

## 厚朴酚固体分散体的制备及生物利用度研究

李杰<sup>1</sup>, 杨军辉<sup>2</sup>, 蒋志涛<sup>1</sup>, 韩怡<sup>1</sup>, 狄留庆<sup>3\*</sup>, 柳春娣<sup>1</sup>

1. 南京中医药大学附属张家港医院 药学部, 江苏 张家港 215600

2. 南京中医药大学江阴附属医院 药剂科, 江苏 江阴 214400

3. 南京中医药大学药学院/江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210023

**摘要:** **目的** 采用热熔挤出技术制备厚朴酚固体分散体, 提高厚朴酚体外溶出度及大鼠体内生物利用度。 **方法** 通过溶解度参数筛选与厚朴酚相容性较好的 4 种载体共聚维酮 S-630(PS-630)、羟丙基纤维素(HPC)、丙烯酸树脂 Eudragit EPO(EPO) 和聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus) 用于制备不同载药量的固体分散体。以体外溶出度为指标, 应用差示扫描量热分析(DSC)、X-射线衍射分析(XRPD)和红外光谱(IR)表征所制备的固体分散体; 采用 UPLC-MS/MS 评价大鼠口服厚朴酚固体分散体后体内药动学行为。 **结果** 体外溶出度实验表明厚朴酚与 PS-630、HPC 和 EPO 这 3 种载体(质量比 1:6) 分别制备的固体分散体均能显著提高厚朴酚的溶出度, 且药物都是以无定形分散在载体中。体内生物利用度实验显示, PS-630 和 HPC 制得的固体分散体中厚朴酚的血药峰浓度( $C_{max}$ ) 分别约为单体的 5 倍和 2.3 倍, 药时曲线下面积( $AUC_{0-t}$ ) 分别提高了 37.22% 和 70.88%, 而 EPO 体系则未见生物利用度的提升。 **结论** 热熔挤出技术可应用于提高难溶性药物厚朴酚的体外溶出度和体内生物利用度。

**关键词:** 热熔挤出; 厚朴酚; 固体分散体; 体外溶出度; 体内生物利用度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)14-3337-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.14.011

## Preparation and bioavailability of magnolol solid dispersions

LI Jie<sup>1</sup>, YANG Jun-hui<sup>2</sup>, JIANG Zhi-tao<sup>1</sup>, HAN Yi<sup>1</sup>, DI Liu-qing<sup>3</sup>, LIU Chun-di<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Nanjing University of TCM, Zhangjiagang 215600, China

2. Department of Pharmacy, Jiangyin Hospital TCM Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangyin 214400, China

3. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of TCM, Nanjing 210023, China

**Abstract: Objective** Hot-melt extrusion technique was applied to prepare magnolol solid dispersions, which can improve the *in vitro* solubility of magnolol and the *in vivo* bioavailability in rats. **Methods** Four kinds of excipients, such as PS-630, HPC, EPO, and Soluplus, which were compatible with magnolol were used to prepare solid dispersions of different drug loadings by solubility parameter calculation. The prepared solid dispersion was characterized by differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction analysis (XRPD) and infrared spectroscopy (IR) using *in vitro* dissolution as an indicator; UPLC-MS/MS was used to evaluate the pharmacokinetic behavior of rats after oral administration of magnolol solid dispersion. **Results** The *in vitro* dissolution test showed that the solid dispersion prepared by the 1:6 drug loading of PS-630, HPC, and EPO can significantly improve the dissolution of magnolol, and the drug was dispersed in the carrier in an amorphous state. The *in vivo* bioavailability test showed that the  $C_{max}$  of magnolol in the solid dispersion prepared by PS-630 and HPC was about five times and 2.3 times that of the monomer, respectively, and the  $AUC_{0-t}$  was increased about 37.22% and 70.88%, respectively. There was no increase in the EPO system. **Conclusion** Hot melt extrusion technology can be successfully applied to improve the *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability of the poorly soluble drug magnolol.

**Key words:** hot melt extrusion; magnolol; solid dispersion; *in vitro* dissolution rate; *in vivo* bioavailability

收稿日期: 2019-04-12

基金项目: 苏州市产业技术创新专项(SYSD2017161)

作者简介: 李杰(1990—), 男, 药师。Tel: 15996257704 E-mail: yztaljie@163.com

\*通信作者 狄留庆(1964—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术研发。E-mail: diliuqing@126.com

厚朴酚 (magnolol, Mag) 是木兰科植物厚朴的药效成分之一, 属木脂素类化合物, 具有抗炎、抑菌、抗氧化<sup>[1-2]</sup>等作用。最新研究发现 Mag 在抑制肿瘤生长、保护心血管、保护神经系统、抗脂肪肝形成、降血糖、抗腹泻等方面也拥有独特的疗效<sup>[3-11]</sup>。但是 Mag 水溶性差, 体内溶出度小, 导致其生物利用度不高, 从而限制了其临床应用<sup>[12]</sup>。为了解决这个问题, 有研究者采用溶剂蒸发法分别制备了 Mag 固体分散体和磷脂复合物<sup>[13-14]</sup>; 还有研究者通过乙醇注入法制备成 Mag 脂质体<sup>[15]</sup>, 上述研究均提高了 Mag 的溶出度, 但都存在一些问题, 如溶剂残留、重复性差、工业化生产难等。

热熔挤出技术 (HME) 起源于塑料和高分子加工行业, 近些年来因其操作过程中无需使用有机溶剂、药物分散效果好、适合于工业化生产等<sup>[16-19]</sup>优势而被广泛地应用到药物固体分散体的制备领域。最新研究还发现, 相较于其他传统的固体分散体制备方法, HME 法制备的固体分散体表现出更优秀的稳定性<sup>[20]</sup>。本实验采用 HME 制备 Mag 固体分散体, 以溶出度为指标初步筛选载体和载药量, 并评价所得固体分散体的物理化学状态。最后通过体内生物利用度实验评价热熔挤出技术对难溶性药物 Mag 生物利用度的提升作用。

## 1 仪器与材料

Process11 热熔挤出机, 美国赛默飞世尔科技公司; 200 F3 型差示扫描量热仪, 德国耐士科技有限公司; D/max 2500/PC 阳极转靶 X 射线衍射仪, 日本理学公司; MPA 傅里叶变换近红外光谱仪, 布鲁克光谱仪器有限公司; ZRS-8GD 智能溶出试验仪, 天津市天大天发科技有限公司; Waters2695 高效液相色谱仪、Waters Acquity UPLC TQD 超高效液相色谱三重四级杆质谱联用仪系统, 美国沃特世科技有限公司; XP-6 型百万分之一天平, 瑞士梅特勒-托利多公司; Milli-Q Synthesis 108 超纯水仪, 美国密理博公司; Vortex genie 涡旋仪, 美国 Scientific Industries 公司; TGL-16C 高速离心机, 上海安亭科学仪器厂; KQ-500DE 数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司。

Mag 原料药, 批号 20140513, 质量分数 98%, 西安天本生物科技有限公司; Mag 对照品, 批号 110729-200412, 质量分数 98.8%, 中国食品药品检定研究院; 山柰酚 (kaempferol, Kae) 对照品, 批号 K107144, 质量分数  $\geq 98\%$ , 上海阿拉丁生化科

技股份有限公司; 共聚维酮 S-630 (PS-630)、羟丙基纤维素 (HPC), 美国亚什兰公司; 丙烯酸树脂 Eudragit EPO (EPO), 德国德固赛公司; 聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (Soluplus), 德国巴斯夫公司; 乳糖、葡萄糖, 上海卡乐康公司; 甲醇, 国药集团化药试剂有限公司; 乙腈, 质谱纯, 美国默克公司; 聚山梨酯 80, 南京化学试剂股份有限公司; 重蒸水, 自制。

SPF 级 SD 大鼠 24 只, 雄性, 体质量 200~220 g, 浙江省实验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK (沪) 2014-0001。

## 2 方法与结果

### 2.1 处方前研究

溶解度参数 ( $\delta$ ) 是判断体系相容性的常用指标之一<sup>[21]</sup>。Mag 的  $\delta$  通过基团贡献法使用 Molecular Modeling Pro 分子模型预测软件计算, 载体的  $\delta$  主要由文献得到<sup>[22]</sup>。研究表明, 当 2 种化合物的溶解度参数差 ( $\Delta\delta$ )  $< 7 \text{ MPa}^{1/2}$  时, Mag 和载体显示出良好的相容性, 而当  $\Delta\delta > 10 \text{ MPa}^{1/2}$  时, 2 种物质很可能不会相容<sup>[23]</sup>。Mag 和各载体  $\Delta\delta$  结果见表 1, PS-630、HPC、EPO 和 Soluplus 的  $\Delta\delta < 7 \text{ MPa}^{1/2}$ , 表明这些载体与药物有较好的相容性; 而乳糖、葡萄糖的  $\Delta\delta > 10 \text{ MPa}^{1/2}$  则显示它们很可能与药物不会相容而成为两相。因此, 初步选择了 PS-630、HPC、EPO 和 Soluplus 这 4 种载体, 每种载体分别制备高、中、低 3 种载药量的固体分散体 (Mag/载体质量比分别为 1:3、1:6、1:9)。

表 1 Mag 和各高分子载体的溶解度参数

Table 1 Solubility parameters for Mag and polymers

药物/聚合物	$\delta/\text{MPa}^{1/2}$	$\Delta\delta/\text{MPa}^{1/2}$	相容性
Mag	24.27	—	—
PS-630	22.94	1.33	相容
EPO	20.55	3.72	相容
Soluplus	19.15	5.12	相容
HPC	22.1~20.8	2.17~3.47	相容
乳糖	35.70	11.43	不相容
葡萄糖	38.90	14.63	不相容

### 2.2 热熔挤出制备 Mag 固体分散体

Mag 的熔点为  $105.5 \text{ }^\circ\text{C}$ , PS-630、HPC、EPO 和 Soluplus 的熔点经 DSC 测定均低于  $105.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 。为了获得一种半固体、透明的便于下游操作的挤出物, 热熔挤出机融化区的设定温度一般要高于混合结晶

物熔点 15~30 °C<sup>[24]</sup>。由于 PS-630、HPC、EPO 和 Soluplus 4 种载体的熔点均小于 105.5 °C，故双螺旋挤出机加热区段的温度分别设定为 105、120、120、120、120、120、120、105 °C。螺杆转速设定为 80 r/min，待温度达到设定值后，将混匀后的物料从加料口缓慢投入，物料挤出后，收集于铝盘中，冷却，粉碎，过 60 目筛，置于干燥器内室温保存备用。

### 2.3 溶出度实验初筛处方

**2.3.1 色谱条件** Thermo C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水 (78:22); 体积流量为 1 mL/min; 检测波长为 294 nm; 柱温为 35 °C; 进样量 10 μL。

**2.3.2 溶出度测定** 精密称取 Mag、各载体与 Mag 物理混合物 (PM, 质量比 1:6)、Mag 与各载体制备的固体分散体 (SD, 各样品中含 Mag 20 mg), 参照《中国药典》2015 年版中浆法进行实验。溶出介质为 pH 4.5 含 0.1% 聚山梨酯 80 的醋酸盐缓冲液 900 mL, 转速为 75 r/min, 温度为 (37.0±0.1) °C。分别于 10、20、40、60、90、120、180、240、300、360、480 min 取样 5 mL。样品按“2.3.1”项下色谱条件测定。

**2.3.3 处方筛选** 溶出度结果见图 1。PS-630 体系, 不同载药量的挤出物在 180 min 的累积溶出度 ( $D_{180} = 61.13\%、71.51\%、65.98\%$ ) 约为 Mag ( $D_{180} = 21.88\%$ ) 和相应物理混合物 ( $D_{180} = 24.73\%$ )

的 2.5 倍, 1:6 载药量挤出物初始溶出速率要高于其他 2 种载药量。HPC 制得的挤出物中, 1:3、1:6、1:9 3 种载药量的挤出物  $D_{180}$  分别为 55.62%、67.90%、68.25%, 各载药量挤出物溶出性能都优于 Mag 原料药 ( $D_{180} = 21.88\%$ ) 和相应的物理混合物 ( $D_{180} = 22.41\%$ )。然而, 不同载药量之间的溶出性能也有差异, 由图 1 可知, 1:3 比例的挤出物的溶出速率及程度均低于 1:6 及 1:9。EPO 体系, 不同载药量挤出物都能够较短时间内迅速溶解并在 10 min 内达到峰值, 相应物理混合物的累积溶出度在 480 min 内也能达到挤出物的效果。Soluplus 组的溶出曲线展现出了与其他 3 种载体不同的现象, 可以看到由 Soluplus 制备得到的挤出物并不能提高 Mag 的溶出度。

对 HPC、PS-630 和 EPO 3 种载体而言, 1:3 载药量挤出物的溶解性能要劣于 1:6 和 1:9。其中 PS-630 和 EPO 2 种载体 1:6 载药量所得挤出物的溶出性能与 1:9 载药量相比并无明显提升。因此选择 PS-630、HPC 与 EPO 3 种载体, 1:6 载药量挤出物作下一步研究。

### 2.4 固体分散体的评价

**2.4.1 差示扫描量热法 (DSC) 分析** 取样品适量, 置于铝制坩埚中, 以空白坩埚为参比物, N<sub>2</sub> 为保护气, 升温范围为 40~200 °C, 升温速率为 10 °C/min, DSC 图谱见图 2。Mag 在 105.5 °C 处有 1 个尖锐的吸热峰, 对应 Mag 熔点。PS-630 物理混合物在 98 °C

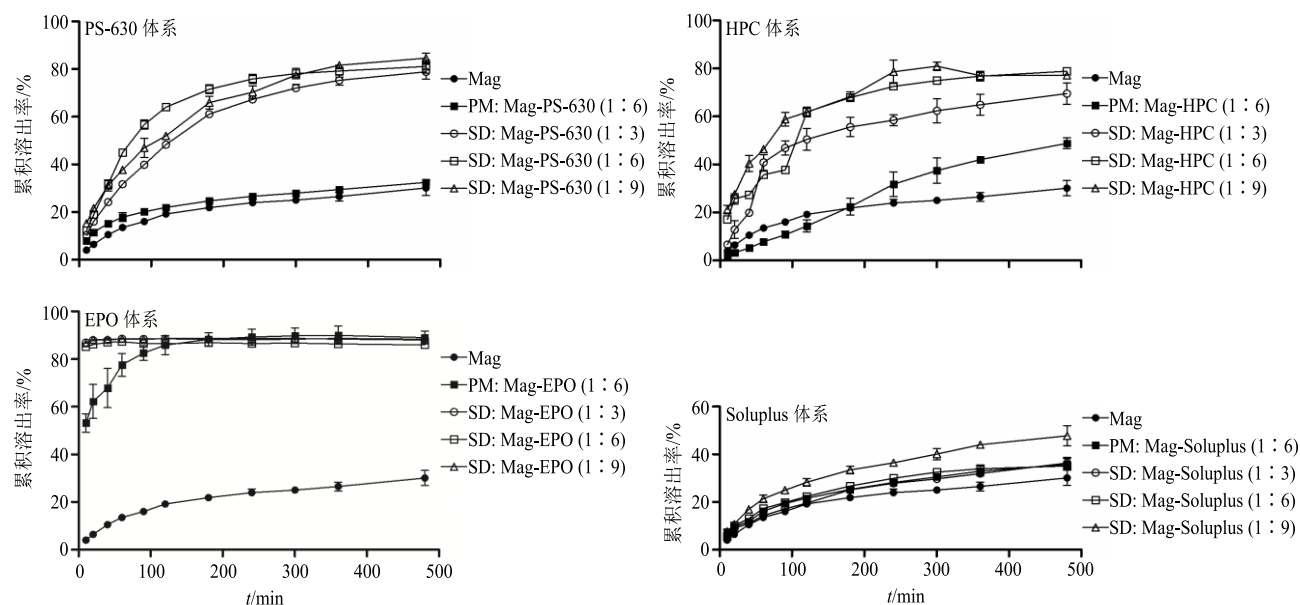


图 1 Mag 原料药、不同载体制备的物理混合物 (PM) 和固体分散体 (SD) 的累积溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves of Mag, physical mixture, and solid dispersion prepared by different carriers

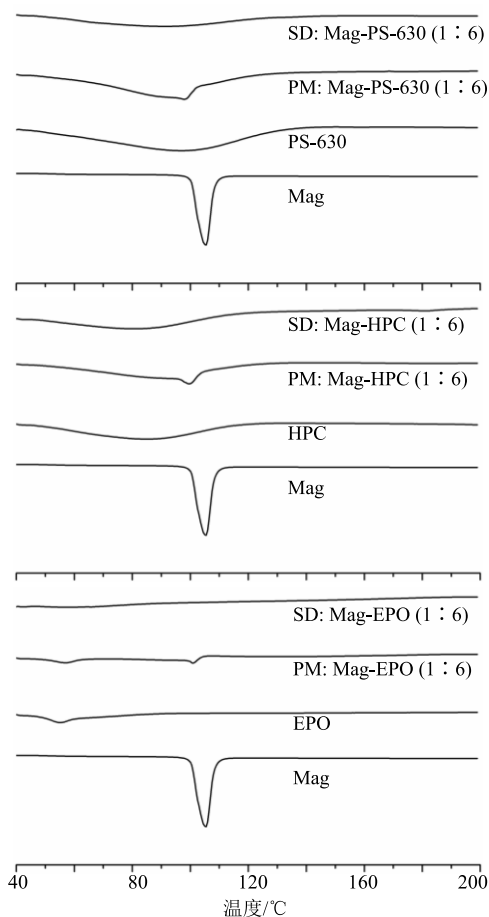


图 2 Mag 原料药、不同载体制备的物理混合物 (PM) 和固体分散体 (SD) 的 DSC 图

Fig. 2 DSC curves of Mag, physical mixture, and solid dispersion prepared by different carriers

处有 1 个很小的吸热峰, PS-630 制备的挤出物中, 105.5 °C 处的特征峰消失, 说明 Mag 是以无定形态分散于挤出物中。Mag 在 HPC 和 EPO 物理混合物中的特征峰分别在 99.5 °C 和 105 °C 处, 制备得到的挤出物在相应位置的特征峰同样消失, 说明 Mag 也是以无定形态存在的。

**2.4.2 X-射线衍射 (XPRD) 分析** 取适量样品进行 XPRD 实验。工作条件: Cu-K $\alpha$  靶石墨单色器衍射束单色比, 高压 40 kV, 单流 100 mA, 扫描  $2\theta$  角度为  $3^\circ\sim 80^\circ$ , 步长  $0.02^\circ$ , 扫描速度为  $1^\circ/\text{min}$ , 结果见图 3。Mag 在  $2\theta$  为  $11.32^\circ$ 、 $13^\circ$ 、 $19.54^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $21.72^\circ$ 、 $23.02^\circ$ 、 $26.28^\circ$ 、 $26.72^\circ$  和  $30.54^\circ$  处有尖锐的晶体衍射峰。药物与各载体物理混合物在相应位置仍保留有这些特征峰, 在 3 种载体制得的挤出物中, 这些晶体衍射峰都消失了, 说明药物均以非晶态分散于载体中, 形成无定形态固体分散体, XPRD 的结果与 DSC 一致。

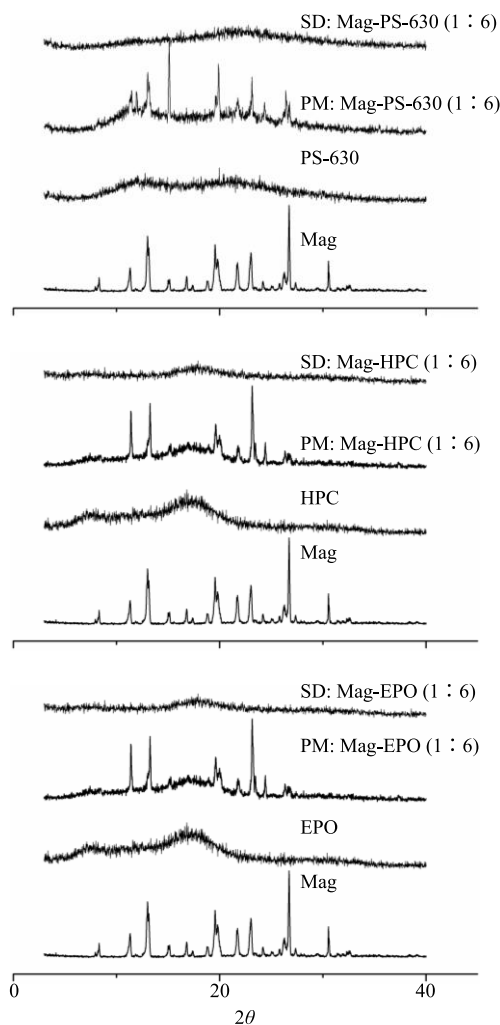


图 3 Mag 原料药、不同载体制备的物理混合物 (PM) 和固体分散体 (SD) 的 XPRD 图

Fig. 3 XPRD curves of Mag, physical mixture, and solid dispersion prepared by different carriers

**2.4.3 红外光谱 (IR) 分析** 采用溴化钾压片法测定各样品的 IR, 波数范围  $4\ 000\sim 400\ \text{cm}^{-1}$ , 分辨率为  $4\ \text{cm}^{-1}$ 。结果见图 4。从图中发现, Mag 芳香环上 O-H 特征峰振动位于  $3\ 157\ \text{cm}^{-1}$ , 脂肪族 C=C 伸缩振动峰位于  $1\ 640\ \text{cm}^{-1}$ , 苯环伸缩振动峰包括  $1\ 610$ 、 $1\ 490$ 、 $1\ 410\ \text{cm}^{-1}$ 。PS-630 红外光谱显示在  $1\ 737$ 、 $1\ 664\ \text{cm}^{-1}$  的有 C=O 伸缩振动峰。Mag 和 PS-630 的物理混合物光谱类似于两者红外图谱的组合图, 且在  $3\ 157\ \text{cm}^{-1}$  仍可见较小的伸缩振动。然而 Mag 与 PS-630 制备得的固体分散体在  $3\ 157\ \text{cm}^{-1}$  处的伸缩振动几乎消失, 说明固体分散体中 Mag 与 PS-630 之间可能存在氢键。HPC 在  $3\ 480\ \text{cm}^{-1}$  处有 O-H 伸缩振动, EPO 在  $1\ 730\ \text{cm}^{-1}$  处有 C=O 伸缩振动。这 2 种基团都有可能与 Mag 中的

O-H 在热熔挤出过程中形成氢键。由图 4 可知, Mag 于 3 157  $\text{cm}^{-1}$  处的伸缩振动在与 2 种聚合物形成的物理混合物中仍然可见, 但在制备的固体分散体中伸缩振动消失不见, 说明 Mag 与这 2 种聚合物在热熔挤出过程中都可能形成了氢键。

## 2.5 大鼠体内药动学研究

### 2.5.1 血浆样品的采集与处理

取 SD 大鼠 24 只, 随机分为 4 组, 按照 Mag 20 mg/kg 剂量 ig Mag 原

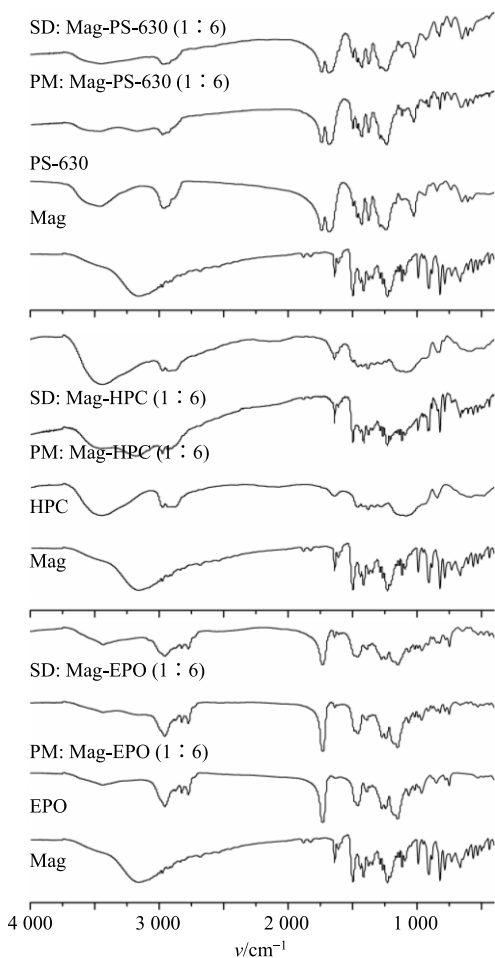


图 4 Mag 原料药、不同载体制备的物理混合物 (PM) 和固体分散体 (SD) 的 IR 图

Fig. 4 IR curves of Mag, physical mixture, and solid dispersion prepared by different carriers

料药、Mag-PS-630 (1 : 6) 固体分散体、Mag-HPC (1 : 6) 固体分散体、Mag-EPO (1 : 6) 固体分散体。给药后, 分别于 5、10、20、30、45 min 及 1、1.5、2、4、6、8、12、24 h 眼眶取血 0.5 mL, 置于含有 10  $\mu\text{L}$  肝素钠的 1.5 mL EP 管中, 6 000 r/min 离心 6 min, 取上清血浆, 置于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中冷冻保存备用。取血浆 100  $\mu\text{L}$ , 加入甲醇和内标 (Kae) 各 10  $\mu\text{L}$ , 涡旋混合均匀, 加入 50  $\mu\text{L}$  浓度为 0.05 mol/mL 的 HCl 溶液及 1 mL 的醋酸乙酯溶液, 涡旋混合 5 min, 14 000 r/min 离心 5 min 后, 取上清液 800  $\mu\text{L}$ , 置减压浓缩仪挥干醋酸乙酯, 用 100  $\mu\text{L}$  流动相复溶, 涡旋 5 min, 14 000 r/min 离心 10 min, 取上清 80  $\mu\text{L}$  待测。

### 2.5.2 血浆样品分析方法的建立

(1) 色谱条件: Acquity UPLC BEH  $\text{C}_{18}$  柱 (100 mm  $\times$  2.1 mm, 1.7  $\mu\text{m}$ ); 柱温  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 流动相为乙腈-水 (25 : 75), 体积流量 0.3 mL/min; 进样量 5  $\mu\text{L}$ 。

(2) 质谱条件: 电喷雾离子化 (ESI), 多反应监测离子扫描模式 (MRM), 负离子模式, 离子源温度  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 脱溶剂温度  $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 脱溶剂体积流量 1 000 L/h。Mag  $m/z$  264.9/247.4, 保留时间 1.44 min; Kae  $m/z$  284.8/92.8, 保留时间 0.84 min。

### 2.5.3 方法学验证

(1) 标准曲线与线性范围: 将对照品用流动相稀释成不同的质量浓度梯度, 取对照品 10  $\mu\text{L}$ , 加入 100  $\mu\text{L}$  空白血浆中, 按“2.5.1”项下血浆样品处理方法处理, 进样检测, 以待测成分质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 待测成分与内标的峰面积比值为纵坐标 ( $Y$ ), 用加权最小二乘法进行回归运算, 得回归方程  $Y=0.039\ 9\ X+1.191\ 3$ ,  $r=0.997\ 2$ , 线性范围 1.045~1 070.500 ng/mL。

(2) 专属性: 取大鼠空白血浆、空白血浆+Mag 对照品溶液+内标溶液和给药 4 h 后血浆样品色谱图进行比较, 结果见图 5。本实验中 Mag 与内标互不影响, 且大鼠血浆内源性物质不干扰 Mag 的测定。

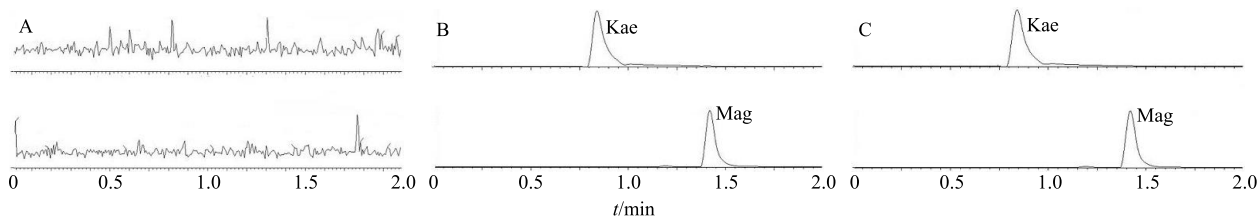


图 5 空白血浆 (A)、空白血浆加入 Mag 与 Kae (B) 和给药后的血浆样品 (C) 的质谱图

Fig. 5 Mass spectrogram of blank plasma (A), blank plasma added Mag and Kae (B), and plasma after administration (C)

(3) 精密度与准确度: 精密吸取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 加入高、中、低质量浓度 (40、500、1 000  $\text{ng/mL}$ ) 的对照品溶液 10  $\mu\text{L}$ , 按“2.5.1”项下方法处理, 每种浓度平行 5 份, 处理 3 批, 进样分析, 计算准确度和精密度。结果显示 Mag 的日内精密度 RSD 分别为 11.48%、8.67%、9.27%, 准确度分别为 107.32%、106.77%、99.45%; 日间精密度 RSD 分别为 13.5%、9.73%、12.38%, 准确度分别为 106.74%、99.72%、103.45%。

(4) 稳定性: 精密吸取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 加入高、中、低质量浓度 (40、500、1 000  $\text{ng/mL}$ ) 的对照品溶液 10  $\mu\text{L}$ , 各浓度平行 5 份, 分别于以下条件保存: 室温放置 12 h,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  冻存 14 d, 室温反复冻融 3 次。上述样品按“2.5.1”项下方法处理, 进样分析, 准确度为 96.07%~114.93%, 稳定性符合要求。

**2.5.4 数据处理** 所得数据用 DAS 3.0 药动学软件拟合, 药时曲线见图 6, 经非房室模型计算药动学参数 (表 2)。Mag 单体给药后,  $C_{\text{max}}$  为 (65.40  $\pm$  13.74)  $\text{ng/mL}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  为 (600.35  $\pm$  181.67)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ ; Mag-PS-630 固体分散体组、Mag-HPC 固体分散体组、Mag-EPO 固体分散体组  $C_{\text{max}}$  分别为 (304.59  $\pm$  136.48)、(151.75  $\pm$  26.37)、(83.49  $\pm$  22.37)  $\text{ng/mL}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  分别为 (823.81  $\pm$  152.63)、(1 025.90  $\pm$  149.93)、(477.30  $\pm$  159.46)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 。结果表明 PS-630 和 HPC 制得的固体分散体显著提高 Mag 体内  $C_{\text{max}}$  和  $\text{AUC}_{0-t}$ ,  $C_{\text{max}}$  分别约为 Mag 单体的 5 倍和 2.3 倍,  $\text{AUC}_{0-t}$  分别提高了 37.22% 和 70.88%。

表 2 大鼠口服 Mag 原料药和不同载体制备所得固体分散体的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Pharmacokinetic parameters of Mag and solid dispersion prepared by different polymers in rats after oral administration ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

样品	$t_{\text{max}}/\text{h}$	$C_{\text{max}}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	$\text{AUC}_{0-t}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	$t_{1/2}/\text{h}$	相对生物利用度/%
Mag	1.567 $\pm$ 1.510	65.40 $\pm$ 13.74	600.35 $\pm$ 181.67	7.520 $\pm$ 6.230	—
SD (Mag-PS-630 1 : 6)	0.530 $\pm$ 0.250*	304.59 $\pm$ 136.48**	823.81 $\pm$ 152.63*	6.066 $\pm$ 1.879	137.22
SD (Mag-HPC 1 : 6)	0.370 $\pm$ 0.075	151.75 $\pm$ 26.37**	1 025.90 $\pm$ 149.93**	17.63 $\pm$ 5.020*	170.88
SD (Mag-EPO 1 : 6)	1.170 $\pm$ 0.620	83.49 $\pm$ 22.37	477.30 $\pm$ 159.46	13.81 $\pm$ 11.780	79.50

与 Mag 原料药相比: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs pure Mag

而 EPO 制得的固体分散体未见体内生物利用度显著性提高。

### 3 讨论

实验室前期研究发现热熔挤出制备的固体分散体相较于溶剂法、熔融法等传统工艺表现出优异的

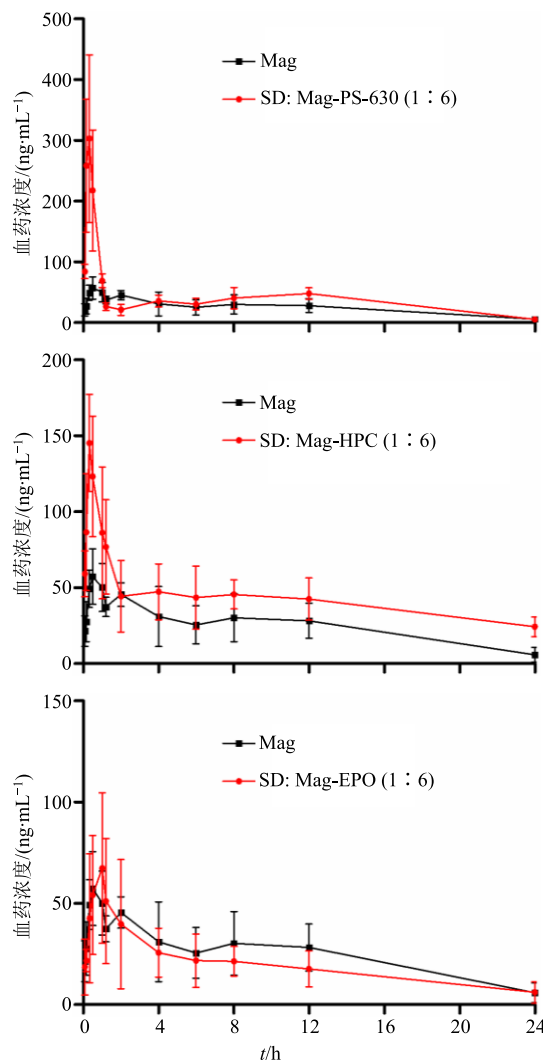


图 6 Mag 原料药和各载体制备的固体分散体药时曲线  
Fig. 6 Plasma concentration-time curves of Mag and solid dispersion prepared by different carriers

稳定性<sup>[25]</sup>。本实验筛选出 PS-630 和 HPC 2 种载体, 采用热熔挤出法制备了厚朴酚固体分散体, 2 种载体均能提高厚朴酚的体外溶出和大鼠体内的生物利用度。

对于 PS-630 和 HPC 体系, 物理混合物的溶出

也有轻微的提高, 因为这 2 种载体均为亲水性材料, 具有增溶的作用, 但相对于固体分散体, 药物并非以无定形态存在, 故溶出的提升效果有限<sup>[26-27]</sup>。对于 EPO 体系, 它能够在酸性溶出介质中迅速溶解, 不会在药物表面形成凝胶层阻碍溶出, 使得物理混合物长时间的溶出能够达到固体分散体组的效果, 这也使得 EPO 制备得的固体分散体在很短时间内几乎完全溶出<sup>[28]</sup>。Soluplus 是一种专为热熔挤出开发的载体, 它的 PEG 主链连接了疏水性基团, 使其水溶性较低, 在溶出介质中溶胀缓慢, 导致分散在载体中的药物难以溶出<sup>[29]</sup>。

在溶出度实验中, PS-630、HPC 和 EPO 3 种载体制得的固体分散体均能显著提高厚朴酚的溶出性能, 但大鼠体内实验中, 由 EPO 制得的固体分散体未见生物利用度的提高。原因可能为 EPO 制得的固体分散体在胃中很快溶解形成过饱和溶液, 远远超过胃黏膜上皮细胞所能吸收的质量浓度范围, 剩余未吸收的药物进入肠道, 随着肠道 pH 的升高, EPO 溶解度降低, 形成凝胶, 导致已经溶解的药物重新被包裹, 使得药物的吸收受到阻碍, 从而导致生物利用度无提高<sup>[28]</sup>。

参考文献

[1] Lin M H, Chen M C, Chen T H, *et al.* Magnolol ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through PPA R- $\gamma$ -dependent inhibition of NF- $\kappa$ B activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 270-278.

[2] Lin C F, Hwang T L, Al-Suwayeh S A, *et al.* Maximizing dermal targeting and minimizing transdermal penetration by magnolol/honokiol methoxylation [J]. *Int J Pharm*, 2013, 445(1/2): 153-162.

[3] 卢 弢, 许 隽, 俞 斐. 厚朴酚对抑郁模型大鼠海马神经可塑性的影响 [J]. *中草药*, 2018, 49(20): 4844-4850.

[4] 何胜利, 沈 婕, 徐选福, 等. 厚朴酚联合 5-FU 对人结肠癌 HCT-8 细胞增殖和 SFRP-4 表达的影响 [J]. *肿瘤*, 2014, 34(12): 1097-1101.

[5] Chen Y H, Lin S J, Chen J W, *et al.* Magnolol attenuates VCAM-1 expression *in vitro* in TNF- $\alpha$ -treated human aortic endothelial cells and *in vitro* in the aorta of cholesterol-fed rabbits [J]. *Brit J Pharmacol*, 2010, 135(1): 37-47.

[6] 陈 雄, 虞伟慧, 龚小花, 等. 厚朴酚通过 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路改善 1 型糖尿病模型小鼠的心肌损伤 [J].

*中草药*, 2017, 48(22): 4719-4725.

[7] 傅 强, 马占强, 杨 文, 等. 厚朴酚对慢性温和刺激所致抑郁小鼠的抗抑郁作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(2): 47-51.

[8] 秦 洁, 李晓庆, 赵春娟, 等. 厚朴酚与和厚朴酚抗鼻咽癌作用机制研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(2): 226-230.

[9] Lee J H, Jung J Y, Jang E J, *et al.* Combination of honokiol and mgnolol inhibits hepatic steatosis through AMPK-SREBP-1c pathway [J]. *Exp Biol Med*, 2015, 240(4): 508-518.

[10] Sun J, Fu X, Liu Y, *et al.* Hypoglycemic effect and mechanism of honokiol on type 2 diabetic mice [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015, 9(1): 6327-6342.

[11] 曾 红, 周秋贵, 罗 婷, 等. 厚朴酚与和厚朴酚对小鼠腹泻及胃肠排空抑制的影响 [J]. *中药材*, 2015, 38(10): 2160-2162.

[12] Tsai T H, Chou C J, Lee T F, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of magnolol after oral administration in rats [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 2(4): 191-193.

[13] 唐 岚, 裘帅波, 吕慧侠, 等. 厚朴酚-交联羧甲基纤维素钠固体分散体的制备及体外溶出研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(3): 433-437.

[14] 戴运好, 王 满, 鞠建明, 等. 交联聚维酮固化厚朴酚磷脂复合物的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(12): 2250-2254.

[15] 沈贝莉莎, 安莲英, 邱 能, 等. 厚朴酚脂质体的制备与表征 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(7): 1647-1650.

[16] 徐 艳, 张心怡, 狄留庆, 等. 热熔挤出技术制备热敏性姜黄素固体分散体的研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(17): 4014-4021.

[17] 刘娉娉, 孙宏张, 王欲斌. 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] 杨 睿. 热熔挤出技术在药物传递系统中的应用研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.

[19] 徐 艳, 张心怡, 狄留庆, 等. 基于热熔挤出技术的虎杖提取物速释固体分散体制备研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(23): 4865-4871.

[20] Li X, Jiang C, Pan L L, *et al.* Effects of preparing techniques and aging on dissolution behavior of the solid dispersions of NF/Soluplus/Kollidon SR: Identification and classification by a combined analysis by FT-IR spectroscopy and computational approaches [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(1): 2-14.

[21] Thakral S, Thakral N K. Prediction of drug-polymer miscibility through the use of solubility parameter based Flory-Huggins interaction parameter and the experimental

- validation: PEG as model polymer [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(7): 2254-2263.
- [22] Fei Y, An K, Liu Q D, *et al.* Preparation of osthole-polymer solid dispersions by extrusion for dissolution and bioavailability enhancement [J]. *Int J Pharm*, 2014, 465(1/2): 436-443.
- [23] Greenhalgh D J, Williams A C, Timmins P, *et al.* Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(11): 1182-1190.
- [24] Mccrum N G, Buckley C P, *et al.* *Principles of Polymer Engineering* [M]. New York: Oxford University Press, 1997.
- [25] 李杰, 狄留庆, 李俊松, 等. 厚朴总酚固体分散体不同制备方法的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4400-4405.
- [26] 姜文雅, 刘怡. 共聚维酮在药物制剂中应用的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(8): 898-903.
- [27] 黄容, 陆昕怡, 韩加伟, 等. 姜黄素-胡椒碱固体分散体的制备与生物利用度研究 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 61-67.
- [28] Feng J, Xu L, Gao R, *et al.* Evaluation of polymer carriers with regard to the bioavailability enhancement of bifendate solid dispersions prepared by hot-melt extrusion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(6): 735-743.
- [29] Kalivoda A, Fischbach M, Kleinebudde P. Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of oxeglitazar using hot-melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2012, 439(1/2): 145-156.