

穿心莲内酯固体分散体的制备及体外溶出实验

王康, 赵彤, 何志敏(天津大学化工学院化学工程研究所, 天津 300072)

摘要: 目的 应用固体分散体技术, 以提高穿心莲内酯的体外溶出速率。方法 采用溶剂法制备了含有不同比例表面活性剂吐温-80 的穿心莲内酯-聚乙烯吡咯烷酮(PVPk30)固体分散体, 采用正交实验优化固体分散体组成, 并进行体外溶出; 采用 X 射线衍射(XRD)与扫描电镜(SEM)分析了固体分散体中药物的分散状态。结果 穿心莲内酯从固体分散体中溶出的速率明显增加, 增加表明表面活性剂含量有利于药物的溶出; XRD 与 SEM 结果表明, 固体分散体中药物以无定形形式存在于载体中。结论 以 PVPk30 为载体, 并加入表面活性剂吐温-80 制备穿心莲内酯固体分散体能有效地提高穿心莲内酯的溶出速率。

关键词: 穿心莲内酯; 固体分散体; PVPk30; 吐温-80; 正交实验

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)08-0638-04

Preparation of Andrographolide Solid Dispersion Systems and Their Dissolution Test *in Vitro*

WANG Kang, ZHAO Tong, HE Zhimin (Chemical Engineering Research Center, College of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Solid dispersion technique was used for enhancing the dissolution rate of Andrographolide (Andro). **METHODS** Andro PVP solid dispersions which contain different proportion Tween-80 were prepared by solvent method. The composing of solid dispersion was optimized using orthogonal design. The dissolution rate *in vitro* was studied in artificial gastric juice. Powder X-ray diffraction (XRD) and Scanning electron micrograph (SEM) were used to analyze the characteristics of Andrographolide in solid dispersions. **RESULTS** Andro release from solid dispersions was significantly increased and its dissolution rate was raised when the higher content of Tween-80 was used. It was demonstrated that drug in Andro solid dispersion was an amorphous form by XRD and SEM. **CONCLUSION** Andro solid dispersion and surfactant Tween-80 can obviously increase Andro dissolution rate.

KEY WORDS: andrographolide; solid dispersion; PVPk30; Tween-80; orthogonal design

穿心莲内酯(Andro)是中药穿心莲的主要有效成分, 具有解热、抗炎、抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等作用。但是此药物不溶于水, 微溶于乙醇等有机溶剂且脂溶性较差, 所以体内吸收缓慢, 生物利用度低。目前改善穿心莲内酯生物利用度低的方法主要有, 穿心莲内酯-聚乙二醇(PEG)固体分散体滴丸^[1], 穿心莲内酯分散片^[2], 环糊精包合穿心莲内酯^[3]等。分散片主要利用辅料特性, 增加药物的分散与吸收, 药物仍为较大晶体。采用 pH 调解法环糊精包合穿心莲内酯的包合率较高, 但涉及到酸碱调节过程, 药物的活性可能有一定损失。以 PEG 作为载体制备固体分散体一般制备温度较高(80 °C 以上), 而穿心莲内酯 80 °C 以上易失活。此外 PEG 基质固体分散体热稳定性较差, 且较软不易进一步粉碎加工。

笔者采用热稳定较好的聚乙烯吡咯烷酮

(PVPk30)为载体制备了穿心莲内酯固体分散体, 制备过程采用溶剂法降低了制备温度。另外, 目前固体分散体的研究出现了单一载体和混合载体加表面活性剂的趋势, 研究表明表面活性剂可以促进药物在肠道的吸收^[4]。本实验在固体分散体制备过程中加入表面活性剂 Tween-80, 从而提高了药物与载体的相容性。

1 仪器与材料

752 型紫外分光光度计(上海精密科学有限公司), D-800LS 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂), 旋转蒸发仪(上海申生科技有限公司); BDX330 型 X 射线衍射分析仪(北京大学仪器厂); PHILIPS XL 30 ESEM 扫描电镜(Amsterdam, The Netherlands)。

穿心莲内酯原料药(含量 97%, 四川文龙药业), 穿心莲内酯标准品(中国药品生物制品检定所, 批

基金项目: 天津市科技计划项目(07ZCZDZX19600)

作者简介: 王康, 女, 博士, 副教授 Tel: (022)87401726 E-mail: wangk72@tju.edu.cn

号: 200307, 纯度: 99.8%), PVPk30(天津市雅博生物工程技术有限公司), Tween-80(天津科密欧化学试剂有限公司)。

2 实验方法

2.1 标准曲线的绘制

精密吸取以标准溶液(pH=1 盐酸-无水乙醇=65:35)配置的 $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 穿心莲内酯溶液 10 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 用标准溶液定容, 配置 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的穿心莲内酯溶液。从 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的穿心莲内酯溶液分别从中取出 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 mL 置于 25 mL 量瓶中, 用标准溶液定容。以标准溶液为参比溶液, 在 224 nm 处测量吸收度(A)。以穿心莲内酯溶液浓度(C)为横坐标, 以吸光度(A)为纵坐标绘制标准曲线。穿心莲内酯标准曲线方程: $C = -0.219 + 38.44A$, $r = 0.9991$, 线性范围为 $4 \sim 32 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.2 固体分散体的制备

采用溶剂法制备, 将一定比例穿心莲内酯、PVPk30 和 Tween-80 混合物 50 g, 置于 1 L 旋转蒸发仪中, 加入 300 mL 乙醇, 混合物完全溶解后, 以不同温度水浴加热, 抽真空(真空度 0.01 MPa), 使乙醇迅速挥发, 取出固体分散体, 放入干燥器中

干燥, 研磨, 过 80 目备用。

2.3 X-射线衍射测试

工作条件: 辐射源为 CuK α , 管电流 20 mA, 管电压 39 kV, 扫描速度 $8 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

2.4 扫描电镜的测试

将固体分散体研磨过 80 目, 真空镀金 70 s, 用扫描电镜观察固体分散体和穿心莲内酯原料药的表面及晶体结构。

2.5 溶出速率的测定

按照中国药典 2000 规定的转篮法测定, 以 900 mL 标准溶液为溶出介质, 转速 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 温度 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 。分别于 5, 10, 20, 30, 60 min 各取 2.5 mL(同时补加同温度的等量溶出介质), 立即经 $0.8 \text{ }\mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤, 取续滤液 1 mL 于 25 mL 量瓶中定容, 在 224 nm 处测量吸收度 A, 代入标准曲线方程求出不同样品在不同时间的累积溶出率。

3 结果与讨论

3.1 X 射线衍射测试

起始角度 10° , 终止角度 60° , 以连续扫描的方式分别对穿心莲内酯、穿心莲内酯与 PVPk30 物理混合物和固体分散体产品进行 XRD 分析, 结果见图 1。

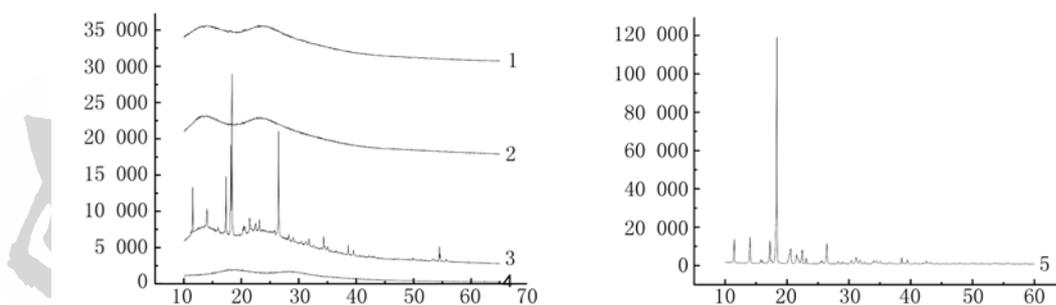


图 1 药物粉末的 X 射线衍射图谱

1- 固体分散体 (Andro: PVPk30: Tween-80=1:7:0); 2-PVPk30; 3- 物理混合物 (Andro: PVPk30: Tween-80=1:7:1.5); 4- 固体分散体 (Andro: PVPk30: Tween-80=1:7:1.5); 5-Andro

注: 以上混合物比例皆为质量比

Fig 1 X-Ray diffraction spectra of medicine powders

1-Solid dispersion (Andro: PVPk30: Tween-80=1:7:0); 2-PVPk30; 3-Physical mixture (Andro: PVPk30: Tween-80=1:7:1.5); 4-Solid dispersion (Andro: PVPk30: Tween-80=1:7:1.5); 5-Andro.

Note: the unit of above samples was the ratio of mass.

由图 1 中的曲线 5 可知, 穿心莲内酯原料药在 $17^\circ \sim 18^\circ$ 有一个非常强的晶体衍射峰。而载体 PVPk30 的衍射图谱(曲线 2)只有两个非常弱的弥散峰, 说明载体 PVPk30 以微晶或非晶态存在。此外由于药物以较大晶体形式分散于物理混合物中, 因此曲线 3 有较强的药物衍射峰存在。

如图 1 中曲线 4 与 1, 穿心莲内酯固体分散体的

衍射图谱没有出现穿心莲内酯的结晶衍射峰, 与空白载体的衍射图谱几乎相同, 表明药物以无定形态分散于载体中。此外曲线 4 为含表面活性剂的固体分散体 X 射线衍射图谱与曲线 1 不含有表面活性剂固体分散体相比, 衍射图中的弥散峰更弱, 曲线更加平滑, 分析原因为, 表面活性剂的加入降低了旋转蒸发过程中溶液的表面张力, 使得药物在载体中

分散均匀,同时还可以防止溶液中颗粒再次聚集。

3.2 扫描电镜测试结果

图 2 给出了穿心莲内酯原料药及其固体分散体的 SEM 照片。比较图 2(A)与图 2(B),原料药与固体分散体的表面结构完全不同。原料药以大小不一的药物晶体存在,而固体分散体中已经没有明显晶体的存在,表明固体分散体中药物以无定形的形式均匀的分散在载体中,这是由于 PVP 在旋转蒸发的过程中,黏度逐渐增大,抑制了穿心莲内酯的晶体的生长,故晶体以无定形形态存在于载体中,这之前 X 射线衍射的结果相一致。此外,固体分散体的表面[图 2(B)]有很多直径约为 0.15 μm 的小孔,分析原因为以溶剂法制备固体分散体的时候,由于乙醇的蒸发造成的。这些微孔的存在,增加了固体分散体的表面积,也有利于药物的溶出。

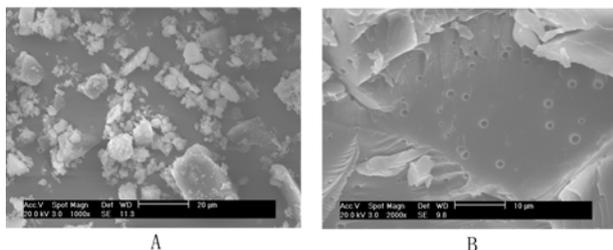


图 2 穿心莲内酯原料药与固体分散体扫描电镜照片

A-原料药; B-固体分散体

Fig 2 SEM of raw material drug and solid dispersion

A-raw material drug; B-solid dispersion

3.3 溶出速率实验结果

图 3 给出了原料药、物理混合物与固体分散体的溶出速率实验结果。

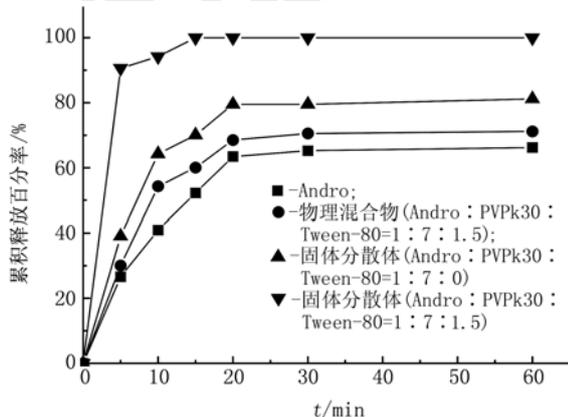


图 3 药物粉末的溶出速率实验结果

Fig 3 The experimental result of the drug release

由图 3 可见,溶出 1 h 后,原料药最终只能溶出 66% 的药物;加入表面活性剂的物理混合溶出度略高为 71%;没有表面活性剂的固体分散体溶出度为 81%;加入表面活性剂的固体分散体溶出度最高

为 90% 左右。以上实验结果表明,由于穿心莲内脂的疏水性较强,直接在药物中混入表面活性剂可起到部分增溶的效果。此外,从固体分散体制备过程可观察到,没有加入表面活性剂的固体分散体,药物在载体中分散不均匀,存在部分药物的聚集,从而影响了药物的溶出。加入表面活性剂的固体分散体,药物以微晶或非晶态均匀分散在载体中,从而溶出速率较快。

3.4 正交试验

根据单因素考察的实验结果,药物的溶出速率受药物与 PVPk30 的比例(A),Tween-80 所占比例(B)和蒸发温度(C)三方面的影响,因此以 A, B, C 作三因素三水平的正交实验设计,采用 $L_9(3^4)$ 表,以固体分散体 5 min 内的累积溶出率为分析标准,实验结果见表 1。

表 1 穿心莲内酯固体分散体正交试验设计及结果

Tab 1 Scheme from orthogonal test design and result for Andrographolide solid dispersion

No.	A	B	C	5 min 累积溶出度
1	1(1:5)	1(0.5)	1(45℃)	39.08
2	1(1:5)	2(1.0)	2(55℃)	61.02
3	1(1:5)	3(1.5)	3(65℃)	63.33
4	2(1:7)	1(0.5)	3(65℃)	62.41
5	2(1:7)	2(1.0)	1(45℃)	90.83
6	2(1:7)	3(1.5)	2(55℃)	90.61
7	3(1:9)	1(0.5)	2(55℃)	66.57
8	3(1:9)	2(1.0)	3(65℃)	61.48
9	3(1:9)	3(1.5)	1(45℃)	98.22
k_1	54.47	56.02	76.04	
k_2	81.28	71.11	72.72	
k_3	75.42	84.05	62.41	
R	26.81	28.03	13.63	

由表 1 可见直观优化条件为 $A_3B_3C_1$, 5 min 内的累积溶出度为 98.22%。根据 k 值分析,计算优化条件为 $A_2B_3C_1$, 进一步实验表明 5 min 内的累积溶出度为 97.85%, 与直观优化条件相当,该条件所用载体 PVPk30 比例低,药物含量相对较高,因此选定固体分散体优化制备条件为: Andro : PVPk30 : Tween-80 = 1 : 7 : 1.5, 蒸发温度 45℃。根据极差 R 值分析,表面活性剂 Tween-80 与载体 PVPk30 含量对 5 min 内的累积溶出率影响相当且都较大,蒸发温度的影响较小。此外,随 Tween-80 含量提高, k 值增加,表明增加表面活性剂含量有利于药物的溶出。另外,温度升高 k 值减少,这主要是又由于溶剂蒸发速度过快,使得药物在载体中的聚集速度加快,导致药物的分散程度降低,溶出速率降低。

REFERENCES

- [1] Tian Jin Tasly Pharmaceutical Co. Ltd. A kind of Andrographolide Dropping Pills and its method of preparation: China, CN 03130434. 6[P]. 2005-01-26.
- [2] YAN J. Dispersible tablet of Andrographolide: China, CN 200510004853.3[P]. 2005-10-12.
- [3] HOU W G, ZHAO G B, QING J F, et al. The method of β -CD-Andro inclusion and its preparation: China, CN 03111128.9[P]. 2003-08-27.
- [4] HUANG H, WANG X Z. Effects of surfacant on the dissolution of puerarin solid dispersion [J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2004, 35(4): 315-317.

收稿日期: 2008-11-07