

· 制剂与工艺 ·

葛根素聚维酮 K30 固体分散体的制备及体外评价

韩立炜^{1*}, 张贵英², 龚卫红¹, 韩志东³

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 3. 天津红日药业股份有限公司, 天津 301700)

[摘要] 目的:制备葛根素-聚维酮(PVP) K30 固体分散体以提高葛根素的溶出速率。方法:以 PVP K30 为载体,采用溶剂法制备葛根素-PVP 固体分散体,并优选葛根素和 PVP K30 的最佳比例。通过溶出试验、差示扫描量热法、红外光谱、X 射线衍射等方法对固体分散体的性质进行评价。结果:以最佳比例(葛根素-PVP K30 1:3)制备的固体分散体中葛根素的溶出速率是原料药的 2 倍;差示扫描量热法、红外光谱及 X 射线衍射结果表明固体分散体中葛根素以无定形形式存在,并可能与 PVP K30 有氢键形成。结论:采用溶剂法制备葛根素-PVP 固体分散体可显著提高葛根素的溶出速率。

[关键词] 葛根素;固体分散体;聚维酮 K30;溶出

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0001-04

Preparation and *in vitro* Evaluation of Puerarin-Polyvinylpyrrolidone K30 Solid Dispersions

HAN Li-wei^{1*}, ZHANG Gui-ying², GONG Wei-hong¹, HAN Zhi-dong³

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;
2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;
3. Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 301700, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare solid dispersions of puerarin with polyvinylpyrrolidone K₃₀ (PVP K30) to improve dissolution of puerarin. **Method:** Solid dispersion of puerarin-PVP was prepared by solvent method with PVP K30 as carrier. And the best proportion of puerarin to PVP K30 has been optimized. Nature of the solid dispersion was evaluated by dissolution test, differential scanning calorimetry (DSC), infrared spectroscopy (IR) and X-ray diffraction (XRD). **Result:** Optimum proportion of puerarin to PVP K30 was 1:3. Dissolution rate of puerarin in the solid dispersions was 2 folds as that of material medicine. The results of DSC, IR and XRD showed that puerarin in the solid dispersion was amorphous form, and hydrogen bond may have been formed between puerarin and PVP K30. **Conclusion:** Dissolution rate of puerarin could be improved in solid dispersion of puerarin-PVP which prepared by solvent method.

[Key words] puerarin; solid dispersion; PVP K30; dissolution

葛根素(8-β-D-葡萄糖吡喃糖-4',7-二羟基异黄酮),具有多种药理作用,临床上主要用于心脑血管

疾病的治疗。葛根素在水中的溶解度仅为 $4.62 \times 10^{-2} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[1],限制了该药的开发和应用。本课题以聚维酮(PVP) K30 为载体,采用溶剂法制备葛根素固体分散体,以期改善葛根素的溶解性能。

1 仪器与试剂

TU-1810 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),RC-8DS 型溶出度测试仪

[收稿日期] 20110617(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30400601)

[通讯作者] *韩立炜,博士,副教授,从事中药新制剂和新技术研究, Tel: 010-84738616, E-mail: bjhwlw@126.com

(天津市光学仪器厂), 85-2 型数显恒温磁力搅拌器(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司), BT 224S 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司), NETZSCH 204 型差热分析仪(德国耐驰公司), NEXUS FT-IR 型傅立叶变换红外测定仪(美国 Thermo Nicolet 公司), Rigaku 型 X 光衍射仪(日本理学公司)。

葛根素(北京协和药厂, 纯度 99.8%), 葛根素对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 110752-200410), PVP K30(北京化学试剂公司), 水为蒸馏水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 测定波长的选择 在 200 ~ 400 nm 分别对葛根素对照品、PVP K30、葛根素-PVP K30 固体分散体、葛根素-PVP K30 物理混合物的水溶液进行紫外吸收光谱扫描, 结果表明葛根素对照品、葛根素-PVP K30 固体分散体、葛根素-PVP K30 物理混合物在 250 nm 波长处有最大吸收峰, 而 PVP K30 无干扰, 故选用 250 nm 作为葛根素含量的测定波长。

2.2 标准曲线的制备 精密称取葛根素原料药 2.7 mg 置 50 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 精密量取 0.5, 0.8, 1.1, 1.4, 1.7, 2.0 mL 于 10 mL 量瓶中, 甲醇定容, 在 250 nm 测定吸光度(A)。质量浓度(C)为横坐标, A 为纵坐标, 绘制标准曲线, 求得线性回归方程为 $A = 73.254C - 0.043$ ($r = 0.9999$), 线性范围 0.0027 ~ 0.0108 $g \cdot L^{-1}$ 。

2.3 溶剂的选择 经预试验发现, 葛根素在无水乙

醇中的溶解度可达 $72 g \cdot L^{-1}$, PVP K30 易溶于无水乙醇, 且无水乙醇毒性很小, 故本试验选用无水乙醇作为制备固体分散体的溶剂。

2.4 葛根素-PVP 固体分散体及物理混合物的制备

2.4.1 葛根素-PVP 固体分散体 将精密称取的葛根素原料药与 PVP K30 分别以 8 种比例共溶于无水乙醇中, 在 60 °C 水浴中减压旋转蒸发乙醇至干, 即得 8 种不同质量比的固体分散体, 分别标记为 a(1:0.5), b(1:1), c(1:1.5), d(1:3), e(1:6), f(1:9), g(1:12), h(1:15), PVP K30 所占比例依次增大。将 8 种样品研细, 置于干燥器中保存, 备用。

2.4.2 葛根素和 PVP 物理混合物 将精密称得的葛根素原料药与 PVP K30 采用等量倍增法混合均匀, 得标记为 A, B, C, D, E, F, G, H 的 8 种样品, 样品中葛根素原料药与 PVP K30 的比例依次与样品 a, b, c, d, e, f, g, h 相同。置于干燥器中保存, 备用。

2.5 溶出度测定 参考《中国药典》2010 年版第二部的溶出度第三法小杯法^[2]。转速 $100 r \cdot min^{-1}$, 温度 $(37 \pm 0.5) ^\circ C$, 溶出介质为煮沸脱气 15 min 放冷至室温的蒸馏水 250 mL。精密称取葛根素原料药 2.5 g, 放入 250 mL 溶出杯中, 接触介质时开始转动并记录时间, 于 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 min 定位取样 5 mL, 用 $0.45 \mu m$ 微孔滤膜滤过, 滤液置 10 mL 量瓶中, 滤液放至室温后用蒸馏水定容, 精密移取 0.4 mL 置 100 mL 量瓶中, 蒸馏水定容, 在 250 nm 处测定 A, 计算药物浓度及药物溶出率, 绘制溶出曲线。同法测定固体分散体及物理混合物的药

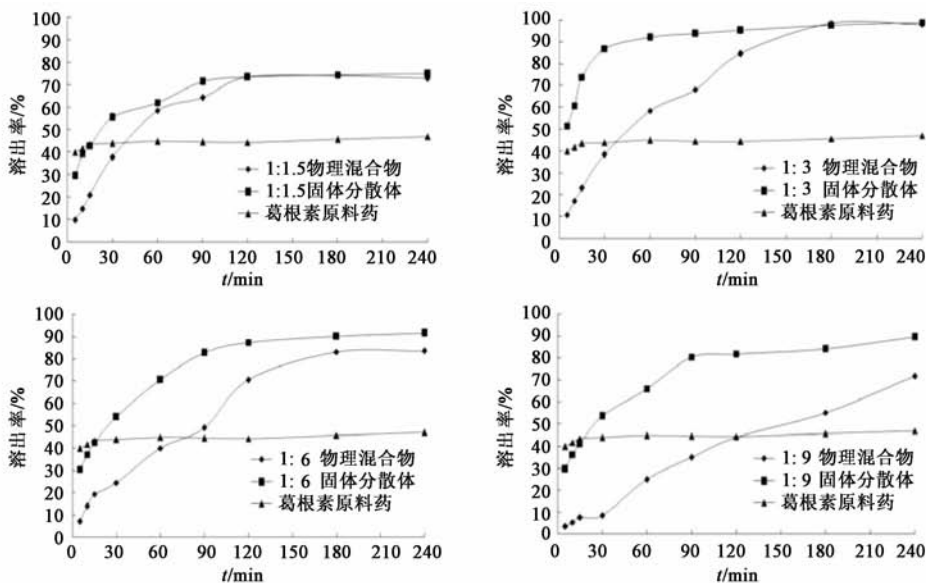


图 1 不同比例葛根素-PVP K30 固体分散体及物理混合物溶出曲线

物溶出度。各样品溶出曲线见图 1,2。

由图 1,2 可知,以 PVP K30 为载体时,无论固体分散还是物理混合,都可显著地提高葛根素的累积溶出百分率,但采用固体分散技术对于溶出速率和累积溶出百分率的提高优于物理混合的方法。其中,葛根素与 PVP K30 以质量比 1:3 制备的固体分散体的溶出最快、最完全,故确定葛根素-PVP K30 固体分散体的最佳质量比为葛根素-PVP K30 1:3。

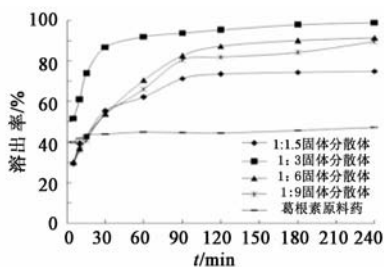
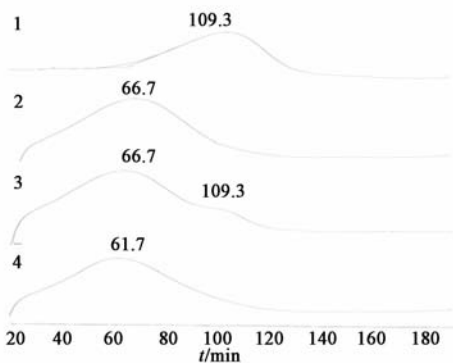


图 2 不同比例葛根素-PVP K30 固体分散体溶出曲线

2.6 固体分散体的物相鉴别及分散机理的初步探讨 以最佳质量比按照 2.4 方法制备葛根素-PVP 固体分散体和物理混合物,进行以下考察。

2.6.1 差示扫描量热法 以空铝坩埚为参比物,另一铝坩埚分别放入约 3 mg 葛根素原料药、PVP K30、葛根素-PVP K30 固体分散体以及葛根素与 PVP K30 物理混合物,扫描速度 $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,扫描范围(20 ~ 180) $^\circ\text{C}$ 。结果见图 3。

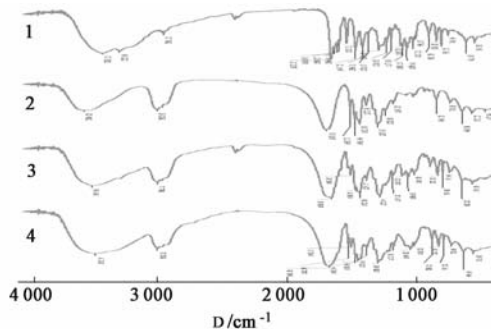


1. 葛根素;2. PVP K30;3. 物理混合物;4. 固体分散体

图 3 葛根素-PVP 固体分散体及物理混合物差示扫描量热分析

由图 3 可知,葛根素的吸热峰为 $109.3\text{ }^\circ\text{C}$,PVP K30 的吸热峰为 $66.7\text{ }^\circ\text{C}$,物理混合物的吸热峰表现为葛根素和 PVP K30 吸热峰的叠加,而固体分散体在 $61.7\text{ }^\circ\text{C}$ 处出现吸热峰,说明固体分散体已形成,且为简单低共熔混合物。而葛根素的吸热峰消失,说明葛根素的结晶被 PVP K30 抑制,在固体分散体中是以无定形态存在。

2.6.2 红外光谱法 波数范围 $4\ 000\sim 400\text{ cm}^{-1}$,精度 4 cm^{-1} ,样品采集次数 10 次,KBr 压片。对葛根素原料药、PVP K30、葛根素-PVP K30 物理混合物及葛根素-PVP K30 固体分散体进行红外光谱扫描。结果见图 4。

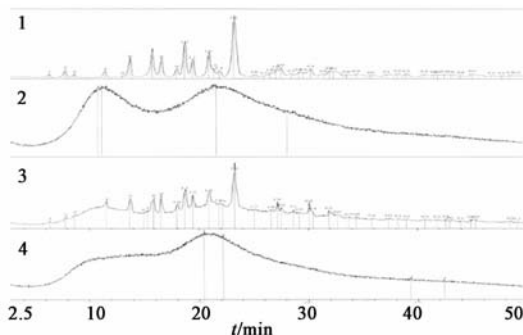


1. 葛根素;2. PVP K30;3. 物理混合物;4. 固体分散体

图 4 葛根素-PVP 固体分散体及物理混合物红外光谱

由图 4 可知,物理混合物的红外光谱图表现为葛根素和 PVP K30 红外光谱图的叠加,表明物理混合物中葛根素与 PVP K30 未发生任何反应。而固体分散体与 PVP K30 的红外光谱图较接近,葛根素的部分特征峰消失,但未见新的吸收峰,说明在固体分散体中,葛根素与 PVP K30 未发生化学反应,但可能存在氢键缔合。

2.6.3 X 射线衍射法 Cu 靶,管压 40 kV,管流 150 mA,扫描速度 $5\text{ }^\circ\cdot\text{min}^{-1}$,扫描步宽 0.02 ° ,扫描范围 $2.5\sim 50\text{ }^\circ$ 。对葛根素原料药、PVP K30、葛根素-PVP K30 固体分散体、葛根素和 PVP K30 物理混合物进行 X 射线衍射分析。结果见图 5。



1. 葛根素;2. PVP K30;3. 物理混合物;4. 固体分散体

图 5 葛根素-PVP 固体分散体及物理混合物 X 射线衍射

由图 5 可知,葛根素的 X 射线衍射图表现为一系列强烈的衍射峰,显示了葛根素的晶体特征。PVP K30 的 X 射线衍射图表现为 2 个宽峰,表明 PVP K30 为无定形物。物理混合物的 X 射线衍射图表现为葛根素和 PVP K30 X 射线衍射图的叠加。固

体分散体的 X 射线衍射图表现为 2 个不同衍射强度的宽峰,其峰位与 PVP K30 基本相同,而葛根素的衍射峰消失,表明葛根素已转变为无定形物。

2.6.4 分散机理初步探讨 综合样品的差示扫描量热分析图谱、红外光谱和 X 射线衍射图,推测在制备葛根素-PVP K30 固体分散体的过程中,葛根素与载体之间无化学键生成,仅为物理混合物。由于 PVP K30 为无定形高分子聚合物,在固化时黏度较大,阻滞了葛根素分子聚集结晶,故葛根素以无定型状态均匀分散于载体中。由于载体易溶于水,从而增大了葛根素在水中的溶出速率。

3 讨论

采用 PVP K30 为载体,制备葛根素固体分散体能显著加快葛根素的溶出速率,且葛根素与 PVP K30 的质量比以 1:3 制备的固体分散体为最佳,其 4 h 累积溶出率为 98.9%,是原料药的 2 倍。

本试验曾试图考察以最佳工艺制备的固体分散体中葛根素的溶解度,但由于 PVP K30 的黏度较大难以测定,故选择葛根素与 PVP K30 质量比为 1:1.5 的固体分散体进行测定。当水中加入此固体分散体至葛根素的量为葛根素溶解度的 110 倍时仍未得到过饱和溶液,且黏度已经大到难以用微孔滤膜滤过。综合溶出曲线,可以得出结论:1:1.5 固体分

散体中葛根素的溶解度为葛根素原料药的 110 倍以上,而质量比为 1:3 时的溶解度应不低于此倍数。

与 PVP K30 物理混合后葛根素的溶出速率也有较大提高,但物理混合物的均匀性差,且溶出效果不及固体分散体,因此采用固体分散技术更有现实意义。

本课题组前期采用熔融法,以葛根素与 PEG6000 质量比 1:9 制备了固体分散体^[3],溶出速率与原料药相比提高了 3 倍,溶解度提高了 17 倍。本试验以最佳工艺制备的固体分散体,载体用量更少,溶解度提高更大,虽溶出度提高不及 PEG6000,但可降低工业生产成本和给药量,将有助于葛根素新制剂的研制。

[参考文献]

- [1] 吴正红,朱延勤,严汉英,等.葛根素的溶解性及高分子聚合物助溶作用的研究[J].江苏药学与临床研究,1997,7(1):9.
- [2] 中国药典.二部[S].2010:附录XC 87.
- [3] 王展,韩立炜.葛根素-聚乙二醇 6000 固体分散体的制备及其溶解性能的研究[J].北京中医药大学学报,2007,30(5):346.

[责任编辑 仝燕]