

雷公藤红素胶体二氧化硅缓释固体分散体研究

胡绍英^{1,2}, 张振海¹, 蒋艳荣¹, 宁青¹, 刘其媛¹, 贾晓斌^{1,2*}

1. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

摘要: 目的 制备雷公藤红素(tripterine)缓释固体分散体,使药物释放度提高,同时缓慢释放药物,以降低其毒副作用。方法 以胶体二氧化硅为载体,采用溶剂蒸发法制备雷公藤红素固体分散体,对其体外溶出和物相特征进行研究。结果 雷公藤红素和胶体二氧化硅按1:12制备的固体分散体中,药物缓慢释放,8 h时药物的体外释放度达到90%以上。经差示扫描量热、X衍射和电镜分析,固体分散体中药物以非晶形式存在于载体中。结论 雷公藤红素胶体二氧化硅固体分散体制备工艺简单,药物缓慢释放且释放较完全,具有实际应用价值。

关键词: 雷公藤红素;胶体二氧化硅;缓释固体分散体;释放速度;释放度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)06-0692-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.06.011

Sustained-release solid dispersion of tripterin carried by colloidal silica dioxide

HU Shao-ying^{1,2}, ZHANG Zhen-hai¹, JIANG Yan-rong¹, NING Qing¹, LIU Qi-yuan¹, JIA Xiao-bin^{1,2}

1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Objective To prepare the sustained-release solid dispersion of tripterin (SRSDT) with the intention of improving drug dissolution, meanwhile, the drug release was slowed down so as to make the toxicity diminished. **Methods** SRSDT was prepared by the solvent method with colloidal silica dioxide (CSD) as carrier. The physical characteristics and *in vitro* release rate were further evaluated. **Results** The ideal SRSDT was prepared by mixing tripterin and colloidal silica dioxide with the weight ratio of 1:12; The release rate of drug could keep moderate and controllable. *In vitro* cumulative release of SRSDT was up to more than 90% after 8 h. The results of differential scanning calorimetry, scanning electron microscopy, and X-ray powder diffraction could prove that the tripterin existed as amorphous form in the carrier. **Conclusion** The SRSDT carried by CSD could control the release rate of drug and keep moderate and controllable, and the preparation process is simple, which has potential applications.

Key words: tripterin; colloidal silica dioxide; sustained release solid dispersion; release rate; release

雷公藤红素是雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的主要有效成分和毒性成分之一,一方面具有显著的抗肿瘤、抗炎、免疫抑制作用^[1-2],但是另一方面对消化系统、血液系统及泌尿系统有较大的不良反应^[3-4],限制了其临床应用。此外,雷公藤红素在水中的溶解度极小,口服给药生物利用度较低^[5],也限制了药效的发挥。缓释固体分散体是指

将药物与水不溶性载体混合制成的固体分散物,既可以增加难溶性药物的释放度,又能延缓或控制药物释放^[6-9]。胶体二氧化硅(CSD)具有粒径小、比表面积大、吸附能力强等特征,可将药物负载于其表面,并缓慢持续释放药物^[10-11]。本实验尝试利用胶体二氧化硅为载体,制备雷公藤红素胶体二氧化硅缓释固体分散体,并考察其体外溶出特性。

收稿日期: 2012-05-17

基金项目: 江苏省中医药领军人才专项基金(2006);“国家中医药管理局中药释药系统重点实验室”开放基金课题(2011NDDCM01002);江苏省高等学校大学生创新训练计划项目(011042004000)

作者简介: 胡绍英,硕士研究生,研究方向为中药药剂新剂型研究。Tel: 15950567767 E-mail: hsy872805820@163.com

*通信作者 贾晓斌 Tel/Fax: (025)85608672 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

网络出版时间: 2013-01-09 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130109.1534.013.html>

1 仪器与材料

ZRS—8G 型智能释放试验仪(天津大学无线电厂); DSC204 差示扫描量热仪(德国 Netzsch 公司); 6390LV 扫描电镜(日本电子公司); D8 型 X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司); Agilent 1200 高效液相色谱仪(包括四元泵, 自动进样器, DAD 二极管阵列检测器, 美国 Agilent 公司); 数显气浴恒温振荡器(金坛市双捷实验仪器厂); Mettler AT204 十万分之一天平(梅特勒-托利多仪器有限公司)。

雷公藤红素对照品(上海源叶生物科技有限公司, 批号 20120321, 质量分数 98%); 雷公藤红素(南京泽郎医药科技有限公司, 批号 ZL2012AAS, 质量分数 >98%); 胶体二氧化硅(美国 Grace 公司, 批号 1000202378); 聚山梨酯 80(天津市科密欧化学试剂有限公司, 批号 201100319)。甲醇为色谱纯, 水为高纯水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 供试品制备

2.1.1 雷公藤红素缓释固体分散体(SRSDT)的制备 称取雷公藤红素原料药适量, 加适量 95%乙醇溶解。分别按药物与载体质量比例 1:6、1:8、1:10、1:12、1:14, 准确称取胶体二氧化硅, 加适量 95%乙醇分散。药物与载体的乙醇溶液充分混匀, 40℃减压下旋转蒸发除去溶剂。真空干燥, 研细过 80 目筛, 得胶体二氧化硅载体的缓释固体分散体(SRSDT-CSD), 置干燥器内保存备用。

2.1.2 物理混合物的制备 称取雷公藤红素原料药适量, 按 1:6、1:8、1:10、1:12、1:14 质量比例准确称取胶体二氧化硅置于乳钵中研细, 混匀, 过 80 目筛, 置干燥器内保存备用。

2.2 体外释放试验

2.2.1 色谱条件^[12] Hanbon C₁₈ 色谱柱(250 mm×5 mm, 4.6 μm); 甲醇-1%醋酸水溶液(87:13)为流动相; 检测波长 425 nm; 柱温 35℃; 体积流量 1.0 mL/min, 进样 10 μL。

2.2.2 线性关系考察 取雷公藤红素对照品 10.00 mg, 精密称定, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇适量溶解, 定容配制成母液; 精密移取母液 1.0 mL, 以甲醇稀释定容至 10 mL, 得 100 μg/mL 的储备液。分别精密移取储备液 0.10、0.25、0.40、0.55、0.70、0.85 mL 置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇稀释定容。摇匀, 滤过, 分别量取 10 μL 注入 HPLC 仪, 测定峰面积(A), 将质量浓度(C)与 A 值进行线性回归,

得回归方程 $A = 123.544 C + 0.206 2$, $r = 0.999 6$; 线性范围 0.98~8.31 μg/mL。

2.2.3 阴性空白试验 按照“2.1.1”项方法, 制备不含雷公藤红素的样品, 于同样的色谱条件下测定。结果表明, 胶体二氧化硅在 425 nm 检测波长下无吸收, 对雷公藤红素测定无干扰。

2.2.4 药物的释放度测定 精密称取雷公藤红素原料药、不同比例的物理混合物和固体分散体(相当于含雷公藤红素 10 mg) 分别装于胶囊中, 按释放度测定方法(《中国药典》2010 年版二部附录 XC 桨法), 以 0.4%聚山梨酯 80 溶液 900 mL 为溶出介质, 转速 50 r/min, 温度(37±0.5)℃, 分别于 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8 h 取样 5 mL(同时补加同温度等量释放介质), 以 0.8 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液 10 μL 进行 HPLC 测定, 测定结果代入回归方程计算质量浓度, 并换算成累积释放率, 结果见图 1。结果表明, 雷公藤红素原料药 8 h 时释放度为 28%。胶体二氧化硅作为雷公藤红素的载体材料, 既可以提高雷公藤红素的释放度, 又可控制药物缓慢稳定释放, 1:12 比例固体分散体中, 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8 h 时药物的累积释放度分别为 15%、30%、44%、55%、68%、80%、87%、92%、94%。

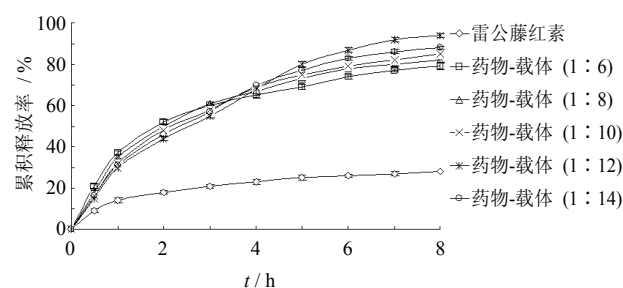


图1 不同比例雷公藤红素-胶体二氧化硅固体分散体的释放曲线

Fig. 1 Release curve of SRSDT-CSD in different proportions

2.3 差示量热扫描分析(DSC)

测试条件为铝坩埚; 气氛为氮气; 升温速率 10.00℃/min; 升温范围 0~500℃。分别对雷公藤红素原料药、胶体二氧化硅、雷公藤红素-胶体二氧化硅的物理混合物(1:12)、胶体二氧化硅-雷公藤红素固体分散体(1:12)进行 DSC 分析, 结果见图 2。DSC 曲线图显示, 雷公藤红素原料药在 175℃左右有一明显的吸热峰, 在 220℃左右有一明显的放热峰; 胶体二氧化硅在此两处没有明显的吸热峰

和放热峰；雷公藤红素-胶体二氧化硅（1：12）物理混合物在 175 °C 左右有一明显的吸热峰，在 220 °C 左右有一明显的放热峰，表明该混合物是原料药和载体的简单混合，雷公藤红素仍以晶体形式存在；固体分散体中药物的晶体吸热峰（175 °C）和放热峰（220 °C）消失，表明药物与载体形成了固体分散体，药物以非晶形态分散于载体中。

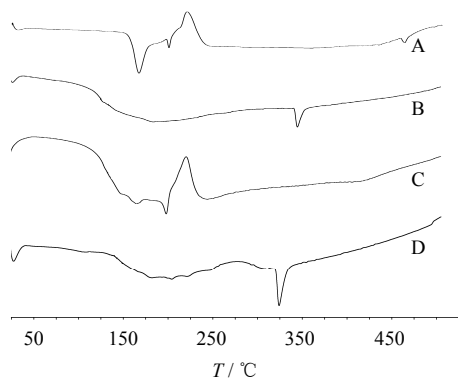


图2 雷公藤红素原料 (A)、胶体二氧化硅 (B)、雷公藤红素-胶体二氧化硅 (1：12) 的物理混合物 (C)、雷公藤红素-胶体二氧化硅 (1：12) 固体分散体 (D) 的 DSC 图

Fig. 2 DSC curves of tripterin (A), CSD (B), physical mixture of tripterin-CSD (1 : 12, C), and SRSdT-CSD (1 : 12, D)

2.4 扫描电镜分析 (SEM)

真空镀金 70 s，用扫描电镜观察雷公藤红素原料药和固体分散体（1：12）的表面和晶体结构，结果见图 3。比较图 3-A 与图 3-B，原料药与固体分散体的表面结构完全不同。原料药以大小不一的晶体存在，而固体分散体中已经没有明显晶体存在，表明药物以非晶形态均匀分散在载体中，形成固体分散体。

2.5 X 射线粉末衍射法分析 (XRD)

测试条件为 Cu 靶（40 kV，40 mV）；步进扫描

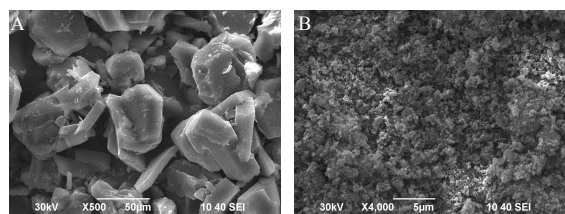


图3 雷公藤红素原料药 (A) 和雷公藤红素-胶体二氧化硅固体分散体 (1：12, B) 的 SEM 图

Fig. 3 SEM photomicrographs of tripterin (A) and SRSdT-CSD (1 : 12, B)

0.01°/步；扫描范围 5°~70°；扫描速度 4°/min，结果见图 4。XRD 曲线图显示，雷公藤红素原料药以晶体状态存在，其较具特征的衍射峰在 5°~15°；胶体二氧化硅为非结晶化合物，没有明显的衍射峰；雷公藤红素-胶体二氧化硅的物理混合物（1：12）衍射图中，呈现明显的雷公藤红素晶体衍射峰，表明混合后药物没有发生化学变化，仍以原晶体状态存在；固体分散体（1：12）中，药物的晶体衍射峰消失，表明形成固体分散体后，胶体二氧化硅对药物有抑晶作用，使药物以非晶体状态高度分散在载体材料中。

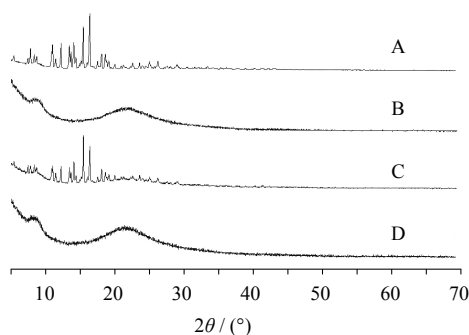


图4 雷公藤红素原料 (A)、胶体二氧化硅 (B)、雷公藤红素-胶体二氧化硅 (1：12) 物理混合物 (C)、雷公藤红素-胶体二氧化硅 (1：12) 固体分散体 (D) 的 X 衍射图

Fig. 4 XRD curves of tripterin (A), CSD (B), physical mixture of tripterin-CSD (1 : 12, C), and SRSdT-CSD (1 : 12, D)

3 讨论

胶体二氧化硅是利用氯硅烷经氢氧焰高温水解制得的无定型纳米粉体材料，粒径小，比表面积大，作为固体分散体载体，可将药物均匀高度分散在其表面，从而提高其溶出速率。同时，胶体二氧化硅表面存在不同键合状态的羟基，对许多药物具有吸附作用，从而控制药物逐渐释放。

雷公藤红素水中溶解度小，直接口服吸收差，生物利用度低，又具有一定的不良反应。利用固体分散体技术，以水不溶性胶体二氧化硅为载体将雷公藤红素制成缓释固体分散体，雷公藤红素以非晶体状态存在，分散度高，从而释放度和口服生物利用度得到提高。同时又由于胶体二氧化硅对药物的吸附作用，使药物能缓慢稳定释放，减小由于消化道或血药浓度过高而导致的不良反应。

本实验结果显示，随着载体比例增加，体外释

放度先增加后减小,可能的原因是载体比例增加到一定程度后,由于胶体二氧化硅不溶于水,阻碍了药物的释放。雷公藤红素与胶体二氧化硅比例为1:12时,所得固体分散体缓释效果最好,8 h释放度最高,为94%,比同一时间雷公藤红素原料药的释放度提高了66%,基本达到了提高释放度,并控制缓慢释药的目的。

参考文献

- [1] Kannaiyan R, Hay H S, Rajendran P, *et al.* Celastrol inhibits proliferation and induces chemosensitization through down-regulation of NF- κ B and STAT3 regulated gene products in multiple myeloma cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(5): 1506-1521.
- [2] 薛 璟, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤化学成分及其毒性研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 726-733.
- [3] Wu F, Han M, Wilson J X. Tripterine prevents endothelial barrier dysfunction by inhibiting endogenous peroxynitrite formation [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(6): 1014-1023.
- [4] Mou H B, Zheng Y, Zhao P, *et al.* Celastrol induces apoptosis in non-small-cell lung cancer A549 cells through activation of mitochondria- and Fas/FasL-mediated pathways [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(5): 1027-1032.
- [5] 薛 璟, 贾晓斌. 雷公藤主要成分肠吸收动力学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [6] Newman A, Knipp G, Zografi G. Assessing the performance of amorphous solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(4): 1355-1377.
- [7] Han H K, Lee B J, Lee H K. Enhanced dissolution and bioavailability of biochanin A via the preparation of solid dispersion: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2011, 415(1/2): 89-94.
- [8] 韩 刚, 阎林奇, 索 炜, 等. 大黄素固体分散体的制备及其溶出度测定 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 487-490.
- [9] 陈 超, 周福军, 刘时乔, 等. 固体分散技术在中药制剂中的应用 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(4): 279-282.
- [10] Rabea A M, Mohseni M, Mirabedini S M, *et al.* Surface analysis and anti-graffiti behavior of a weathered polyurethane-based coating embedded with hydrophobic nano silica [J]. *Appl Surface Sci*, 2011, 258(10): 4391-4396.
- [11] Fallah B, Falamaki C. Use of nano-silica carriers for the fabrication of Li₂O/MgO catalyst nano-particles on the surface of alpha-alumina supports [J]. *Micro Nano Lett*, 2009, 4(3): 166-171.
- [12] 夏 焱, 王文燕, 张彦文, 等. HPLC 法测定雷公藤及其片剂中雷公藤红素 [J]. 中草药, 2005, 36(8): 1154-1156.