

[制剂]

2种斯皮诺素固体分散体的制备及其体内药动学行为

张铁山¹, 尚曙玉¹, 王聪颖¹, 张智强²

(1. 黄河科技学院, 河南 郑州 450005; 2. 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300301)

摘要: **目的** 制备斯皮诺素固体分散体、磷脂复合物固体分散体, 并考察其体内药动学行为。**方法** 溶剂挥发法制备2种固体分散体后, X射线粉末衍射(XRPD)分析存在状态, 测定溶解度和体外溶出速率。大鼠灌胃给药后, HPLC法测定斯皮诺素血药浓度, 计算主要药动学参数。**结果** 斯皮诺素在2种固体分散体中以无定型状态存在, 溶解度、体外溶出速率明显提高。与原料药比较, 固体分散体、磷脂复合物固体分散体相对生物利用度分别增加到219.61%、265.39%。**结论** 固体分散体、磷脂复合物固体分散体均可促进斯皮诺素口服吸收, 以后者更明显。

关键词: 斯皮诺素; 固体分散体; 磷脂复合物; 制备; 体内药动学行为; 溶剂挥发法; XRPD; HPLC

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)09-2025-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.09.001

Preparation and *in vivo* pharmacokinetic behavior evaluation for two spinosin solid dispersions

ZHANG Tie-shan¹, SHANG Shu-yu¹, WANG Cong-ying¹, ZHANG Zhi-qiang²

(1. Huanghe Science & Technology College, Zhengzhou 450005, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300301, China)

ABSTRACT: AIM To prepare spinosin solid dispersions and phospholipid complex solid dispersions, and to investigate their *in vivo* pharmacokinetic behaviors. **METHODS** For the two solid dispersions prepared by solvent evaporation method, the existential state was analyzed by X-ray power diffraction (XRPD), along with the determination of solubility and *in vitro* dissolution rate. Rats were given intragastric administration, then HPLC was adopted in the plasma concentration determination of spinosin, and the main pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** In the two solid dispersions, spinosin existed in an amorphous state with obviously elevated solubility and *in vitro* dissolution rate. The solid dispersions and phospholipid complex solid dispersions were increased to 219.61% and 265.39% as compared with that of raw medicine, respectively. **CONCLUSION** Both solid dispersions and phospholipid complex solid dispersions can promote the oral absorption of spinosin, especially for the latter.

KEY WORDS: spinosin; solid dispersions; phospholipid complex; preparation; *in vivo* pharmacokinetic behaviors; solvent evaporation method; XRPD; HPLC

斯皮诺素是从鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujube* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 中分离得到的黄酮类化合物^[1], 其性平, 味甘、酸, 归肝、胆经, 具有抗抑郁、抗心律失常、催眠、镇静、抗氧化等多种药理活性^[1-3], 但其水溶性很差^[4], 从而限制了疗效发挥及临床应用。作为药

食同源两用品^[5], 开发出斯皮诺素高生物利用度制剂具有重要的现实意义, 但目前国内外鲜见相关报道^[6]。

固体分散体^[7-9]由于制备工艺相对简单, 常作为改善中药难溶性药物的制剂技术之一, 而近年来磷脂复合物固体分散体也逐渐受到国内外专家学者

收稿日期: 2019-03-05

基金项目: 河南省重大科技专项 (162102310003)

作者简介: 张铁山 (1983—), 男, 讲师, 研究方向为药理生理学。Tel: (0371) 68782349, E-mail: ztskdx2003@126.com

的关注^[10-12]，它是在一定条件下将难溶性药物与磷脂制成磷脂复合物后，进一步采用亲水性高分子材料形成固体分散体。本实验分别制备了斯皮诺素固体分散体、磷脂复合物固体分散体，并比较了两者体内药动学行为。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1260 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；Bell-ennium 型加热磁力搅拌器（上海书俊仪器有限公司）；FA1004 型电子分析天平（上海光学仪器厂）；XD-5000A 型真空旋转蒸发仪（上海贤德实验仪器有限公司）；XW-80A 型漩涡混合仪（上海医科大学仪器厂）；TF-008-W 型氮气吹扫仪（瑞诚科学仪器公司）；HTZ-92-01 型恒温振荡器（上海精怡科学仪器公司）；D8 型粉末衍射仪（德国布鲁克公司）。

1.2 试药 斯皮诺素对照品（批号 T171220，瑞芬思生物科技有限公司）；斯皮诺素原料药（批号 160615001S，湖北巨胜科技有限公司，含有量 > 98%）；盐酸普萘洛尔（批号 100783-201401，中国食品药品检定研究院）；卵磷脂（批号 PC-98T，辅必成上海医药科技有限公司）；聚乙烯吡咯烷酮（PVP K30，批号 25000240379，亚什兰集团公司）。

1.3 动物 清洁级 SD 大鼠，体质量 200~240 g，购自河南省动物实验中心，许可证号 SCXK（豫）2016-0001，实验前 1 d 领取。

2 方法与结果

2.1 斯皮诺素含量测定

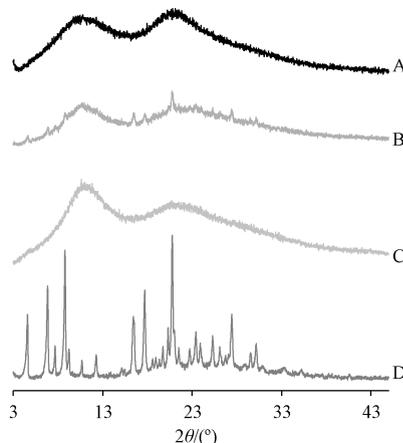
2.1.1 色谱条件 Agilent Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈-0.15% 磷酸（40：60）；检测波长 336 nm；柱温 35 ℃；体积流量 1.0 mL/min；进样量 20 μL。

2.1.2 方法学考察 精密称取斯皮诺素对照品 10.0 mg 至 50 mL 量瓶中，乙腈超声溶解，定容至刻度，混匀，取适量用流动相逐步稀释，配制成 50.0、25.0、5.0、0.5、0.05 μg/mL，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，以溶液质量浓度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y）进行回归，得方程为 $Y=1.0412X-1.2083$ （ $r=0.9998$ ），在 0.05~50.0 μg/mL 范围内呈良好的线性关系。取低（0.05 μg/mL）、中（25.0 μg/mL）、高（50.0 μg/mL）质量浓度对照品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得峰面积 RSD 均小于 0.45%，表明仪器精密度高；平均加样回收率分

别为 99.01%、100.26%、100.09%，RSD 均小于 1.66%；室温下于 5 d 内在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得峰面积 RSD 为 0.66%，表明溶液在 5 d 内稳定性良好。

2.2 固体分散体制备及 X 射线粉末衍射（XRPD）分析 采用溶剂挥发法制备固体分散体。取斯皮诺素 0.2 g、PVP K30 1.2 g，加入 100 mL 无水乙醇中，50 ℃下搅拌 4 h，减压旋蒸尽量除尽有机溶剂，即得，置于 45 ℃真空干燥箱中 24 h，敞口置于干燥器中。

XRPD 扫描分析条件为铜靶；管压 40 kV；扫描范围 3°~45°；扫描速度 8°/min，结果见图 1。由图可知，斯皮诺素以典型结晶状态存在，而在固体分散体中转变成无定型状态；同比例物理混合物中原料药的特征晶型峰仍可观察到，表明其结晶状态未得到改变。



注：A~D 分别为固体分散体、物理混合物、PVP K30、斯皮诺素

图 1 固体分散体 XRPD 图

Fig. 1 XRPD pattern for solid dispersions

2.3 磷脂复合物固体分散体制备及 XRPD 分析 取斯皮诺素 0.2 g、卵磷脂 0.25 g，置于 50 mL 四氢呋喃中，45 ℃水浴搅拌 4.0 h，真空旋蒸除去四氢呋喃，即得磷脂复合物。取 0.2 g，按“2.2”项下方法制备，即得。

对磷脂复合物及其固体分散体进行晶型分析，结果见图 2。由图可知，斯皮诺素典型晶型峰在磷脂复合物中消失，呈无定型状态；制成磷脂复合物固体分散体后，它同样以无定型状态存在，表明制备成功。

2.4 表观溶解度比较 取过量斯皮诺素、固体分散体、磷脂复合物、磷脂复合物固体分散体，加到 10 mL 经超声处理后的蒸馏水中，固定于 25 ℃恒

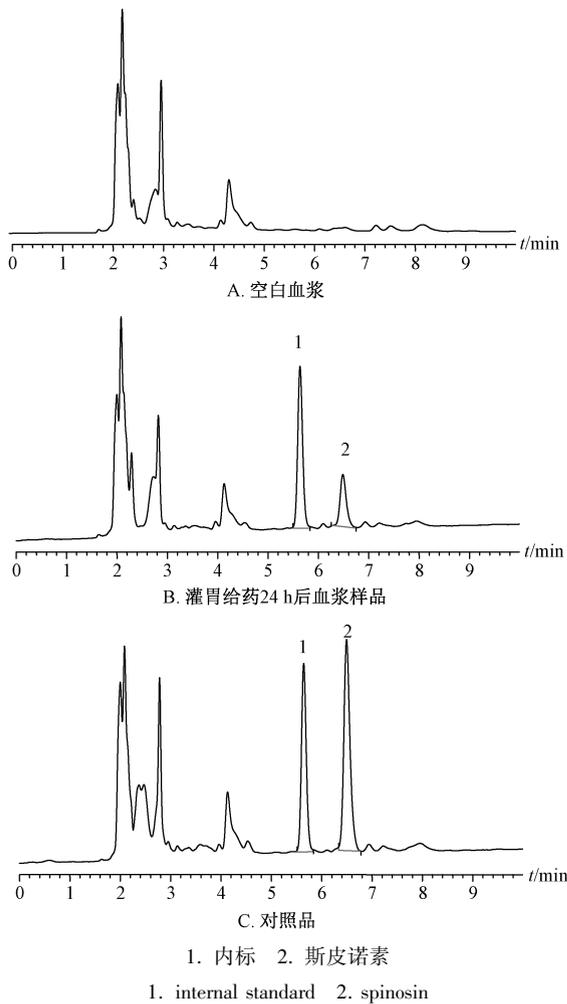


图4 斯皮诺素 HPLC 色谱图

Fig. 4 HPLC chromatograms of spirozin

为横坐标 (X), 斯皮诺素与盐酸普萘洛尔峰面积之比为纵坐标 (Y) 进行回归, 得方程为 $Y = 0.0032X - 0.1512$ ($R^2 = 0.9909$), 在 $10 \sim 800.0$ ng/mL 范围内线性关系良好。

2.6.6 方法学考察 取 10.0 ng/mL (低)、 400.0 ng/mL (中)、 800.0 ng/mL (高) 质量浓度血浆溶液, 日内精密度 ($n = 3$) RSD 均小于 10.66% , 日间精密度 RSD ($n = 3$) 均小于 10.26% , 表明该方法精密度良好; 血浆样品于 5 d 内在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得斯皮诺素、内标峰面积比值无显著差异 ($P > 0.05$), 表明样品在 5 d 内稳定性良好。 $100 \mu\text{L}$ 空白血浆配制成 10.0 、 400.0 、 800.0 ng/mL, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 将斯皮诺素、内标峰面积比值代入“2.6.5”项下回归方程, 测得 3 种质量浓度的方法回收率在 $86.96\% \sim 91.44\%$ 之间。

2.6.7 测定结果 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 通过 3P97 程序统计矩模型计算主要药动学参数, 结果见表 2, 再绘制血药浓度-时间曲线, 结果见图 5。由此可知, 固体分散体、磷脂复合物固体分散体主要药动学参数较斯皮诺素均有显著变化 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与前者比较, 后者 t_{max} 显著性延长 ($P < 0.01$), C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 显著升高 ($P < 0.05$), 两者相对生物利用度分别增加到 219.61% 、 265.39% 。

表 2 样品主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Tab. 2 Main pharmacokinetic parameters for samples ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

参数	单位	斯皮诺素	固体分散体	磷脂复合物固体分散体
t_{max}	h	5.55 ± 0.88	$3.38 \pm 0.69^{\Delta}$	$5.92 \pm 0.93^{**}$
C_{max}	ng·mL ⁻¹	142.36 ± 36.68	$316.51 \pm 93.82^{\Delta\Delta}$	$406.11 \pm 108.02^{\Delta\Delta*}$
AUC_{0-t}	ng·mL ⁻¹ ·h	1033.75 ± 182.34	$2270.28 \pm 426.19^{\Delta\Delta}$	$2743.40 \pm 577.27^{\Delta\Delta*}$
$AUC_{0-\infty}$	ng·mL ⁻¹ ·h	1046.14 ± 190.68	$2291.65 \pm 443.27^{\Delta\Delta}$	$2861.93 \pm 597.89^{\Delta\Delta*}$

注: 与斯皮诺素比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与固体分散体比较, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$

3 讨论

口服制剂进入胃肠道后, 需经溶解溶出才能被吸收进入血液循环, 从而发挥其药理作用, 但难溶性药物溶解度很差, 导致其溶出受到极大限制, 故提高其溶解度、溶出度成为提高口服吸收生物利用度的关键所在。本实验显示, 将斯皮诺素制备成固体分散体后以无定型状态存在, 其溶解度、体外溶出度均明显改善, 相对生物利用度增加到 219.61% , 有助于发挥其药效; 与原料药相比, 固体分散体 t_{max} 显著提前 ($P < 0.05$), 可能与其促进

药物快速溶出有关^[7], 但磷脂复合物固体分散体 t_{max} 与其相比又显著延后 ($P < 0.01$), 可能是由于它可提高原料药亲脂性^[4], 导致在胃肠道黏膜中发生了滞留^[12-14], 同时其相对生物利用度增加到 265.39% , C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 也显著提高。

据报道^[14-17], 磷脂复合物技术有助于改善药物脂溶性, 而将其制成固体分散体后对斯皮诺素水溶性的改善也会产生积极影响, 并进一步增加原料药体内吸收。另外, 由于磷脂复合物本身黏性较强, 故提高斯皮诺素累积溶出度的程度有限, 这也

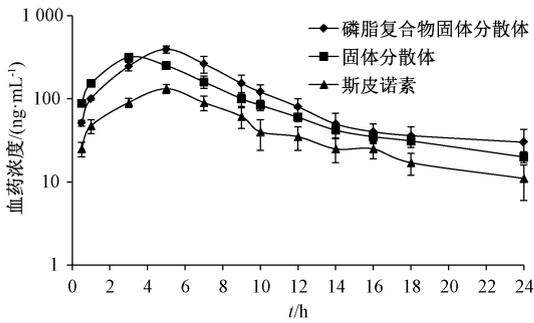


图5 样品血药浓度-时间曲线

Fig. 5 Plasma concentration-time curves for samples

印证了继续将其制成固体分散体的必要性。

总之，将磷脂复合物、固体分散体技术联用时，对提高水溶性、脂溶性均较差药物的口服吸收生物利用度具有较好的借鉴意义，本实验也为斯皮诺素今后相关研究奠定基础^[18-19]。

参考文献:

[1] 张翠英, 刘 峰, 郭丽丽, 等. 酸枣仁醇提取物中 4 个活性成分的测定[J]. 中成药, 2011, 33(12): 2119-2122.
[2] 祝洪艳, 张力娜, 唐 姗, 等. HPLC 法测定 3 个产地酸枣仁中斯皮诺素和酸枣仁皂苷 A、B 的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(12): 2099-2104.
[3] Li Y J, Yao M C, Cheng S. Quantitative determination of spinosin in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry method[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(4): 1169-1173.
[4] 黄海英, 于定荣, 王春国, 等. 斯皮诺素表观油水分配系数的测定[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(3): 497-499.
[5] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 3577-3578.
[6] 宋盼盼, 朱杨军, 张彦青, 等. 斯皮诺素磷脂复合物的制

备及表征[J]. 食品工业科技, 2018, 39(1): 56-61; 69.
[7] 李晓芳, 江 萍, 郭波红. 应用固体分散技术提高黄豆苷元溶出速率[J]. 医药导报, 2016, 35(7): 769-772.
[8] 陈娇婷, 林乐迎, 黄 浩, 等. 聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯在蛇床子素固体分散体制备中的应用[J]. 医药导报, 2016, 35(3): 299-301.
[9] 赵 强, 武 倩, 刘喜纲. 齐墩果酸固体分散体的制备[J]. 中成药, 2018, 40(10): 2170-2176.
[10] 刘蒸生, 郝海军, 马进安. 高乌甲素磷脂复合物及其固体分散体在大鼠体内的药理学[J]. 医药导报, 2018, 37(4): 449-452.
[11] 吴先闯, 郝海军, 张永州, 等. 姜黄素磷脂复合物不同制剂对 SD 大鼠口服生物利用度的影响[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2163-2166.
[12] 朱骤海, 李稳宏, 朱禹同, 等. 厚朴酚磷脂复合物理化性质与小鼠口服生物利用度[J]. 西北大学学报(自然科学版), 2012, 42(3): 415-421.
[13] 崔晓鸽, 曹伶俐, 侯佳威, 等. 白杨素磷脂复合物的制备及其药理学行为[J]. 中成药, 2017, 39(5): 934-939.
[14] 朱骤海. 厚朴酚磷脂复合物的制备、理化性质与生物利用度研究[D]. 西安: 西北大学, 2013.
[15] 公 雯, 朱家璧. 匹多莫德磷脂复合物的制备及鉴别[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(10): 1289-1293.
[16] 魏永鸽, 徐 凯. 青藤碱磷脂复合物的制备、表征及体外透皮研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(8): 1449-1453.
[17] 李强强, 王 凯, 薛晓锋, 等. 黄酮类化合物磷脂复合物的制备与功能活性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(1): 132-137.
[18] 徐 凯, 魏永鸽. 高乌甲素磷脂复合物纳米粒的制备、表征及药理学研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 870-874.
[19] 茹仁萍, 孙 宇, 李松龙, 等. 甘草酸磷脂复合物自乳化制剂处方筛选[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(1): 63-68.