

沉淀抑制剂 HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus 对 pH 值诱导延胡索乙素过饱和相行为的影响

丁海波¹, 蒋且英², 陈绪龙¹, 欧阳料洪¹, 刘欢¹, 曾慧玲¹, 廖正根^{1*}

1. 江西中医药大学, 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学实验动物科技中心, 江西 南昌 330004

摘要: 目的 研究 3 种沉淀抑制剂 (PPI) 羟丙基甲基纤维素 K4M (Hydroxypropyl methyl cellulose K4M, HPMC K4M)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 MG (Hypromellose Acetate Succinate MG, HPMC AS MG)、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (Polyvinylpyrrolidone, Soluplus) 对临床口服剂量下 pH 值诱导延胡索乙素 (*dl*-THP) 过饱和相行为的影响。方法 绘制 *dl*-THP 的 pH 值-溶解度相图和 pH 值转换过程中的去过饱和曲线, 用溶解度相图佐证 *dl*-THP 相行为, 以质量浓度-时间曲线下面积和过饱和度为指标分析沉淀抑制剂对 *dl*-THP 相行为的影响; 采用偏振光显微镜、差示扫描量热法分析沉淀性质。结果 临床给药剂量下, *dl*-THP 在 pH 值转换过程中最大过饱和度为 3.93, 随时间推移失去过饱和; HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus 在 pH 值转换 180 min 内均能维持过饱和度。HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus 在浓度 5% 时维持过饱和度分别为 1.19、1.89、1.36, 浓度 20% 时为 1.30、2.35、1.86、浓度 50% 时为 1.30、2.60、2.07。偏振光显微镜和差示扫描量热法结果表明产生结晶沉淀。结论 沉淀抑制剂均能改善 pH 值诱导延胡索乙素过饱和相行为, 且这种改善行为随沉淀抑制剂种类和浓度的不同而不同, HPMC AS MG 作用效果最佳。

关键词: 延胡索乙素; 沉淀抑制剂; pH 值转换溶出; 过饱和相; 溶解度; 相图; 最大过饱和度; HPMC K4M; HPMC AS MG; Soluplus

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2020)24-6188-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.24.007

Effect of precipitation inhibitors on pH-induced supersaturated phase behavior of *dl*-tetrahydropalmatine

DING Hai-bo¹, JIANG Qie-ying², CHEN Xu-long¹, OU YANG Liao-qi¹, LIU Huan¹, ZENG Hui-ling¹, LIAO Zheng-gen¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Meteria Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

2. Animal Research Center for Science and Technology, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To investigate the effect of three types of precipitation inhibitors (PPI) HPMC K4M, HPMC AS MG and Soluplus on the pH-induced supersaturated phase behavior of *dl*-tetrahydropalmatine (*dl*-THP) at oral clinical doses. **Methods** *dl*-THP pH solubility phase diagram and desaturation curve during pH-shift were drawn, and the solubility phase diagram was used to support *dl*-THP phase behavior. Area under the concentration-time curve and supersaturation ratio were used to analyze the effect of PPI on the phase behavior of *dl*-THP; Polarized light microscope and differential scanning calorimetry were used to analyze the precipitation properties. **Results** Under the clinical dosage, the maximum supersaturation of *dl*-THP during the pH-shift was 3.93, and the supersaturation was lost over time; HPMC K4M, HPMC AS MG, and Soluplus could all maintain the supersaturation within 180 minutes during the pH-shift dissolution. HPMC K4M, HPMC AS MG, and Soluplus maintained supersaturation levels of 1.19, 1.89 and 1.36 respectively at a concentration of 5%, 1.30, 2.35 and 1.86 at a concentration of 20%, and 1.30, 2.60 and 2.07 at a concentration of 50%. Polarized light microscopy and differential scanning calorimetry results showed that crystalline precipitation

收稿日期: 2020-09-25

基金项目: 江西省一流学科资助 (JXSYLXK-ZHYA0059)

作者简介: 丁海波 (1995—), 女, 硕士, 研究方法为药物制剂及新剂型。Tel: 15870782707 E-mail: 1143660823@qq.com

*通信作者 廖正根 (1967—), 教授, 理学博士, 博士生导师, 从事中药制剂及新剂型研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: lyzlyg@163.com

occurred. **Conclusion** All precipitation inhibitors can improve the pH-induced supersaturated phase behavior of tetrahydropalmatine, and this improvement behavior varies with the type and concentration of precipitation inhibitors. HPMC AS MG has the best effect.

Key words: *dl*-tetrahydropalmatine; precipitation inhibitor; pH-shift dissolution; supersaturated phase; solubility; phase diagram; maximum supersaturation; HPMC K4M; HPMC AS MG; Soluplus

水溶性差是口服给药中的一个普遍问题,溶解度低可能使药物吸收少而使血药浓度达不到治疗水平^[1]。由于药物吸收在一定浓度范围内随着药物溶液浓度的增加而线性增加,过饱和溶液可通过提高药物浓度而增加被动吸收^[2-3],故过饱和给药系统近年来被广泛用于提高溶解度和生物利用度^[4]。然而过饱和溶液不稳定,易发生结晶等相行为变化而降低过饱和给药系统的优势,沉淀抑制剂被广泛用于延缓过饱和药物递送系统的去过饱和速率^[5-7]而改变过饱和溶液的相行为。因此研究沉淀抑制剂对药物在过饱和溶液中相行为的影响对过饱和给药系统处方的研究有良好的实践意义。

弱碱性药物是一类重要的药物化合物,其特征是在胃的酸性 pH 值下,具有较高的溶解度,而在转移到肠液时,弱碱性药物的溶解度下降而在小肠中到达过饱和^[8]。弱碱性药物肠道的过饱和具有较高的能量有利于吸收,但不稳定,易在小肠产生结晶,从而影响弱碱性药物的口服生物利用度^[4],故需要绘制 pH 值溶解度相图确定相行为。

延胡索乙素(*dl*-THP)镇痛效应强,可缓解头痛、胸痛、关节痛及外伤导致的疼痛^[9-10],对慢性神经病理性疼痛效果较好^[11]。*dl*-THP 为生物碱类化合物,其碱性基团的 pKa 值为 6.49,生物利用度仅为 29.7%^[12]。为了解其在胃肠转运过程中的相行为是否可能是影响其生物利用度的一个原因,因此本实验先研究 pH 诱导临床给药剂量下延胡索乙素的过饱和的相行为,随后研究 3 种沉淀抑制剂对 pH 诱导延胡索乙素过饱和和相行为的影响,为延胡索乙素改良制剂的研究提供基础信息。

1 仪器和材料

1.1 仪器

Agilent 1260 型高效液相色谱仪,美国安捷伦公司;雷磁 PHS-2F-pH 计,上海仪电科学仪器股份有限公司;ZRS-8G 型智能溶出仪,天津天大天发科技有限公司;Spectrum Two 型 FT-IR 红外光谱仪、Diamond DSC 型差示扫描量热分析仪,美国 PerkinElmer 公司;明美 Mshot MS60 偏振光显微镜,广州市明美光电技术有限公司;PLUS-E2-10TH 衡量

分析型超纯水机,南京易普易达科技发展有限公司。

1.2 材料

dl-THP,质量分数>98%,批号 YHS20191209,西安昊轩生物科技有限公司;*dl*-THP 对照品,批号 110726-200610,质量分数>98%,中国食品药品检定研究院;牛黄胆酸钠(批号 610L052)、鸡蛋卵磷脂(批号 701L021)、马来酸(批号 720L023),北京索莱宝科技有限公司;羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M),批号 20180307,西安天正药用辅料有限公司;醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS MG),亚什兰集团,批号 60G-610002;聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus),巴斯夫中国有限公司,批号 66458088Q0;其余试剂均为分析纯;用水均为超纯水。

2 方法与结果

2.1 *dl*-THP 含量测定方法

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 ODS 柱(160 mm×25 mm, 5 μm);流动相为甲醇-0.1%磷酸水溶液(三乙胺调 pH 值 6.0)(70:30);体积流量 1 mL/min;检测波长 280 nm;进样量 10 μL;柱温 37 °C^[13-14]。

2.1.2 对照品溶液配制 精密称取 *dl*-THP 对照品 5.20 mg 于 10 mL 量瓶中,加入甲醇稀释至刻度,配制 520 μg/mL 的对照品储备液。

2.1.3 供试品溶液配制 取待测溶液适量,0.22 μm 滤头滤过,加 60%甲醇稀释适当倍数,得到供试品溶液。

2.1.4 线性范围考察 分别取 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.6 mL 对照品储备液,60%甲醇稀释定容至 10 mL,摇匀,得质量浓度为 10.4、20.8、31.2、41.6、52.0、83.2 μg/mL 对照品溶液。进样测定,以质量浓度为横坐标(*X*),峰面积为纵坐标(*Y*),得到回归方程为 $Y=10.423 X-14.849$, $R^2=0.999 1$,结果表明 *dl*-THP 在 10.4~83.2 μg/mL 峰面积与质量浓度线性关系良好。

2.1.5 精密度试验 取“2.1.2”项下方法配制的 52.0 μg/mL *dl*-THP 对照品溶液,连续进样 6 次,记录 HPLC 图谱中 *dl*-THP 的峰面积,计算其 RSD 为 0.26%,说明该方法精密度良好。

2.1.6 重复性试验 取同一待测溶液 6 份, 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 进样测定峰面积, 计算 *dl*-THP 质量分数的 RSD 为 0.96%, 说明重复性良好。

2.1.7 加样回收率试验 精密量取适量已测定 *dl*-THP 质量浓度的待测溶液, 平行操作 6 份, 按所含 *dl*-THP 质量比 1:1 加入 52.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 *dl*-THP 对照品溶液适量, 制备供试品溶液, 按“2.1.1”项下色谱条件进样 10 μL , 记录峰面积, 计算平均加样回收率为 99.74%, RSD 为 0.63%。

2.2 溶液配制

2.2.1 人工胃液^[15] 取牛黄胆酸钠 43.01 mg、鸡蛋卵磷脂 15.16 mg、氯化钠 1.368 0 g, 置于烧杯中加水适量, 超声溶解, 转移至 1 000 mL 量瓶中, 定容, 摇匀。盐酸调 pH 值为 1.60^[16]。

2.2.2 不同 pH 值缓冲液的配制 取 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 35.82 g 和 KH_2PO_4 13.61 g, 置于 1 000 mL 量瓶中, 溶解, 定容, 摇匀, 加 H_3PO_4 或 4 mol/L NaOH 溶液调 pH 值至各值 pH 值。

2.3 延胡索乙素 pH 值-溶解度相图的绘制

2.3.1 晶体平衡溶解度测定 (S_c) 分别在不同 pH 值缓冲液 (1.60、6.00、6.50、7.00、7.50、8.00) 中加入过量的 *dl*-THP, 涡旋 5 min 后, 超声 20 min 助溶, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温摇床放置 24 h, 直至平衡, 0.22 μm 滤膜滤过, 续滤液用 60% 甲醇稀释适宜倍数后, 采用 HPLC 法测定峰面积, 计算质量浓度及平衡溶解度 (图 1); 同时, 以 pH 8 时测定的溶解度为未解离时的总溶解度 (C_U), 根据 Henderson-Hasselbalch 方程 [$C_T = (1 + X)C_U/X$, X 为 $10^{(\text{pH} - \text{pK}_a)}$] 计算不同 pH 值时晶体平衡溶解度 (C_T , 包括解离和未解离

的药物质量浓度)。结果显示 *dl*-THP 晶体溶解度随 pH 值增大, 溶解度明显降低, 实测值与计算值无明显差别。

2.3.2 非晶溶解度测定 (amorphous solubility, S_a) 参照 Indulkar 等^[17]的方法, 将 50 mg/mL *dl*-THP 的二甲基亚砜 (DMSO) 溶液以 10 $\mu\text{L/min}$ 体积流量加入至 30 mL 含 50 $\mu\text{g/mL}$ HPMC AS MG 的不同 pH 值 (6.00、6.50、7.00、7.50、8.00) 磷酸缓冲液中, 使 DMSO 的最终浓度少于 2%。100 r/min 磁力搅拌, 每隔 30 s 取样, 样品加入紫外比色皿中, 测定 450 nm (通过全波长扫描选择药物、HPMC AS MG 和溶剂均无吸收的波长作为非吸收波长) 处的吸光度。记录吸光度数据, 通过溶液体积、加入体积流量和时间计算 *dl*-THP 质量浓度, 将质量浓度和吸光度数据导入 Origin 软件, 进行曲线分段拟合, 2 条拟合直线交点-吸光度发生突变的点, 即为非晶溶解度 (图 1)。

Indulkar 等^[17]研究表明非晶溶解度随 pH 值的变化也遵守 Henderson-Hasselbalch 方程, 故也同时通过 Henderson-Hasselbalch 方程, 按“2.3.1”项下方法计算各 pH 值下的非晶溶解度, 结果显示, 非晶溶解度与结晶溶解度随 pH 值的变化具有相同的趋势, 均随 pH 值增大而降低, 计算值与实测值无明显差异。

2.3.3 pH 值-溶解度相图绘制 *dl*-THP 在胃液 pH 值条件下溶解度大, 排空至肠液后 *dl*-THP 所处的环境 pH 值增大, 可能产生沉淀降低游离药物质量浓度而影响吸收, 故选择可能出现沉淀的肠道 pH 值 (6.00、6.50、7.00、7.50、8.00) 下测定晶体溶解度和非晶溶解度, 阐明 *dl*-THP 可能发生的相变。将不同 pH 值下的晶体和非晶溶解度数据导入 Graphpad Prism 软件, 得到 *dl*-THP 的 pH 值-溶解度相图 (图 1)。pH 值-溶解度相图分成 3 个区域^[3]: 药物质量浓度低于该条件下的结晶平衡溶解度的亚饱和区, 该区域内无沉淀; 药物质量浓度介于结晶溶解度与非晶结晶溶解度之间的结晶过饱和区, 该区域将发生结晶相变; 药物质量浓度大于非晶溶解度的不稳定区。

2.3.4 不同 pH 值时的最大过饱和度 (S_m) 非晶溶解度为最大可达过饱和药物质量浓度, 故非晶溶解度与晶体溶解度的比值为该条件下的 S_m , 不同 pH 值时的 S_m 如图 2 所示, pH 值为 6.50 时存在的 S_m 最大, 为 9.03。

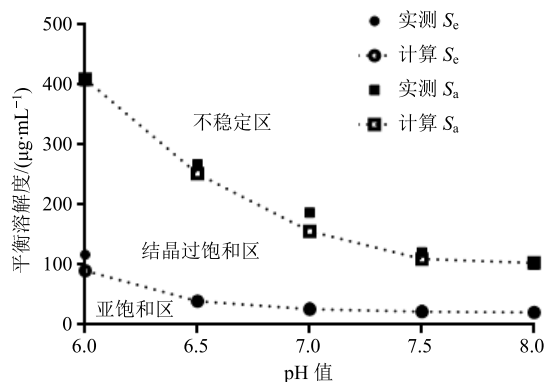
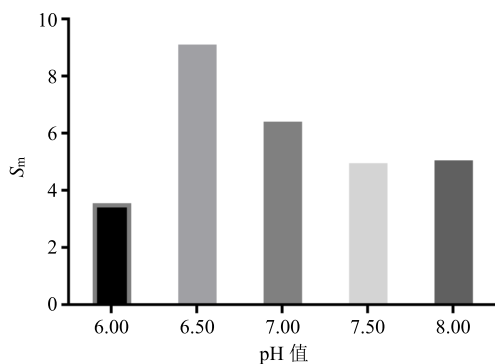


图 1 37 $^{\circ}\text{C}$ 时 *dl*-THP 不同 pH 值缓冲液中的平衡溶解度 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

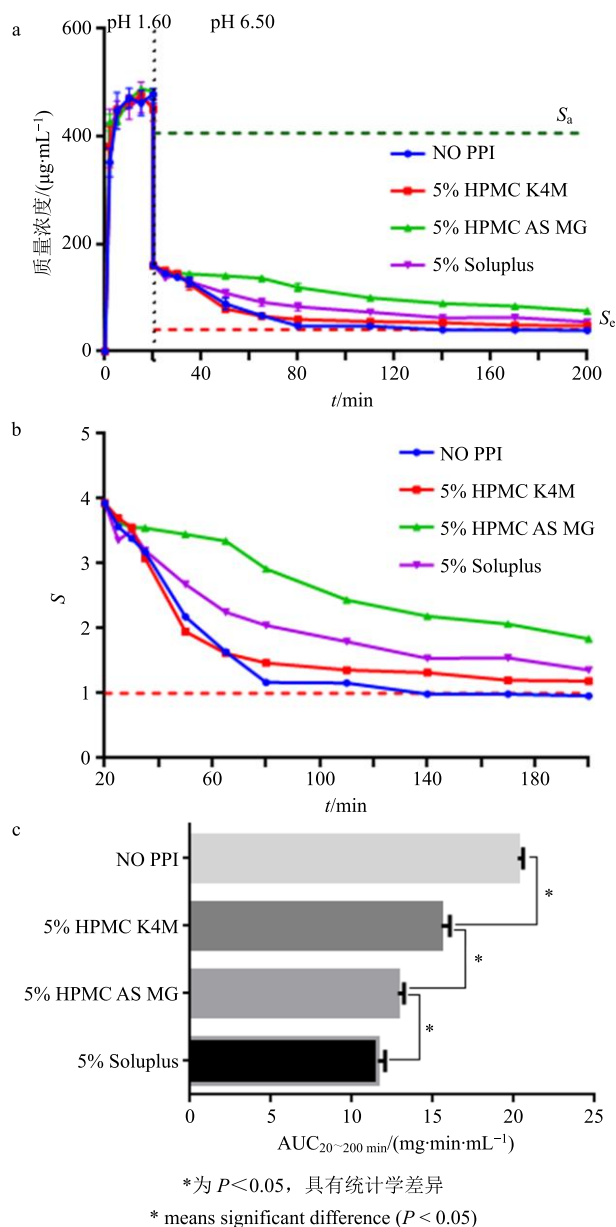
Fig. 1 Solubility of *dl*-THP in different pH buffers at 37 $^{\circ}\text{C}$ ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

图 2 37 °C 时 *dl*-THP 不同 pH 值缓冲液中的 S_m Fig. 2 S_m of *dl*-THP in different pH buffers at 37 °C

2.4 pH 值转换相行为研究

按文献方法以 *dl*-THP 临床口服给药量 (120 mg) 进行 pH 值转移相行为研究^[18]。将 60 mg *dl*-THP 分散在 125 mL 37 °C 预热的 pH 值 1.60 的人工胃液中, 人工胃液中分别含有 0、5% (24 $\mu\text{g/mL}$)、20% (96 $\mu\text{g/mL}$)、50% (240 $\mu\text{g/mL}$) 的 HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus。转速 100 r/min, 分散 20 min, 于 2、5、10、15、20 min 分别取液 1 mL 并迅速补液, 0.22 μm 滤头滤过, 滤液 60% 甲醇稀释 10 倍, 按“2.1”项下方法测定峰面积, 计算质量浓度。取分散后的溶液 30 mL 转移至 60 mL pH 值为 6.50 缓冲液中, 并用 200 μL 4 mol/L NaOH 溶液调节转移后的 pH 值为 6.50。转移后于 5、10、15、30、45、60、90、120、150、180 min 各时间点取液 1 mL 迅速并补液, 0.22 μm 滤头滤过, 滤液 60% 甲醇稀释 3 倍, 按“2.1”项下 HPLC 方法测定其质量浓度。将数据导入 Graphpad Prism 软件, 得到时间-质量浓度曲线 (3-a~5-a)、时间-过饱和度 (S) 曲线 (实测质量浓度/晶体平衡溶解度; 3-b~5-b)、质量浓度-时间曲线下的面积 ($\text{AUC}_{20\sim 200 \text{ min}}$; 3-c~5-c)。

dl-THP 在 pH 值 1.60 的人工胃液中, 20 min 内 *dl*-THP 质量浓度为 $(478.79 \pm 10.58) \mu\text{g/mL}$, 转移至 pH 6.50 的磷酸缓冲液后 *dl*-THP 质量浓度逐渐下降, 过饱和度由 3.93 下降至 1 左右, 同时出现沉淀。3 种 PPI 对其在 pH 1.60 条件下中溶出无明显影响。转移至 pH 值 6.50 磷酸缓冲液后, 3 种 PPI 均能够维持 *dl*-THP pH 值诱导后的过饱和, 但作用效果各不相同。浓度为 5% (24 $\mu\text{g/mL}$) 时, HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus 作用下 $\text{AUC}_{20\sim 200 \text{ min}}$ 分别为未加 PPI 的 110.66%、174.60%、133.91%, 过饱和度分别由 3.93 下降至 1.19、1.89、1.36, 浓度为 20% (96 $\mu\text{g/mL}$) 时, HPMC K4M、HPMC AS MG、

图 3 5% PPI 时 pH 值转移溶出质量浓度-时间曲线 (a) 去饱和曲线 (b) 及 AUC 图 (c) ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Fig. 3 Concentration-time curve (a), desupersaturation curve (b) and AUC (c) during pH shift dissolution with 5% PPI ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Soluplus 作用下 $\text{AUC}_{20\sim 200 \text{ min}}$ 分别为未加 PPI 的 135.33%、189.88%、133.91%, 过饱和度分别由 3.93 降至 1.30、2.35、1.86。浓度为 50% (240 $\mu\text{g/mL}$) 时, HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus 作用下 $\text{AUC}_{20\sim 200 \text{ min}}$ 分别为未加 PPI 的 141.13%、199.28%、178.39%, 过饱和度分别由 3.93 降至 1.30、2.60、2.07。在不同质量浓度下作用效果均为 HPMC AS MG > Soluplus > HPMC K4M。分散比较各时间点的过饱和度, 浓度为 5%、20%、50% 时, 加与未加

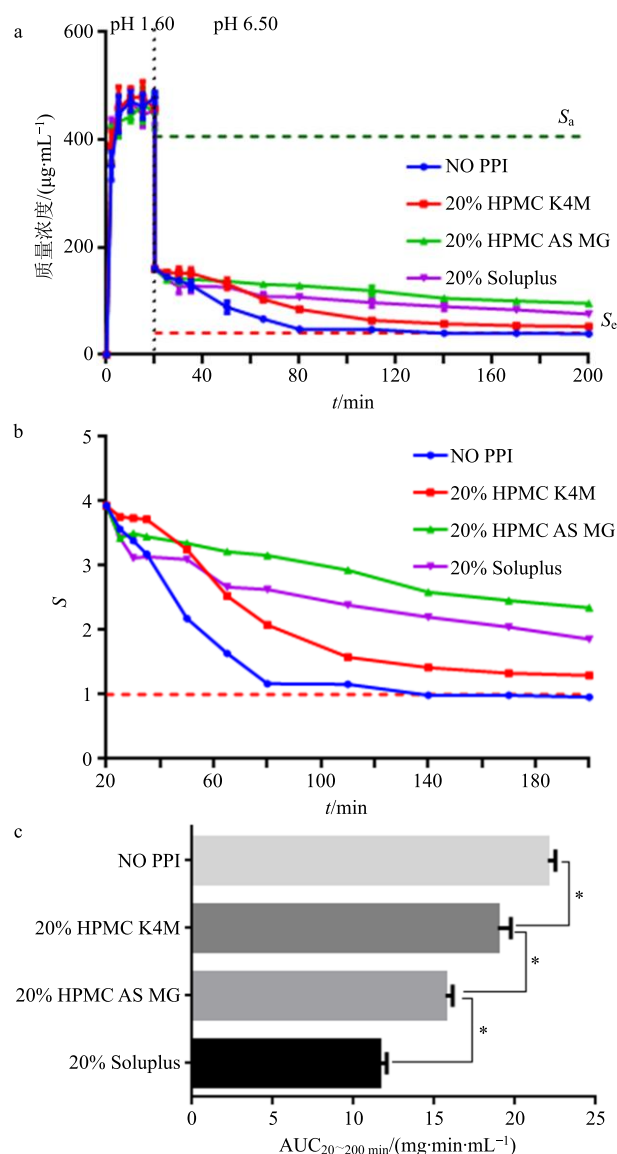


图 4 20% PPI 时 pH 值转移溶出质量浓度-时间曲线 (a) 去过饱和曲线 (b) 及 AUC 图 (c) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Concentration-time curve (a), desupersaturation curve (b) and AUC (c) during pH shift dissolution with 20% PPI ($\bar{x} \pm s, n=3$)

PPI 过饱和度存在显著差异的初始时间分别为 80、50、35 min, 且随时间的推移各时间点过饱和度均为 HPMC AS MG>Soluplus>HPMC K4M。由此可知随着质量浓度的增加, PPI 产生作用效果的时间提前。综上所述, HPMC AS MG 维持 pH 值诱导 *dl*-THP 的过饱和相行为结果最佳。

2.5 沉淀分析

2.5.1 偏光显微镜 (polarized light microscopy, PLM) 分析 取“2.4”项下 pH 值转换 180 min 的

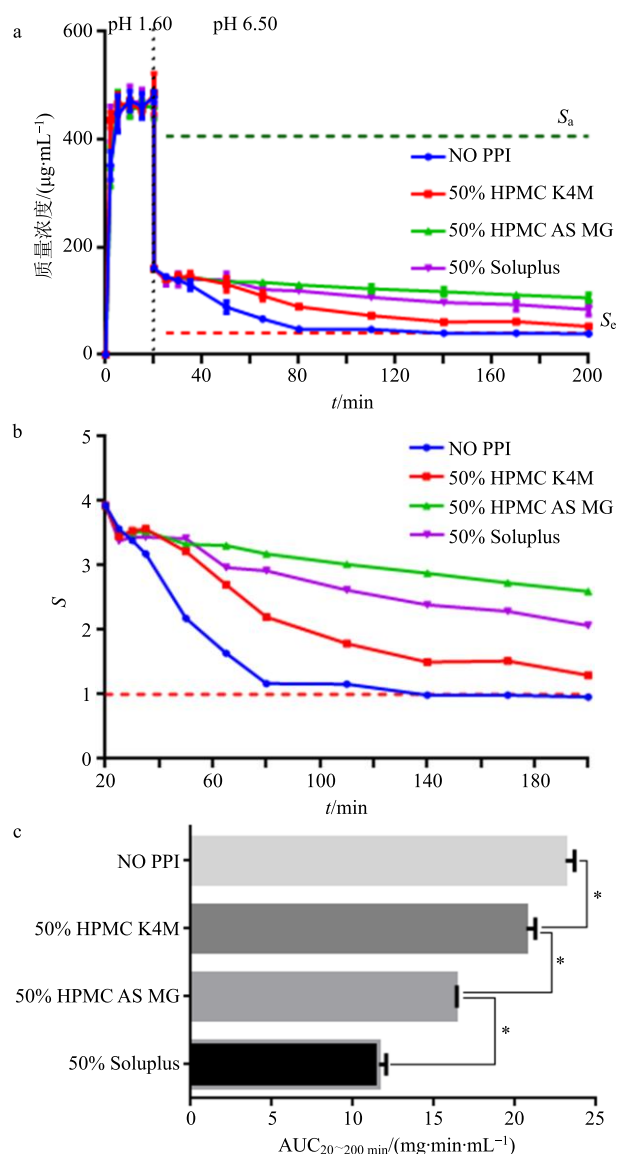


图 5 50% PPI 时 pH 值转移溶出质量浓度-时间曲线 (a) 去过饱和曲线 (b) 及 AUC 图 (c) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 5 Concentration-time curve (a), desupersaturation curve (b) and AUC (c) during pH shift dissolution with 50% PPI ($\bar{x} \pm s, n=3$)

磷酸盐缓冲液液体 20 μL , 置于洁净的载玻片上, 盖上盖玻片, 置于偏光显微镜下、3 min 内完成观察。偏光显微结果 (图 6) 显示 *dl*-THP 在 pH 值转换后产生的沉淀具有明显双折射现象, 表明产生结晶沉淀。加入 3 种 PPI 后, 沉淀量随 PPI 加入量的增加而减少; 在同一质量浓度下, 加入 3 种 PPI 的结晶沉淀量按 HPMC AS MG<Soluplus<HPMC K4M 顺序增加, 与药物质量浓度-时间曲线结果一致。

2.5.2 固体沉淀的制备 为保证实验的统一性及沉淀量尽可能的大, 故取“2.4 项下”pH 值转换 180 min

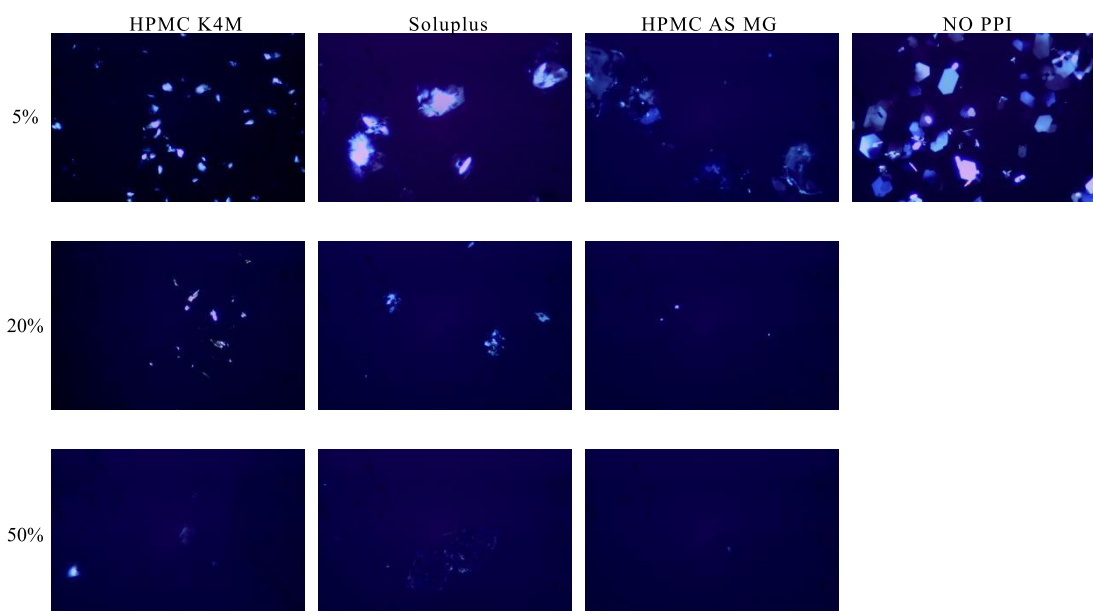


图 6 含或不含 PPI 的 *dl*-THP 在 pH 值 6.50 缓冲液中分散 180 min 的偏光图 (10×10)

Fig. 6 PLM of *dl*-THP after dispersing in pH 6.50 buffer at 37 °C with and without PPI (10 × 10)

的磷酸盐缓冲液液体, 15 000 r/min (21 380×*g*) 离心 5 min, 收集沉淀, 沉淀真空干燥 24 h, 放入干燥器内密封保存。

2.5.3 差示扫描量热法 (differential scanning calorimeter, DSC) 取少量待测沉淀置入铝皿中后放入 DSC 样品炉中, 25 °C 恒温 1 min; 10 °C/min 速率升温至 170 °C。得到谱图 (图 7)。由图 7 可知 HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus 3 种辅料均未见吸热峰。*dl*-THP, 未加 PPI (NO PPI)、加 HPMC K4M (PPI/HPMC K4M)、HPMC AS MG (HPMC AS MG/PPI)、Soluplus (PPI/Soluplus) 的样品分别在 140.72、140.67、138.50、140.32、140.32 °C 出现尖锐的吸收峰, 表明存在结晶型沉淀, 峰位发生的偏

移可能是加热后 *dl*-THP 溶解在 PPI 中, 使得熔点峰发生了偏移^[19]。

3 讨论

dl-THP 为生物碱类化合物, 其溶解度受 pH 值的影响。口服 *dl*-THP 后, *dl*-THP 经历 pH 值逐渐增大, 溶解度逐渐减小。故本研究测定 pH 值 1.60 的平衡溶解度作为胃内环境的溶解度, 阐明 *dl*-THP 在胃环境能够完全溶解, 同时测定 pH 值 6.00、6.50、7.00、7.50、8.00 的平衡溶解度作为不同 pH 值肠液环境下的溶解度, 阐明肠道 pH 值下 *dl*-THP 可能发生的过饱和沉淀行为。

药物质量浓度与药物的吸收速度密切相关, 体外传质研究表明, 穿过人工膜的通量随着溶液浓度的增加而线性增加, 直到在无定形溶解度处达到最大值^[1]。本实验通过实验测定和计算晶体溶解度及非晶溶解度 2 种模式相互佐证确保 2 种溶解度结果准确, 并绘制 pH 值-溶解度相图, 根据相图, 可以确定 *dl*-THP 的最大可达过饱和程度, 即浓度对吸收影响的最大可达程度, 从而明确未达最大过饱和程度过饱和溶液的最大可改善空间。

药物溶液相图理论指出药物的浓度处于不稳定区时药物会快速沉淀, 慢结晶药物形成无定形沉淀, 快结晶药物形成结晶型沉淀; 药物浓度处于亚稳定区时, 在一定的条件下仅可产生结晶性沉淀^[20]。在 250 mL 给药体积下, 临床给药剂量完全溶解时所能达到的溶解度远少于 *dl*-THP 在 pH 值 1.60 时溶解度

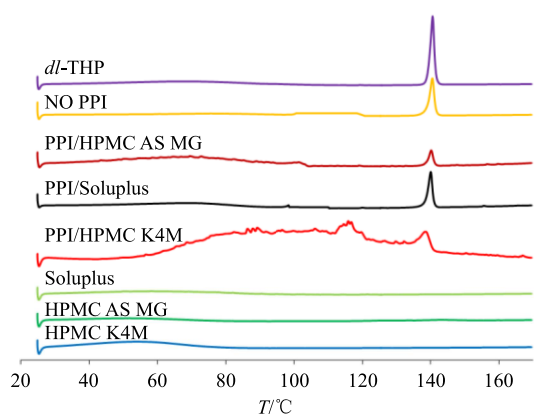


图 7 沉淀抑制剂作用后 pH 值转移溶出后沉淀 DSC 图

Fig. 7 DSC curve of precipitation after using PPI during pH shift dissolution

(11.15 mg/mL), 故 pH 值转换实验观察到 20 min 时 *dl*-THP 完全溶解 (478.80 μ g/mL)。转换到 pH 值 6.50 的磷酸缓冲液中时, 计算质量浓度约为 160.00 μ g/mL, 介于无定形溶解度 (367.54 μ g/mL) 和晶体溶解度 (40.70 μ g/mL) 之间, 即处于亚稳定区, 在该处仅能产生结晶沉淀, 偏振光显微镜和差示扫描量热分析均显示 *dl*-THP 为结晶沉淀, 说明 *dl*-THP 在溶剂转换中的相行为能够用 pH 值相图解释。

dl-THP 在 pH 值转换实验中显示会快速产生结晶沉淀, 导致游离药物质量浓度较低, 这可能是 *dl*-THP 生物利用低的原因, 由于药物的被动吸收与其过饱和度大小及维持时间有关^[18], 因此采用 PPI 抑制结晶以较长时间地将药物浓度维持在更高的过饱和度对 *dl*-THP 生物利用度改良制剂的开发是有意义的。本实验研究 HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus 对 pH 值诱导 *dl*-THP 过饱和的影响。3 种 PPI 均能够维持 pH 诱导 *dl*-THP 的过饱和, pH 值转换研究结果表明, 与未加 PPI 比较, 加入 5%、20%、50% HPMC K4M、HPMC AS MG、Soluplus 后 AUC_{20~200 min} 分别增加了 10.66%、35.33%、41.13%、74.60%、89.88%、99.28%、33.91%、63.22%、78.39%。不同质量浓度下 HPMC AS MG 维持过饱和度效果均优于 HPMC K4M 和 Soluplus。这种变化趋势与偏振光显微分析结果一致, 显示 3 种 PPI 对相行为的改善随抑制剂种类不同而不同, 并与 PPI 浓度呈正相关, 与 Etherson 等^[21]研究结论一致。结果同时显示 HPMC AS MG 作用效果最佳。

目前已有文献报道的 *dl*-THP 制剂学研究主要基于 *dl*-THP 为脂溶性药物, 从而通过增加溶解度的方法将 *dl*-THP 制成纳米制剂^[22]、环糊精包合物^[23]、微球^[24]、醇质体^[25]等以提高其溶出度或生物利用度。本研究重在考虑 *dl*-THP 的碱性, 结合胃肠道 pH 值环境阐明口服 *dl*-THP 可能出现的相变行为, 并研究 3 种 PPI 对其相行为的影响未有文献报道。本研究优选出对 pH 值诱导 *dl*-THP 相变改善作用最强的 PPI (HPMC AS MG), 可为 *dl*-THP 制剂开发提供基础。

参考文献

[1] Indulkar A S, Gao Y, Raina S A, *et al.* Exploiting the phenomenon of liquid-liquid phase separation for enhanced and sustained membrane transport of a poorly water-soluble drug [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(6): 2059-2069.

[2] Mosquera-Giraldo L I, Taylor L S. Glass-liquid phase separation in highly supersaturated aqueous solutions of telaprevir [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(2): 496-503.

[3] Raina S A, Zhang G G Z, Alonzo D E, *et al.* Enhancements and limits in drug membrane transport using supersaturated solutions of poorly water soluble drugs [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(9): 2736-2748.

[4] Brouwers J, Brewster M E, Augustijns P. Supersaturating drug delivery systems: The answer to solubility limited oral bioavailability? [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98: 2549-2572.

[5] Omori M, Watanabe T, Uekusa T, *et al.* Effects of coformer and polymer on particle surface solution-mediated phase transformation of cocrystals in aqueous media [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(10): 3825-3836.

[6] Singh M, Singh D, Mahajan S, *et al.* Polymeric precipitation inhibitor assisted supersaturable SMEDDS of efavirenz based on experimental observations and molecular mechanics [J]. *Cur Drug Deliv*, 2020, 17, doi: 10.2174/156720181766.

[7] Monschke M, Wagner K G. Impact of HPMC AS on the dissolution performance of polyvinyl alcohol celecoxib amorphous solid dispersions [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 541.

[8] Maghsoodi M, Nokhodchi A, Oskuei M A, *et al.* Formulation of cinnarizine for stabilization of its physiologically generated supersaturation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(3): 139.

[9] Liu T T, Qu Z W, Qiu C Y, *et al.* Inhibition of acid-sensing ion channels by levo-tetrahydropalmatine in rat dorsal root ganglion neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(2): 333-339.

[10] Zhang M Y, Liu Y P, Zhang L Y, *et al.* Levo-tetrahydropalmatine attenuates bone cancer pain by inhibiting microglial cells activation [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 752512.

[11] 王安铸, 马晓昌. 延胡索乙素的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1927-1929.

[12] 萧伟斌. 左旋四氢巴马汀体内代谢处置研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.

[13] 连王权, 沈成英, 申宝德, 等. 微型化介质研磨法制备延胡索乙素纳米混悬剂 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(3): 202-209.

[14] 汤湛, 尹丽娜, 王俏. 左旋延胡索乙素贴片及其体外经皮渗透研究 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(19): 2316-2319.

[15] 赖章婷, 丁海波, 蒋且英, 等. 水飞蓟宾过饱和自微乳给药系统的制备及体外质量评价 [J]. 中草药, 2019,

- 50(17): 4091-4099.
- [16] Klumpp L, Leigh M, Dressman J. Dissolution behavior of various drugs in different FaSSIF versions [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 142: 105138.
- [17] Indulkar A S, Box K J, Taylor R, *et al.* pH-dependent liquid-liquid phase separation of highly supersaturated solutions of weakly basic drugs [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(7): 2365-2377.
- [18] Sugihara H, Taylor L S; Evaluation of pazopanib phase behavior following pH-induced supersaturation [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(4): 1690-1699.
- [19] 张守德, 赵国巍, 袁友泉, 等. 穿心莲内酯聚丙烯酸树脂 II 固体分散体的制备及表征 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(23): 2370-2374.
- [20] Taylor L S, Zhang G G Z. Physical chemistry of supersaturated solutions and implications for oral absorption [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 101: 122-142.
- [21] Etherson K, Halbert G, Elliott M. The influence of non-ionisable excipients on precipitation parameters measured using the CheqSol method [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(9): 1131-1142.
- [22] 李阳杰, 周 敬. 延胡索乙素纳米结构脂质载体的制备及其药动学行为 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 2990-2993.
- [23] 赵 芳, 杨云汉, 赵雪秋, 等. 延胡索乙素与 β -环糊精及其衍生物的包合行为研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3609-3618.
- [24] 冯 超, 王群星, 熊雪丰, 等. 延胡索乙素胃漂浮缓释微球的制备 [J]. 中成药, 2017, 39(2): 291-296.
- [25] 费雅蓉, 徐 畅, 周丹婷, 等. 延胡索乙素醇质体的制备及其离体皮肤渗透特性研究 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1088-1094.