

淫羊藿素-泊洛沙姆188固体分散体的制备及溶出度研究

吴玲*(暨南大学附属第一医院,广州 510630)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2702-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.34

摘要 目的:制备淫羊藿素-泊洛沙姆188固体分散体以提高淫羊藿素的溶出度。方法:以泊洛沙姆188为载体,采用熔融法制备固体分散体。通过体外溶出度比较,考察了载体泊洛沙姆188的用量(淫羊藿素-泊洛沙姆188质量之比为5:1,3:1,2:1,1:1,1:3,1:5,1:7,1:9,1:11,1:13,1:15,1:17,1:19,1:27,1:31)、熔融温度(60、70、80℃)、冷却温度(-20、0、20℃)对固体分散体中淫羊藿素溶出度的影响;同时比较了淫羊藿素原料药及其物理混合物、固体分散体的体外溶出度以证实固体分散体的形成。结果:所制固体分散体的淫羊藿素溶出度在一定程度上随载体比例增加而增加,当淫羊藿素与载体之比为1:17~1:27时淫羊藿素在120 min时的溶出度均在90%以上;熔融温度、冷却温度经综合分析后分别确定为60、0℃;在溶出30 min时,固体分散体的溶出度是物理混合物的1.5倍。结论:制备的固体分散体显著提高了淫羊藿素的溶出度。

关键词 淫羊藿素;泊洛沙姆188;固体分散体;制备;溶出度

Study on Preparation and Dissolution Rate of Icaritin-Poloxamer 188 Solid Dispersion

WU Ling(The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare icaritin-poloxamer 188 solid dispersions in order to increase the dissolution rate of icaritin. METHODS: With poloxamer 188 as the carrier, melting method was used to prepare solid dispersions. By comparing the *in vitro* dissolution rates, the effects of the content of poloxamer 188 (the ratios of icaritin to poloxamer 188 were 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:9, 1:11, 1:13, 1:15, 1:17, 1:19, 1:27 and 1:31), melting temperature (60, 70 and 80 °C) and cooling temperature (-20, 0 and 20 °C) on the dissolution rate of icaritin in the solid dispersions were investigated, and the *in vitro* dissolution rates of icaritin in its active pharmaceutical ingredient, physical mixture and solid dispersions were compared to confirm the formation of the solid dispersions. RESULTS: The dissolution rate of icaritin in the prepared solid dispersions increased to some extent as the proportion of the carrier increased. When the ratio of icaritin to the carrier was 1:17-1:27, the dissolution rate of icaritin at 120 min was above 90%. Where melting temperature and cooling temperature were respectively determined as 60 °C and 0 °C after comprehensive comparison, the dissolution rate of icaritin in the solid dispersions was 1.5 times as much as that in the physical mixture at 30 min. CONCLUSIONS: The prepared solid dispersion has a significantly higher dissolution rate of icaritin.

KEYWORDS Icaritin; Poloxamer 188; Solid dispersion; Preparation; Dissolution rate

剂较难去除需关注安全性。孙冬妮等^[10]采用热熔超声法制备Cur-SLN,以EE为指标进行正交试验优选脂质、药脂比、磷脂和F68用量,所得Cur-SLN的EE为90.23%。本试验采用微乳法制备Cur-SLN过程简单,对设备要求低,以EE和DL为指标,正交试验优选硬脂酸、Cur、冷水相温度和热微乳保温温度,所得纳米粒平均粒径较小,EE为87.73%。DL和EE均为纳米粒的重要考察指标,DL是指对纳米粒整体而言药物含量的高低;而EE则是指投药后药物利用率的大小,特别是分散在液体介质中的纳米粒,可能其中游离的药物含量较大,这种情况下EE是一个更加重要的衡量指标。但一味追求高的EE,会消耗过多囊材,导致DL降低,造成服药量增加。因此,应同时选取两者为考察指标,以在提高EE的同时兼顾DL。

参考文献

- [1] 余美荣,蒋福升,丁志山.姜黄素的研究进展[J].中草药,2009,40(5):828.
- [2] 宋金春,邓容园,夏亚子,等.姜黄素固体脂质纳米粒制备工艺研究[J].中国药房,2009,20(18):1383.
- [3] 胥娜,钟文英,朱丹妮.固体脂质纳米粒在提高难溶性药

物生物利用度中的应用[J].中华中医药学刊,2007,25(8):1605.

- [4] 陆彬,张正全.用三元相图法研究药用微乳的形成条件[J].药学学报,2001,36(1):58.
- [5] 潘国梁,贾晓斌,魏惠华,等.药用微乳伪三元相图的几种制备方法比较研究[J].中国药房,2006,17(1):21.
- [6] 吴顺芹,李三鸣,郎轶咏,等.水包油型微乳形成因素的考察[J].沈阳药科大学学报,2005,22(2):96.
- [7] 毛世瑞,王燕芝,纪宏宇,等.微乳化技术制备固体脂质纳米粒[J].药学学报,2003,38(8):624.
- [8] Li R, Jiang S, Liu D, *et al.* A potential new therapeutic system for glaucoma: solid lipid nanoparticles containing methazolamide[J]. *J Microencapsul*, 2011, 28(2):134.
- [9] 马艳,蒋学华,杨安东,等.薄膜-超声法制备姜黄素固体脂质纳米粒的工艺研究[J].中成药,2008,30(7):981.
- [10] 孙冬妮,吴焯,牛垒,等.姜黄素长循环固体脂质纳米粒的制备及其理化性质[J].中国药理学杂志,2011,9(6):105.

(收稿日期:2014-08-19 修回日期:2014-12-01)

(编辑:刘萍)

*药师。研究方向:药剂学。E-mail:ling19840511@163.com

淫羊藿素(Icaritin),又称淫羊藿苷元,可从朝鲜淫羊藿和万山淫羊藿中分离得到;也可以淫羊藿苷为原料,通过酶解和酸解相结合的方法来制备^[1-2]。淫羊藿素能促进人乳腺癌MCF-7细胞的增殖和细胞内雌激素受体mRNA的表达,促进成骨细胞增殖分化和抑制破骨细胞分化,具有抗肿瘤、抗骨质疏松、调节雌激素、调节神经系统等生物活性^[3-6]。但因淫羊藿素溶解性差,生物利用度低^[7],使其临床应用受到限制。

固体分散体技术使药物以分子、胶态、微晶或无定形态分散在另一种水溶性材料中呈固体分散体,可大大改善药物的溶解度^[8-9]。泊洛沙姆188是一种表面活性剂类载体材料,在水中有较好的溶解度,其载药量大、毒性小、熔点低。其固体形态是制备固体分散体的基础,熔点较低是熔融法制备固体分散体的基础,亲水性是其能够提高药物溶出率的基础。当以泊洛沙姆188制备的固体分散体制剂进入人体胃肠道后,泊洛沙姆188的表面活性、与皮肤黏膜的相容性以及延缓胃肠道蠕动的性质会进一步增加药物的吸收^[10]。在胃肠道中,其可使药物增溶,从而增加难溶性药物的吸收。为此,笔者采用将药物与载体混匀、加热至熔融并搅拌均匀、将熔融物冷却成所需要的固体的熔融法制备淫羊藿素-泊洛沙姆188固体分散体。经试验证实,本法操作简单、成本低,适用于热稳定性较好的淫羊藿素。故本文中采用熔融法制备固体分散体以研究泊洛沙姆188对淫羊藿素的增溶效果,并进行体外溶出度试验。

1 材料

1.1 仪器

UV-2450型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);BP110S型电子天平(德国赛多利斯公司);RC806型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);AS20500A型超声波清洗器(天津奥特赛仪器有限公司);TYHW型电热套(巩义市英峪予华仪器厂)。

1.2 药品与试剂

淫羊藿素对照品(上海同田生物技术股份有限公司,批号:12031523,纯度:99.3%);淫羊藿素原料药(西安瑞林生物科技有限公司,批号:12091216,纯度:98.6%);泊洛沙姆188(巴斯夫上海有限公司,批号:WPMD518B,纯度:99%);无水乙醇、乙醇、盐酸、十二烷基硫酸钠(SDS)均为分析纯;纯化水系试验时自制。

2 方法与结果

2.1 检测波长的确定

称取淫羊藿素与泊洛沙姆188适量,分别溶于甲醇中,在200~400 nm波长处扫描其紫外吸收。经扫描,发现在270 nm波长处淫羊藿素有一最大吸收峰,而泊洛沙姆188在200~400 nm波长范围内无吸收,故选择270 nm作为淫羊藿素检测波长。

2.2 淫羊藿素的热稳定性研究

精密称定淫羊藿素原料药0.3 g,连续恒温干燥12 h后,考察其含量变化,干燥温度选取60、70、80 ℃ 3个温度。经试验测定,淫羊藿素在此3个温度点的含量变化在±0.15%之内。故可视为熔融温度为60~80 ℃时不影响淫羊藿素的稳定性。

2.3 熔融法制备固体分散体

准确称取一定量的泊洛沙姆188置于小烧杯中,在一定的温度下加热熔融,按淫羊藿素与泊洛沙姆188不同的质量比例(分别为5:1、3:1、2:1、1:1、1:3、1:5、1:7、1:9、1:11、1:13、1:15、1:17、1:19、1:27、1:31)少量多次地加入适量的淫羊藿,继续加热至混合物呈澄明状态,立即置于冰箱内,冷却固化;继续放置,使之脆化后,放在干燥器内干燥数日,取出,得到淫羊

藿素固体分散体。

由试验结果可知,由于淫羊藿素与泊洛沙姆188的比例为5:1、3:1、2:1时,两者的比例不符合低共熔物的比例,不能完全融合而全部形成固体分散体,故排除此系列载体比例,仅制备药载比为1:1、1:3、1:5、1:7、1:9、1:11、1:13、1:15、1:17、1:19、1:27、1:31的固体分散体。

2.4 含量测定方法学考察

2.4.1 色谱条件^[11-12] 色谱柱:Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.1%磷酸(V/V)-乙腈(75:25,V/V),流速:1.0 ml/min;柱温:30 ℃;进样量:10 μl;紫外检测波长:270 nm。

2.4.2 标准曲线的制备 精密称取淫羊藿素对照品适量,分别稀释制成质量浓度为1、5、10、20、50 μg/ml的系列溶液,按“2.4.1”项下色谱条件分别测定,记录色谱图。以淫羊藿素质量浓度(c, μg/ml)为横坐标,以峰面积(A)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程为 $A=28.82c-4.26$ ($r=0.9999, n=5$)。结果表明,淫羊藿素检测质量浓度线性范围为1~50 μg/ml。

2.4.3 精密度试验 精密吸取同一份供试品溶液,重复测定6次,测得其RSD为0.77%($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.4.4 稳定性试验 取同一供试品溶液,分别于0、4、8、12、20、24 h时进样测定淫羊藿素的峰面积。结果峰面积的RSD为1.14%($n=6$),表明供试品溶液在24 h内稳定。

2.4.5 加样回收率试验 精密移取已知质量浓度(10.32 μg/ml)的样品9份,每份2 ml,分别精密加入低、中、高质量的对照品(10 μg/ml),制成溶液后进样测定淫羊藿素的峰面积并计算含量,结果平均回收率为98.78%(RSD=1.09%, $n=3$)。

2.5 固体分散体溶出度的测定

按照2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定第一法(转篮法),介质为900 ml人工胃液(超声脱气),维持温度为(37±0.5) ℃,转速为50 r/min,溶出液中加入0.2%的SDS,进行药物溶出试验。分别于15、30、45、60、120 min取溶出液适量(同时补加等体积等温度的新鲜介质),经0.45 μm微孔滤膜过滤后,取续滤液测定。不同药载比的固体分散体在不同时间点溶出度结果见图1。

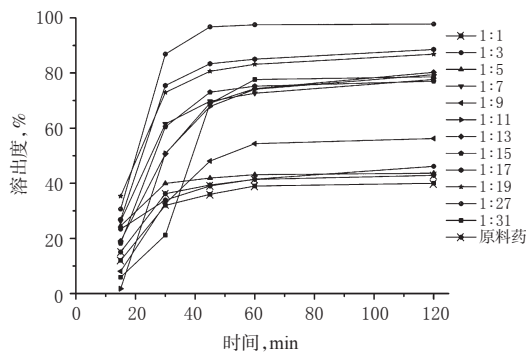


图1 药物-载体不同比例的固体分散体的溶出度-时间曲线
Fig 1 Dissolution rate-time curves of the solid dispersions with different ratios of the drug-carrier

由图1可知,在120 min内,相对于原料药,淫羊藿素-泊洛沙姆188固体分散体的溶出度均有提高,其中二者之比在1:3~1:5时,固体分散体溶出度在46%以内;二者之比为1:7~1:15时,溶出度在76%左右;二者之比为1:17~1:27时,溶出度在90%以上;二者之比为1:31时,溶出度却只有78%左右。

2.6 熔融温度对溶出度的影响

由“2.5”项下结果可知,药载比在1:17~1:27时,固体分散体的溶出度较为理想,故称取药物与载体比例为1:17的固

体分散体适量,熔融温度设为60、70、80℃3个不同温度,冷却温度为0℃,制备不同熔融温度的固体分散体。按“2.5”项下方法进行溶出度试验,结果熔融温度对溶出度影响较小,为了确保药物稳定性,选用熔融温度为60℃。不同熔融温度下固体分散体的溶出度曲线见图2。

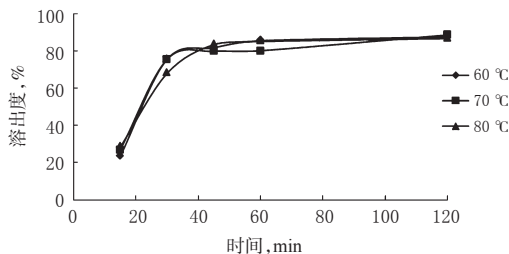


图2 不同熔融温度下固体分散体的溶出度曲线

Fig 2 Dissolution rate curves of the solid dispersions at different melting temperatures

2.7 冷却温度对溶出度的影响

称取药物与载体比例为1:17的固体分散体适量,熔融温度为60℃,冷却温度设为-20、0、20℃3个不同温度,制备不同的固体分散体。按“2.5”项下方法进行溶出度试验,结果在15 min时各冷却温度下固体分散体的溶出度差异较大,如在-20℃下溶出出现突释。由此可推测冷却温度较低即冷却速率较快时,则颗粒或晶体的粒径较小,溶出较快,但总的溶出度提高并不明显。故经综合考虑,选用冷却温度为0℃较为合适。不同冷却温度下固体分散体的溶出度曲线见图3。

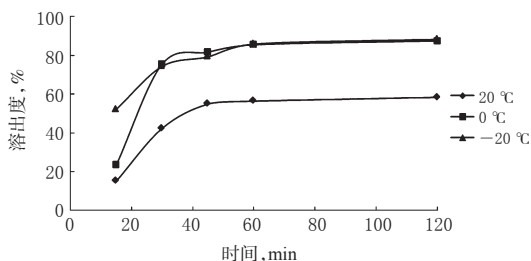


图3 不同冷却温度下固体分散体的溶出度曲线

Fig 3 Dissolution rate curves of the solid dispersions at different cooling temperatures

2.8 药物-载体物理混合物及固体分散体溶出度的比较

取药物-载体比例为1:17的固体分散体及物理混合物,按“2.5”项下方法进行溶出度试验。结果制成固体分散体之后,药载比例为1:17的固体分散体在溶出30 min时,与物理混合物比较溶出度提高了近1.5倍,从而也证明了制备的产物是固体分散体,而非物理混合物。3种样品的溶出度曲线见图4。

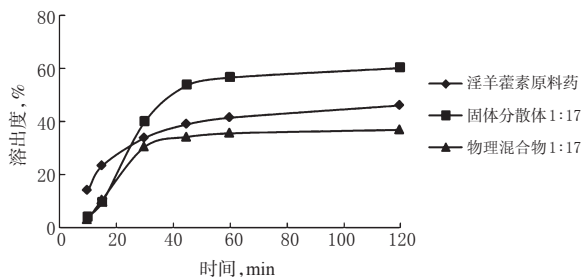


图4 3种样品的溶出度曲线

Fig 4 Dissolution curves of 3 kinds of samples

3 讨论

淫羊藿素在水中的平衡溶解度约为10 μg/ml,属于难溶性药物,且药物在溶出介质中的润湿性较差,所以溶出较为缓慢。本研究以一种非离子型表面活性剂的载体材料泊洛沙姆188为载体^[10],采用熔融法制备淫羊藿素固体分散体,证明可以显著提高淫羊藿素的溶出性能。在一定的程度上,随着水溶性载体比例的增加,固体分散体的溶出度也随之增加。虽然固体分散技术具有工艺简单、重现性好等优点,但其溶剂量较小,故最好用于小剂量药物的增溶性研究。固体分散体中药物主要以分子、无定形态或微晶等形态存在,从热力学角度来看,这些体系处于不稳定状态,有转化为稳定结晶态的趋势^[13-14]。因此,很多固体分散体长期贮存后会出现硬度增加、晶体析出或结晶粗化,从而导致药物溶出度下降、生物利用度降低。故处方设计、制备方法、工艺和贮存条件等对固体分散体的质量影响较大,故选择合适的上述条件在固体分散体的制备中尤为重要。

参考文献

- [1] 易鹏,于沛,李泽清,等.一种制备淫羊藿素的新方法[J].中药材,2010,33(11):1804.
- [2] 牟关敏,蒲文臣,周敏,等.淫羊藿素的合成[J].有机化学,2013,33(6):1298.
- [3] 包宇,杨建雄,孙润广.淫羊藿苷与脱水淫羊藿素的体外抗氧化研究[J].陕西师范大学学报:自然科学版,2012,40(3):67.
- [4] 贾晓斌,钱浅,孙娥,等.淫羊藿黄酮药理学研究进展[J].中成药,2012,34(11):2193.
- [5] 刘凯杰,李超.淫羊藿药理研究进展[J].亚热带植物科学,2014,43(2):181.
- [6] 刘玉亮,梁广胜,魏强强,等.淫羊藿总黄酮及淫羊藿体外抗骨肉瘤的研究[J].中成药,2013,35(10):2072.
- [7] 刘海培,孟繁华,郭继芬,等.淫羊藿素在大鼠体内的药理学研究[J].中国药理学杂志,2010,45(7):539.
- [8] 陈周全,张宁.固体分散体技术在中药制剂中的应用概况[J].中国药房,2012,23(15):1427.
- [9] 李标.固体分散体在药剂学中的应用[J].中国药房,2009,20(10):790.
- [10] 呼自顺.盐酸小檗碱泊洛沙姆188固体分散体的制备[J].中国药房,2010,21(11):990.
- [11] 张立.淫羊藿素血药浓度检测方法研究[J].湖北中医杂志,2013,35(12):66.
- [12] 刘海培,孟繁华,郭继芬,等.HPLC-MS/MS法分析大鼠体内淫羊藿素葡糖醛酸结合物[J].质谱学报,2010,31(6):376.
- [13] Van den Mooter G, Wuyts M, Blaton N, et al. Physical stabilization of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25[J]. Eur J Pharm Sci, 2001,12(3):261.
- [14] Weuts I, Kempen D, Six K, et al. Evaluation of different calorimetric methods to determine the glass transition temperature and molecular mobility below Tg for amorphous drugs[J]. Int J Pharm, 2003,259(1/2):17.

(收稿日期:2014-07-01 修回日期:2015-04-04)

(编辑:刘萍)