

调释型蛇床子素固体分散体的制备、表征及体外释放研究

王梦颜, 高 丹, 杨 岚, 任娅博, 刘喜纲, 王汝兴, 常金花*, 王迎寒

河北省(承德)中药材产业技术研究院, 承德医学院, 河北 承德 067000

摘要: 目的 分别采用 4 种载体制备蛇床子素固体分散体 (osthole solid dispersions, Ost-SDs), 旨在调控蛇床子素口服后释放部位和释放度。方法 分别以醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS, H、M、L 型) 和尤特奇 L100 (Eudragit L100, EL100) 为载体, 采用溶剂蒸发法制备 Ost-SDs, 以在 0.1 mol/L 盐酸水溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (PBS) 中的累积溶出率为考察指标, 筛选 Ost-SDs 药载比, 确定最优处方; 分别采用扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM)、傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)、X 射线粉末衍射分析 (X-ray powder diffraction analysis, XRD)、差示扫描量热分析 (differential scanning calorimetry, DSC) 和偏振光显微镜 (polarized light microscopy, PLM) 等方法表征其形貌和物理化学性质; 通过进行水接触角、平衡溶解度和体外释放试验, 评价 Ost-SDs 的体外水溶性。结果 Ost-SDs 的优选处方为以无水乙醇-二氯甲烷 (1:1) 混合溶液为溶剂, 蛇床子素质量浓度为 0.6 mg/mL, 药载比为 1:7; 在 4 种载体制备的 Ost-SDs 中, 蛇床子素的晶型均为无定型; Ost-SDs 的 FTIR 图表明蛇床子素和载体之间能够形成分子间氢键; 蛇床子素原料药和物理混合物 (Ost-PMs) 中的蛇床子素, 在 PLM 下均能够观察到明显的双折射现象, 而在 Ost-SDs 中, 蛇床子素基本没有双折射现象; Ost-SDs 的水接触角低于 Ost-PMs, 表明其水润湿性增强; Ost-SDs 在 pH 6.8 PBS 中的溶解度是蛇床子素原料药的 156%~193%; 而且 Ost-SDs 在含有 0.1% 聚山梨酯 80 的盐酸水溶液中, 蛇床子素在 2 h 的累积释放率低于 Ost-PMs, 而在 pH 6.8 PBS 中, 其累积释放度高于 Ost-PMs。结论 以 HPMCAS (H、M、L 型) 和 EL100 为载体, 采用溶剂蒸发法能够成功制备 Ost-SDs, 而且 4 种 Ost-SDs 均能够保证蛇床子素在模拟胃液中少量释放, 同时提高蛇床子素在模拟小肠液中的释放速率和累积释放率。

关键词: 蛇床子素; 固体分散体; 醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯; 尤特奇 L100; 表征; 体外释放

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)06-1979-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.011

Preparation, characterization, and *in vitro* release of modified-release osthole solid dispersions

WANG Mengyan, GAO Dan, YANG Lan, REN Yabo, LIU Xigang, WANG Ruxing, CHANG Jinhua, WANG Yinghan

Hebei (Chengde) Industrial Technology Institute of Chinese Medicinal Materials, Chengde Medical University, Chengde 067000, China

Abstract: Objective A total of four carriers were used to prepare osthole solid dispersions (Ost-SDs), aiming to regulate the release site and release rate after oral administration of osthole. **Methods** The Ost-SDs were prepared by solvent evaporation method using hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS, H, M and L) and Eudragit L100 (EL100) as carriers, respectively; and the drug-loading ratio was screened and the optimal prescription was determined using the accumulated dissolution rate in 0.1 mol/L aqueous hydrochloric acid and pH 6.8 phosphate buffer solution (PBS) as the index; the morphology and physicochemical properties of Ost-SDs were characterized by scanning electron microscope (SEM), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray powder diffraction analysis (XRD), differential scanning calorimetry (DSC) and polarized light microscopy (PLM); and the water solubility of the Ost-SDs was evaluated by performing aqueous contact angle, equilibrium solubility, and *in vitro* release tests. **Results** The

收稿日期: 2024-10-12

基金项目: 河北省自然科学基金资助 (H2022406073); 河北省高等学校科学技术研究项目资助 (ZD2020154); 河北省中央引导地方科技发展资金项目 (246Z2504G); 河北省(承德)中药材产业技术研究院开放性课题资助; 承德医学院中药学科建设项目

作者简介: 王梦颜, 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术。E-mail: 1751731904@qq.com

*通信作者: 常金花, 硕士生导师, 副教授, 主要从事药物新剂型与新技术研究。E-mail: xiaoniqu@126.com

optimum formulation of Ost-SDs was as follow: the mixture solution of anhydrous ethanol-dichloromethane (1:1) as solvent, osthole concentration of 0.6 mg/mL, and drug-loading ratio of 1:7; the crystalline form of osthole was amorphous in the Ost-SDs prepared in the study; and FTIR of the Ost-SDs demonstrated that intermolecular hydrogen bonding could be formed between the osthole and the carrier; both crude osthole and the physical mixtures (Ost-PMs) were observed obvious birefringence phenomenon under PLM, while Ost-SDs were basically free of birefringence phenomenon; the water contact angle of Ost-SDs was lower than that of the Ost-PMs, which indicated its enhanced water wettability; in comparison with crude osthole, the solubility of Ost-SDs in pH 6.8 PBS was 156% to 193%; and the accumulated dissolution rate of osthole of Ost-SDs at 2 h was lower than that of Ost-PMs in aqueous hydrochloric acid solution containing 0.1% Tween 80, but higher than that of Ost-PMs in pH 6.8 PBS. **Conclusion** The solvent evaporation method was able to successfully prepare Ost-SDs using HPMCAS (H, M, L types) and EL100 as carriers, and all the four Ost-SDs prepared in the study reduced the dissolution of osthole in simulated gastric fluid and improve the dissolution rate and cumulative dissolution rate of osthole in simulated small intestinal fluid.

Key words: osthole; solid dispersion; hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate; Eudragit L100; characterization; *in vitro* release

由于多种原因造成的骨密度减少或质量降低称为骨质疏松症, 其在我国的患病率高, 且由于低骨量的潜在患病人口多, 骨质疏松症是我国居民面临的普遍性健康问题^[1]。有研究证实蛇床子含有的活性成分蛇床子素能够激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路^[2-3], 促进成骨细胞的增殖, 加速血钙和血磷的沉积, 从而改善骨质疏松症状^[4], 而且蛇床子素治疗骨关节疾病作用显著^[5]。此外, 现代药理学研究表明, 蛇床子素具有延缓癌症^[6-7]、抗炎^[8]、神经保护^[9]和心脏保护^[10]等生物活性。但是, 蛇床子素不溶于水、在模拟胃液中的稳定性差^[11]、半衰期短^[12], 使其生物利用度低, 限制了其在临床上的应用。为了提高其水溶性, 文献上关于蛇床子素药物制剂的研究主要包括: 脂质体、微乳、磷脂复合物、包合物、固体分散体和纳米结晶等^[13-19]。然而, 这些制剂均不能有效增加其在小肠液中的递送。因此, 提高蛇床子素的水溶性, 同时调控其主要在小肠液中释放, 将是提高蛇床子素口服生物利用度的新策略。

固体分散体(solid dispersions, SDs)技术被认为是一种改善药物水溶解性能的常用手段^[20-21], 而且其能够增加药物的化学稳定性, 同时可以利用不同性质的载体达到速释、控释、缓释的目的。Qin 等^[22]利用不同型号的醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS)与尤特奇(Eudragit), 制备肠溶型 SD, 明显提高了难溶性药物 nintedanib 在模拟肠液中的溶出度和溶解度, 同时减小药物在模拟胃液中的释放。此外, 溶剂蒸发法制备 SD, 具有操作简便、药物分散均匀、无需高温等优点。

因此, 本实验拟分别采用 3 种型号的 HPMCAS (H 型、L 型、M 型) 和尤特奇 L100 (Eudragit L100, EL100) 为载体, 应用溶剂蒸发法制备蛇床子素固体分散体(osthole solid dispersions, Ost-SDs)。采用多种方法表征其物理化学性质, 并且考察其水润湿性、平衡溶解度和体外释放度。本实验结果旨在为提高蛇床子素口服生物利用度的研究提供新的研究思路。

1 仪器与材料

1.1 仪器

DSLB10/20 型小型低温冷却循环泵, 郑州长城科工贸有限公司; N-1100 型旋转蒸发仪, 上海爱朗仪器有限公司; BPZ-6090LCF 型真空干燥箱, 上海合呈仪器制造有限公司; Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司; AG-245 型电子分析天平, 瑞士梅特勒-托利多公司; RC807DP 型溶出试验仪, 天津市天大天发科技有限公司; KQ-300 型超声波清洗器, 昆山洁力美超声仪器有限公司; IS-RSDA 型恒温振荡器, 苏州捷美电子有限公司; VELOCITY14 型高速冷冻离心机, 天美(中国)科学仪器有限公司; Theta Lite 型接触角仪, 大昌洋行(上海)有限公司; BX53 型偏振光显微镜, 湖南安道科技有限公司; S-3400 型扫描电子显微镜, 日本日立公司。

1.2 材料

蛇床子素对照品, 批号 JOT-10359, 质量分数 99.29%, 成都普菲德生物技术有限公司; 蛇床子素原料药, 批号 201910, 质量分数 98.0%, 西安天本生物工程有限公司; HPMCAS, 型号 H、M、L, 批号 2033082, 信越化学工业株式会社; EL100, 上海昌为医药辅料技术有限公司; 甲醇, 色谱纯, Fisher

科技有限公司；甲酸（批号 140331）、二氯甲烷、无水乙醇、磷酸二氢钾，天津市科密欧化学试剂有限公司；氢氧化钠，天津欧博凯化工有限公司；盐酸，振兴化工试剂厂；聚山梨酯 80，天津博迪化工有限公司；屈臣氏纯净水，广州屈臣氏食品饮料有限公司。

2 方法与结果

2.1 调释型 Ost-SDs 的制备

分别精密称取适量的 4 种载体（HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-L 和 EL100）和蛇床子素原料药（约 0.15 g），置于 500 mL 茄形瓶中，加入 250 mL 无水乙醇-二氯甲烷（1：1）混合溶剂，超声使其溶解，在 60 °C 下，减压蒸干溶剂。将茄形瓶从旋转蒸发仪上取下，迅速放到-20 °C 下，冷冻 30 min，取出。然后在 40 °C 真空干燥箱中干燥 12 h，取出粉碎，即得 Ost-SDs。

2.2 体外释放试验方法的建立

2.2.1 色谱条件^[23] 色谱柱为 Agilent Zorbax SB C₁₈（150 mm×4.6 mm，5 μm）柱；流动相为 0.1% 甲酸水溶液-甲醇（25：75）；检测波长 322 nm；体积流量 1 mL/min；柱温 30 °C；进样 10 μL。典型色谱图见图 1。

2.2.2 对照品溶液的配制 取蛇床子素约 10.00 mg，精密称定，置于 50 mL 量瓶中，加入一定体积的甲醇，超声溶解，放置于室温下，甲醇定容，即得质量浓度为 205.60 μg/mL 的蛇床子素对照品储备液。

2.2.3 线性关系考察 精密量取不同体积的该溶液，置于 10 mL 量瓶中，加入 75% 甲醇定容，即得系列质量浓度的对照品溶液。按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定，以峰面积为纵坐标（Y），对照品质量浓度为横坐标（X），绘制标准曲线，进行线性回归，得线性回归方程为 $Y=37.22 X+38.68$ ， $r=0.999 4$ ，线性范围为 5.14~205.60 μg/mL。

2.2.4 体外释放试验 精密称取蛇床子素原料药或各待测样品适量（相当于蛇床子素约 10.00 mg），各 3 份，置于 0 号胶囊，参照《中国药典》2020 年版附录中溶出度与释放度测定方法第二法，进行释放度试验^[24]。溶出介质分别为 900 mL 的含 0.1% 聚山梨酯 80 的 0.1 mol/L 盐酸水溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液（PBS），在 37 °C、100 r/min 和 37 °C、50 r/min 的条件下进行试验，分别于 5、10、20、30、45、60、90、120 min 取样 5 mL，同时补充同温等量的溶出介质。不同取样点的样品经 0.45 μm 微孔

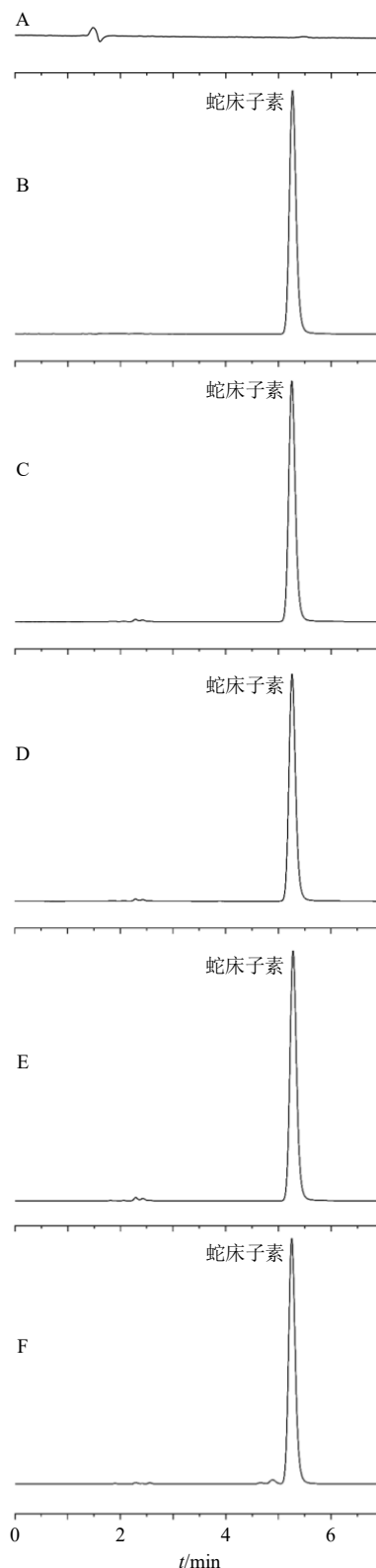


图 1 空白溶液 (A)、对照品溶液 (B) 及 Ost-SDs (HPMCAS-H, C; HPMCAS-L, D; HPMCAS-M, E; EL00, F) 供试品溶液的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of blank solution (A), osthole reference substance solution (B) and Ost-SDs (HPMCAS-H, C; HPMCAS-L, D; HPMCAS-M, E; EL00, F) test solutions

滤膜滤过后, 取续滤液, 按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 采用外标一点法计算蛇床子素的质量浓度, 再计算其累积释放率, 绘制溶出曲线。

2.3 Ost-SDs 药载比的筛选

按照“2.1”项下方法, 分别以药载比为 1:3、1:5、1:7、1:9 制备 Ost-SDs。采用“2.2.4”项下试验方法, 考察蛇床子素原料药和 Ost-SDs 在 0.1

mol/L 盐酸水溶液和 pH 6.8 PBS 中的释放曲线, 并且以蛇床子素在 0.1 mol/L 盐酸水溶液中 2 h 累积释放率小于或接近 10%, 同时其在 pH 6.8 PBS 中 2 h 的累积释放率大于或接近 80% 为标准, 筛选 Ost-SDs 的药载比, 结果如图 2、3 所示。可见, 4 种载体制备的 Ost-SDs 的药载比均以 1:7 为最佳, 故选择药载比为 1:7 制备 Ost-SDs。

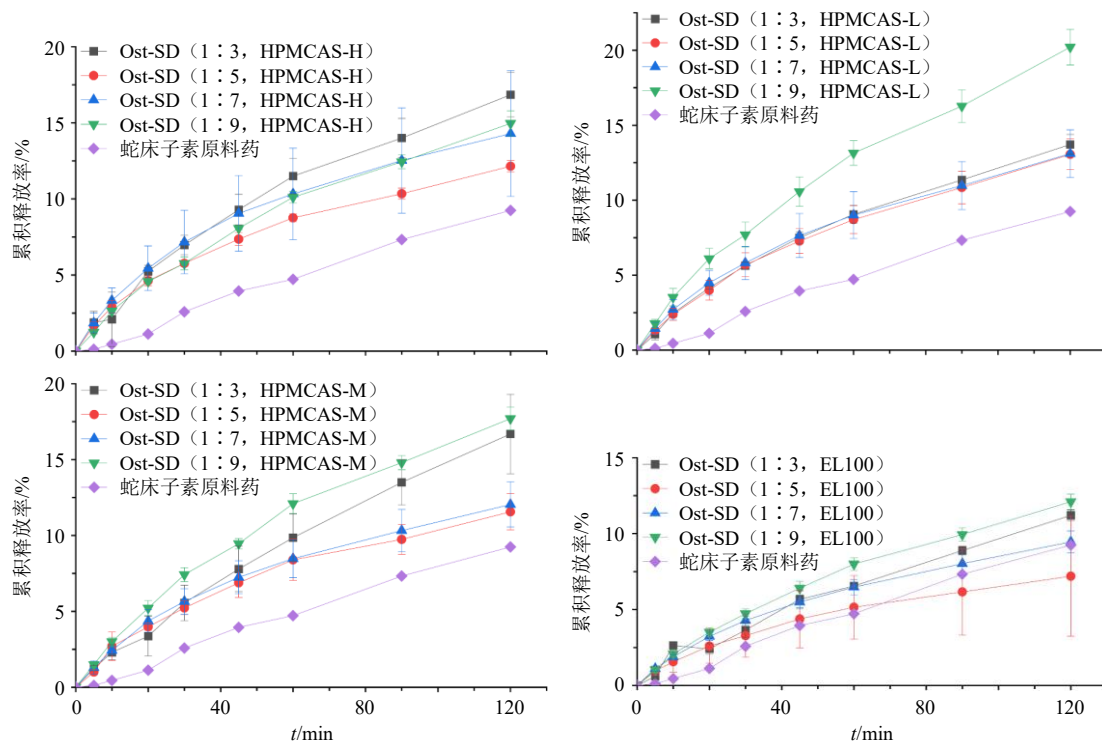


图 2 Ost-SDs 在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸水溶液中的释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Release curves of Ost-SDs in 0.1 mol·L⁻¹ hydrochloric acid aqueous solution ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.4 4 种载体制备的 Ost-SDs 物理化学性质表征

2.4.1 Ost-SDs 的制备 分别精密称定蛇床子素约 0.15 g, 4 种载体 (HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-L 和 EL100) 约 1.05 g, 按照“2.1”项下方法制备 Ost-SDs (药载比 1:7)。

2.4.2 物理混合物的制备 将 4 种载体 (HPMCAS-H、HPMCAS-M、HPMCAS-L 和 EL100) 置于研钵中研细, 过 60 目筛, 备用。按照药载比为 1:7 的比例, 将精密称定的蛇床子素原料药 (0.15 g) 和空白载体置于研钵中, 轻微研磨至混合均匀, 即得物理混合物 (Ost-PMs)。

2.4.3 扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 观察 分别取蛇床子素原料药、4 种载体、Ost-SDs 和 Ost-PMs 样品适量, 应用 SEM 观察其表面形貌, 结果见图 4。蛇床子素原料药为片状或块状, 且大小不均一; HPMCAS 形状不规则,

且表面有蜂窝孔、大小不均一; EL100 为球状, 大小较均一; Ost-PMs 的形貌与蛇床子素原料药和载体基本相似; 而 Ost-SDs 的形貌发生了较大改变, 基本为片状。

2.4.4 偏振光显微镜 (polarized light microscope, PLM) 观察 分别取蛇床子素原料药、4 种载体、Ost-SDs 和 Ost-PMs 样品适量, 置于载玻片上, 滴加液体石蜡, 使其均匀分散开, 在 PLM 下观察, 采用 Ando Analysis3.11.1 软件采集图像信息, 结果如图 5 所示。蛇床子素原料药有明显的双折射现象, 表明药物以晶体形式存在; 4 种载体均无明显的双折射现象, 表明 4 种载体均以非晶体形式存在; Ost-PMs 也有双折射现象, 表明蛇床子素在 Ost-PMs 中仍维持晶体形式; Ost-SDs 基本无双折射现象, 推测蛇床子素在 Ost-SDs 中已几乎全部转变为无定型。

2.4.5 X 射线粉末衍射 (X-ray powder diffraction,

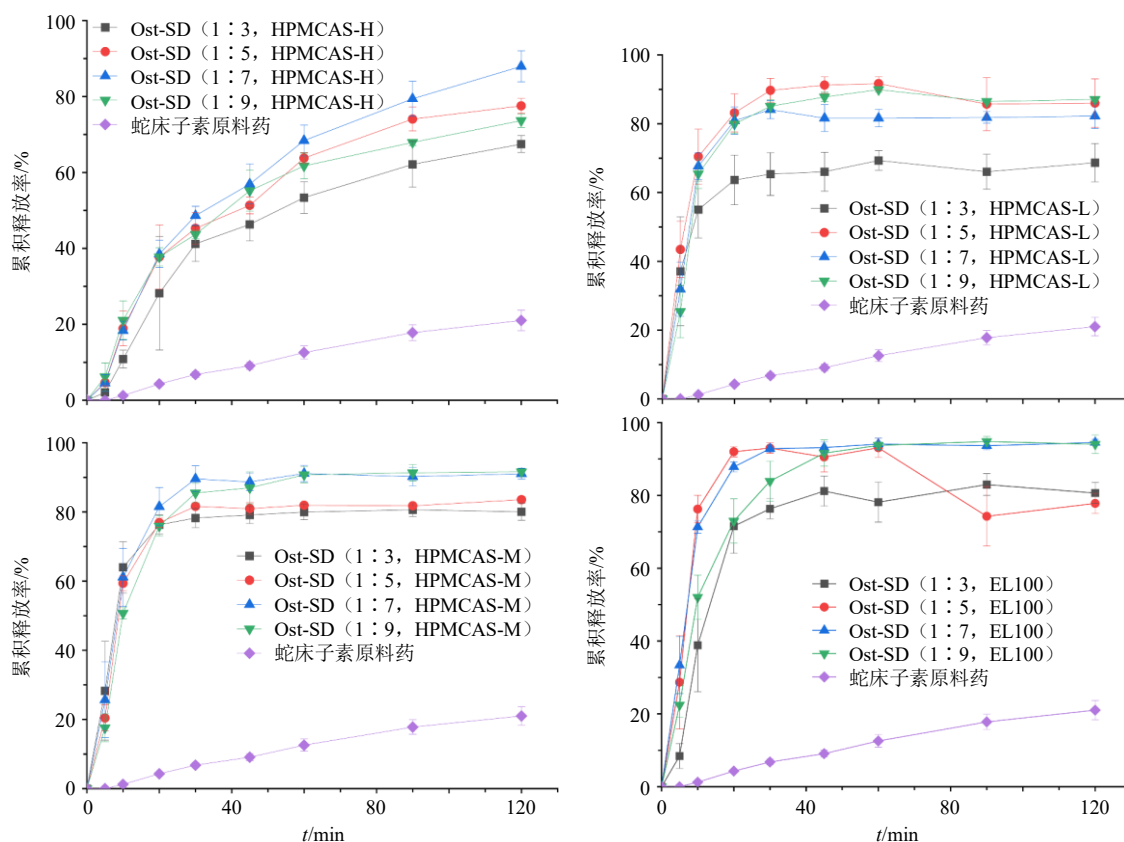


图3 Ost-SDs在pH 6.8 PBS中的释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Release curves of Ost-SDs in pH 6.8 PBS ($\bar{x} \pm s, n=3$)

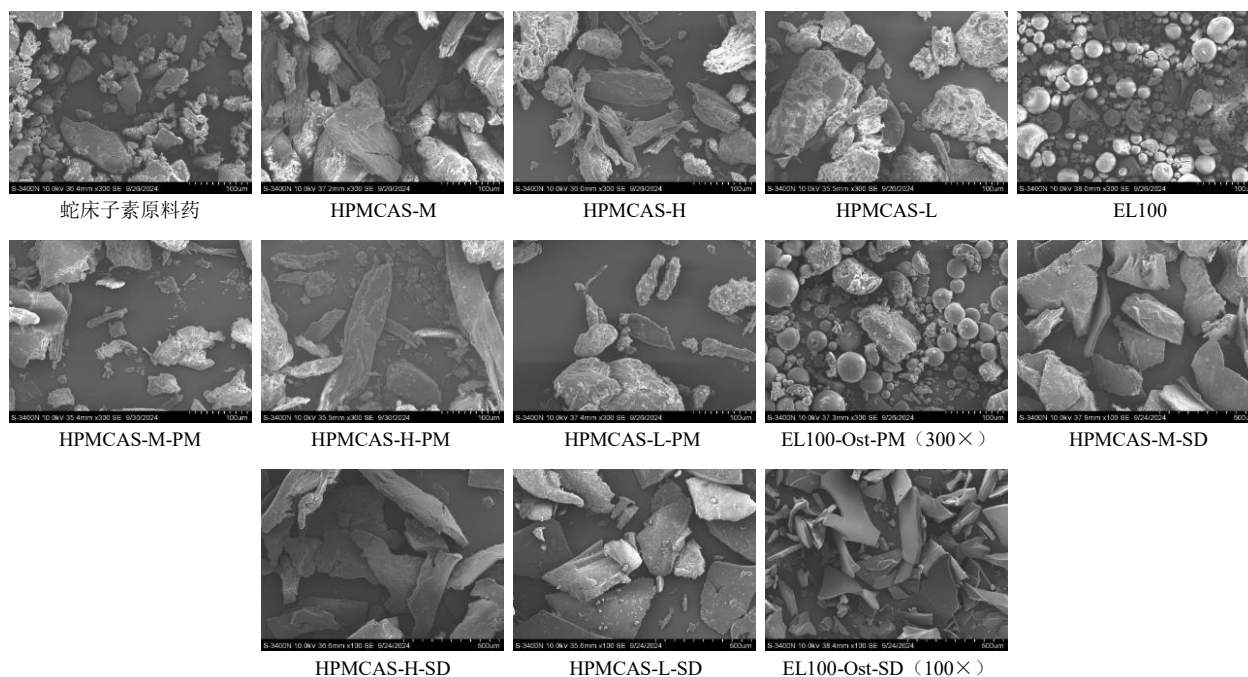


图4 蛇床子素原料药、4种载体、Ost-SDs和Ost-PMs的SEM照片

Fig. 4 SEM images of osthole bulk drug, four types of carriers, Ost-SDs and Ost-PMs

XRD) 分析 分别取蛇床子素原料药、4种载体、Ost-SDs和Ost-PMs样品适量,应用测试条件: Cu靶,波长为0.154 0 nm,管流强度40 mA,管电压

40 kV,扫描角度为5°~40°,步长0.02°,扫描频率8°/min,结果见图6。蛇床子素原料药的XRD图谱中,在2 θ 为9.20°、10.94°、12.50°、17.34°、19.88°、

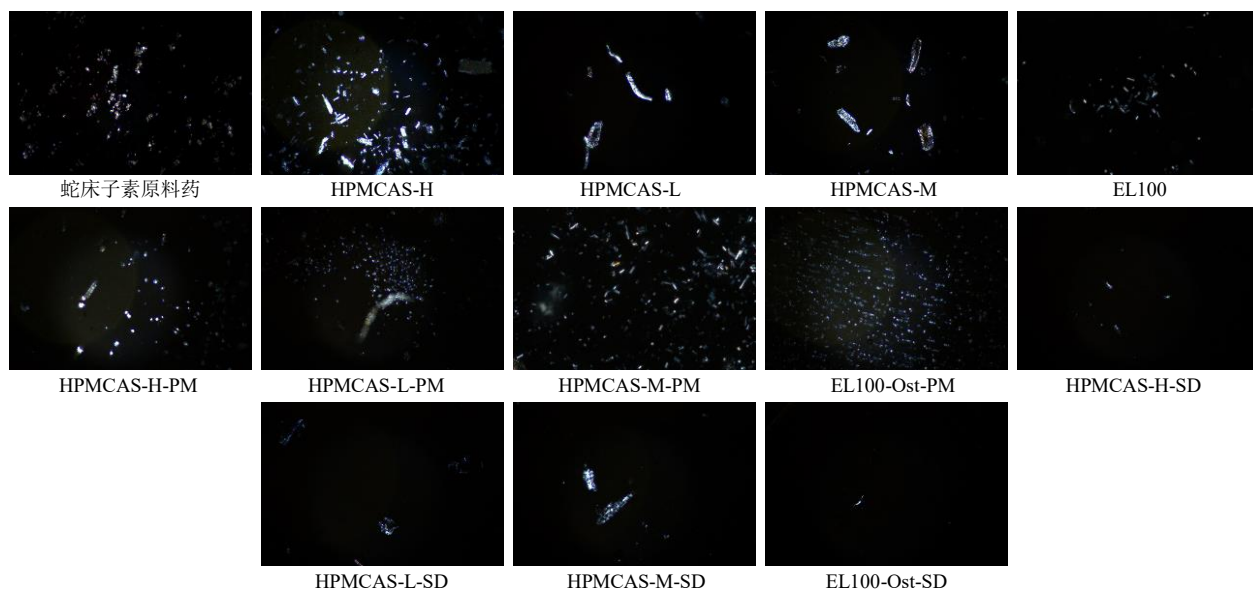


图 5 蛇床子素原料药、4 种载体、Ost-PMs 和 Ost-SDs 在 PLM 下的图片 ($\times 20$)

Fig. 5 Images of osthole bulk drug, four types of carriers, Ost-SDs and Ost-PMs under PLM ($\times 20$)

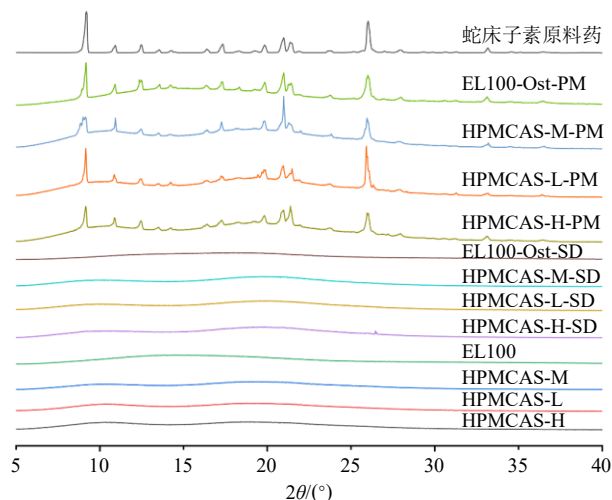


图 6 蛇床子素原料药、空白载体、Ost-PMs 及 Ost-SDs 的 XRD 图谱

Fig. 6 XRD patterns of osthole bulk drug, blank carrier, Ost-PMs and Ost-SDs

21.00°、21.48°、26.10°、33.20°处有多个尖锐的特征衍射峰,表明蛇床子素原料药以晶体形式存在;4种载体的 XRD 图谱中无衍射峰,表明4种载体均呈无定型形态。Ost-PMs 的图谱与蛇床子素原料药基本一致;而 Ost-SDs 的 XRD 图谱中,蛇床子素特征衍射峰消失,表明蛇床子素在 Ost-SDs 中以无定型存在,与 PLM 结果较一致。

2.4.6 差式量热扫描 (differential scanning calorimetry, DSC) 分析 精密称定蛇床子素原料药、4种载体、Ost-SD 和 Ost-PMs 适量,装入铝坩埚中,以空坩埚为参比, N_2 气氛,温度范围 25~

200 °C,升温速率 10 °C/min,进行 DSC 分析,结果见图 7。在蛇床子素原料药及 Ost-PMs 的 DSC 图谱中,均在 86.54 °C 处存在吸热峰,而在 Ost-SDs 的 DSC 曲线中,无明显吸热峰,表明蛇床子素在本实验制备的 4 种 Ost-SDs 中,均以无定型存在。

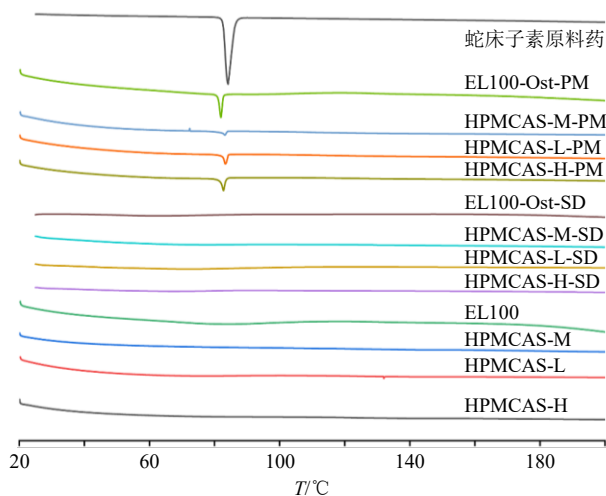


图 7 蛇床子素原料药、空白载体、Ost-PMs 和 Ost-SDs 的 DSC 图谱

Fig. 7 DSC spectra of osthole bulk drug, blank carrier, Ost-PMs and Ost-SDs

2.4.7 傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 分析 采用 KBr 压片法将样品压片,在扫描范围 400~4 000 cm^{-1} ,分别进行蛇床子素原料药、4种载体、Ost-SDs 和 Ost-PMs 的 FTIR 分析,结果见图 8。蛇床子素结构中的 $\nu_{C=O}$ 位于 1 722 cm^{-1} ,甲基或亚甲基的 ν_{C-H} 位于 2 840~

3 000 cm^{-1} , 苯环的 $\nu_{\text{C-H}}$ 位于 3 000~3 100 cm^{-1} 、 $\nu_{\text{C-C}}$ 位于 1 604、1 498 cm^{-1} , 根据文献 HPMCAS-M、HPMCAS-H 和 HPMCAS-L 结构中的 ν_{OCH_3} 和 $\nu_{\text{C=O}}$

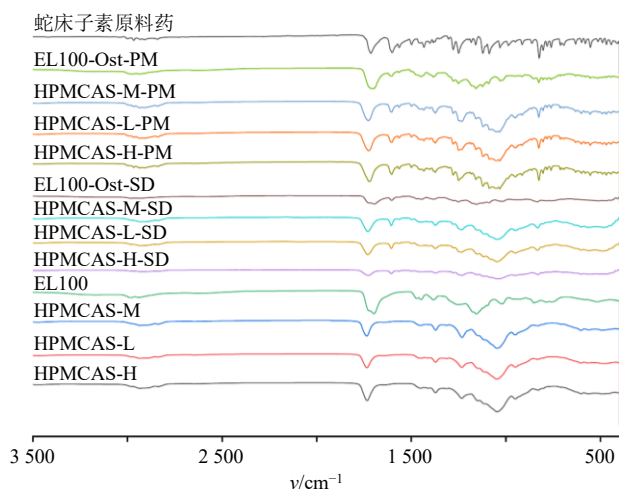


图 8 蛇床子素原料药、空白载体、Ost-PMs 和 Ost-SDs 的 FTIR 图谱

Fig. 8 FTIR spectra of osthole, blank carrier, Ost-PMs and Ost-SDs

在 2 937、1 745 cm^{-1} , EL100 结构中的 $\nu_{\text{C=O}}$ 和 $\nu_{\text{C-O-C}}$ 在 1 728、1 178 cm^{-1} 。蛇床子素与 HPMCAS-H、HPMCAS-L 和 HPMCAS-M 制备成 Ost-SDs 后, 苯环上 $\nu_{\text{C=O}}$ 从原来的 1 722 cm^{-1} 分别向高波数偏移到 1 727、1 730、1 730 cm^{-1} ; 而与 EL100 制备成 Ost-SDs 后, 结构中 $\nu_{\text{C=O}}$ 从原来的 1 728 cm^{-1} 偏移到 1 859 cm^{-1} ; 提示在 Ost-SDs 中, 蛇床子素与载体之间形成了分子间氢键。

2.5 水接触角的测定

采用悬滴法测定蛇床子素原料药、Ost-PMs 和 Ost-SDs 的水接触角, 每种样品重复测定 3 次, 结果见表 1 和图 9。可见, 与蛇床子素原料药和 Ost-PMs 相比, Ost-SDs 具有较好的润湿性。

2.6 平衡溶解度和样品含量测定

2.6.1 平衡溶解度的测定 称取适量蛇床子素原料药和 Ost-SDs 各 3 份, 分别置于 10 mL 离心管中, 加入 5 mL 的 pH 6.8 PBS, 在 150 r/min、37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 振荡 24 h。将振荡后的样品, 在 25 $^{\circ}\text{C}$ 、10 000 r/min 条件下离心 (离心半径 14 cm) 5 min, 精密吸

表 1 蛇床子素原料药、Ost-PMs 和 Ost-SDs 的水接触角 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Water contact angles of osthole bulk drug, Ost-PMs and Ost-SDs ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	水接触角/($^{\circ}$)	样品	水接触角/($^{\circ}$)	样品	水接触角/($^{\circ}$)
蛇床子素原料药	68.03 $\pm$ 0.49	HPMCAS-M-PM	63.68 $\pm$ 1.61	HPMCAS-L-SD	24.55 $\pm$ 0.21
HPMCAS-H-PM	65.09 $\pm$ 0.90	EL100-Ost-PM	65.98 $\pm$ 3.51	HPMCAS-M-SD	16.18 $\pm$ 1.25
HPMCAS-L-PM	64.01 $\pm$ 4.08	HPMCAS-H-SD	19.69 $\pm$ 1.42	EL100-Ost-SD	28.50 $\pm$ 1.06



图 9 蛇床子素原料药、Ost-PMs 和 Ost-SDs 的水接触角照片

Fig. 9 Water contact angles pictures of osthole bulk drug, Ost-PMs and Ost-SDs

取一定体积的上清液,按照 1:1 的比例,加入 75% 甲醇进行稀释,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过后,取续滤液,按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定,采用外标一点法计算蛇床子素的质量浓度,即得平衡溶解度。结果见表 2。

2.6.2 样品含量测定 精密称定按照“2.4.1”和“2.4.2”项下方法制备的 Ost-SDs 和 Ost-PMs 适量(相当于蛇床子素 10.00 mg),置于 25 mL 量瓶中,加入适量 75% 甲醇,超声溶解,冷却至室温,加 75% 甲醇定容。吸取上述溶液,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定,采用外标一点法计算蛇床子素的质量浓度,结果见表 3。

表 2 蛇床子素原料药和 Ost-SDs 的平衡溶解度 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 2 Equilibrium solubility of osthole bulk drug and Ost-SDs ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

样品	平衡溶解度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	样品	平衡溶解度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
HPMCAS-H-SD	9.79 $\pm$ 0.05	EL100-Ost-SD	10.11 $\pm$ 0.29
HPMCAS-L-SD	10.25 $\pm$ 0.19	蛇床子素原料药	6.27 $\pm$ 0.12
HPMCAS-M-SD	12.09 $\pm$ 1.58		

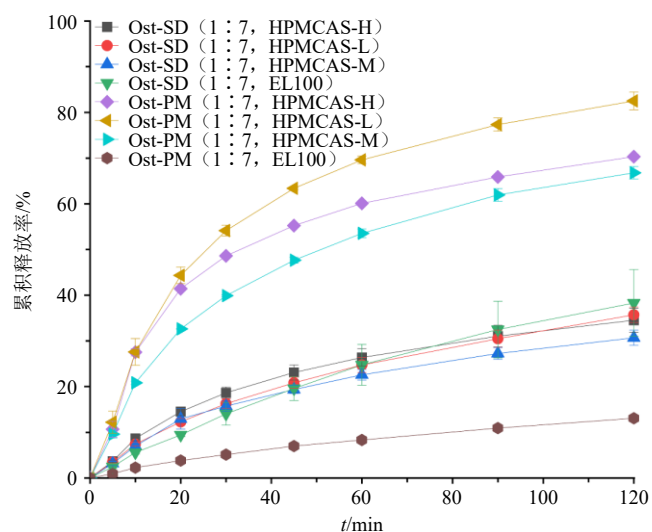


表 3 Ost-SDs 和 Ost-PMs 中的蛇床子素含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 3 Osthole contents in Ost-SDs and Ost-PMs ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

样品	蛇床子素/%	样品	蛇床子素/%
HPMCAS-H-PM	10.22 $\pm$ 0.47	HPMCAS-H-SD	10.34 $\pm$ 0.58
HPMCAS-L-PM	12.08 $\pm$ 0.03	HPMCAS-L-SD	12.69 $\pm$ 1.57
HPMCAS-M-PM	10.80 $\pm$ 0.17	HPMCAS-M-SD	11.53 $\pm$ 1.78
EL100-PM	12.72 $\pm$ 0.13	EL100-SD	11.95 $\pm$ 1.49

2.7 体外释放度测定

精密称取 Ost-SDs 和 Ost-PMs 适量(均相当于蛇床子素约 10.00 mg),各 3 份,按照“2.2.4”项下方法进行体外释放试验,绘制释放曲线,结果见图 10。在含有 0.1% 聚山梨酯 80 的 0.1 mol/L 盐酸水溶液中,以 HPMCAS (H、L、M 型) 为载体制备的 Ost-SDs 的累积释放率均低于以其制备的 Ost-PMs; 而以 EL100 为载体时, Ost-SD 和 Ost-PM 中蛇床子素的累积释放率接近。

以上结果表明, Ost-SDs 中的药物蛇床子素周围被足够的肠溶型载体 HPMCAS (H、L、M 型) 与 EL100 包裹,而在 pH 6.8 PBS 中,载体材料溶解,提高了药物在扩散层中的溶解度,药物很快被润湿、迅速溶出。

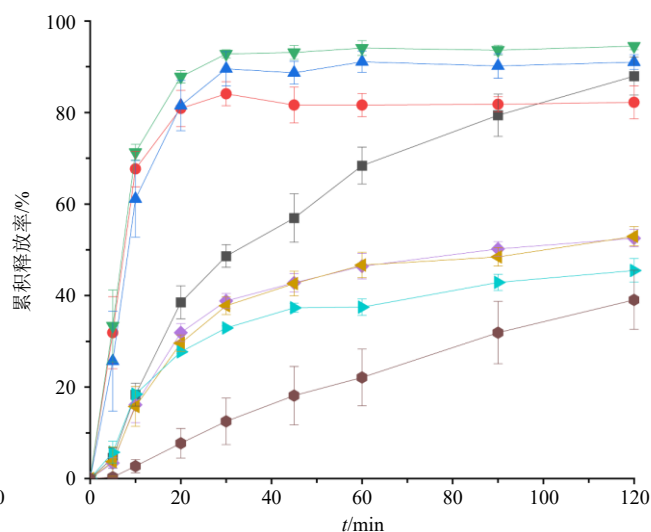


图 10 Ost-SDs 及 Ost-PMs 在含有 0.1% 聚山梨酯 80 的 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸水溶液 (A) 和 pH 6.8 PBS (B) 中的释放曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 10 Release curves of Ost-SDs and Ost-PMs in 0.1 mol·L⁻¹ hydrochloric acid solution containing 0.1% Tween 80 (A) and pH 6.8 PBS (B) ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

3 讨论

与已报道的剂型相比,本实验制备的调释型 Ost-SDs 的优势表现为(1)应用 HPMCAS (H、L、M 型) 和 EL100 为载体的 Ost-SDs 的研究未见报道;

(2) 在 pH 6.8 PBS 中, Ost-SDs 中的蛇床子素的累积释放率可以达到或超过 80%, 优于已报道的文献^[17]; 此外, 本实验的 Ost-SDs 在酸性溶出介质中的溶出曲线和 2 h 累积释放率均低于已有文献报道^[19], 推

测其能够减少蛇床子素在胃液中的破坏^[1], 增加蛇床子素向小肠环境的递送, 进而提高其生物利用度。本实验在 4 种载体对蛇床子素的增加溶解度和抑制结晶作用的实验中发现, 4 种载体增加溶解度和抑晶作用均不明显, 推测 4 种载体可能均不能维持较长时间的过饱和状态。

以 HPMCAS-H、HPMCAS-L、HPMCAS-M 和 EL100 为载体, 利用溶剂蒸发法制备 Ost-SDs。物理化学性质表征结果证实, 在 Ost-SDs 中的蛇床子素以无定型形态存在, 提示在蒸干溶剂过程中, 药物与载体形成了共沉淀物, SEM 结果证实了该推测。本实验考察了 4 种载体制备的 Ost-SDs 在 0.1 mol/L 盐酸水溶液(非漏槽条件)和含有 0.1% 聚山梨酯 80 的 0.1 mol/L 盐酸水溶液(漏槽条件)中的释放行为, 结果表明在 2 种条件下蛇床子素的 2 h 累积释放率分别为 9.45%~14.29% 和 30.66%~38.30%, 而 Ost-PMs 中蛇床子素在漏槽条件下的 2 h 累积释放率为 34.88%~75.56%, 证实形成 Ost-SDs 是减小蛇床子素在酸中释放度的原因, 提示蛇床子素和载体形成的共沉淀物能够改善蛇床子素水溶性, 同时增加其在小肠液中的递送, 这与蒋婷等^[25]的实验结果相符合。

《中国药典》2020 年版第四部附录“特性检查法 0931 溶出度与释放度”规定, 肠溶制剂在酸中溶出量应不大于 10%; 本实验制备的 Ost-SDs 在 0.1 mol/L 盐酸水溶液中的累积释放率, 只有 Ost-EL100-SDs 满足要求(9.54%)^[24], 推测是蛇床子素和 HPMCAS(H、L、M 型)载体在混合溶剂中的溶解度相差较多, 还是有极少部分蛇床子素没有进入载体内部。课题组尝试采用喷雾干燥的方法, 缩短蒸干过程, 以药载比为 1:7, 制备 Ost-SD(HPCAS-M), 体外释放率结果显示, 其在 0.1 mol/L 盐酸水溶液中, 蛇床子素累积释放率满足要求。体外释放实验结果表明, 4 种载体制备的 Ost-SDs 的释放曲线存在差异, 后续将增加溶出介质种类, 深入探讨其体外释放差异的原因, 以及进行生物利用度研究, 探讨载体对其口服吸收的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 魏娟娟, 何文芳, 高玉海, 等. 蛇床子素对大鼠信号通路 AKT/eNOS/sGC/PKG 及成骨细胞成熟分化的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16(3): 266-274.

[2] Sun X, Huang L Y, Pan H X, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells and exercise restore motor function following spinal cord injury by activating PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(5): 1067-1075.

[3] Yan Y H, Li S H, Li H Y, *et al.* Osthole protects bone marrow-derived neural stem cells from oxidative damage through PI3K/Akt-1 pathway [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(2): 398-405.

[4] 李雷, 王峰, 刘念, 等. 蛇床子素对绝经后骨质疏松症大鼠骨代谢的调节作用及机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(2): 224-229.

[5] 蔡伟, 张玉苗, 王晓博, 等. 蛇床子素治疗骨关节疾病研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(6): 881-885.

[6] Torshizi G H, Tabrizi M H, Karimi E, *et al.* Designing nanostructured lipid carriers modified with folate-conjugated chitosan for targeted delivery of osthole to HT-29 colon cancer cells: Investigation of anticancer, antioxidant, and antibacterial activities [J]. *Cancer Nanotechnol*, 2024, 15(1): doi: 10.1186/S12645-024-00246-6.

[7] 屈小微, 张毅. 蛇床子素抗肿瘤作用及其机制的研究进展 [J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(3): 190-193.

[8] 李晓婷. 蛇床子素抗炎活性及作用机制研究 [D]. 烟台: 烟台大学, 2021.

[9] 姜颂军, 殷武, 张新. 蛇床子素对髓核致炎神经根痛大鼠的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(7): 855-858.

[10] 肖遥, 方丽, 周建华, 等. 蛇床子素对新生大鼠的心脏保护作用及机制研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(9): 916-923.

[11] 李晓慧, 袁思琪, 闫蕾, 等. 蛇床子素稳定性影响因素及其在不同介质中的稳定性研究 [J]. 中国处方药, 2022, 20(1): 12-14.

[12] 张智超, 杨静涵, 张丹参. 蛇床子素药动学特征及其代谢产物研究进展 [J]. 神经药理学报, 2021, 11(4): 26-31.

[13] 程岚, 孔亮, 杨静娴, 等. 转铁蛋白修饰蛇床子素长循环脂质体的处方筛选与体外跨血脑屏障研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(11): 150-154.

[14] 辛娟, 易华, 李明, 等. 蛇床子素白蛋白纳米粒的制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2022, 44(10): 3104-3110.

[15] 张亚莉. 眼用蛇床子素微乳的制备及其抗小鼠角膜新生血管的研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.

[16] 季文莹. 双活风湿凝胶贴膏的制备工艺及质量标准研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.

[17] 王震芳, 张智强, 葛振华. 蛇床子素 3 种制剂的制备、

- 表征及药动学比较研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3615-3621.
- [18] 恽菲, 徐晓琰, 狄留庆, 等. 蛇床子素不同环糊精包合物的制备及其生物利用度比较研究 [J]. 中草药, 2014, 45(3): 341-348.
- [19] 高永荣, 张丹参, 王凤英. 蛇床子素及其 β -环糊精包合物在不同溶出介质中的溶出速率研究 [J]. 中国药师, 2005, 8(11): 924-925.
- [20] Wang H, Li R W, Rao Y, *et al.* Enhancement of the bioavailability and anti-inflammatory activity of glycyrrhetic acid via novel Soluplus[®]-a glycyrrhetic acid solid dispersion [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1797.
- [21] Wang Y, Xu S Y, Xiao Z Y, *et al.* Stiripentol enteric solid dispersion-loaded effervescent tablets: Enhanced dissolution, stability, and absorption [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(5): 141.
- [22] Qin Y L, Xiao C Y, Li X Y, *et al.* Enteric polymer-based amorphous solid dispersions enhance oral absorption of the weakly basic drug nintedanib via stabilization of supersaturation [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1830.
- [23] 王梦颜, 杨曼, 巨倩茹, 等. 基于介质研磨法的蛇床子素纳米结晶的制备、表征及体外水溶性评价 [J]. 中国药学杂志, 2024, 59(22): 2169-2178.
- [24] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 132-137, 472.
- [25] 蒋婷, 郑玲利, 袁明勇, 等. 阿折地平肠溶固体分散体的制备及质量评价 [J]. 中国药房, 2021, 32(15): 1862-1867.

[责任编辑 郑礼胜]