

环黄芪醇-单葡萄糖苷固体分散体的制备及溶出特性的研究

赵娜夏, 夏广萍, 韩英梅*

(天津市新药设计与发现重点实验室, 天津药物研究院有限公司, 天津 300193)

摘要: **目的** 制备环黄芪醇-单葡萄糖苷 (AMG) 固体分散体, 并研究其体外溶出度和溶出速率。**方法** 采用溶剂-熔融法, 以聚乙二醇 6000 (PEG6000) 为载体, 制备 AMG 固体分散体。体外溶出实验评价其溶出速率, 红外光谱、X 射线粉末衍射和差示扫描量热分析法研究其性质。**结果** 在固体分散体中, AMG 以无定形的状态存在, 其与 PEG6000 的最佳比例为 1 : 3。**结论** 固体分散体的制备能有效改善 AMG 的溶出特性。

关键词: 环黄芪醇-单葡萄糖苷 (AMG); 固体分散体; 溶出度; 溶出速率

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)03-0539-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2016. 03. 013

Preparation and characteristics of dissolving of cycloastragenol-6-O-monoglucoside solid dispersion

ZHAO Na-xia, XIA Guang-ping, HAN Ying-mei*

(Tianjin Municipal Key Laboratory for Drug Design & Discovery; Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300193, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare cycloastragenol-6-O-monoglucoside (AMG) solid dispersion and to study its dissolution and dissolution rate *in vitro*. **METHODS** The AMG solid dispersion was prepared by solvent-melting method with PEG6000 as the carrier. Then its release rate was determined by dissolution experiment *in vitro*, and the properties were investigated by infrared spectra, powder X-ray diffraction and differential scanning calorimetry (DSC). **RESULTS** Existing in an amorphous form in the solid dispersion, AMG held the best ratio of 1 : 3 to PEG6000. **CONCLUSION** The preparation of solid dispersion can significantly improve the dissolving characteristics of AMG.

KEY WORDS: cycloastragenol-6-O-monoglucoside (AMG); solid dispersion; dissolution; dissolution rate

环黄芪醇-单葡萄糖苷 (cycloastragenol-6-O-monoglucoside, AMG, 结构见图 1) 是黄芪中皂苷类指标性成分黄芪甲苷的衍生化产物, 具有改善心脏功能和缓解心肌肥厚的作用, 但其溶解性较差, 口服生物利用度低, 影响药效的发挥。固体分散技术应用于难溶性药物的固体制剂时, 可以增加其溶解度和溶出速率, 提高生物利用度和稳定性^[1], 为评价该技术在 AMG 固体口服制剂开发中的应用可行性, 本实验制备 AMG-PEG6000 的固体分散

体, 并考察了其体外溶出特性。

1 材料

515 高效液相色谱仪, 包括 717plus 自动进样器 (美国 Waters 公司); Alltech 2000 蒸发光散射检测器 (美国 Alltech 公司); ZRS-8G 智能溶出试验仪 (天大天发科技公司); PTC-10A TG-DTA 分析仪、D/max-2500X 射线衍射仪 (日本理学公司); MAGNA-560 傅里叶变换红外光谱仪 (美国 Nicolet 公司)。

收稿日期: 2015-10-12

作者简介: 赵娜夏 (1979—), 女 (满族), 硕士, 研究方向为天然产物活性成分及新药开发。Tel: (022) 23006959, E-mail: farfarns@163.com

* 通信作者: 韩英梅 (1970—), 女, 研究员, 研究方向为天然产物活性成分及新药开发。Tel: (022) 23006959, E-mail: hanyingmei@163.com

AMG (自制, 纯度 > 99%)。聚乙二醇 6000 (PEG6000, 天津市光复精细化工研究所, 分析纯)。乙腈为优级纯; 水为纯净水; 其他试剂均为分析纯。

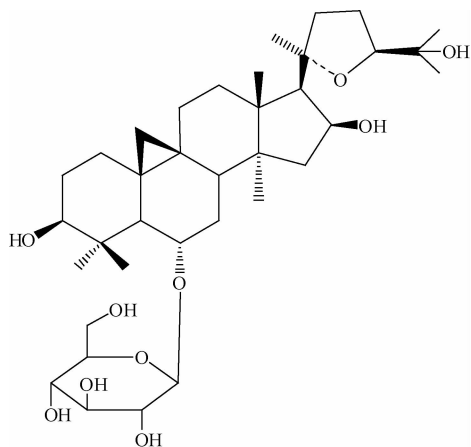


图1 环黄芪醇-单葡萄糖苷的结构

Fig. 1 Structure of cycloastragenol-6-O-monoglucoside

2 方法

2.1 样品的制备

2.1.1 AMG-PEG6000 固体分散体的制备 采用溶剂-熔融法, 制备 AMG-PEG6000 固体分散体。按照质量比 1 : 3、1 : 6、1 : 9, 分别称取 AMG 和 PEG6000。将后者置于蒸发皿中, 85 °C 水浴加热至完全熔融, 另取前者溶于适量无水乙醇中, 滴入熔融态的后者, 不断搅拌至乙醇完全挥去, 迅速涂布于预冷钢板上, 置冰箱冷冻 24 h。取出, 过 80 目筛粉碎, 干燥器中常温保存^[2]。

2.1.2 AMG 物理混合物的制备 按照处方配比, 称取 AMG 和 PEG6000, 于乳钵中研磨均匀, 过 80 目筛, 干燥器中常温保存。

2.2 AMG 的测定

2.2.1 HPLC 色谱条件^[3] Phenomenex Luna C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水 (4 : 6); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 °C; 漂移管温度 105 °C; 气体体积流量 2.6 L/min。

2.2.2 标准曲线及线性范围 精密称取 AMG 对照品适量, 加甲醇制成 0.2 mg/mL 的对照品溶液。分别精密吸取上述溶液 2、5、10、15、20 μL, 注入液相色谱仪, 测定峰面积, 以峰面积的对数值为纵坐标 (Y), 进样量的对数值为横坐标 (X) 进行线性回归, 得回归方程 $Y = 5.8011 + 1.33764X$, $r = 0.9999$ 。结果表明, AMG 在 0.4 ~ 4.0 μg 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.3 精密度试验 取 AMG 对照品溶液 10 μL, 注入液相色谱仪, 连续进样 5 次, 测定峰面积。结果, 峰面积 RSD 为 0.46%, 表明仪器精密度良好。

2.2.4 AMG 样品含有量的测定 精密称取 AMG 理论含有量约为 5.0 mg 的固体分散体及物理混合物, 置于 25 mL 量瓶中, 甲醇溶解并稀释至刻度, 混匀, 滤过。分别吸取 10 μL, 注入液相色谱仪, 测定峰面积, 标准曲线法计算 AMG 含有量。

2.2.5 AMG 样品的体外溶出试验^[4-5] 参照《中华人民共和国药典》2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法第二法 (桨法)^[6], 以水为溶出介质, 介质温度 37 °C, 介质体积 500 mL, 转速 75 r/min。精密称取 AMG 原料、固体分散体及物理混合物 (含 AMG 约 30.0 mg), 均匀散布于介质液面, 从样品粉末开始接触液面时开始记时搅拌, 分别于 5、10、20、40、60、90 及 120 min 取样 2 mL, 补加同体积溶出介质, 溶液用 0.8 μm 滤膜滤过。取续滤液 50 μL, 注入液相色谱仪, 测定峰面积, 标准曲线法计算出 AMG 含有量, 进而计算出累积溶出率, 并对时间作图。

2.3 AMG 样品的 DSC 分析 以 Al₂O₃ 为参比物; 升温速度 10 °C/min; 温度范围为室温 ~ 250 °C; 保护气为空气。分别对 AMG 原料、PEG6000 及比例为 1 : 3 的 AMG-PEG6000 物理混合物和固体分散体进行 DSC 分析。

2.4 AMG 样品的 X-射线粉末衍射分析 工作条件为 Cu 靶; 管电压 40 kV; 管电流 100 mA。分别对 AMG 原料、PEG6000 及比例为 1 : 3 的 AMG-PEG6000 物理混合物和固体分散体进行分析。

2.5 AMG 样品的红外光谱分析 KBr 压片制备样品, 分辨率 4 cm⁻¹, 扫描次数 20, 扫描范围 400 ~ 4 000 cm⁻¹。分别对 AMG 原料、PEG6000 及原-辅料比为 1 : 3 的 AMG-PEG6000 物理混合物和固体分散体进行分析。

3 结果

3.1 体外累积溶出曲线 (图 2) 由图可知, 各比例固体分散体在各时间点的溶出度均高于 AMG 原料, 而由于 PEG6000 本身具有助溶作用, 故物理混合物的溶出度也高于原料药。在溶出 5 min 时, 各分散体间的溶出差异不大; 随着溶出时间的延长, 比例为 1 : 3 的固体分散体显示出明显的优势, 在 40 min 时已达到 91.95% 的溶出度, 而 1 : 6 和 1 : 9 的在 120 min 时, 溶出度只有 80% 左右。

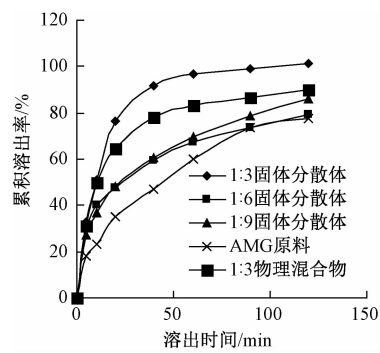
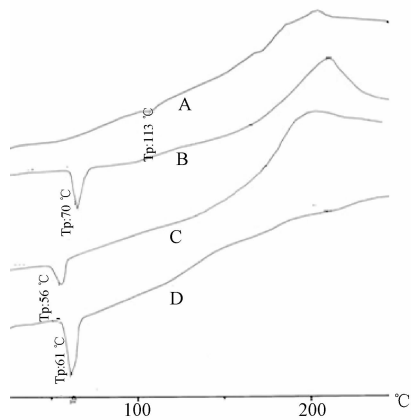


图2 AMG及其物理混合物和固体分散体的体外累积溶出曲线 ($n=3$)

Fig. 2 *In vitro* accumulation dissolution curves of AMG, AMG physical mixture and AMG solid dispersion ($n=3$)

3.2 差示扫描量热分析图 (图3) 由图可知, AMG无明显的熔融峰, PEG6000及AMG-PEG6000物理混合物在70℃附近有一尖锐的熔融峰, 而固体分散体的熔融峰呈现一宽峰, 并且位移至56℃, 说明在分散体中, 药物与载体形成了低共熔物^[7]。



A. AMG B. PEG6000 C. 固体分散体 (1:3) D. 物理混合物 (1:3)

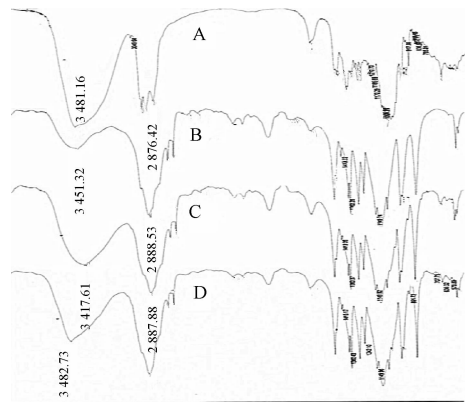
A. AMG B. PEG6000 C. solid dispersion (1:3) D. physical mixture (1:3)

图3 AMG固体分散体的差示扫描量热分析图

Fig. 3 Differential scanning calorimetric curves of AMG solid dispersion

3.3 红外光谱图 (图4) 比较AMG和AMG-PEG6000物理混合物的红外图谱发现, 羟基峰 (3481 cm^{-1} 左右) 基本未产生位移, 而AMG-PEG6000固体分散体的红外图谱中, 其产生了明显的低频位移, 位移至 3417 cm^{-1} , 说明AMG与辅料间形成了分子间氢键。也正是由于氢键的形成, 提高了AMG在PEG6000中的分散度, 从而改善其

溶解度, 并提高了溶出度^[8]。



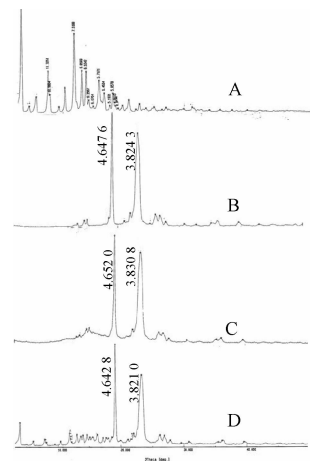
A. AMG B. PEG6000 C. 固体分散体 (1:3) D. 物理混合物 (1:3)

A. AMG B. PEG6000 C. solid dispersion (1:3) D. physical mixture (1:3)

图4 AMG固体分散体中各物质的红外光谱图

Fig. 4 Infrared spectrum of various substances in AMG solid dispersion

3.4 X-射线衍射图 (图5) 在物理混合物中, 可见AMG晶体和PEG6000的特征衍射峰, 而固体分散体中仅可见后者, 并且未见新晶体的衍射峰出现, 说明没有新物质产生。另外, 在固体分散体中, AMG以无定形状态分散于辅料中^[9]。



A. AMG B. PEG6000 C. 固体分散体 (1:3) D. 物理混合物 (1:3)

A. AMG B. PEG6000 C. solid dispersion (1:3) D. physical mixture (1:3)

图5 AMG固体分散体中各物质的X射线衍射图

Fig. 5 X-ray diffraction images of various substances in AMG solid dispersion

4 讨论

在体外溶出实验中, 考察了不同pH值水溶液

和低体积分数乙醇对溶解度的影响。结果，pH 值对溶解度无明显改善，而水比低体积分数乙醇更接近体内环境。考虑到调整原料药和水的比例后，可使药物满足漏槽条件，故选用水作为溶出介质。

从 AMG-PEG6000 的溶出曲线可以看出，溶出度并不与载体所占比例成正相关。实验中观察到，分散体粉末进入溶出介质后，1：6 和 1：9 的固体分散体更易聚集成团，从而影响样品的释放，这可能与载体本身的性质有关。

DSC 及粉末衍射实验表明，在原-辅料比 1：3 的固体分散体中，样品以极细微的无定形态均匀分散，当遇到溶出介质时可以实现快速释放，故累积溶出度要高于同比例的物理混合物。

AMG 溶解性差，极大地限制了其作为口服制剂的应用。本研究结果提示，固体分散技术可大幅提高该化合物溶出速率和溶出度，为其口服固体制剂开发的新尝试。另外，固体分散技术对 AMG 口服吸收的改善情况正在进一步评价中。

参考文献：

[1] 梅 丽，金 方. 固体分散体表征手段的研究进展[J]. 中

国医药工业杂志，2014，45(8)：782-788.

[2] 李桂秀，林梦感，杨国红，等. 草胡椒素 B 固体分散体的制备及其性质研究[J]. 中 草 药，2012，43（12）：2401-2405.

[3] 李建芳，黄劲通. 参芪益气安神剂中黄芪甲苷的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(9)：102-104.

[4] 唐素芳. 药品溶出度测定中的影响因素分析[J]. 天津药 学，2009，21(1)：72-74.

[5] 韩 刚，刘 莉，康 欣，等. 大黄酚固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 中成药，2011，33(10)：1803-1805.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2010 年版二部 [S]. 北京：中国医药科技出版社，2010：附录 X C

[7] 段雪艳，刘清飞，苏 强，等. 硝酸异山梨酯固体分散体的制备及其体外溶出特性研究[J]. 中国新药杂志，2008，17(8)：682-684.

[8] 阮氏越秋，赵浩如. 齐墩果酸固体分散体的制备及体外溶出度测定[J]. 中国药科大学学报，2003，34（3）：236-239.

[9] 黄秀旺，许建华，温彩霞. 姜黄素-聚维酮固体分散体的制备及溶出度的测定[J]. 中国医院药学杂志，2008，28（21）：1819-1822.

冬凌草甲素结肠定位柱塞型脉冲释药胶囊的制备

李 菲^{1,2}， 王建筑²， 毕研平²， 郝吉福²， 朱文哲²， 田景振^{1*}

(1. 山东中医药大学药学院，山东 济南 250355；2. 泰山医学院药学院，山东 泰安 271016)

摘要：**目的** 制备时间控制型冬凌草甲素结肠定位柱塞型脉冲释药胶囊。**方法** 灌注法制备非渗透性囊体，粉末直接压片法压制柱塞片。以 PEG6000 和 PEG4000 为基质，制备冬凌草甲素滴丸。用柱塞片将滴丸密封于非渗透性囊体内，制备脉冲释药胶囊。**结果** 冬凌草甲素结肠定位柱塞型脉冲释药胶囊在体外呈明显的脉冲释放，当缓释骨架材料 HPMC K15M 和乳糖的比例为 1：8 时，可达到结肠定位所需的 5～6 h 释药时滞。**结论** 调节柱塞片 HPMC K15M 和乳糖的比例可获得具有适当释药时滞的冬凌草甲素脉冲释药胶囊。

关键词：冬凌草甲素；脉冲释药胶囊；结肠定位；释药时滞

中图分类号：R944

文献标志码：A

文章编号：1001-1528(2016)03-0542-05

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2016. 03. 014

Preparation of oridonin colon-specific pulsatile capsules

LI Fei^{1,2}， WANG Jian-zhu²， BI Yan-ping²， HAO Ji-fu²， ZHU Wen-zhe²， Tian Jing-zhen^{1*}

收稿日期：2015-06-12

作者简介：李 菲（1980—），女，博士生，研究方向为中药新剂型和新制剂。Tel: (053) 86229751，E-mail: fli@ tsmc. edu. cn

* 通信作者：田景振（1957—），男，教授，博士生导师，研究方向为中药新剂型和新制剂。Tel: (0531) 89628080，E-mail: tianjing-zhen@ 163. com