

图1 雷公藤对醌H对照品(A)、湖南产雷公藤药材(B)和云南植物药业公司产昆明山海棠片(C)的HPLC图

Fig. 1 HPLC chromatograms of triptolide H (A), *T. wilfordii* from Hunan Province (B), and *T. hypoglaucaum* Tablet from Yunnan Phytopharmaceutical Co., Ltd. (C)

3.2 通过雷公藤类药材及其制剂中雷公藤对醌H的分析表明,药材中雷公藤对醌H的质量分数为1.66~22.5 μg/g,根据文献报道雷公藤中有效成分雷公藤内酯醇(triptolide)的质量分数为0.188~

20.2 μg/g^[8~10],故雷公藤中雷公藤对醌H不低于雷公藤内酯醇,说明雷公藤中的另一药效成分雷公藤对醌H的质量控制同样重要。另一方面,雷公藤对醌H在制剂中差异很大,说明进一步提高雷公藤类制剂质量的重要性。也为雷公藤制剂科学化管理的质量控制标准提供依据。

References:

[1] Li H, Jia Y F, Li D. Effects of polyglycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook on inflammation and immune suppression [J]. *J Shanghai Med Univ* (上海医科大学学报), 2000, 27 (6): 502-505.
 [2] Yang J W, Dai C S, Chen Z H, et al. Effects of triptolide on T bacteria and relationship between triptolide and Camp/PKA [J]. *Chin J Nephrol Dialysis Transplant* (肾脏病透析与肾移植杂志), 1998, 7 (2): 106-113.
 [3] Takeshi H, Etsulo A, Tomoo Y, et al. Nitric oxide production by superficial and deep articular chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40: 261-269.
 [4] Gao X P, Li B Y, Zhou J, et al. Antitumor activities and induction of apoptosis by triptolide [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2000, 12 (1): 18-21.
 [5] Zhu T Z. Discussion of dead reason of 90 patients from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. [J]. *Beijing J Tradit Chin Med* (北京中医), 1995 (2): 35-37.
 [6] Wang M, Chen H Y, Hu X X, et al. Analysis of the dead reason of 83 patients from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 1999, 10 (2): 128-129.
 [7] Fujita R, Duan H, Takaishi Y. Terpenoids from *Tripterygium hypoglaucum* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53: 715-722.
 [8] Chen J Y, Xia Z L, Xu R Q. Compared with the contents of effective component in different time in *Tripterygium wilfordii* Hook. f. [J]. *Fujian J Pharm* (福建药学杂志), 1990, 6 (1): 32-33.
 [9] Chi Y M, Wen H M, Xu J G, et al. Determination of content of triptolide in *Tripterygium wilfordii* herbal places with HPLC method [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 2001, 17 (1): 32-33.
 [10] Lin S, Deng S S, Zhu R, et al. Determination of content of triptolide in different area of *Tripterygium wilfordii* herbal with HPLC method [J]. *J Chin Clin Med* (中华临床医药), 2001, 2 (10): 51-52.

隐丹参酮固体分散体的制备及性质研究

罗 昕, 徐月红*, 陈 宝, 古练权, 黄 氏, 刘培庆
 (中山大学药学院, 广东 广州 510080)

摘要:目的 制备隐丹参酮固体分散体,提高隐丹参酮的溶出度。方法 采用溶剂蒸发法制备隐丹参酮-PVP 固体分散体,熔融法制备隐丹参酮-PEG 固体分散体,利用体外溶出度、差热分析、显微观察研究固体分散体的性质及其对溶出度的影响。结果 PVP 及 PEG 固体分散体在 45 min 的溶出度分别达到原料药的 9.7 倍和 7.5 倍,固体分散体的 DTA 曲线中隐丹参酮的特征熔融峰消失。结论 两种固体分散体均能显著提高隐丹参酮的溶出度,而 PVP 固体分散体比 PEG 固体分散体具有更高的溶出度。

收稿日期:2004-09-01
 作者简介:罗 昕(1978—),男,广西梧州人,助教,硕士,主要从事药物新剂型与新技术研究。
 Tel: (020) 87331215 E-mail: luoxin703@163.com
 * 通讯作者 徐月红 Tel: (020) 87331160 E-mail: yuehongxu2003@sohu.com

关键词: 隐丹参酮; 固体分散体; 溶出度

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)06-0839-04

Preparation of cryptotanshinone solid dispersion and its properties

LUO Xin, XU Yue-hong, CHEN Bao, GU Lian-quan, HUANG Min, LIU Pei-qing

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To prepare cryptotanshinone solid dispersion and improve the dissolution of cryptotanshinone. **Methods** Cryptotanshinone-PVP solid dispersion was made by solvent evaporation method and cryptotanshinone-PEG solid dispersion was made by melting method. Properties of solid dispersion and its effects on dissolution were studied by *in vitro* dissolution test, DTA, and microscope. **Results** Solid dispersion dissolutions of PVP and PEG at 45 min were 9.7 and 7.5 times as much as material drug, respectively. Characteristic melting peak of cryptotanshinone in DTA curve of solid dispersion disappeared. **Conclusion** Dissolution of cryptotanshinone is improved remarkably in two kinds of solid dispersion. Furthermore, dissolution of PVP solid dispersion is higher than that of PEG solid dispersion.

Key words: cryptotanshinone; solid dispersion; dissolution

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎, 性微寒、味苦、无毒。丹参酮是丹参的脂溶性活性成分, 包括丹参酮 I、I_A、I_B, 隐丹参酮, 异丹参酮 I、I_A, 异隐丹参酮, 羟基丹参酮 I_A, 丹参酸甲酯, miltirone, 萜酮, 二氢丹参酮 I, 丹参新醌甲、乙、丙等。丹参酮除有止痛、镇静、活血化瘀等作用外, 还有较强的抗菌作用, 尤其是隐丹参酮作用最强, 主要是对革兰阳性细菌^[1,2]。隐丹参酮为橙色针状结晶, mp183~185℃, 不溶于水, 体外溶出度小, 口服生物利用度低。为提高隐丹参酮的体外溶出度, 本实验将隐丹参酮制成固体分散体, 并考察其体外溶出度和理化性质。

1 试剂与仪器

隐丹参酮(中山大学药学院药化室提供), PVPK30(广东汕头西陇化工厂), PEG4000(广州南方化玻公司), SD-1000 型喷雾干燥机(东京理化器械株式会社), DZG-6020 型真空干燥箱(上海森信仪器公司), D-800LS 型智能溶出仪(天津大学无线电厂), TU1901 双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司), TGA/SDTA851e 型热分析仪(瑞士 Mettler 公司), XS-18 型光学显微镜(江南光电仪器公司)。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备

2.1.1 PVP 固体分散体的制备: 将 PVPK30 用乙醇溶解后加入隐丹参酮, 搅拌均匀后在以下条件下进行喷雾干燥: 风速 0.67 m³/min, 进口温度 90℃, 出口温度 63℃, 喷雾压力 0.15 MPa。得到隐丹参酮-PVP 固体分散体(药物与载体的比例为 1:4),

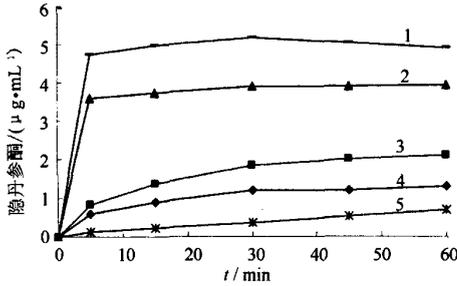
样品置硅胶干燥器中备用。

2.1.2 PEG 固体分散体的制备: 将 PEG-4000 置于蒸发皿中, 70℃ 水浴加热至完全熔化, 然后将隐丹参酮加入其中, 搅拌使其均匀分散, 取出后立即于 -15℃ 低温骤冷, 冷冻维持 1 h 后取出, 于真空干燥箱内干燥过夜, 粉碎后过 80 目筛, 得到隐丹参酮-PEG 固体分散体(药物与载体的比例为 1:4), 样品置硅胶干燥器中备用。

2.2 固体分散体的溶出度测定: 溶出度的测定参照《中华人民共和国药典》2000 年版二部附录小杯法进行。以 250 mL 蒸馏水为溶出介质, 温度为 37℃, 转速为 75 r/min; 于 5、15、30、45、60 min 取样 5 mL, 滤过, 同时立即补加等量溶出介质, 样液于 265 nm 处测定吸光值, 按以下标准方程计算药物浓度, 结果见图 1。

$A = 0.0387C + 0.0041$ ($r = 0.9992$), 线性范围为 0.485~11.64 μg/mL。

由图 1 可以看出, 两种固体分散体均可大大提高隐丹参酮的溶出度, 而 PVP 固体分散体的效果更好。在 45 min 时 PVP 固体分散体和 PEG 固体分散体的溶出度分别达到 5.0、3.9 μg/mL, 是原料药的 9.7 倍和 7.5 倍, 表明固体分散体可以显著提高隐丹参酮的溶出度; 而在 5 min 时两种固体分散体的溶出度几乎已达到最大, 分别是原料药的 33 倍和 25 倍, 表明本实验制备的固体分散体不仅提高了隐丹参酮的溶出度, 还提高了初期的溶出速度。从图 1 还可以看出, PVP 及 PEG 与隐丹参酮的物理混合物在一定程度上也能改善隐丹参酮的溶出度, 但其效果远不及固体分散体, 证明固体分散技术确是提



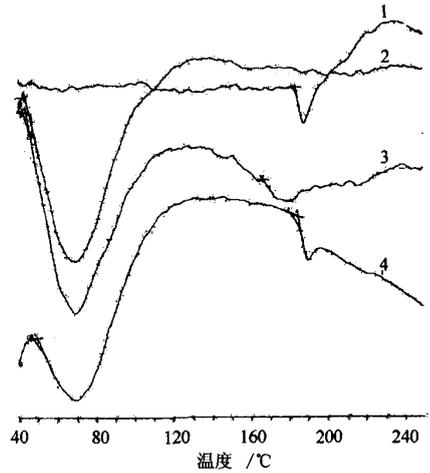
1-隐丹参酮-PVP 固体分散体 2-隐丹参酮-PEG 固体分散体
3-隐丹参酮-PVP 物理混合物 4-隐丹参酮-PEG 物理混合物
5-隐丹参酮原料
1-cryptotanshinone-PVP solid dispersion 2-cryptotanshinone-PEG solid dispersion 3-cryptotanshinone-PVP physical mixture 4-cryptotanshinone-PEG physical mixture 5-cryptotanshinone material drug

图 1 隐丹参酮及其固体分散体的溶出度
Fig. 1 Dissolution of cryptotanshinone and its solid dispersions

高难溶性药物溶出度的有效手段。

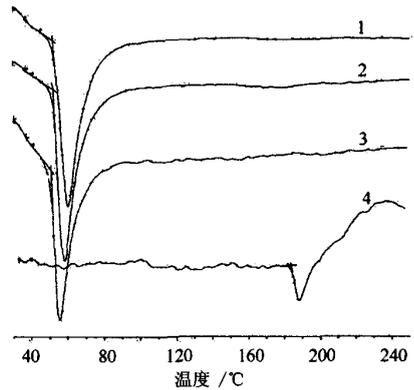
2.3 固体分散体的物相分析

2.3.1 差热分析:以空坩埚(氧化铝坩埚)为参比,升温速率 10 °C/mn,PEG 固体分散体的温度扫描范围为 30~250 °C,PVP 固体分散体的温度扫描范围为 40~250 °C。隐丹参酮-PVP 固体分散体和隐丹参酮-PEG 固体分散体 DTA 图见图 2、3。从图 2 可以看出,隐丹参酮在 183 °C 有 1 个吸热峰,为隐丹参酮的熔融峰;PVP 在 42 °C 开始有 1 个较宽的吸热峰;物理混合物(1:4)分别在 48 °C 和 184 °C 保留了 PVP 的吸热峰和隐丹参酮熔融峰,表明物理混合物中两者没有发生相互作用;而在隐丹参酮-PVP 固体分散体的 DTA 图中,隐丹参酮在 183~184 °C 的特征熔融峰消失不见,在 166 °C 处出现 1 个新的吸热峰,说明药物和载体发生了相互作用,固体分散技术使隐丹参酮的高熔点成分消失,因而推测在固体分散体中隐丹参酮可能与 PVP 形成某种复合物,或者是其晶型改变为无定形^[3]。从图 3 可以看出,隐丹参酮在 183 °C 有 1 个吸热峰,为隐丹参酮的熔融峰;PEG 在 50.6 °C 有 1 个吸热峰,为 PEG 的熔融峰;在隐丹参酮-PEG 固体分散体的 DTA 图中,隐丹参酮的熔融峰消失,在 49.9 °C 有 1 个前移的吸热峰,表明隐丹参酮与 PEG 形成了低共熔物,隐丹参酮可能以微晶或无定形充分分散在载体当中。物理混合物(1:4)的 DTA 曲线中没有出现隐丹参酮的熔融吸热峰,而与固体分散体的 DTA 曲线相似,可能是在升温过程中 PEG 在较低温度下已经熔融,隐



1-隐丹参酮 2-PVPK30 3-隐丹参酮-PVP 固体分散体
4-隐丹参酮-PVP 物理混合物
1-cryptotanshinone 2-PVPK30 3-cryptotanshinone-PVP solid dispersion 4-cryptotanshinone-PVP physical mixture

图 2 隐丹参酮及隐丹参酮-PVP 固体分散体 DTA 图
Fig. 2 DTA diagram of cryptotanshinone and cryptotanshinone-PVP solid dispersion

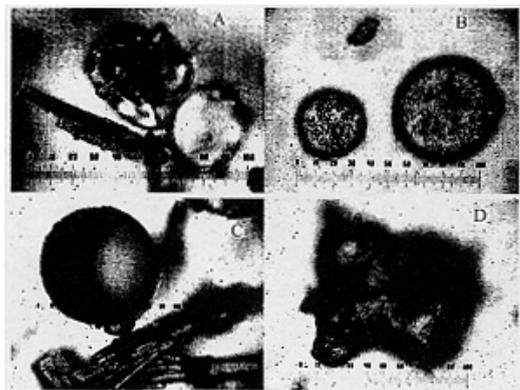


1-PEG4000 2-隐丹参酮-PEG 物理混合物
3-隐丹参酮-PEG 固体分散体 4-隐丹参酮
1-PEG4000 2-cryptotanshinone-PEG physical mixture 3-cryptotanshinone-PEG solid dispersion 4-cryptotanshinone

图 3 隐丹参酮及隐丹参酮-PEG 固体分散体 DTA 图
Fig. 3 DTA diagram of cryptotanshinone and cryptotanshinone-PEG solid dispersion

丹参酮熔于其中形成熔体,因此隐丹参酮的特征熔融峰消失,只在 50.5 °C 出现 1 个吸热峰。

2.3.2 显微镜检查:在光学显微镜下(物镜 40 倍,目镜 10 倍)观察药物、载体及两种固体分散体的形态,见图 4(图中标尺 1 小格为 1.2 μm)。可以看出,隐丹参酮为 85~150 μm 的柱状结晶,PVP 为 35~50 μm 球状颗粒,PEG 也为球状颗粒,粒径在 110 μm 左右。从图 B 可以看出,用喷雾干燥法制备的隐



A-隐丹参酮-PVP 物理混合物 B-隐丹参酮-PVP 固体分散体
C-隐丹参酮-PEG 物理混合物 D-隐丹参酮-PEG 固体分散体
A-cryptotanshinone-PVP physical mixture B-cryptotanshinone-PVP solid dispersion
C-cryptotanshinone-PEG physical mixture D-cryptotanshinone-PEG solid dispersion

图 4 隐丹参酮固体分散体的显微镜图

Fig. 4 Microgram of cryptotanshinone solid dispersion

丹参酮-PVP 固体分散体呈圆整的球状, 粒径约为 45~70 μm , 隐丹参酮以 5 μm 左右的微细晶体均匀分散在水溶性的 PVP 载体当中, 因此可以显著地提高隐丹参酮的溶出度。从图 D 可见, 由于隐丹参酮-PEG 固体分散体是由熔融法制备后经粉碎而得, 因此呈现不规则的块状, 其粒径约为 100 μm , 在光学显微镜下可以清楚地看到隐丹参酮的橙色微晶分散在无色透明的载体当中, 隐丹参酮晶体的粒径在 10~20 μm , 比隐丹参酮-PVP 固体分散体中的隐丹参酮晶粒略大, 可能是造成 PEG 固体分散体的溶出度比 PVP 固体分散体的溶出度略低的原因。

3 讨论

3.1 固体分散技术是 20 世纪 60 年代 Sekiguchi 首

先提出的制剂技术, 其基本原理是利用水溶性或亲水性载体将难溶性药物制成固体分散体, 以增加其在水中的溶解度。固体分散体可使难溶性药物具有高度分散性和高度润湿性, 可以加速药物的溶出和吸收, 从而提高药物的生物利用度^[4]。固体分散体的制备方法有溶剂法、熔融法、研磨法、喷雾干燥法等。本实验选用熔融法的典型载体 PEG 和溶剂法的典型载体 PVP 来制备固体分散体, 并比较它们对提高隐丹参酮溶出度的效果。一般来说, 固体分散体中载体(如本实验中的 PVP 或 PEG)的用量增加, 药物的溶出度也随之增加, 但载体用量过多会给后续的制剂工艺带来不便, 且会使得最后的制剂成品重量过大, 因此, 综合考虑这些因素, 确定药物与载体的比例为 1 : 4。

3.2 本实验制备的隐丹参酮-PVP 固体分散体和隐丹参酮-PEG 固体分散体均能显著提高隐丹参酮的溶出度, 通过差热分析确证形成了固体分散体。隐丹参酮以微晶形式分散在载体当中, 由于隐丹参酮分散在 PVP 载体和 PEG 载体中的粒径和状态不同, 导致隐丹参酮-PVP 固体分散体比隐丹参酮-PEG 固体分散体具有更高的溶出度。

References:

[1] Liang Y, Yang Y M, Yuan S L, *et al.* Progress of tanshinone's pharmacology and clinical application [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31 (4): 304-307.
[2] Shi N Y, Dong H M, Huang H J, *et al.* Pharmacology and clinical application of tanshinone [J]. *J Chin Phys* (中国医师杂志), 2001, 2 (3): 150-151.
[3] Ke X, Ping Q N, Shi A M, *et al.* The formation and solubilization of cefuroxime axetil solid dispersion [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2001, 36 (2): 106-108.
[4] 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, 1998.

丹皮酚 β -环糊精包合物的制备工艺研究

廖正根^{1,2}, 平其能^{1*}, 邹红², 仲艳²

(1. 中国药科大学 药剂学教研室, 江苏 南京 210009; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001)

摘要:目的 建立丹皮酚 β -环糊精包合物的制备工艺。方法 以包合物收得率和包合率为指标, 采用正交试验优选 β -环糊精包合丹皮酚的条件, 在此条件下, 采用 3 种不同的包合工艺制备丹皮酚环糊精包合物, 并对 pH 和 HPMC 对包合的影响进行了研究。结果 1 份丹皮酚用 6 份量的乙醇溶解后, 以每小时 1/30 V 的速度加入 45 $^{\circ}\text{C}$ 10 份量 β -环糊精的饱和溶液中, 搅拌包合至包合物形成, 包合率可达 80%, 包合物收率可达 75% 以上; 不同 pH、HPMC 下, 丹皮酚相溶解曲线呈 A_L 型, 不同的 pH 和 HPMC 条件下包合稳定常数差异较大。结论 采用优化的饱

收稿日期: 2004-10-28

基金项目: 国家高技术产业发展项目计划(计高技[2001]2170号)

作者简介: 廖正根(1967—), 男, 博士研究生, 研究方向: 药物新剂型与新技术。Tel: (0518) 5521945 E-mail: lyzlyg@263.net

* 通讯作者 平其能 Tel: (025) 83271299 E-mail: pingqn@cju.edu.cn