

冬凌草甲素固体分散体的制备及溶解性能研究

尚校军, 董若怡, 马素英, 底雪梅(新乡医学院药学院, 河南 新乡 453003)

摘要: 目的 采用固体分散技术, 提高冬凌草甲素的体外溶解性能。方法 分别以聚乙二醇 6000(PEG6000)、聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVPK30)为载体, 制备冬凌草甲素固体分散体。采用紫外分光光度法进行含量测定, 差示热分析法鉴别药物在载体中的存在状态, 并进行溶解度、体外溶出速率实验。结果 两种载体的固体分散体均能增加药物的溶解度和溶出速率, 冬凌草甲素在载体中以高度分散状态存在。结论 以 PVPK30 为载体制备的冬凌草甲素固体分散体体外溶解度和溶出速率明显提高。

关键词: 冬凌草甲素; 固体分散体; 溶解度; 溶出速率; 差示热分析

中图分类号: R943.3; R944.2 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2010)05-0418-04

Studies on Preparation and Dissolution of Oridonin Solid Dispersions

SHANG Xiaojun, DONG Ruoyi, MA Suying, DI Xuemei(Pharmacy College, Xinxiang Medical University, Xinxiang, 453003, China)

作者简介: 尚校军, 女, 副主任药师 Tel: (0373)3831982 E-mail: october24th@163.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare and characterize the solid dispersions (SDs) with improved solubility and dissolution rates of oridonin. **METHODS** The SDs were prepared with polyethyleneglycol 6000 (PEG6000) and polyvinylpyrrolidone K30 (PVPK30) as carriers respectively. UV-spectrophotometry was used to determine the contents of oridonin. The physical and chemical properties of SDs, starting material and physical mixtures were investigated by differential thermal analysis (DTA) and dissolution rate *in vitro*. The solubilities were studied. **RESULTS** It was found that the solubility and dissolution rates of oridonin were enhanced for the formation of SDs. Oridonin exists in a highly dispersed state in the carriers. **CONCLUSION** The SDs prepared with PVPK30 can increase the solubility and dissolution rate of oridonin remarkably.

KEY WORDS: oridonin; solid dispersion; solubility; dissolution rate; differential thermal analysis

冬凌草甲素是从唇形科香茶菜属植物冬凌草中分离出的一种对映-贝壳杉烷类二萜化合物,具有明显的抗癌活性,临床上用于肝癌、食管癌、胰腺癌等的治疗^[1]。但冬凌草甲素在水、油中的溶解度均小^[2],溶出速度慢,影响它的生物利用度^[3],为改善药物在水中的溶解性能,笔者采用固体分散技术将其制成固体分散体,并从溶解度、溶出度等方面进行考察。

1 仪器与试剂

TU-1810PC 紫外分光光度计(北京普析通用有限公司); R206 旋转蒸发仪(上海申生科技有限公司); BS224S 电子分析天平(德国塞多利斯); SHA-C 水浴恒温振荡器(江苏金坛佳美仪器有限公司); ZRC-6TF 智能药物溶出度仪(天津创兴电子设备制造有限公司); CRY-32P 差热分析仪(上海精密科学仪器有限公司); 冬凌草甲素对照品(中国药品生物制品检定所,批号:111721-200501,纯度:98.5%),冬凌草甲素原料药(新乡医学院药学院天然药化教研室提供,含量>98%),聚乙二醇 6000(PEG6000,郑州派尼化学试剂厂,批号:051018); 聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVPK30,湖州展望药业有限公司,批号:20090406); 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备^[3]

分别按设计比例(质量比为 1:3, 1:6, 1:9)称取冬凌草甲素与载体材料(PEG6000、PVPK30)。采用熔融法先将 PEG6000 置蒸发皿中,于 80℃水浴上熔化,然后加入冬凌草甲素,不断搅拌直到完全熔融,倒入预冷的不锈钢盘中,涂成薄层,在-20℃条件冷却 2 h,即得成品,将成品放置于干燥器中数日,研细过 80 目筛,备用;采用溶剂法将冬凌草甲素和 PVPK30 溶于适量甲醇,然后将溶液于 80℃水浴上减压蒸除溶剂,所得成品处理方法同前。

2.2 物理混合物的制备

分别按设计比例称取冬凌草甲素与载体材料

(PEG6000、PVPK30),如散剂制备方法于乳钵中混合,过 80 目筛,于干燥器内备用。

2.3 含量测定

2.3.1 测定方法确定 取冬凌草甲素对照品适量,用 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液(以下称溶液均为该浓度盐酸溶液)作溶剂,配成浓度为 22.5 μg·mL⁻¹ 的溶液;另称取适量 PEG6000、冬凌草甲素-PEG6000 固体分散体、PVPK30、冬凌草甲素-PVPK30 固体分散体用溶液配成适宜浓度,分别在 220~400 nm 的波长内进行紫外扫描,可见在 242 nm 的波长处有强烈而稳定的吸收峰,而载体溶液在此波长处无吸收,故选择 242 nm 作为检测波长。

2.3.2 标准曲线的绘制 精密称定经用五氧化二磷干燥 24 h 以上的冬凌草甲素对照品 12.5 mg,置于 50 mL 量瓶中,加溶液定容(可用超声助溶),得含冬凌草甲素 250 μg·mL⁻¹ 对照品溶液。分别精密量取 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 mL 冬凌草甲素对照品溶液,置于 50 mL 量瓶中,加溶液定容制成浓度分别为 10.00, 15.00, 20.00, 25.00, 30.00 μg·mL⁻¹ 的溶液,然后在 242 nm 波长处测定吸光度。以药物浓度对吸光度进行线性回归,得回归方程为 $C=42.42A-0.3919$ ($r=0.9999$)。结果表明冬凌草甲素在浓度 10.00~30.00 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

2.3.3 回收率的测定 分别取 2 种载体材料各 9 份,精密称定,按照药物与载体(1:6)比例,精密加入 80%, 100%, 120% 的冬凌草甲素,配成低、中、高 3 种浓度的盐酸溶液各 3 份,在 242 nm 波长处测定吸光度,代入回归方程计算相应浓度的回收率,算得平均回收率分别为: (99.53±0.48)%(PEG, RSD=0.48%), (99.17±0.85)%(PVP, RSD=0.86%)。

2.3.4 固体分散体含量测定 分别精密称取各种比例的固体分散体粉末适量,每个样品平行取 3 份,置于 25 mL 量瓶中,加溶液溶解后定容,精密量取 1 mL 稀释成 25 mL,于 242 nm 波长处测定吸光度,将测量结果代入回归方程计算药物浓度,再计算固体分散体中药物百分含量,结果见表 1。

表 1 固体分散体含量测定结果

Tab 1 The results of the SDs determination

固体分散体样品	PEG6000			PVPK30		
	1:3	1:6	1:9	1:3	1:6	1:9
冬凌草甲素含量/%	0.249 8±0.032	0.149 2±0.015	0.104 9±0.006	0.260 6±0.010	0.158 0±0.017	0.108 2±0.003

2.4 溶解度的测定

称取过量药物、固体分散体、物理混合物分别置于 10 mL 具塞刻度试管中,精密加入蒸馏水 5 mL,在 25 °C 水浴振荡器中振摇 12 h,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤(必要时使用离心机离心样品后再过滤),弃去初滤液,取续滤液稀释适当倍数后,于 242 nm 波长处测定吸光度,计算溶液中冬凌草甲素的溶解度,绘制不同组成比例的冬凌草甲素溶解度图,见图 1。

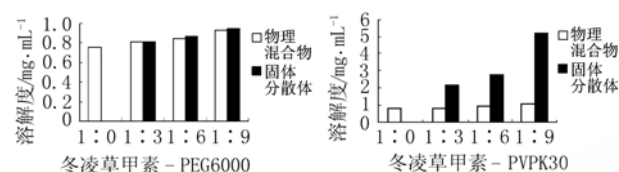


图 1 冬凌草甲素溶解度图

Fig 1 Solubility of oridonin

图 1 中,1:0 白色柱形图表示为冬凌草甲素原料溶解度($0.75 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)。由图可见,冬凌草甲素分别与 2 种载体按不同比例制成的物理混合物或固体分散体均比其药物本身溶解度有所增加,固体分散体增幅大于物理混合物,而且以 PVPK30 为载体的固体分散体增溶较大。

2.5 体外溶出速率的测定

参考中国药典 2005 版选用转篮法^[4]。精密称定冬凌草甲素、固体分散体、物理混合物适量(相当于冬凌草甲素 50 mg),置转篮中(转篮底垫微孔滤膜),释放介质为 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液,体积为 900 mL,水温为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,将样品投入吊篮中,接触介质时,开始转动并记录时间,分别于 5, 10, 20, 30, 45, 60 min 取样品溶液 5 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,同时补加同温度同体积溶出介质 5 mL,取续滤液适量,经用介质溶液适当稀释后于 242 nm 波长处测定吸光度,将测量结果代入回归方程计算药物浓度,并计算药物累积溶出百分率,绘制溶出曲线,见图 2。

由图 2 可见,冬凌草甲素分别与 2 种载体按不同比例制成的固体分散体均比药物本身及其与载体组成的混合物溶出速率增加,而且随着载体比例的增加溶出速率增大。

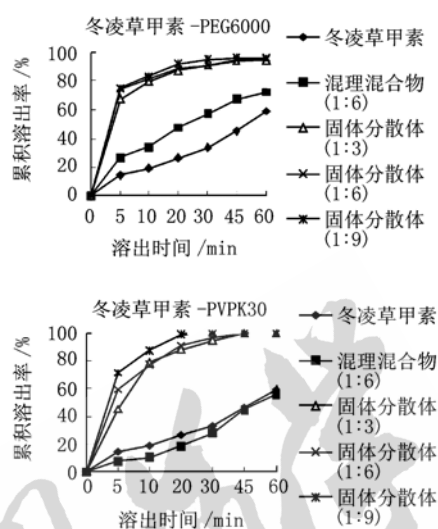


图 2 冬凌草甲素、物理混合物、固体分散体溶出曲线

Fig 2 The dissolution curves of oridonin, physical mixture and solid dispersion

2.6 固体分散体的差示热分析测定

对冬凌草甲素、PEG6000、PVPK30、冬凌草甲素与载体物理混合物、固体分散体进行差示热分析。测定条件如下:参比物为空铝坩,升温速度为 $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$,温度设置范围 $40 \sim 300^\circ\text{C}$,测定气体为静态空气。见图 3。

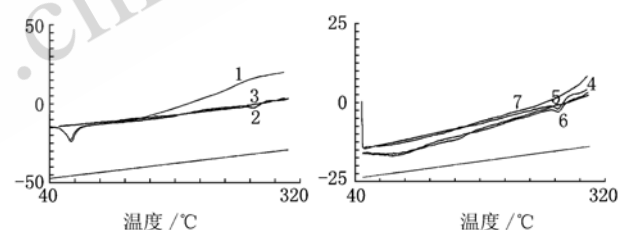


图 3 差示热分析图

1-PEG6000; 2-冬凌草甲素; 3-冬凌草甲素-PEG6000 固体分散体(1:3); 4-冬凌草甲素和 PVPK30 物理混合物; 5-PVPK30; 6-冬凌草甲素; 7-冬凌草甲素-PVPK30 固体分散体(1:3)

Fig 3 Differential thermal analysis spectra

1-PEG6000; 2-oridonin; 3-oridonin-PEG6000 solid dispersion(1:3); 4-physical mixture of oridonin; 5-PVPK30; 6-oridonin; 7-oridonin-PVPK30 solid dispersion(1:3)

由图 3 可见,冬凌草甲素在 268 °C 温度处有峰,而冬凌草甲素-PEG6000 固体分散体和冬凌草甲素-PVPK30 固体分散体在此温度处无峰,冬凌草甲素和 PVPK30 的物理混合物在此有峰,2 种载体在此处均无峰,说明冬凌草甲素在固体分散体中不

以结晶形式存在。

3 讨论

预实验中发现冬凌草甲素在水和 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液中在 12 h 内稳定,与文献报道一致^[5]。因此,笔者选择用紫外方法测定溶液中的冬凌草甲素含量,方法简单,操作简便,测量结果准确。

固体分散体的投料比例和含量测定结果表明,在制备过程中,冬凌草甲素在载体材料中可以耐受 80 °C 环境温度。

以 PEG6000 和 PVPK30 为载体制备固体分散体,均能不同程度的增加冬凌草甲素的溶解度和体外溶出度,其中以 PVPK30 为载体制备的固体分散体增溶效果明显好于 PEG6000,溶出速率也略高于 PEG6000,并且均好于药物本身。

差示热分析结果表明,固体分散体中药物在载体中以高度分散状态存在。本试验曾做了冬凌草甲素与 PEG6000 物理混合物的差示热分析,结果显

示与冬凌草甲素-PEG6000 固体分散体一样,说明固体分散体中冬凌草甲素与 PEG6000 形成了低共熔体,由于进行热分析加热时再现了熔融条件,因此结果一致。

REFERENCES

- [1] ZHANG D R, REN T C. Advances in the research of oridonin [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2003, 38(11): 817-820.
- [2] XU W, SUN J, ZHANG T T, et al. Determination of equilibrium solubility of oridonin and its apparent oil/water partition coefficient by HPLC [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2007, 24(4): 220-222.
- [3] LU B. New Techniques and New Dosage Forms of Drugs (药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 1-12.
- [4] Ch.P (2005) Vol II (中国药典 2005 年版,二部)[S]. 2005: 407.
- [5] LIU Y, ZHANG P, FENG N P, et al. Release kinetics of oridonin self-microemulsifying drug delivery system *in vitro* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 33(18): 2049-2051.

收稿日期: 2009-10-12