

大黄素固体分散体的制备及其溶出度测定

韩 刚, 阎林奇, 索 炜, 王成强, 刘 莉, 赵 媛

河北联合大学药学院, 河北 唐山 063000

摘 要: 目的 将大黄素制成固体分散体, 以提高大黄素的体外溶出速率。方法 选用聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)和聚乙二醇(PEG 8000)为载体, 用溶剂法制备大黄素固体分散体; 建立测定大黄素固体分散体体外溶出度的 HPLC 方法; 对固体分散体进行差热分析和红外光谱分析。结果 大黄素与 PVP K30 制成的固体分散体的体外溶出速率最快, 大黄素与 PVP 的质量比为 1:4 时, 制成的固体分散体在人工肠液中 45 min 累积溶出率为 70%。结论 以 PVP K30 为载体制备的大黄素固体分散体可以显著提高大黄素的体外溶出速率。

关键词: 大黄素(EMO); 固体分散体; 溶出度; HPLC; 聚乙烯吡咯烷酮; 聚乙二醇

中图分类号: R283.6; R286.02 文献标志码: B 文章编号: 0253-2670(2011)03-0487-04

Preparation of emodin solid dispersion and determination of its dissolution

HAN Gang, YAN Lin-qi, SUO Wei, WANG Cheng-qiang, LIU Li, ZHAO Yuan

College of Pharmacy, Hebei United University, Tangshan 063000, China

Key words: emodin (EMO); solid dispersion; dissolution; HPLC; polyvinyl pyrrolidone; polyethylene glycol

大黄素(emodin, EMO)是大黄的主要活性成分之一, 具有抗菌、抗炎、清除自由基、抗癌等药理活性^[1-4]。由于 EMO 难溶于水, 口服溶出速度慢, 但体内代谢迅速, 从而导致其生物利用度低^[5]。制备成固体分散体是提高难溶性药物溶出度最常用的方法之一^[6-8]。难溶性药物在固体分散体中可以形成固体溶液、微晶或无定型分散状态。由于难溶性药物高度分散于水溶性载体中, 从而可以提高药物的溶出度。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙二醇(PEG)是常用的水溶性载体, 被广泛用于制备固体分散体^[9]。本实验将 EMO 与 PVP、PEG 分别制成固体分散体, 考察 EMO 体外溶出速率, 为 EMO 制剂的开发提供参考。

1 仪器与试剂

FTIR—8400S 红外光谱仪(日本 Shimadzu 公司); 449C 差示热扫描量热仪(德国 Netzsch sta 公司); 1100 型高效液相色谱仪(Agilent 公司, 四元梯度泵, 手动进样, Agilent 工作站); BT125D 电子天平(Sartorius 公司); RC—8 药物溶出仪(天津市新天光技术开发有限公司); 气浴恒温振荡器(江苏金坛市荣华仪器公司); RE—52A 旋转蒸发仪(上

海亚荣生化仪器厂); UPWS 超纯水器(杭州永捷达净化科技有限公司)。

原料药 EMO(南京泽朗医药科技有限公司, 质量分数>97%); EMO 对照品(中国药品生物制品检定所, 质量分数>98%, 批号 0756-200110); 聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30, 上海化学试剂公司); 聚乙二醇 PEG 8000(北京化学试剂厂); 甲醇为色谱纯(Fisher 公司); 其余试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 样品的制备

2.1.1 EMO-PVP 固体分散体的制备 将 EMO 原料药和载体 PVP K30 按 1:2、1:4、1:6 的质量比分别放入烧杯中, 加入无水乙醇, 磁力搅拌器搅拌致 EMO 与载体完全溶解, 转入旋转蒸发仪中除去溶剂, 干燥, 粉碎过 80 目筛, 即得 EMO-PVP 固体分散体, 备用。

2.1.2 EMO-PEG 固体分散体的制备 将 EMO 原料药与载体 PEG 8000 分别按质量比 1:2、1:4、1:6 的比例放入烧杯中, 加入适量 98%乙醇, 加热至 60℃使其完全溶解, 同“2.1.1”项下方法制得 EMO-PEG 固体分散体, 备用。

收稿日期: 2010-05-31

作者简介: 韩 刚(1957—), 男, 河北唐山人, 教授, 研究方向为药物新剂型。Tel: (0315)3726303 13730509861 E-mail: tsyxhg@163.com

2.1.3 EMO 混合物的制备 将 EMO 与载体 PVP K30、PEG 8 000 分别按质量比 1:2、1:4、1:6 的比例于研钵中研细, 过 80 目筛, 即得不同载体、不同配比的 EMO 混合物。

2.2 溶出度的测定

2.2.1 色谱条件^[10] 色谱柱为 Agilent Extend C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水-冰乙酸 (77:22:1); 体积流量 1 mL/min; 检测波长 428 nm。

2.2.2 线性关系考察 精密称取 3.75 mg EMO 对照品, 置 25 mL 量瓶中, 甲醇定容, 得 EMO 质量浓度为 150 μg/mL 的对照品储备液。将储备液分别稀释成 1.0、2.0、8.0、15、30、45、60、90 μg/mL 系列 EMO 对照品溶液, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 在上述色谱条件下进样 20 μL 测定, 以色谱峰面积对 EMO 质量浓度进行线性回归, 得回归方程 $Y=43.29X+19.63$, $r=0.9998$, 表明 EMO 在 1.0~90 μg/mL 线性关系良好。

2.2.3 精密度试验 分别精密称取约 4 mg EMO-PVP (1:4) 和 EMO-PEG (1:4) 固体分散体, 置 25 mL 量瓶中, 甲醇定容, 于同日内连续测定 6 次, 结果 EMO-PVP 的 RSD 为 1.78%, EMO-PEG 的 RSD 为 2.54%。

2.2.4 回收率试验 精密称取 EMO-PVP (1:4)、EMO-PEG (1:4) 固体分散体各约 4 mg, 各 9 份, 分别置 25 mL 量瓶中, 分别精密加入 EMO 对照品储备液适量, 甲醇稀释至刻度, 制成低、中、高质量浓度的供试品溶液, 各进样 20 μL, 测定 EMO 峰面积。结果 EMO-PVP 的平均回收率为 99.76%, RSD 为 2.17%; EMO-PEG 的平均回收率为 100.08%, RSD 为 2.81%; 表明本方法回收率良好, 不受载体 PVP 和 PEG 的干扰。

2.2.5 样品溶解度测定 取若干具塞三角烧瓶, 分别加入 10 mL 人工肠液, 再分别加入过量的 EMO、EMO 固体分散体、EMO 与不同载体的混合物, 置于恒温气浴振荡器中, 37 °C 振荡 72 h, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 20 μL 进样测定, 计算不同样品 37 °C 溶解度, 结果见表 1。

2.2.6 溶出度的测定 按篮法测定溶出度^[11], 以 900 mL 人工肠液为溶出介质, 温度 (37±0.5) °C, 转速 100 r/min。取 EMO 50 mg, EMO 固体分散体和 EMO 混合物适量 (均含 EMO 50 mg), 分别于 3、6、9、15、20、30、40、50、60、90、120 min 取样,

表 1 样品的溶解度

Table 1 Solubility of sample

样 品	比 例	溶解度/(μg·mL ⁻¹)
EMO	—	2.9
EMO-PVP	1:2	100.8
	1:4	107.3
	1:6	105.0
EMO-PEG	1:2	6.7
	1:4	10.5
	1:6	8.4
EMO-PVP 混合物	1:4	12.1
EMO-PEG 混合物	1:4	4.8

每次 2 mL, 同时补充同温同体积的新鲜溶出介质; 样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 进样 20 μL 测定, 外标法计算 EMO 质量浓度, 并换算成累积溶出率。

3 结果

3.1 载体材料的筛选

溶出度结果 (图 1) 显示, 以 PVP K30, PEG 8000 为载体将 EMO 制成固体分散体后, EMO 的溶出速率较原料药均有显著提高, 其中以 PVP K30 为载体制得的固体分散体 EMO 的溶出速率最大, 40 min 内累积溶出率达 70%, 显著高于 PEG 8000 载体制得的固体分散体, 故选择 PVP K30 为载体制备 EMO 固体分散体。

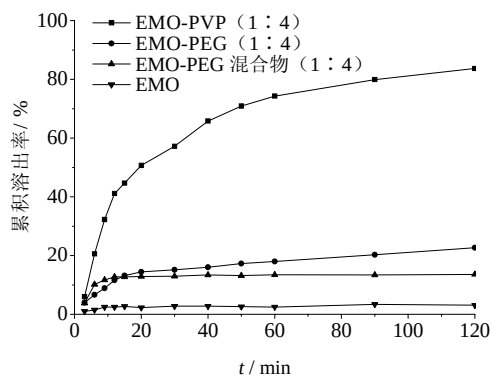


图 1 固体分散体的溶出度曲线

Fig. 1 Dissolution curves of solid dispersion

3.2 载体比例的选择

分别对 EMO-PVP 1:2、1:4、1:6 样品进行溶出度试验, 考察不同配比载体对体外溶出度的影响, 结果见图 2。随着载体比例的增加, EMO 溶出速率加快, 120 min 时, 三者累计溶出率接近, 提示制备 EMO 固体分散体时, 选用 EMO 与载体质量

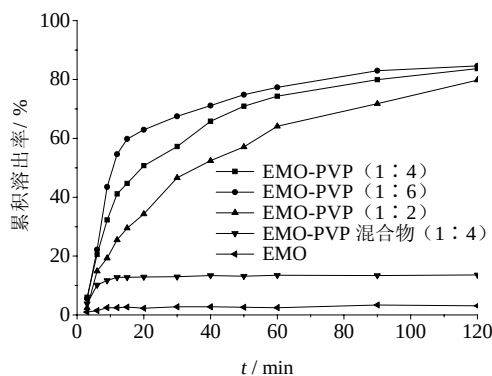


图 2 不同比例载体的 EMO-PVP 溶出曲线
Fig. 2 Dissolution curves of solid dispersion in different ratios of carriers

比为 1:4 较好, 此时载体用量适中。与 EMO 原料药相比, 固体分散体大大提高了 EMO 的溶出速率。

3.3 差示扫描量热法

取 EMO、EMO-PVP (1:4) 固体分散体、EMO-PVP 混合物 (1:4) 分别做差示热扫描 (differential scanning calorimetry, DSC)。测定条件: 空铝坩埚为参比, 气氛为 N_2 , 升温范围 20~550 $^{\circ}C$, 升温速率 10 $^{\circ}C/min$ 。结果见图 3。EMO 在 95.1 $^{\circ}C$ 有一吸热峰, 应为 EMO 的升华吸热峰, 259.4 $^{\circ}C$ 有一吸热峰, 应为 EMO 的熔点吸热峰, 与文献报道一致^[12]。EMO-PVP 混合物在 95.1 $^{\circ}C$ 有 EMO 的升华吸热峰。EMO-PVP 在 95.1 $^{\circ}C$ 吸热峰和 259.4 $^{\circ}C$ 吸热峰均消失, 表明固体分散体中不存在 EMO 结晶,

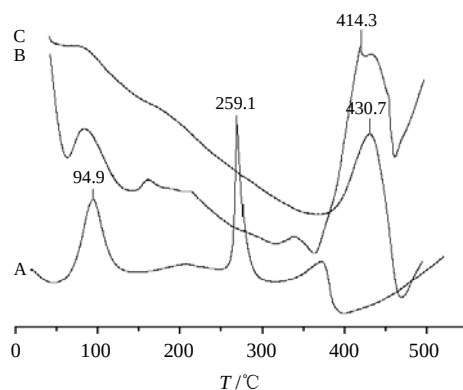


图 3 大黄素 (A)、EMO-PVP 混合物 (1:4) (B)、EMO-PVP 固体分散体 (1:4) (C) 的 DSC 图
Fig. 3 DSC scanning of EMO (A), EMO-PVP mixture (1:4) (B), and EMO-PVP solid dispersion (1:4) (C)

而是以无定形状态分散在 PVP 载体中。

3.4 红外光谱分析

采用 KBr 压片, 进行红外光谱测定, 结果见图 4。EMO 的羟基峰位在 3 400 cm^{-1} , 为一尖锐峰, 羰基峰位在 1 660 cm^{-1} ; EMO 混合物中 EMO 的羟基峰位在 3 400 cm^{-1} , 为一尖锐峰, 羰基峰位在 1 660 cm^{-1} ; EMO-PVP 羟基峰位在 3 520~3 460 cm^{-1} 为一钝峰, 羰基峰位在 1 720 cm^{-1} , EMO-PVP 中的羟基峰和羰基峰均向高波数端移动, 由此推测, EMO 分子中的两个羟基与载体 PVP 中的 $C=O$ 之间发生了氢键相互作用, 使羰基吸收峰向高波数端移动^[13]。

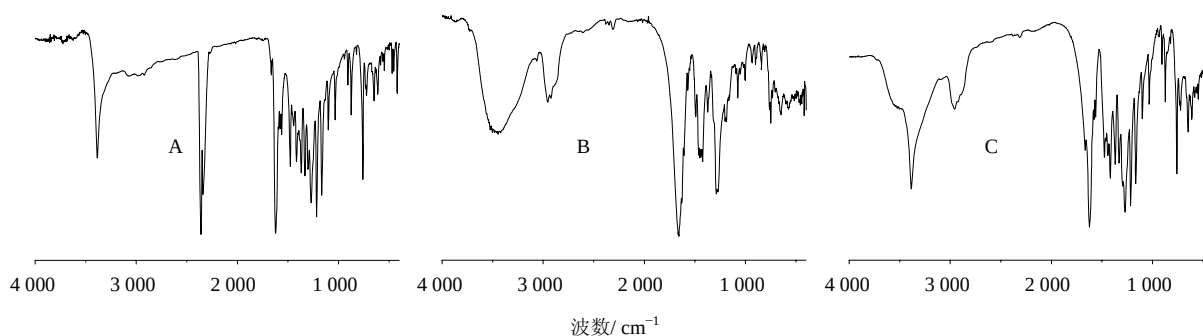


图 4 大黄素 (A)、EMO-PVP 固体分散体 (B) 和大黄素-PVP 混合物 (C) 的红外光谱图
Fig. 4 IR spectra of EMO (A), EMO-PVP solid dispersion (B), and EMO-PVP mixture (C)

4 讨论

以水溶性 PVP K30 为载体, 将 EMO 制成固体分散体可提高 EMO 在人工肠液中的溶出速率。在固体分散体中, EMO 随着载体比例的增加, 溶出速度加快。这是由于 EMO 在载体 PVP 中形成非结晶的无定形物, 从而提高了 EMO 在载体中的分散程

度, 使 EMO 溶解度和溶出速率增大。

溶出度测定结果为: EMO-PVP>EMO-PEG>EMO; 固体分散体>混合物。制备了 3 种比例的固体分散体 (1:2、1:4、1:6), 溶出度实验结果表明, 120 min 时, 3 种比例 EMO-PVP 累计溶出率接近, 这种现象可能是由于载体比例过大会阻碍药物

溶出时的扩散速度^[14]。EMO 与 PVP 制成的固体分散体的体外溶出速率大, EMO 与 PVP 的质量比为 1:4 时, 所用载体量少, 在人工肠液中 40 min 累积溶出率为 70%, 因此选用 1:4 作为 EMO 与 PVP 制备固体分散体的最佳比例。

参考文献

- [1] Lai J M, Chang J T, Wen C L, *et al.* Emodin induces a reactive oxygen species-dependent and ATM-p53-Bax mediated cytotoxicity in lung cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 623(3):1-9.
- [2] WANG X Y, CAI S G, WU Y F, *et al.* Inhibition of emodin on LPS-induced nitric oxide generation by suppressing PLC- γ phosphorylation in rat peritoneal macrophages [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(3): 189-194.
- [3] 王春光, 刘北忠, 金丹婷, 等. 大黄素对裸鼠体内 K562 细胞移植瘤的抑制作用及其与调控 Caspase-3 和 Caspase-9 表达的关系 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 751-756.
- [4] 刘涛, 徐秋玲, 赵岩, 等. 大黄素对非酒精性脂肪肝大鼠脂质水平及肝脏脂质代谢基因表达的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1516-1518.
- [5] Shia C S, Juang S H, Tsai S Y, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of anthraquinones in *Rheum palmatum* in rats and *ex vivo* anti-oxidant activity [J]. *Planta Med*, 2009, 75(13): 1386-1392.
- [6] Chen J, Qiu L, Hu M, *et al.* Preparation, characterization and *in vitro* evaluation of solid dispersions containing docetaxel [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(8): 588-594.
- [7] 熊秀莉, 郑颖, 王一涛. 辅料联用固体分散技术在丹参提取物多组分释放中的研究 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 50-55.
- [8] 贾东升, 赵江丽, 施峰, 等. 淫羊藿苷元磷脂复合物的制备及其固体分散体研究 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1449-1453.
- [9] 王署宾, 黄兰芷. 葛根素固体分散体的分散状态及其体外评价 [J]. 中草药, 2007, 38(11): 1632-1634.
- [10] 韩刚, 张爱国, 李运, 等. 如意金黄散壳聚糖膜剂的制备 [J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(1): 43-45.
- [11] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [12] 李军林, 王爱芹, 李家实, 等. 河套大黄的蒽醌类成分研究 [J]. 中草药, 2000, 31(5): 321-323.
- [13] 严瑞暄. 水溶性高分子 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2001.
- [14] 谢萍, 谢永美, 宋航, 等. 埃索美拉唑固体分散体的制备及其体外溶出特性 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(4): 648-650.

版权合作声明

中国药学会于 2009 年与中国学术期刊(光盘版)电子杂志社签订数字出版独家合作协议, 在协议期间, 中国药学会主办的 19 本科技期刊(包括天津中草药杂志社出版的 3 本期刊《中草药》、《现代药物与临床》、《药物评价研究》杂志)的网络版由中国学术期刊(光盘版)电子杂志社(其出版和信息服务网站为“中国知网”)独家出版发行, 读者可登陆“中国知网”(www.cnki.net)查阅浏览全文。

天津中草药杂志社