的晶粒, 甚至转变成无定型或分子状态, 使药物溶解度增加^[7]。另外, 由这 2 种载体材料的不同型号辅料制备的固体分散体, 在 60 min 内的溶解度差别较大, 其中以 PEG 4000 和 PVP S-630 为载体的固体分散体的溶解度较高, 但实际产品的外观性状差别较大, 前者质地较硬, 部分粉碎过筛; 后者比较松脆, 具有良好的流动性。由于在制剂研究过程中, 固体分散体常用作中间产物, 再制备成片剂、胶囊剂等其他剂型, 因此从后续制备工艺可行性的角度考虑, 优先采用制备方法简单易操作、产品流动性较好、可压性较优的载体材料, 故最终选择 PVP S-630

作为该固体分散体的载体材料。后续研究会考虑多种水溶性载体材料(PEG + PVP + 泊洛沙姆等)的联合使用,以进一步优化处方,提高载药量。

固体分散体常作为制剂中间产物,用于改善难溶性中药的溶解与溶出,提高有效成分的药效作用,这是固体分散技术在中药制剂中的应用热点^[13-15];另一方面,固体分散技术已由传统的提高难溶性药物的溶解性发展到缓释、控释、靶向释药的研究中,利用难溶性材料为载体制备固体分散体中间体,可较好地延缓或控制药物的释放^[16-17];或者制备肠溶性固体制剂,可有效避免药物对胃肠道的刺激,减少药物的副作用。

[参考文献]

[1] 姜哲,韩东哲,金光洙. 茜草化学成分和抗癌活性研究[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(14):1126-1128.

[2] 刘路,王佳佳,崔雪靖,等. 茜草属植物化学成分研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(17):225-229.

[3] 李鹏,胡正海. 茜草的生物学及化学成分与生物活性研究进展[J]. 中草药,2013,44(14):2009-2014.

[4] 浦益琼,王冰,张彤,等. 大孔树脂柱层析法制备茜草总醌提取物的实验研究[J]. 中成药,2013,35(9):1900-1905.

[5] 许兰芝,赵世琴,胡庆伟,等. 茜草总蒽醌抗炎抗风湿作用及机制[J]. 潍坊医学院学报,2002,24(1):11-13.

[6] 刘久青,李茂星. 大黄游离蒽醌固体分散体的制备及溶出研究[J]. 中国医药指南,2010,8(4):35-37.

[7] 温庆伟,陈春霞,梁杏梅,等. 阳桃根中苯醌类化合物

的分离鉴定与含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(11):70-74.

[8] 孙玉雯,刘汉清,钱亚琴. 固体分散技术在中药制剂中的应用[J]. 中药材,2004,27(11):880-882.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:121-124.

[10] 陈幼亭. 威布尔分布函数处理溶出数据应注意的问题[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(9):419-420.

[11] 潘玉善,李文清,王伟,等. 用 SAS 软件计算药物溶出度 Weibull 分布参数[J]. 广东药学院学报,2010,26(1):23-25.

[12] 金燕,吉翔,刘永琼,等. 维生素 E- β -环糊精包合物溶出度研究及 Weibull 模型分析[J]. 数理医药学杂志,2010,23(3):334-337.

[13] Won D H, Kim M S, Lee S, et al. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process[J]. Int J Pharm,2005,301(1/2):199-208.

[14] Hao H J, Jia Y Z, Zhang H Q, et al. Preparation of monolithic osmotic tablet of quercetin loaded by solid dispersion [J]. J Chin Pharm Sci, 2015, 24(6):383-392.

[15] Qiu M F, Jia W, Li S S, et al. A new silymarin preparation based on solid dispersion technique[J]. Adv Ther,2005,22(6):595-600.

[16] 潘菲,王昆,李琳玉,等. 大黄酚固体分散体在大鼠体内药动学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(10):91-93.

[17] 陈小云,张振海,郁丹红,等. 丹参酮组分缓释固体分散体的研究[J]. 中草药,2013,44(17):2391-2396.

[责任编辑 刘德文]