

3 讨论

急性毒性试验是药物安全性评价的第一步,为全身给药的毒性研究内容之一,是评价单次或24 h内多次累积给药后动物表现出的毒性反应。它可以为长期毒性及特殊毒性等研究的剂量选择和指标设计提供参考,为临床试验剂量设置和不良反应监测提供依据,为早期判断药物是否具有研究开发价值提供毒性强度资料。小鼠、大鼠急性毒性试验结果显示,采用最大给药量法,给予南五味子胶囊内容物 $4.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,给药后动物外观体征、行为活动、摄食和排泄均表现正常,试验结束时处死动物剖检,未见动物的心、肺、脾、肝、肾、胃、肠等有明显异常变化,给药后观察14日,均未出现死亡及明显中毒反应,体质量正常增长。南五味子软胶囊临床人用剂量为 $4.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,本试验小鼠给药剂量相当于临床人用量的112倍,大鼠给药剂量相当于临床人用量的162倍。以上说明南五味子软胶囊内容物经灌胃途径给药 $4.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时小鼠和大鼠各器官无明显不良反应,为其新药研发和临床用药提供了理论依据。

REFERENCES

- [1] TONG X, GAO H, PEI Q Y, et al. Antidiarrheal effect of raw and vinegar processed Fructus Schisandrae [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2014, 34(7): 523-526.
- [2] LIANG J, HOU H Y, LAN X X, et al. Advance in study on pharmacological effect and molecular mechanisms of schisandrin B [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(4): 506-510.
- [3] LI X G, LUO H M. Progress in studies of chemical constituents and pharmacological activities of kadsura [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2003, 28(12): 20-25.
- [4] 张朝波, 柳燕, 李林燕, 等. 南五味子总木脂素有效部位镇静、催眠作用研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 29-30.
- [5] MIAO M S, ZHANG G W, MA X. Effect of *Schisandra chinensis* Baill distilled by ethanol on the ability of learning and memory in memory impairment mice model induced by repeated cerebral ischemia-reperfusion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2009, 26(5): 353-356.
- [6] DENG C, YAN Y G, TIAN B R, et al. Optimization of extraction process of total triterpenes from *Schizandra sphenantherae* by orthogonal design [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2011, 17(10): 2492-2493.
- [7] HU Z F, LIU Y, JIA S T, et al. Study on total lignans purified from *Schisandra sphenanthera* by macroporous resin combined with aluminum oxide [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学), 2013, 19(3): 36-39.

收稿日期: 2014-04-05

甘草酸磷脂复合物自乳化浓缩液的稳定性考察

茹仁萍, 孙宇, 方进, 赵亚^{*}(杭州市西溪医院药剂科, 杭州 310023)

摘要: 目的 考察甘草酸磷脂复合物自乳化浓缩液的稳定性。方法 通过低温试验($4\text{ }^{\circ}\text{C}$), 冷热循环试验($4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$)和长期试验, 观察自乳化时间及乳化效果, 并用 HPLC 测定不同条件下甘草酸的含量。结果 经低温存放7 d、冷热循环7 d、常温留样6个月, 自乳化浓缩液均为澄清透明溶液, 无药物析出, 所考察指标未见明显改变。结论 甘草酸磷脂复合物自乳化浓缩液澄清透明, 性质稳定。

关键词: 甘草酸磷脂复合物; 自乳化; 稳定性; 高效液相色谱法

中图分类号: R944.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0039-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.010

Stability of Glycyrrhizic Acid Phospholipid Complex Self-emulsifying Concentrated Solution

RU Renping, SUN Yu, FANG Jin, ZHAO Ya^{*}(Department of Pharmacy, Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the stability of glycyrrhizic acid phospholipid complex self-emulsifying concentrated solution. **METHODS** Low temperature test($4\text{ }^{\circ}\text{C}$), temperature cycling test($4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$) and long-time test were

基金项目: 浙江省中医药管理局重点项目(2009ZA014)

作者简介: 茹仁萍, 女, 主任药师 Tel: (0571)86481609
(0571)86481623 E-mail: shangxixiaofei@126.com

E-mail: rrrrrp@126.com

^{*}通信作者: 赵亚, 女, 硕士, 药师 Tel:

used to study the emulsification time and emulsifying effect. The content of the samples were evaluated by HPLC. **RESULTS** Items of the samples were according with the quality standard by cold testing of 7 d, temperature cycling testing of 7 d, long-time testing for 6 months. **CONCLUSION** Glycyrrhizic acid phospholipid complex self-emulsifying concentrated solution is clear and transparent with stable quality.

KEY WORDS: glycyrrhizic acid phospholipid complex; self-emulsifying; stability; HPLC

自乳化释药系统(self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS)是包含油相、乳化剂、助溶剂的固体或液体系统^[1], 乳化所需要的自由能非常低, 在体外 37 ℃ 水浴, 温和搅拌下或体内胃肠道的蠕动下自发成乳, 形成微小的乳滴。SEDDS 物理稳定性好, 体积小, 是比乳剂更好的口服给药形式^[2]。甘草酸为中药甘草的有效成分, 目前甘草酸类制剂为临床上常用的保肝护肝药物^[3]。本实验借助磷脂的良好生物相容性, 通过化学方法按照一定的配比与甘草酸结合形成甘草酸磷脂复合物, 并以此作为中间体, 制备甘草酸磷脂复合物自乳化体系(glycyrrhizic acid phospholipid complex self-emulsifying drug delivery systems, GAPC SEDDS)。现对甘草酸磷脂复合物自乳化浓缩液的稳定性进行考察, 为其制备、开发和应用提供参考。

1 仪器和试剂

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); 752 型恒温磁力搅拌器(上海志成电器有限公司); FA2104N 型电子天平(上海精密仪器科学有限公司)。

甘草酸对照品(杭州市西溪医院, 纯度: 99.1%); 甘草酸磷脂复合物自乳化制剂(实验室自制); Transcutol HP(法国 GATTEFOSSE 公司); Cremophor EL 35(德国 BASF 公司); Labrafil 1944cs(法国 GATTEFOSSE 公司); 乙腈(色谱纯, 美国天地有限公司); 醋酸(分析纯, 杭州化学试剂有限公司); 水为超纯水。

2 方法

2.1 GAPC SEDDS 中甘草酸的含量测定

2.1.1 色谱条件 Agilent C₁₈ 色谱柱(250 mm×46 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-2%醋酸(40:60), 流速: 0.8 mL·min⁻¹; 检测波长: 250 nm; 进样量: 20 μL; 柱温: 25 ℃。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取甘草酸对照品 108.1 mg, 置 100 mL 量瓶中, 用流动相稀释, 得浓度为 1.081 mg·mL⁻¹ 的甘草酸对照品溶液。

2.1.3 线性关系考察 分别精密移取甘草酸对照品溶液适量, 用流动相稀释成若干份, 按“2.1.1”

项下色谱条件测定, 记录峰面积, 以测得的峰面积(x)对浓度(y)作图, 得标准曲线为 $y=11.856x-33.207$, $r=0.999$, 表明在 21.62~129.7 μg·mL⁻¹ 内, 甘草酸的线性关系良好。

2.1.4 仪器精密度试验 取低、中、高 3 个浓度进行精密度考察, 按“2.1.1”项下色谱条件进行操作, 于日内分别测定 5 次, 记录峰面积, 求得日内精密度分别为 0.234%, 0.532%, 0.339%。取上述溶液连续 5 d 按上述方法测定, 记录峰面积, 求得日间精密度分别 0.479%, 0.468%, 0.447%。精密度均良好, 符合测定要求。

2.2 处方筛选

考察了甘草酸磷脂复合物在各种油相、表面活性剂及助表面活性剂中的溶解度, 分别选择 maisine35-1、labrafil 1944cs 作为油相, 吐温 80、Cremophor EL35、Cremophor RH40 作为乳化剂, Transcutol HP 作为助乳化剂, 绘制了空白三元相图。优选的处方中, 乳化剂的质量分数为 20%~70%, 助乳化剂的质量分数为 5%~25%, 油相的质量分数为 20%~40%。自乳化区内, 以表面活性剂用量最少为原则, 通过绘制载药三元相图, 确定最优处方。

2.3 SEDDS 浓缩液稳定性考察

将制备的 SEDDS 于不同温度下放置, 观察浓缩液和自乳化后乳剂的外观, 自乳化时间并测定主药的含量。

2.3.1 低温试验 制备得到的甘草酸磷脂复合物 SEDDS 浓缩液置于 4 ℃ 冰箱冷藏柜中, 放置 7 d 后取出, 观察是否有药物析出、自乳化后乳剂的外观性状, 记录自乳化所需的时间, 并测定药物的含量。

2.3.2 冷热循环试验 将制备的甘草酸磷脂复合物 SEDDS 交替放于 4 ℃、37 ℃ 下, 每 12 h 改变一次温度, 共 7 d, 考察其外观、含量及自乳化的时间, 与 0 d 结果比较。

2.3.3 长期试验 将制备的 SEDDS 于室温(25 ℃)下避光放置 6 个月, 于 1, 2, 3, 6 月取出, 观察有无药物析出, 记录自乳化后乳剂的外观性状及乳化时间, 并测定药物的含量, 结果与 0 月比较。

3 结果

3.1 色谱条件考察与专属性

按“2.1.1”项下色谱条件所得的色谱图见图 1。由图可知，甘草酸出峰时间为 9.920 min。

3.2 GAPC SEDDS 处方

通过处方筛选，最后得到 GAPC SEDDS 的组成为 GA-PC : Labrafil 1944cs : Cremophor

EL35 : Transcutol HP=7.5 : 9 : 8 : 3(质量比)。按处方比例将四者混和得到 GAPC SEDDS。

3.3 低温试验

低温放置 7 d 后无药物晶粒析出，浓缩液的外观仍为黄色澄清透明油溶液，乳化时间及乳化后乳剂的外观性状无明显变化，测得低温放置 7 d 后药物的含量与 0 d 比较无明显变化。结果见表 1。

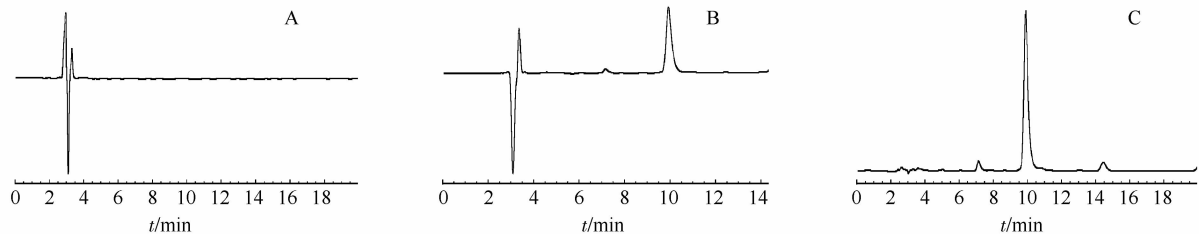


图 1 高效液相色谱图

A-空白溶液；B-甘草酸对照品溶液；C-甘草酸样品溶液。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-blank solution; B-glycyrrhizic acid standard solution; C-glycyrrhizic acid sample solution.

表 1 低温试验结果

Tab. 1 The results of stability under low temperature

时间/d	自乳化时间/s	自乳化后外观	含量/%	乳剂外观
0	37.3	几乎透明	99.7	黄色澄清
7	38.6	几乎透明	97.8	黄色澄清

3.4 冷热循环试验

冷热循环试验结果显示，冷热循环试验后，药物含量、自乳化速率和乳化后外观均无变化。结果见表 2。

表 2 冷热循环试验结果

Tab. 2 The results of stability under cycling temperature

时间/d	自乳化时间/s	自乳化后外观	含量/%	乳剂外观
0	36.3	几乎透明	99.7	黄色澄清
7	37.8	几乎透明	95.6	黄色澄清

3.5 长期试验

长期试验结果显示，常温放置 6 个月，药物含量、自乳化速率和乳化后外观均无变化，结果见表 3。

表 3 6 个月常温试验的稳定性考察结果

Tab. 3 The results of stability under room temperature for 6 months

时间/月	自乳化时间/s	自乳化后外观	含量/%	乳剂外观
0	36.3	几乎透明	99.7	黄色澄清
1	36.7	几乎透明	96.4	黄色澄清
2	37.4	几乎透明	96.5	黄色澄清
3	38.1	几乎透明	97.1	黄色澄清
6	38.8	几乎透明	97.7	黄色澄清

4 结论

甘草酸为中药甘草的有效成分，目前甘草酸类制剂为临床上常用的保肝护肝药物，但是由于甘草酸类药物的脂溶性差，胃肠道吸收不佳，因此口服生物利用度低，临床上常采用注射给药或者大剂量口服药物，但是由于注射给药不方便，患者顺应性差，因此提高该类物质口服生物利用度成为广大药学工作者的一项重要研究任务。为解决以上不足，本研究通过化学方法将磷脂与甘草酸结合形成甘草酸磷脂复合物，并以此作为中间体，制备甘草酸磷脂复合物自乳化体系。

关于稳定性考查，中国药典 2010 年版中仅有口服乳剂，其指导原则指出：稳定性重点考察项目为有无分层、药物及有关物质含量；对于 SEDDS 没有规定考察项目，文献[4-5]对稳定性的考察指标有 SEDDS 外观、乳化后乳滴大小和药物含量等。

本实验考察了 GAPC SEDDS 浓缩液在低温、冷热循环及常温放置的稳定性，结果显示该乳化剂无药物晶粒析出，浓缩液的外观仍为黄色澄清透明油溶液，乳化时间、含量及乳化后乳剂的外观性状均无明显变化，表明所制备的自乳化药液性质稳定。GAPC SEDDS 制备工艺简单，性质稳定，可考虑将其进一步制成软胶囊，使之剂量准确且服用方便，为甘草酸口服吸收提供一个新的、有广阔前景的剂型。

REFERENCES

- [1] LI F R, HUANG Y, HUANG X S, et al. Preparation of ganciclovir self-microemulsifying system by ternary phase diagram method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(8): 873-876.
- [2] GURSOY R N, BENITA S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(3): 173-182.
- [3] IKEDA K. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C [J]. Hepatol Res, 2007, 37(Suppl 2): 287-293.
- [4] CAI Q, LIANG L, HUANG Y P, et al. *In vitro* evaluation of self-emulsifying drug delivery system of volatile oil from rhizome of Ligusticum Chuanxiong [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2007, 32(19): 2003-2007.
- [5] LIU H, LI S M, YUAN Y, et al. Self-emulsifying preparation and chemical stability studying of ketoprofen [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2005, 22(1): 5-7.

收稿日期: 2014-01-29

共聚维酮对交联聚维酮改善溶出度作用的影响

王如意, 刘怡(亚什兰(中国)投资有限公司, 上海 200233)

摘要:目的 考察共聚维酮对交联聚维酮改善溶出度作用的影响。方法 以头孢呋辛酯、阿苯达唑和吡罗昔酮为模型药, 采用直接压片工艺制备片剂, 以溶出度为主要评价指标, 考察交联聚维酮和共聚维酮用量对难溶性模型药物溶出度的影响。结果 共聚维酮的加入, 可以在超级崩解剂交联聚维酮用量不变甚至减少的情况下, 较大的提高头孢呋辛酯和阿苯达唑的溶出度, 而对吡罗昔酮的溶出度无显著影响。结论 共聚维酮可以显著增强交联聚维酮对某些药物溶出度的改善作用。

关键词: 交联聚维酮; 共聚维酮; 难溶性药物; 溶出度

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0042-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.011

Influence of Copovidone on the Dissolution Improvement Effect of Crospovidone

WANG Ruyi, LIU Yi(Aashland(China) Holding Co., Ltd., Shanghai 200233, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the influence of copovidone on dissolution improvement of crospovidone, **METHODS** Cefuroxime axetil, albendazole and indomethacin were adopted as model drugs. To determine the dissolution of the drugs to explore the influence of copovidone. **RESULTS** Dissolution of cefuroxime axetil and albendazole could be enhanced by the addition of copovidone without changing the usage level of crospovidone, even under the condition of decreasing the concentration of crospovidone, but there was no effect on the dissolution of indomethacin. **CONCLUSION** Copovidone can significantly enhance the dissolution improvement effect of crospovidone on some poorly water soluble drugs. **KEY WORDS:** crospovidone; copovidone; poorly water soluble drugs; dissolution

在现代制药领域, 约有 40% 的在售药物和超过 75% 在研药物为难溶性药物, 组合化学和高通量药物筛选技术是导致大量难溶性药物存在的可能原因^[1]。对于生物药剂学分类系统中低溶解性、高渗透性的 II 类药物, 溶出度的提高意味着可以直接提升药物的生物利用度。对于制剂研发人员来说, 提高难溶性药物的溶出度是面临的一个较大课题。固体分散体技术、加入表面活性剂、制成纳米混悬剂、脂质体、合成水溶性前体药物等

均可以较好的提高溶出度。这些方法有的相对成本较高, 有的会增加制剂的刺激性和毒性(如表面活性剂)。本研究考察了交联聚维酮和共聚维酮联合应用对某些难溶性药物溶出度的改善作用, 希望能为制剂人员提供一种经济实用的溶出度改善手段。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Mini Press II 压片机(印度 Karnavati Enginee-