

芦丁胶态二氧化硅固体分散体的制备及其生物利用度研究

王 宁¹, 蒋燕平¹, 牛丽娜¹, 谢 茵¹, 王晓燕², 梁桂贤^{1*}

1. 山西医科大学药学院, 山西 太原 030001

2. 山西省医药与生命科学研究院, 山西 太原 030001

摘要: **目的** 制备芦丁(rutin, Ru)胶态二氧化硅(colloidal silicon dioxide, CSD)固体分散体(Ru-CSD-SD), 并对其促进芦丁口服吸收作用进行体内外评价。**方法** 采用单因素试验考察 Ru-CSD-SD 制备处方及方法; 采用平衡溶解度试验、差示扫描量热(DSC)法(热分析法)及 X 射线衍射(XRD)法进行表征; 通过检测其体外累积溶出率和犬体内血药浓度变化评价 Ru-CSD-SD 体内外释药行为。**结果** 经过单因素考察所得 Ru-CSD-SD 的制备条件: 载体为胶态二氧化硅 AEROPERL® 300 pharma (CSD300), 药物芦丁与载体 CSD300 质量比为 1:2, 方法为溶剂旋蒸法。制备成 Ru-CSD-SD 后, 芦丁平衡溶解度(198.73 mg/L)是原料药(72.69 mg/L)的 2.7 倍; DSC 及 XRD 法分析表明药物以无定形态存在于 SD 中。Ru-CSD-SD 在 5 min 的累积溶出率即达到(82.01±1.04)%。犬口服芦丁普通片剂和 Ru-CSD-SD 后, $t_{1/2}$ 为 1.078、10.899 h, t_{max} 为 1.5、0.5 h, Ru-CSD-SD 的 C_{max} (103.45 μg/mL)为普通片剂(6.69 μg/mL)的 15.46 倍, $AUC_{0-\infty}$ (170.406 μg·h/mL)是普通片剂(13.965 μg·h/mL)的 12.20 倍。**结论** 以 CSD300 为载体材料制备 Ru-CSD-SD 可以增加芦丁溶解度, 提高其溶出速率和口服生物利用度。

关键词: 芦丁; 胶态二氧化硅; 固体分散体; 生物利用度; 累积溶出率; 药动学; 体内外评价; 平衡溶解度; 差示扫描量热法; X 射线衍射法; 溶剂旋蒸法

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)06-1139-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.014

Preparation of rutin colloidal silicon dioxide solid dispersion and bioavailability *in vivo*

WANG Ning¹, JIANG Yan-ping¹, NIU Li-na¹, XIE Yin¹, WANG Xiao-yan², LIANG Gui-xian¹

1. Department of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. The Institute of Medical and Life Science in Shanxi, Taiyuan 030001, China

Abstract: Objective To prepare the solid dispersion of rutin colloidal silicon dioxide (Ru-CSD-SD) and to promote the rutin oral absorption function, in order to evaluate its *in vivo* and *in vitro* oral absorption. **Methods** Composition and method of Ru-CSD-SD were investigated by single factor test; Equilibrium solubility experiments, differential thermal analysis (DSC), and X-ray diffraction (XRD) were used to determine the Ru-CSD-SD. Cumulative dissolution rates and pharmacokinetic parameters of Ru-CSD-SD were evaluated by drug releasing *in vitro* and *in vivo*. **Results** The preparation conditions of Ru-CSD-SD was selected on the basis of single factor test: Colloidal silicon dioxide AEROPERL® 300 pharma (CSD300) was used as carrier, the ratio of drug (rutin) and carrier (CSD300) was 1:2, and the method was solvent evaporation. After preparation of Ru-CSD-SD, the equilibrium solubility of rutin increased by 2.7 times from 72.69 to 198.73 mg/L; The DSC and XRD were indicated that rutin existed in the solid dispersions at amorphous form. And cumulative dissolution rates of Ru-CSD-SD reached (82.01 ± 1.04)% in 5 min. After oral administration of rutin ordinary tablets and Ru-CSD-SD, $t_{1/2}$ were 1.078, and 10.899 h, t_{max} were 1.5, and 0.5 h, and Ru-CSD-SD of C_{max} (103.45 μg/mL) was 15.46 times of ordinary tablets (6.69 μg/mL). Ru-CSD-SD of $AUC_{0-\infty}$ (170.406 μg·h/mL) was 12.20 times of ordinary tablets (13.965 μg·h/mL). **Conclusion** The Ru-CSD-SD with CSD300 can increase the solubility, dissolution rate, and bioavailability.

Key words: rutin; colloidal silicon dioxide; solid dispersion; bioavailability; cumulative dissolution rate; pharmacokinetics; *in vivo* and *in vitro* evaluation; equilibrium solubility; differential thermal analysis; X-ray diffraction; solvent evaporation method

收稿日期: 2016-11-03

作者简介: 王 宁(1991—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: 15383461286 E-mail: 1303795178@qq.com

*通信作者 梁桂贤(1960—), 女, 硕士生导师, 副教授, 研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: 13994276630 E-mail: 13994276630@163.com

芦丁(rutin)又名芸香苷、紫槲皮苷,化学名为5,7,3',4'-四羟基-3-芸香糖黄酮,分子式为 $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$,是一种自然界来源广泛、具有显著抗氧化活性的多羟基生物黄酮,传统上用于抗菌、抗炎、抗过敏,近年研究表明其具有抗癌、抗糖尿病、抗病毒和心脑血管保护等作用^[1-4]。由于其广泛的生物活性、较高的安全性以及丰富的来源,芦丁常被用于医疗保健中。目前国内芦丁仅有片剂上市,由于芦丁水溶性差、胃肠道溶出度低、口服生物利用度极低,口服芦丁片的疗效不确切,限制了芦丁药效的发挥和临床应用^[5-6]。研发生物利用度高的芦丁制剂将是提高芦丁治疗效果的有效途径,具有重要的临床意义。

固体分散体(solid dispersion, SD)是指药物以分子、无定形或微晶状态高度均匀分散在固体载体中的体系^[7-10]。自1961年固体分散技术首次用于提高难溶性药物的溶出速率和口服生物利用度以来,诸多研究者对SD进行了广泛深入的研究,进一步证明将难溶性药物制成SD是提高其溶解度和溶出速率最具应用潜力的方法之一^[11-13]。但以多聚体为载体的SD存在易老化、制备工艺复杂、载药量低、规模化生产困难等诸多问题^[14]。

二氧化硅(SiO_2)作为药物递送的载体受到越来越多的关注^[10,15-16]。由于其具有规则的孔道结构、巨大的比表面积和内孔容积,负载的药物通常是以无定形态沉淀在孔道内或粒子表面,这不但极大改善了难溶性药物的溶解性,还可防止高度分散了的药物再聚集,增加了SD的稳定性^[17-19],起到抗老化作用。本实验以胶态二氧化硅(colloidal silicon dioxide, CSD)作为载体,溶剂旋蒸法制备芦丁-胶态二氧化硅固体分散体(Ru-CSD-SD),通过检测其体外累积溶出率评价Ru-CSD-SD的溶出行为,体内药动学评价Ru-CSD-SD促进芦丁口服吸收作用,为芦丁制剂的开发应用提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱系统, VWDG1314B 紫外可见检测器、G1311A 四元泵、G1316A 柱温箱、Agilent Chemstation 色谱工作站,美国 Agilent 公司; C_{18} 柱色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μ m), 北京迪马欧泰科技发展中心; TU-1901 双光束紫外可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司; 电子天平, 奥华斯仪器(上海)有限公司; 79-1 型磁力搅

拌器, 北京国华科技集团有限公司; KQ3200DE 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; ZRS-8G 智能溶出试验仪, 天津市天大天发科技有限公司; SD-06AG 喷雾干燥仪, 嘉盛(香港)科技有限公司; DZF-6021 型真空干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司; XW-80A 旋涡混合器, 上海琪特分析仪器有限公司; 离心机, 上海安亭科学仪器厂。

1.2 药品与试剂

芦丁对照品, 批号 141016, 质量分数 $\geq 97\%$, 广州分析测试中心科力技术开发公司; 芦丁, 批号 HK201601, 质量分数 $\geq 98\%$, 西安文竹生物科技有限公司; 无水乙醇, 分析纯, 天津市化学试剂批发公司; 胶态二氧化硅(colloidal silicon dioxide, CSD) AEROPERL[®] 300 pharma (CSD300), 赢创德固赛特种化学(上海)有限公司; CSD AEROSIL[®] 200 pharma (CSD200), 上海风鸿医药科技有限公司; CSD 244FP (CSD244)、二氧化硅 XDP 3050 (XDP 3050)、二氧化硅 XDP 3150 (XDP3150), 北京凤礼精求医药股份有限公司; 芦丁市售片(参比制剂), 天津力生制药股份有限公司; 甲醇, 色谱纯, 天津市科密欧化学试剂开发中心; 冰醋酸, 天津市光复科技发展有限公司; 香草醛, 批号 D1503141, 质量分数 $\geq 99\%$, 阿拉丁试剂有限公司; 纯净水, 杭州娃哈哈集团有限公司。

1.3 实验动物

健康成年家犬, 平均体质量(16.0 $\pm$ 5.5) kg, 杂种犬, 许可证号: SYXK(晋)2003-0003, 山西医科大学实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 体外分析及累积溶出率测定方法的建立

2.1.1 紫外分光光度(UV)法的建立 精密称取 50.1 mg 芦丁置于 50 mL 量瓶中, 用无水乙醇溶解, 定容, 摇匀。分别精密吸取适量, 配制成质量浓度分别为 0.010、0.015、0.020、0.025、0.030 mg/mL 的对照品溶液, 以溶剂(无水乙醇)为空白对照, 参考文献报道^[20]的方法, 于 358 nm 处测定吸光度(A)值。以溶液中芦丁的质量浓度(C)为横坐标, A 值为纵坐标, 进行线性回归。得到的线性回归方程为 $A=30.18 C-0.0218$, $R^2=0.9993$ 。结果表明, 芦丁在 0.010~0.030 mg/mL 线性关系良好。

取对照品溶液质量浓度分别为 0.010、0.020、0.030 mg/mL, 于 358 nm 处 1 d 内分别连续测定 3 次, 记录 A 值, 计算日内精密密度; 连续 3 d 每日同

法测定,记录 A 值,计算日间精密度。低、中、高 3 个质量浓度对照品溶液日内精密度 RSD 分别为 0.22%、0.10%、0.21%,日间精密度 RSD 分别为 0.23%、1.90%、1.60%。分别精密称取芦丁 16、20、24 mg 各 3 份,分别置 25 mL 量瓶中,加入处方辅料,加适量无水乙醇,超声,使溶解,加无水乙醇定容,摇匀,精密移取 0.25 mL 置于 10 mL 量瓶中,加无水乙醇定容,摇匀,得低、中、高不同质量浓度的溶液,每个质量浓度各 3 份,测定 A 值,计算回收率。结果表明,平均回收率为 96.07%,RSD 为 1.4%,均符合要求。

2.1.2 累积溶出率的测定 由于本实验采用的样品均为粉末,因此参考《中国药典》2015 年版溶出度与释放度测定法(通则 0931 第二法)^[21],水浴温度(37 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,转速(100 ± 1) r/min,溶出介质为蒸馏水 500 mL。分别称取芦丁、Ru-CSD-SD,均匀分散于事先预热的溶出介质表面,于 5、10、15、30、60、90、120、180、240、360、480、600 min 分别取溶液 5 mL,同时补充等体积等温度的新鲜溶出介质,样品经 0.45 μm 滤膜滤过,弃去初滤液,取续滤液适当稀释,以溶出介质作为空白对照,按“2.1.1”项方法测定 A 值,代入标准曲线方程,计算药物质量浓度及累积溶出率,绘制溶出曲线。

2.2 Ru-CSD-SD 的制备

经预试验考察得出制备条件:分别称取处方量的芦丁和载体,将芦丁溶于 60 mL 热无水乙醇中,全溶后,搅拌下缓慢加入载体,超声分散 10 min,搅拌 24 h,旋蒸,干燥后研细,过 80 目筛,放干燥器备用。

2.2.1 SD 载体的选择 分别以 CSD300、CSD200、CSD244、XDP3050、XDP3150 为载体,按“2.2”项下方法制备 SD,药物与载体比例为 1:2,并按照“2.1.2”项下方法进行体外累积溶出率的测定,结果见图 1。结果显示,制备成 SD 后芦丁的累积溶出率明显增加,且以 CSD300 为载体时,其累积溶出率较其他载体高,最终确定以 CSD300 为载体制备 SD。

2.2.2 药物-载体比例的选择 以 CSD300 为载体,按“2.2”项下方法制备 Ru-CSD-SD,药物与载体比例分别为 1:1、1:2、1:3,并按照“2.1.2”项下方法进行体外累积溶出率的测定,结果见图 2。结果显示,当药物与载体比例为 1:2 时,累积溶出率最高。载体过少时,可能是药物没有全部负载在

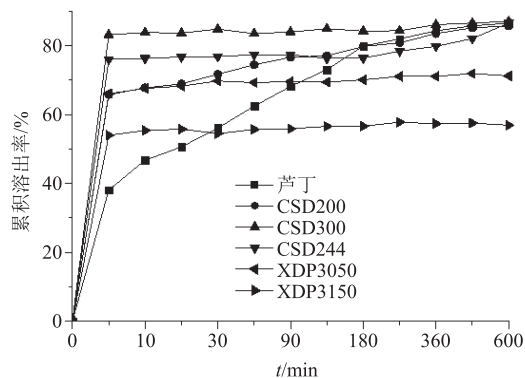


图 1 不同载体制备的 SD 对芦丁释放的影响

Fig. 1 Effects of SD prepared with different carriers on release of rutin

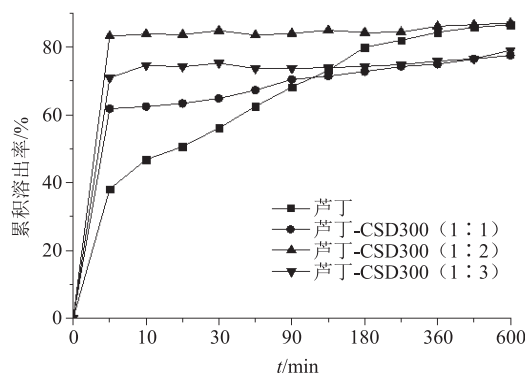


图 2 药物与载体不同比例制备的 Ru-CSD-SD 对芦丁释放的影响

Fig. 2 Effects of Ru-CSD-SD prepared with different ratio of drug to carrier on release of rutin

载体表面,导致部分药物以原型存在于固体分散体中,溶出速率减慢;载体过多,因为 CSD300 为颗粒状多孔结构,药物可能部分负载在载体表面,部分负载在载体内部的孔隙,溶出速率较 1:1 时快,但是不及 1:2 时,所以最终确定药物与载体比例为 1:2 制备 Ru-CSD-SD。

2.2.3 制备方法的选择 以 CSD300 为载体,药物与载体比例为 1:2,分别采用溶剂旋蒸法、喷雾干燥法、研磨法制备 Ru-CSD-SD,并按照“2.1.2”项下方法进行体外累积溶出率的测定,结果见图 3。结果显示,采用溶剂旋蒸法,溶出速率较其他方法快,所以最终确定溶剂旋蒸法制备 Ru-CSD-SD。

2.2.4 验证试验 以 CSD300 为载体,药物与载体比例为 1:2,采用溶剂旋蒸法制备 3 批 Ru-CSD-SD,按照“2.1.2”项下方法进行体外累积溶出率的测定,结果见图 4。Ru-CSD-SD 在 5 min 的累积溶出率就达到 (82.01 ± 1.04)%,远远大于原料药在 5 min 的累积溶出率。

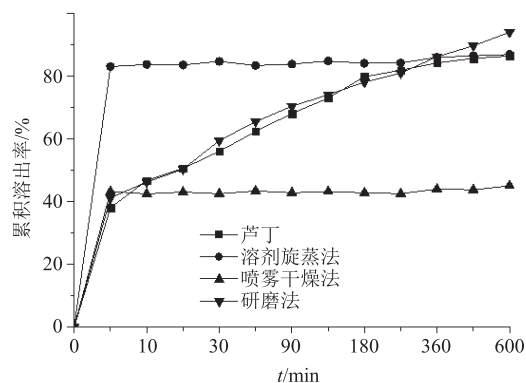


图3 不同制备方法制备的 Ru-CSD-SD 对芦丁释放的影响

Fig. 3 Effects of Ru-CSD-SD prepared with different preparation methods on release of rutin

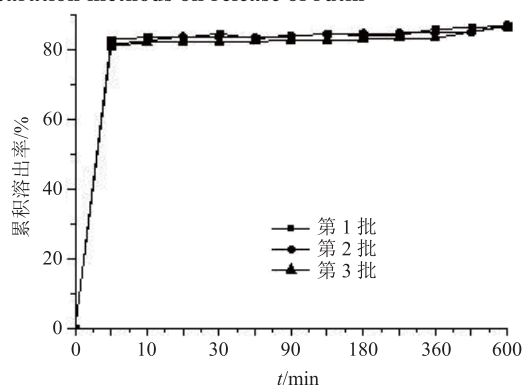


图4 Ru-CSD-SD 的累积溶出率

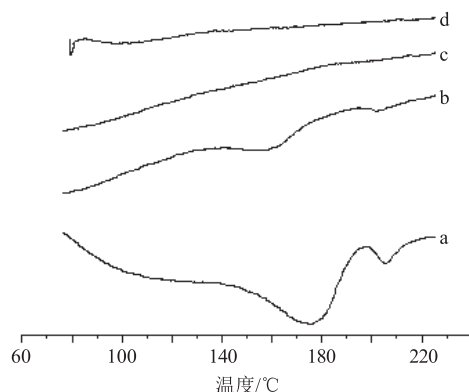
Fig. 4 Cumulative dissolution rates of Ru-CSD-SD

2.3 Ru-CSD-SD 的表征

2.3.1 平衡溶解度试验 取芦丁、Ru-CSD-SD 各数份, 配制从不饱和溶液到饱和溶液的系列溶液, 置恒温 (37 °C) 条件下振荡至平衡^[22], 取样, 样品经 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液适当稀释后, 于 358 nm 处测定 *A* 值, 代入标准曲线方程, 计算药物质量浓度及平衡溶解度。结果显示, 芦丁原料药及 Ru-CSD-SD 在 37 °C 水中平衡溶解度分别为 72.69、198.73 mg/L, 制备成 Ru-CSD-SD 后, 芦丁平衡溶解度是原料药的 2.7 倍。

2.3.2 差示扫描量热 (DSC) 法 (热分析法) 鉴定物相 采用铝坩埚为参比, 气氛为空气, 升温速率 1 °C/min, 分别对芦丁、CSD、芦丁与 CSD 物理混合物 (PM)、Ru-CSD-SD 进行 DSC 分析, 结果见图 5。由图 5 可知, 芦丁原料药有 1 个大的吸热峰 (大约在 176 °C), CSD 没有吸热峰, PM 有芦丁吸热峰, 但 PM 样品中芦丁量相对较少, 导致吸热峰变弱, Ru-CSD-SD 没有吸热峰, 说明药物以无定形态存在于 SD 中。

2.3.3 X 射线衍射 (XRD) 法鉴定物相 分别取芦

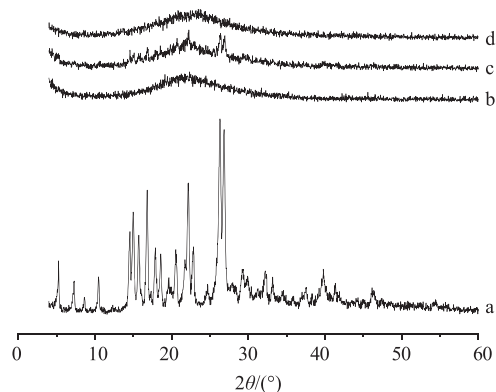
图5 芦丁 (a)、PM (b)、Ru-CSD-SD (c)、CSD (d) 的 DSC 图
Fig. 5 DSC scanning of rutin (a), PM (b), Ru-CSD-SD (c), and colloidal silicon dioxide (d)

丁、CSD、PM、Ru-CSD-SD 进行 XRD 分析。工作条件: Cu-Kα, 电压 35 kV, 电流 20 mA, 2θ 范围: 4°~60°, 扫描速度 8°/min, 结果见图 6。由图 6 可知芦丁的 XRD 图表现出许多尖峰, 尤其在 26.29° 尖峰最明显, 说明药物以结晶态存在; CSD 无尖峰, 为无定形态; PM 中芦丁的特征峰减弱, 但是 26.29° 还是存在尖峰, 说明药物还是以结晶态存在; Ru-CSD-SD 中尖峰消失, 说明药物以无定形态存在。

2.4 HPLC 测定血浆中芦丁方法的建立

2.4.1 色谱条件 C₁₈ 柱 (200 mm×4.6 mm, 5 μm, 迪马); 流动相为甲醇-水-冰醋酸 (40:59:1); 体积流量 1 mL/min; 柱温 25 °C; 进样量 20 μL; 检测波长 358 nm; 内标物为香草醛。

2.4.2 系统适应性 分别取空白血浆样品、空白血浆+芦丁对照品、空白血浆+内标 (香草醛)、给药后血浆+内标 (香草醛), 按照 “2.5.2” 项下方法处理后进样, 按照 “2.4.1” 项色谱条件记录色谱图。

图6 芦丁 (a)、CSD (b)、PM (c)、Ru-CSD-SD (d) 的 XRD 图
Fig. 6 XRD pattern of rutin (a), colloidal silicon dioxide (b), PM (c), and Ru-CSD-SD (d)

结果表明,在该色谱条件下,内标和芦丁可实现完全分离,血浆样品中的内源性物质和代谢产物不会干扰芦丁的定量测定。色谱图见图 7。

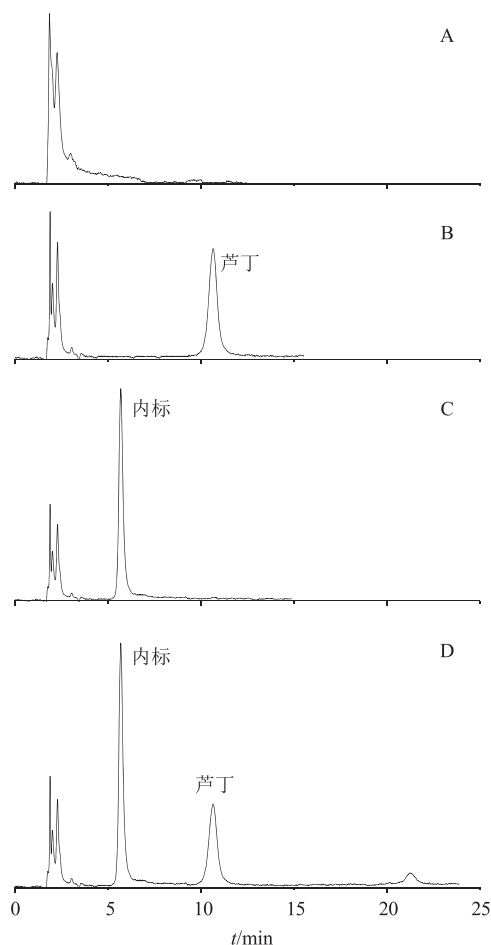


图 7 空白血浆 (A)、空白血浆+芦丁 (B)、空白血浆+内标 (C)、给药后血浆+内标 (D) 的色谱图

Fig. 7 Chromatograms of blank plasma (A), blank plasma spiked with rutin (B), blank plasma spiked with vanillin (C), and plasma sample spiked with vanillin (D)

2.4.3 线性关系考察 精密吸取芦丁对照品溶液适量,配制成质量浓度分别为 0.5、1.5、3、5、25、50、100、200 $\mu\text{g/mL}$ 的芦丁对照品溶液,各取 10 μL 分别加入空白血浆 200 μL ,按照“2.5.2”项下方法处理后进样,记录色谱峰面积,以血浆样品中芦丁的质量浓度为横坐标 (X),芦丁峰面积与内标物峰面积的比值为纵坐标 (Y),进行线性回归。得到线性回归方程为 $Y=0.012 X+0.053 9$, $R^2=0.999 8$ 。结果表明,血浆样品中芦丁在 0.05~20 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好,定量下限为 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.4.4 方法学验证

(1) 精密度考察:精密吸取低、中、高 3 种质

量浓度 (1.5、5、50 $\mu\text{g/mL}$) 的芦丁对照品溶液各 10 μL ,分别加入空白血浆 200 μL ,按照“2.5.2”项下方法处理后进样,记录色谱峰面积。每个质量浓度测定 5 次,计算日内精密度,连续测定 3 d,计算日间精密度。结果显示,低、中、高 3 种质量浓度的日内精密度 RSD 分别为 5.15%、11.99%、1.55%,准确度分别为 110.01%、90.60%、102.70%。日间精密度 RSD 分别为 4.23%、13.59%、9.97%,准确度分别为 97.59%、91.44%、98.34%。

(2) 稳定性考察:精密吸取低、中、高 3 种质量浓度 (1.5、5、50 $\mu\text{g/mL}$) 的芦丁对照品溶液各 10 μL ,分别加入空白血浆 200 μL ,3 个质量浓度的样品各 2 份,1 份在室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 放置,另 1 份在冰箱冷冻 (-20 $^{\circ}\text{C}$) 放置 5 d,按照“2.5.2”项下方法处理后,分别测定其质量浓度。稳定性试验结果显示,室温下低、中、高 3 种质量浓度的 RSD 分别为 6.64%、10.40%、3.20%,冰箱中低、中、高 3 种质量浓度的 RSD 分别为 4.24%、9.55%、3.10%,表明芦丁血样在室温及冷冻条件下稳定性均良好。

(3) 提取回收率考察:取空白血浆,加入芦丁对照品溶液,制备低、中、高 3 种质量浓度 (1.5、5、50 $\mu\text{g/mL}$) 的芦丁样品,每个质量浓度 5 个样品,按照“2.5.2”项下方法处理后进样,记录色谱峰面积。另取空白血浆,按照“2.5.2”项下方法处理后,加入等量的芦丁对照品溶液,同法制备相同的低、中、高 3 种质量浓度 (1.5、5、50 $\mu\text{g/mL}$) 的标准对照样品,同法测定。测得的芦丁样品的峰面积与标准对照样品测得的峰面积比较,计算回收率。结果显示,低、中、高 3 个质量浓度的提取回收率分别为 $(85.63 \pm 3.51) \%$ 、 $(93.11 \pm 2.88) \%$ 、 $(87.58 \pm 1.37) \%$ 。

2.5 芦丁口服生物利用度评价

2.5.1 给药方案及样品采集 健康成年犬随机分为 2 组,分别为对照组和给药组。实验前 2 周禁服任何药物,给药前自由饮水,禁食 12 h,分别给予芦丁普通片剂和 Ru-CSD-SD 适量 (40 mg/kg)。分别于给药后 0、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h 静脉取全血,置于肝素化离心管中,4 000 r/min,离心 10 min,分离血浆,置于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷冻保存。给药组口服给予 Ru-CSD-SD,同样的方法取血保存。

2.5.2 血浆样品处理 取血浆样品 200 μL 置于 2 mL 具塞离心管中,加入内标液 (香草醛 2 mg/mL)

10 μL , 旋涡混合器混合 1 min, 再加 300 μL 提取液 (甲醇-冰醋酸 9:1), 涡旋混合 5 min, 4 000 r/min, 离心 10 min, 取上清液, 于 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中氮气吹干, 用 100 μL 提取液复溶, 涡旋 1 min, 4 000 r/min, 离心 5 min, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 按“2.4.1”项色谱条件进样测定, 记录色谱图及峰面积。

2.5.3 药动学数据处理 采用 DAS 2.0 版药动学分析软件进行犬体内药动学数据分析, 芦丁普通片剂和 Ru-CSD-SD 的药动学参数见表 1。药时曲线见图 8。由表 1 可知, 给予相同剂量的药物, 犬口服芦丁普通片剂后, 半衰期($t_{1/2}$)为 1.078 h, 达峰时间(t_{max})为 1.5 h; 犬口服 Ru-CSD-SD 后, $t_{1/2}$ 为 10.899 h, t_{max} 为 0.5 h, 最大血药浓度(C_{max})为普通片剂的 15.46 倍, 血药浓度-时间曲线下面积($\text{AUC}_{0-\infty}$)为普通片剂的 12.2 倍, 平均滞留时间($\text{MRT}_{0-\infty}$)为普通片剂的 4.61 倍。因此, 实验所制得的 Ru-CSD-SD 明显提高了芦丁的口服生物利用度。

表 1 犬口服给予芦丁普通片剂和 Ru-CSD-SD (40 mg/kg) 后的主要药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of rutin tablets and Ru-CSD-SD (40 mg/kg) in dogs after oral administration

参数	单位	芦丁普通片剂	Ru-CSD-SD
AUC_{0-t}	$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	13.826	143.094**
$\text{AUC}_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	13.965	170.406*
C_{max}	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	6.69	103.45**
t_{max}	h	1.5	0.5
$t_{1/2}$	h	1.078	10.899**
$\text{MRT}_{0-\infty}$	h	2.506	11.562*

与芦丁普通片剂比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs rutin tablets

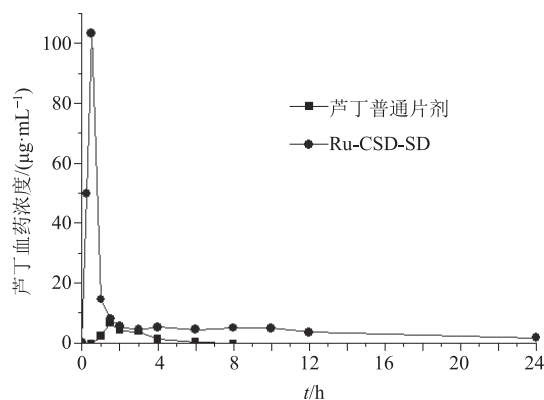


图 8 犬口服给予芦丁普通片剂和 Ru-CSD-SD (40 mg/kg) 的药时曲线

Fig. 8 Drugs-time curves about rutin tablets and Ru-CSD-SD in dogs after oral administration (40 mg/kg)

3 讨论

3.1 SD 载体的选择

前期实验以聚合物聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等为载体制备固体分散体, 药物溶出速率加快, 平衡溶解度增加, 但是载药量小, 长时间放置已老化, 故考虑新型载体。CSD200 比表面积大约为 200 m^2/g , 比 CSD300 的比表面积小, 药物不能完全负载, 导致溶出速率较慢, 与实验结果相符。CSD244 的堆密度大于 CSD300, 同样质量的载体所占体积较大, 不利于后续实验的进行。XDP3050 和 XDP3150 适合研磨法, 但是药物溶出速率不及溶剂旋蒸法, 所以最后选择 CSD300 作为载体制备 Ru-CSD-SD, 使其载药量提高, 溶出速率加快。

CSD300 是一种经过造粒的胶态二氧化硅, 球形颗粒的直径约 30 μm , 与非造粒产品相比, 其压实密度非常高, 约 280 g/L , 具有高达 300 m^2/g 的巨大比表面积和 1.6 mL/g 的孔隙容积, 也是高密度低粉尘的助流剂^[23]。现已收载于 EP、USP, 作为新型固体分散体的载体, 主要具有 3 方面的优势: ①稳定性好。其载药行为主要基于介孔表面与芦丁分子间的相互作用力, 包括氢键作用、离子键作用、静电作用及亲水作用等, 对低水溶性药物有强吸附性, 药物分布于其中, 不易再聚集成晶型, 故利用 CSD 作为载体制备的固体分散体稳定性好, 不易老化。②载药量高。其独特的多孔结构、巨大比表面积和高孔隙容积使其可负载大量药物, 改善了固体分散体技术载药量低的问题。③便于载药和处方设计, 可进行压片或胶囊填充。小粒径、高堆密度和良好的流动性极大方便了 SD 生产的后续压片或装胶囊处理。药物芦丁是以无定型态沉淀在孔道内或粒子表面, 从而提高芦丁的溶出速率。

3.2 制备方法的选择

体外累积溶出率试验表明使用溶剂旋蒸法制备 SD 提高了芦丁的溶出速率。固体分散体制备过程有 2 个主要步骤, 即药物的分散过程和分散之后的固化过程。溶剂旋蒸法即使用溶剂将药物溶解后, 采用旋转蒸发来固化。因为 CSD 为多孔结构, 所以使用无水乙醇将芦丁溶解后, 药物可以更好地进入 CSD 内部孔隙, 旋转蒸发过程中, 随着溶剂的挥发, CSD 表面孔洞和内部孔道形成药物浓度差, 有助于药物继续进入内部孔道, 防止药物重结晶; 另一方面, 与直接挥干法比较, 旋转蒸发加大了蒸发面积, 节省了时间。采用共研法效果不好, 原因可能是共

研只能改变药物颗粒的大小,药物难以进入孔道内,并不能改变药物的晶型, SiO_2 在其中只能起到助流的作用,其特殊结构并不能发挥出增加芦丁溶解度的作用。喷雾干燥法^[24]作为制备SD的新技术,对载体有一定的要求,当以聚乙烯吡咯烷酮这类可以溶解到溶剂中的化合物为载体时,药物可以和载体溶液充分混匀,进行喷雾干燥,制备的SD增加药物溶出,但是CSD为不溶物,喷雾干燥时溶解药物的溶剂瞬时被蒸发,药物又重新聚集形成结晶,导致药物溶出速率低。以CSD300作为载体材料,采用溶剂旋蒸法将芦丁制成SD,芦丁以无定形状态存在,其分散度高,从而增加了芦丁的口服生物利用度。

3.3 口服生物利用度提高

体外释放结果表明,芦丁制备成Ru-CSD-SD后溶出度在很短时间内便能达到80%以上,说明制备成Ru-CSD-SD后明显加速了芦丁的释放。体内药时曲线表明,犬口服Ru-CSD-SD后,药物很快达到峰浓度,这与体外释放相吻合。市售普通片剂在8h药物质量浓度几乎检测不到,而Ru-CSD-SD在24h也可以检测到,这也和载体CSD300的结构相吻合,负载在 SiO_2 表面的芦丁迅速释放,导致体内药物质量浓度迅速升高, SiO_2 内部孔隙的药物随着其表面药物的减少而缓慢释放,所以在24h也可以检测到芦丁,与市售普通片剂比较,Ru-CSD-SD的 C_{max} 、AUC明显增加,表明制备成Ru-CSD-SD后增加了药物的吸收,以CSD为载体材料制备Ru-CSD-SD可以使芦丁溶解度增加,提高其溶出速率和口服生物利用度。

参考文献

- [1] Sharma S, Ali A, Ali J, *et al.* Rutin: therapeutic potential and recent advances in drug delivery [J]. *Drug Evaluation*, 2013, 22(8): 1063-1079.
- [2] 孙国祿, 赵强, 董晓宁, 等. 槐花化学成分及药理作用研究 [J]. *中兽医医药杂志*, 2009, 28(6): 24-27.
- [3] 李晓华, 刘春迎, 张科强, 等. 芦丁对高糖诱导心肌细胞中tTG表达的调控作用 [J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(9): 1445-1446.
- [4] 丁玥, 曹泽戡, 柯志鹏, 等. 芦丁对流感病毒的体外抑制作用及其机制研究 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(12): 1431-1436.
- [5] 黄晓光. 芦丁自微乳化给药系统的研究与评价 [D]. 延吉: 延边大学, 2010.
- [6] 成洪达, 邢占芬, 张平平. 芦丁- Cu^{2+} 配位印迹聚合物的制备与吸附作用研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(24): 3666-3669.
- [7] 钟辉慧, 朱源, 于江南, 等. 难溶性天然药物增溶方法的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(17): 3226-3231.
- [8] 饶小勇, 尹珊, 何明珍, 等. 白头翁皂苷D固体分散体制备及体内外评价 [J]. *中草药*, 2015, 46(21): 3179-3184.
- [9] 张艺卓. 抗骨关节炎新药ML4000固体分散体及其片剂的制备与质量研究 [D]. 开封: 河南大学, 2016.
- [10] 何黎黎, 袁志翔, 郑云, 等. 姜黄素-介孔二氧化硅纳米粒固体分散体的制备与表征 [J]. *中草药*, 2016, 47(13): 2283-2287.
- [11] Asconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(23/24): 1068-1075.
- [12] 李美云, 雷小小, 周江, 等. 星点设计-效应面法优化莲心总碱固体分散体渗透泵控释片处方 [J]. *中草药*, 2016, 47(18): 3204-3210.
- [13] Kawakami K. Current status of amorphous formulation and other special dosage forms as formulations for early clinical phases [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(9): 2875-2885.
- [14] 刘旭, 温新国, 缪旭, 等. 固体分散体物理稳定性影响因素及抗老化研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(8): 710-717.
- [15] Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, *et al.* Solid dispersion particles of tolbutamide prepared with fine silica particles by the spray-drying method [J]. *Powder Technol*, 2004, 141(3): 187-195.
- [16] 郭曼曼, 王国伟, 徐骏军, 等. 载三氧化二砷pH值响应介孔二氧化硅纳米粒的制备及体内外评价 [J]. *中草药*, 2015, 46(7): 982-989.
- [17] 刘娱姗, 高署, 柯学, 等. 难溶性药物固体分散体研究新进展 [J]. *药学进展*, 2013, 37(4): 166-173.
- [18] 叶贝妮, 王志, 冯年平, 等. 气相二氧化硅AEROPERL® 300 pharma 固化广藿香油的考察 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(1): 107-111.
- [19] 夏海建, 张振海, 孙娥, 等. 胶体二氧化硅固化银杏黄酮组分磷脂复合物的研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(8): 1078-1082.
- [20] 张小莉, 王东文. 芦丁-PEG6000固体分散体的制备及其溶解性能研究 [J]. *解放军药学学报*, 2000, 16(6): 306-308.
- [21] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [22] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [23] Wei Q, Keck C M, Müller R H. CapsMorph® technology for oral delivery-theory, preparation and characterization [J]. *Int J Pharm*, 2015, 482(1/2): 11-20.
- [24] 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.