

人参皂苷 Rg₃ 固体分散体的制备与体外特性研究

孙考祥, 吕会芳, 梁容才, 王爱萍, 慕宏杰*

(烟台大学药学院, 山东, 烟台 264005)

摘要: 目的 采用固体分散技术, 比较3种不同载体对人参皂苷 Rg₃ 的溶解度和体外溶出度的作用。方法 分别以泊洛沙姆 188(F68)、聚维酮 k29/32(PVP) 和聚乙二醇 6000(PEG) 为载体, 采用熔融法或溶剂法, 制备人参皂苷 Rg₃ 固体分散体, 测定溶解度, 进行溶出度试验, 并采用差热量热分析(DSC) 法鉴别药物在固体分散体中的存在状态。结果 各种固体分散体均能显著增加人参皂苷 Rg₃ 的溶解度, 加快其体外溶出。人参皂苷 Rg₃ 可充分分散在载体中并形成低共熔物。结论 F68 作为载体制成固体分散体, 对增加人参皂苷 Rg₃ 的溶解度和体外溶出度的效果优于 PEG 和 PVP。

关键词: 人参皂苷 Rg₃; 固体分散体; 体外溶出度; 溶解度

中图分类号: R286.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2008)01-0048-03

Preparation and dissolution characteristics of solid dispersion of ginsenoside Rg₃

SUN Kao-xiang, LU Hui-fang, LIANG Rong-cai, WANG Ai-ping, MU Hong-jie

(School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China)

Abstract: Objective To prepare the solid dispersion of ginsenoside Rg₃ with different carriers and measure their solubility and dissolution characteristics. **Methods** The solid dispersion of ginsenoside Rg₃ was prepared by the melted and dissolved methods with Poloxamer 188(F68), PVP k29/32, and PEG 6000 as carriers, respectively. The equilibrium solubility and dissolution characteristics of the solid dispersion *in vitro* were measured by HPLC. The existing state of ginsenoside Rg₃ in the solid dispersion was identified by the differential scanning calorimetry. **Results** The ginsenoside Rg₃ was completely dispersed in carrier and formed a mixture with carriers. The solubility and dissolution rates of all solid dispersion were increased obviously. **Conclusion** The solid dispersion of ginsenoside Rg₃ with Poloxamer 188 as carriers is better on improving dissolution and solubility than those with PVP and PEG 6000 as carriers.

Key words: ginsenoside Rg₃; solid dispersion; dissolution *in vitro*; solubility

人参皂苷 Rg₃ 是存在于人参中的一种四环三萜皂苷, 具有抑制肿瘤生长, 抗肿瘤转移和浸润, 增效解毒, 提高机体免疫力等作用, 可用于肿瘤的辅助性治疗^[1]。由人参皂苷 Rg₃ 单体组成的中药一类新药参一胶囊已用于临床。人参皂苷 Rg₃ 在水中的溶解度很低, 导致其体外溶出速度很慢, 是其口服制剂吸收的限速因素。大鼠 *ig* 人参皂苷 Rg₃ 的生物利用度仅为 2.63%^[2]。固体分散技术指将药物高度分散于固体载体中形成的一种以固体形式存在的分散系统, 是增加药物分散度、溶解度、溶出速率, 提高药物生物利用度的一种有效方法^[3]。因此, 为了提高人参皂苷 Rg₃ 在水中的溶解度和溶出速率, 本实验制备了人参皂苷 Rg₃ 固体分散体, 旨在改善人参皂苷 Rg₃ 的溶出速率, 提高其生物利用度。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); 超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司); ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津天大天发科技仪器有限公司); HZS-H 水浴振荡器(哈尔滨市东明医疗仪器厂); DSC 822e 型差示扫描量热分析仪(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司); DZF 6050 型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)。

人参皂苷 Rg₃(烟台大学天然药物化学教研室提供, 质量分数为 94%); 泊洛沙姆 188(F68, 南京威尔化工有限公司); PVP k29/32(PVP, ISP Technologies, INC), PEG 6000(辽阳华兴化学品有限公司), 无水乙醇(分析纯, 天津市福晨化学试剂厂); 甲醇(色谱纯, 天津市福晨化学试剂厂); 乙腈(色谱纯, 天津市四友生物医学技术有限公司); 纯水(自制)。

2 方法与结果

2.1 人参皂苷 R_{g_3} -PVP 固体分散体的制备: 采用溶剂法制备。按比例称取人参皂苷 R_{g_3} 和PVP, 加入无水乙醇适量, 使药物和载体溶解, 60 ℃ 水浴上加热, 剧烈搅拌下快速挥去溶剂, 于-25 ℃ 迅速冷冻固化, 固化后将其置于真空干燥箱中, 干燥 12 h 后粉碎, 过 60 目筛, 制得人参皂苷 R_{g_3} 与PVP 不同比例的固体分散体。

2.2 人参皂苷 R_{g_3} -PEG 6000 和人参皂苷 R_{g_3} -F68 固体分散体的制备: 采用熔融法制备。按比例称取人参皂苷 R_{g_3} 和PEG 6000、F68, 将载体置于60 ℃ 水浴上, 待其完全熔融, 加入按比例称好的人参皂苷 R_{g_3} , 剧烈搅拌, 待药物与载体均熔融且混合均匀, 将其于-25 ℃ 迅速冷冻固化, 固化后将其置于真空干燥箱中, 干燥 12 h 后粉碎, 过 60 目筛, 制得人参皂苷 R_{g_3} 与PEG 6000、F68 不同比例的固体分散体。

2.3 物理混合物的制备: 称取一定量人参皂苷 R_{g_3} , 按照一定比例加入载体, 乳钵研磨, 混匀, 过 60 目筛, 即得。

2.4 人参皂苷 R_{g_3} 的HPLC 法测定^[4]

2.4.1 色谱条件: 色谱柱为 Discovery C_{18} 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μ m), 流动相: 乙腈-水(50 : 50), 体积流量: 1 mL/min, 检测波长: 203 nm, 柱温: 40 ℃。在此条件下, 人参皂苷 R_{g_3} 在 9 min 左右出峰, 载体色谱峰与药物色谱峰达到基线分离。

2.4.2 标准曲线的制备: 精密称取干燥至恒重的人参皂苷 R_{g_3} 对照品 10 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得 1 mg/mL 的储备液。分别精密量取 0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.5、1.0 mL 储备液置 10 mL 量瓶中并稀释至刻度, 摇匀, 分别吸取 20 μ L 进行测定。以峰面积对质量浓度作线性回归, 得回归方程: $A = 75.97 X - 1.223 5$, $r = 0.999 9$, 线性范围: 1 ~ 100 μ g/mL。

2.5 溶解度试验: 取人参皂苷 R_{g_3} 、不同载体物理混合物和固体分散体加入盛有 5 mL 蒸馏水的试管内, 使之呈过饱和状态。于 25 ℃ 恒温水浴振摇 24 h, 取出, 4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 取续滤液进行 HPLC 法测定, 计算人参皂苷 R_{g_3} 在水中的平衡溶解度。结果人参皂苷 R_{g_3} 原药的溶解度为 3.2 μ g/mL, F68、PEG 6000、PVP 与人参皂苷 R_{g_3} 制备的 3 种固体分散体(药物与载体的比例均为 1 : 5) 中人参皂苷 R_{g_3} 的溶解度分别为 24.48、10.56、6.11 μ g/mL。结果显示制成固体分散体后人参皂苷 R_{g_3} 的溶解度均有显著提高, 其中 F68 的效果最好。

2.6 体外溶出度的测定: 按《中国药典》2005 年版附录中小杯法。分别称取人参皂苷 R_{g_3} 原药粉及其物理混合物、固体分散体适量(相当于人参皂苷 R_{g_3} 1 mg), 置小杯中, 释放介质为蒸馏水, 体积为 250 mL, 转速 100 r/min, 水浴温度(37 ± 0.5) ℃。自样品粉末接触介质开始计时, 分别于 10、20、30、40、50、60、90、120 min 取样 3 mL, 过 0.45 μ m 微孔滤膜, 同时补充等体积同温新鲜介质, 取续滤液测定人参皂苷 R_{g_3} 的质量浓度, 计算累积溶出率。3 种载体的 1 h 时的累积溶出度见表 1, 固体分散体的溶出曲线见图 1。结果显示各种固体分散体的溶出速率都较人参皂苷 R_{g_3} 原药有显著提高, 人参皂苷 R_{g_3} 原药 1 h 时累积溶出仍不到 10%, 物理混合物溶出均未超过 20%, 而固体分散体 1 h 时的累积溶出超过 37.5%, 最高可达 87.16%, 其中人参皂苷 R_{g_3} -F68 固体分散体溶出最快, 其次是人参皂苷 R_{g_3} -PEG 6000 固体分散体, 而人参皂苷 R_{g_3} -PVP 固体分散体较差。

表 1 固体分散体 1 h 时的累积溶出率

Table 1 Accumulative dissolution percentage of solid dispersions within 1 h

药物与载体比例	累积溶出率 / %		
	F68	PEG 6000	PVP
1 : 3	65.25	50.53	37.50
1 : 5	82.65	55.20	41.43
1 : 7	87.16	59.34	49.02

2.7 差示扫描量热法(DSC) 分析: 利用差示扫描量热仪, 分别测定人参皂苷 R_{g_3} 原药, 药物与载体物理混合物和固体分散体的 DSC 曲线。工作条件: 参比物为空坩埚, 另一铝坩放入样品, 升温温度为 10 ℃/min, 扫描范围: 20 ~ 300 ℃。结果见图 2。由于实验所用的人参皂苷 R_{g_3} 原料药质量分数为 94%, 还含有其他杂质成分, 故其 DSC 曲线出现多个吸热峰。载体 F-68 和 PEG 6000 分别在 55、62 ℃ 有明显的特征吸热峰, 为其熔融峰, PVP 在 42 ℃ 开始有一个较宽的吸热峰。3 种载体形成的固体分散体人参皂苷 R_{g_3} 的吸热峰均消失, 说明载体与药物形成了低共熔物或共沉淀物。物理混合物中, 由于 F68 和 PEG 6000 的熔点较低, 且与人参皂苷 R_{g_3} 第 1 个吸热峰温度较接近, 在 DSC 程序升温过程中, F68 和 PEG 6000 先于人参皂苷 R_{g_3} 熔点熔融, 熔融的 F68 和 PEG 6000 成为人参皂苷 R_{g_3} 的溶剂, 故物理混合物中的人参皂苷 R_{g_3} 特征吸热峰也消失, 而 PVP 形成的物理混合物中, 仍保留微弱的人参皂苷 R_{g_3} 的吸热峰, 说明载体与药物没有发生相互作用。

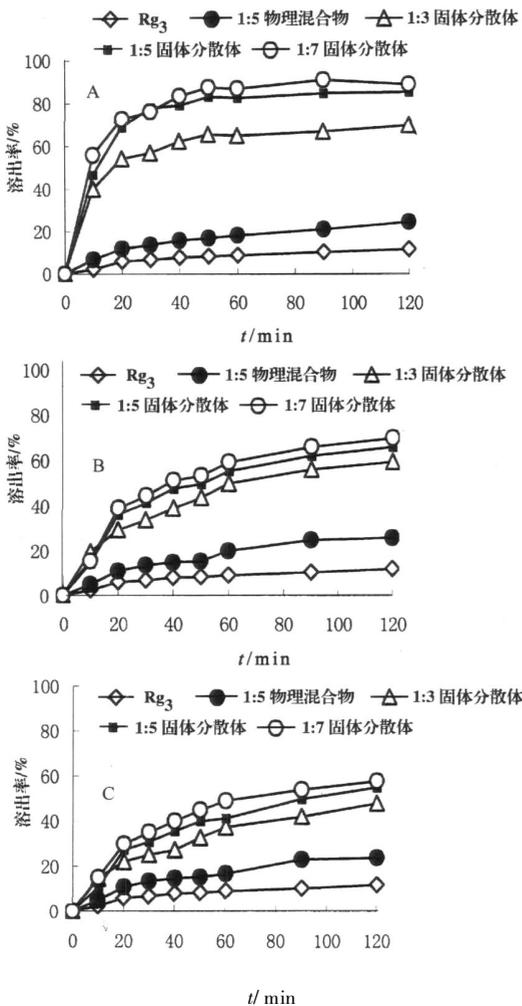


图1 人参皂苷Rg₃-F68(A)、人参皂苷Rg₃-PEG 6000(B)和人参皂苷Rg₃-PVP(C)固体分散体的累积溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves of ginsenoside Rg₃-F68 (A), ginsenoside Rg₃-PEG 6000 (B), and ginsenoside Rg₃-PVP (C) of solid dispersions

3 讨论

本实验所用3种载体制备的固体分散体,均能不同程度的增加人参皂苷Rg₃的溶解度和体外溶出度。其中采用F68作为载体制成的人参皂苷Rg₃固体分散体,对改善人参皂苷Rg₃的溶解度和体外溶出度优于PEG 6000和PVP,载体与药物的比例以1:7为最佳。人参皂苷Rg₃固体分散体的体内行为有待进一步研究。

致谢:烟台大学天然药化教研室姜永涛副教授提供人参皂苷Rg₃原料,山东绿叶制药研究院周凤梅协助DSC测定。

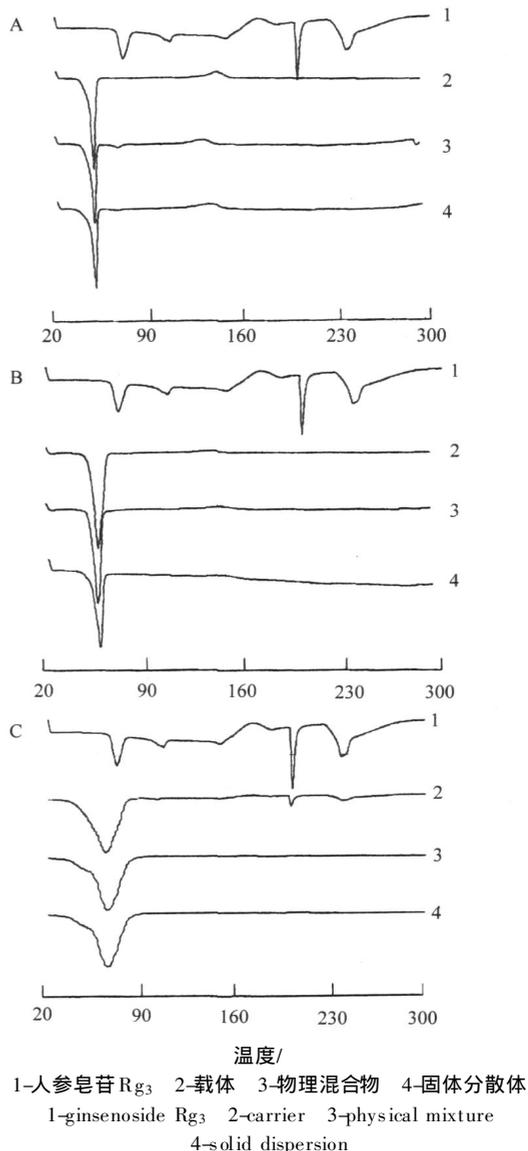


图2 人参皂苷Rg₃-F68(A)、人参皂苷Rg₃-PEG 6000(B)和人参皂苷Rg₃-PVP(C)固体分散体的DSC曲线

1-人参皂苷Rg₃ 2-载体 3-物理混合物 4-固体分散体
1-ginsenoside Rg₃ 2-carrier 3-physical mixture 4-solid dispersion

参考文献:

[1] 张南生,张秀华,李文峰. 人参皂苷Rg₃的研究进展[J]. 医药导报, 2006, 25(7): 687-689.

[2] Xie H T, Wang G J, Sun J G, et al. High performance liquid chromatographic-mass spectrometric determination of ginsenoside Rg₃ and its metabolites in rat plasma using solid-phase extraction for pharmacokinetic studies [J]. J Chromatogr B, 2005, 818(2): 167-173.

[3] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.

[4] 刘桂艳,于连贵. HPLC法测定西洋参果浆及其发酵液中人参皂苷Rg₃, Rh₂的含量[J]. 吉林农业大学学报, 2001, 23(1): 61-64.