

水飞蓟素缓释片的制备及体外释药机制研究

李庆国*, 关世侠, 郭慧珍(广州中医药大学, 广州 510006)

中图分类号 R284.2;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)19-1770-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.19.15

摘要 目的:制备水飞蓟素缓释片,并研究其体外释药机制。方法:选取不同载体、不同载药比、不同制备方法分别制备不同固体分散体,比较其体外溶出度,并以优化的固体分散体制备水飞蓟素缓释片。根据水飞蓟素缓释片体外溶出曲线和释药过程的数学模型拟合结果,考察其体外释药机制。结果:采用热熔挤出法,以聚乙烯吡咯烷酮VA64为载体,载药比为1:4(*m/m*)制备水飞蓟素缓释片,其可体外持续释药12 h以上,12 h累积溶出度可达96.87%,体外释药行为符合零级动力学方程。结论:所选方法合理、可行,制备的水飞蓟素缓释片可提高水飞蓟素的体外溶出度,达到长效的目的。

关键词 水飞蓟素;热熔挤出法;固体分散体;缓释片

Study on Preparation and Release Mechanism of Silymarin Sustained-release Tablets

LI Qing-guo, GUAN Shi-xia, GUO Hui-zhen(Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Silymarin sustained-release tablets, and to study the *in vitro* release mechanism. METHODS: Different solid dispersions were prepared with different preparation methods using different carrier and drug-loading amount. The *in vitro* dissolution rates of them were compared, and the optimized solid dispersion was used to prepare Silymarin sustained-release tablets. The release mechanism of the tablets was studied according to *in vitro* dissolution curves and fitted mathematical model of drug release process. RESULTS: Silymarin sustained-release tablets were prepared with hot melt extrusion method using PVP-VA64 as carrier (1:4). The drug can be sustainably released over 12 h *in vitro*. The accumulative dissolution rate reached 96.87% within 12 h, and its release behavior imitated as the zero-grade kinetics equation. CONCLUSIONS: The method is reasonable and feasible. Prepared Silymarin sustained-release tablets can improve dissolution rate of silymarin *in vitro* to achieve long-term effect.

KEY WORDS Silymarin; Hot melt extrusion method; Solid dispersible tablets; Sustained-release tablets

水飞蓟素(Silymarin)是从菊科植物水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 的果实中提取精制而得的黄酮木脂素类成分,具有保肝^[1]、抗氧化、延缓衰老^[2]、防止糖尿病^[3]、保护心肌^[4]、抗肿瘤等作用。但水飞蓟素溶解度低,口服吸收差,生物利用度低,故提高其在水中的溶解度,是水飞蓟素类制剂研究的一个重要方向。热熔挤出技术(Hot-melt extrusion technique)又称为熔融挤出技术(Melt extrusion technique),是一种制备固体分散体的新技术,主要用于提高难溶性药物的溶出度,制备缓控释制剂及局部给药制剂。

目前,只见杨睿^[5]采用热熔挤出技术,以泊洛沙姆188为载体制备水飞蓟素固体分散体的文献报道。笔者将考察多种载体制备水飞蓟素固体分散体的优劣,从中选择合适的载体,达到提高水飞蓟素溶解度,提高其生物利用度,改善其临床应

用局限的目的。

1 材料

1.1 仪器

CTE20 双螺杆挤出机(科倍隆科亚(南京)机械有限公司); ZS-8G 智能溶出度试验仪(天津市盛鑫通达科技有限公司); WFZ UV-2100 型紫外分光光度计(尤尼可(上海)仪器有限公司); ZPS8 旋转式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司)。

1.2 药品与试剂

水飞蓟素(珠海远城药业有限公司,批号:20110603TH); 水飞蓟宾对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110856-200604); 聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVPK30, 美国 Amersco 公司,批号:20100520); PVPVA64、泊洛沙姆188均购

究[D].天津:天津大学,2004:33.

[4] 聂继红,王萍,孙蕾,等.黄芩中黄芩苷提取工艺的研究[J].中国药房,2005,16(14):1 051.

[5] 李成文,闰东海,陈建玉.黄芩苷提取工艺研究[J].中成

药,2003,25(8):666.

[6] 王百军,颜小庆.水提酸沉法提取黄芩苷的工艺优化研究[J].辽宁化工,2011,40(10):1 024,1 096.

[7] 程齐来,黄志勤,杨昭平.黄芩苷提取工艺中提取溶剂的研究[J].时珍国医国药,2007,18(10):2 481.

(收稿日期:2012-05-28 修回日期:2012-10-30)

* 副教授,博士。研究方向:药物制剂。E-mail: lqg8512@gzhtcm.edu.cn

于德国 BASF 公司,批号分别为 76809916K0、WPCE565D;聚乙二醇 6000(PEG6000,广州市盛强化工有限公司,批号:20110306);十二烷基硫酸钠(SDS,天津市富起化工有限公司,批号:20110810)。

2 方法

2.1 不同载体制备水飞蓟素固体分散体的考察

按处方比例称取水飞蓟素及载体 PEG6000、泊洛沙姆 188、PVPK30、PVPVA64、PVPK30-PEG6000(8:2, m/m), 分别制备物理混合物, 设定双螺杆挤出机各区段至机头的温度, 平衡 30 min 后, 设定螺杆转速为 30 r/min, 将各种物理混合物分别置于加料斗中, 开启主电机和喂料电机, 物料与载体在机筒中熔融混炼后由机头模孔挤出, 将挤出物盛接于铝盘中, 室温冷却, 粉碎, 过 80 目筛, 即得不同载体的水飞蓟素固体分散体, 备用。并利用基团贡献加和法^[6] $[\delta = (\sum \Delta e_i / \sum \Delta v_i)^{1/2}]$, 式中, Δe_i 为内聚能, Δv_i 为摩尔体积, δ 为溶解度参数]验证所选载体与药物的互溶性。

2.2 固体分散体中水飞蓟素与载体的比例考察

将选取的载体与水飞蓟素分别按 1:3、1:4、1:5、1:6(m/m) 比例混合, 按“2.1”项下方法分别制备水飞蓟素固体分散体; 再按载体与水飞蓟素 1:4(m/m) 比例制备物理混合物, 备用。并分别对上述 4 种水飞蓟素固体分散体、水飞蓟素原料药进行 X 射线粉末衍射试验。工作条件为 CuK α 靶, 高压: 56 kV; 单流: 182 mA; 扫描 2 θ 角度: 3~45°; 扫描速度: 0.2°/min。

2.3 不同方法制备水飞蓟素固体分散体

根据“2.1”、“2.2”项下试验结果, 称取载体和水飞蓟素适量, 共 3 份。取一份采用物理混合法制备物理混合物, 备用; 取一份按“2.1”项下方法(即热熔挤出法)制备水飞蓟素固体分散体, 备用; 取一份采用溶剂法制备水飞蓟素固体分散体, 备用, 方法如下: 称取水飞蓟素和载体适量, 加无水乙醇 20 ml 溶解, 水浴加热使无水乙醇挥发至蒸干, 得到固体分散体, 粉碎, 过 80 目筛, 即得。

2.4 水飞蓟素缓释片的制备

按处方比例称取水飞蓟素固体分散体、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、微粉硅胶等适量, 置于适当容器中, 混合均匀, 过 80 目筛, 直接粉末压片, 即得。

2.5 水飞蓟素含量测定中标准曲线的制备

精密称取水飞蓟素对照品适量, 置 100 ml 量瓶中, 加入无水乙醇, 制得质量浓度为 0.065 mg/ml 的对照品贮备液。分别精密量取该贮备液 1、2、4、6、9 ml, 置 25 ml 量瓶中, 加无水乙醇至刻度, 摇匀, 288 nm 波长下测定吸光度。以水飞蓟素的检测浓度(x)对吸光度(y)进行回归, 得回归方程为 $y = 45.954x + 0.0265$ ($r = 0.9996$), 线性范围为 0.0026~0.0234 mg/ml。

2.6 体外溶出度测定

按 2010 年版《中国药典》(二部)附录^[7]中规定的浆法测定。称取含水飞蓟素 100 mg 的固体分散体或物理混合物或水飞蓟素原料药, 直接投入溶出杯中, 转速为 (100 ± 1) r/min, 温度为 (37 ± 0.5) °C, 溶出介质为 0.2% SDS 溶液, 分别于 5、10、20、30、45、60 min 取样, 测定。

2.7 体外释药机制考察

按“2.4”项下方法制备 5 批水飞蓟素缓释片, 照“2.6”项下方法测定体外溶出度, 并根据零级模型、一级模型、Higuchi 模型、Riger-peppas 模型对数据进行拟合, 考察水飞蓟素缓释片的

释药机制。

3 结果

3.1 不同载体制备水飞蓟素固体分散体考察结果

将“2.1”项下各水飞蓟素固体分散体和水飞蓟素原料药分别按“2.6”项下方法测定体外溶出度, 并绘制体外溶出曲线。结果, 所选载体均能提高水飞蓟素体外溶出度, 其中 PVPVA64 增溶效果显著, 60 min 内累积溶出度达 100.2%; 通过基团贡献加和法计算得水飞蓟素 δ 为 17.69, PVPVA64 的 δ 为 21.10, $\Delta\delta < 7.5 \text{ MPa}^{1/2}$, 表明水飞蓟素与 PVPVA64 有较好相容性, 因此选其为载体。不同载体的水飞蓟素固体分散体体外溶出曲线见图 1。

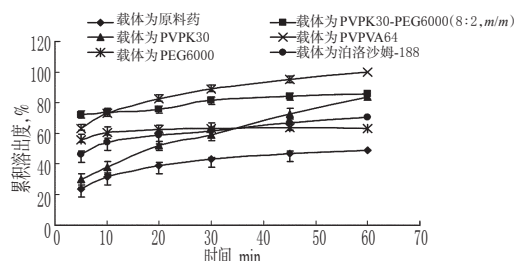


图 1 不同载体的水飞蓟素固体分散体体外溶出曲线 ($n=3$)

Fig 1 Dissolution curves of Silymarin solid dispersions with different carriers *in vitro* ($n=3$)

3.2 水飞蓟素与载体比例考察结果

以 PVPVA64 为载体, 将“2.2”项下水飞蓟素原料药、各水飞蓟素固体分散体及物理混合物按“2.6”项下方法测定体外溶出度, 并绘制体外溶出曲线。结果, 体外溶出 1 h 后, 水飞蓟素与 PVPVA64 的比例分别为 1:4、1:5 和 1:6 的固体分散体的溶出度较高, 但由于 1:4 的载药量最大, 所以选择 1:4 为最优的载药比例。不同载药比的水飞蓟素固体分散体体外溶出曲线见图 2(图中比例均为质量比)。

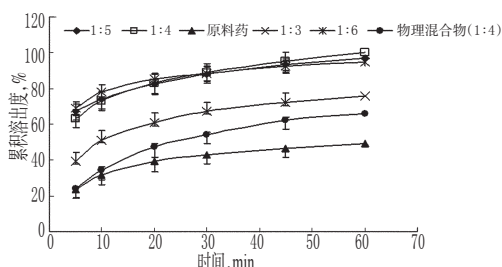


图 2 不同载药比的水飞蓟素固体分散体体外溶出曲线 ($n=3$)

Fig 2 Dissolution curves of Silymarin solid dispersions with different drug-loading ratio *in vitro* ($n=3$)

3.3 不同方法制备水飞蓟素固体分散体比较结果

将“2.3”项下不同方法制得的各水飞蓟素固体分散体和水飞蓟素原料药按“2.6”项下方法测定体外溶出度, 并绘制体外溶出曲线。结果, 热熔挤出法制备的固体分散体对提高水飞蓟素的体外溶出度的效果最好。不同方法制备的水飞蓟素固体分散体体外溶出曲线见图 3。

3.4 X 射线粉末衍射试验结果

X 射线粉末衍射图谱显示, 水飞蓟素原料药有较强的晶体衍射峰, 而各水飞蓟素固体分散体中水飞蓟素的晶体衍射峰消失, 表明水飞蓟素在 PVPVA64 中高度分散, 无结晶存在, 而以无定形存在于固体分散体中。X 射线粉末衍射图谱见图 4。

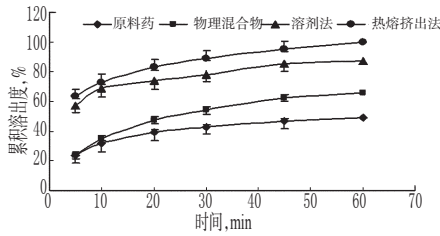


图3 不同方法制备的水飞蓟素固体分散体外溶出度曲线 (n=3)

Fig 3 Dissolution curves of Silymarin solid dispersions prepared by different methods *in vitro* (n=3)

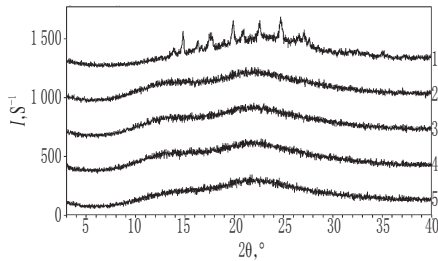


图4 X射线粉末衍射图谱

1.原料药;2.固体分散体($m_{\text{水飞蓟素}}:m_{\text{PVPVA64}}=1:6$);3.固体分散体($m_{\text{水飞蓟素}}:m_{\text{PVPVA64}}=1:5$);4.固体分散体($m_{\text{水飞蓟素}}:m_{\text{PVPVA64}}=1:4$);5.固体分散体($m_{\text{水飞蓟素}}:m_{\text{PVPVA64}}=1:3$)

Fig 4 Diffraction spectrum of X ray powder

1.crude drug;2.solid dispersion ($m_{\text{silymarin}}:m_{\text{PVPVA64}}=1:6$);3.solid dispersion ($m_{\text{silymarin}}:m_{\text{PVPVA64}}=1:5$);4.solid dispersion ($m_{\text{silymarin}}:m_{\text{PVPVA64}}=1:4$);5.solid dispersion ($m_{\text{silymarin}}:m_{\text{PVPVA64}}=1:3$)

3.5 水飞蓟素缓释片体外释药机制的考察结果

根据各水飞蓟素缓释片体外溶出曲线和各方程的拟合情况,水飞蓟素缓释片的体外释药过程符合零级动力学特征,达到理想的缓释曲线,并具有与控释片相似的溶出曲线,其12 h体外溶出度达到96.87%,表明释放较完全。水飞蓟素缓释片体外溶出曲线见图5;水飞蓟素缓释片释药模型拟合结果见表1。

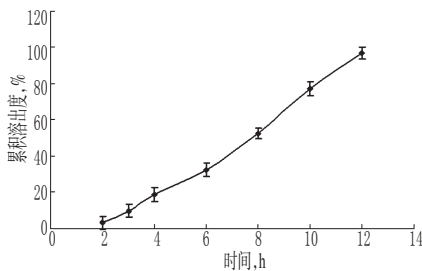


图5 水飞蓟素缓释片体外溶出曲线 (n=5)

Fig 5 Dissolution curves of Silymarin sustained-release tablets (n=5)

4 讨论

水飞蓟素在载体PVPVA64中增溶效果最为显著,可能是

表1 水飞蓟素缓释片释药模型拟合结果

Tab 1 Fitted model of Silymarin sustained-release tablets

释药模型	拟合方程	r
零级模型	$y=0.0943x-0.1907$	0.9957
一级模型	$y=-0.2934x+0.9684$	0.8925
Higuchi模型	$y=0.4562x-0.6955$	0.9802
Riger-Peppas模型	$y=1.8286x-4.4462$	0.9907

药物与PVPVA64在熔融过程中,由于氢键作用、络合作用和载体黏度增大而抑制药物晶核的形成和结晶的生长,抑制药物粒径增大,使药物呈分子形态或无定形态分散,导致溶出度增大。

在提高药物溶出度方面,热熔挤出法效果较好。溶剂法以溶媒使物料粒径从宏观层混合,热熔挤出法集固体输送、熔融、剪切混合、排气匀化、熔体输送于一体,使细化的粒子彼此交换位置,均匀分散,实现分子水平的混合。

固体分散体能显著提高水飞蓟素的体外溶出度,X射线粉末衍射图中药物晶体衍射峰消失,可鉴别出药物在载体中高度分散。制备的水飞蓟素缓释片,12 h体外溶出度达到96.87%,其释药过程符合零级动力学特征。可见其缓释片在有利于提高水飞蓟素溶解性的同时,能延缓药物释放,延长药效。

参考文献

- [1] Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute carbon tetrachloride liver damage[J]. *J Appl Toxicol*, 1990, 10(4):275.
- [2] 芮耀诚, 张大志, 孙笃新. 水飞蓟宾对缺血再灌注脑产生氧自由基、脂质过氧化物及白三烯的影响[J]. *中国药理学报*, 1990, 11(5):418.
- [3] Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, et al. The efficacy of *Silybum marianum*(L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. *Phytother Res*, 2006, 20(12):1036.
- [4] 陈红, 章同华, 尉挺, 等. 水飞蓟宾对培养心肌细胞缺氧缺糖的保护作用[J]. *第二军医大学学报*, 1990, 11(5):149.
- [5] 杨睿, 唐星, 黄惠锋. 热熔挤出技术提高水飞蓟素溶出度的初步研究[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(11):1305.
- [6] 项文娟, 郭小然, 韩静. 溶解度参数在固体分散体中的应用[J]. *今日药学*, 2010, 20(12):5.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 86.

(收稿日期:2012-05-22 修回日期:2012-07-17)