

# 龙血竭总黄酮固体分散体的制备和性能表征

王少兵, 罗玲, 田兵, 操冰冰, 何建丹, 赵海燕\*

(中南民族大学 药学院, 武汉 430074)

**摘要** 为制备龙血竭总黄酮(RDF)固体分散体,提高其溶出度,并对固体分散体进行表征,以聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30)和泊洛沙姆 188(F68)为辅料,采用溶剂法制备了三相固体分散体,以体外溶出试验考察了固体分散体制作工艺,并以 X 射线衍射(XRD)、红外光谱(IR)、差示扫描量热法(DSC)及扫描电子显微镜法(SEM)等手段对固体分散体进行了性能表征.结果表明:以 TFDB、PVP K30、F68 质量比为 1:8:1 时制得固体分散体的溶出效果较好,药物和辅料间无相互作用力,药物溶出的改善主要归结于固体分散体中药物的粒径减小和 F68 的润湿与增溶作用.故采用三相固体分散体技术能显著提高龙血竭总黄酮的体外溶出度,为改善中药难溶性成分的溶出奠定了理论基础.

**关键词** 龙血竭总黄酮;三相固体分散体;体外溶出;聚乙烯吡咯烷酮 K30;泊洛沙姆 188

中图分类号 TQ461 文献标识码 A 文章编号 1672-4321(2018)01-0061-05

## Preparation and Characterization of Solid Dispersion of Total Flavonols from *Resina Draconis*

Wang Shaobing, Luo Ling, Tian Bing, Cao Bingbing, He Jiandan, Zhao Haiyan

(School of Pharmaceutical Sciences, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

**Abstract** In order to prepare the solid dispersion of total flavonols from *Resina Draconis*, the dissolution was improved and the solid dispersion was characterized. Three-phase solid dispersions were prepared by using polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30) and poloxamer 188 (F68) as the excipients. Then the solid dispersion was prepared by *in vitro* dissolution test and the performance of the solid dispersion was characterized by XRD, IR, DSC and SEM. The results showed that the formulation of the solid dispersion was selected as TFDB/PVP K30/F68 with a mass ratio of 1:8:1. No interaction occurred between the drug and the carrier materials, and the improvement of the drug dissolution was mainly attributed to the decreasing size of the drug in solid dispersion and the madefaction and solubilization of F68. So the ternary solid dispersion technique can significantly increase *in vitro* dissolution of TFDB, which pay a theoretical foundation for improving the dissolution of the insoluble ingredients of traditional Chinese medicine.

**Keywords** *Resina Draconis* flavones; ternary solid dispersion; *in vitro* dissolution; PVP K30; poloxamer 188

龙血竭为百合科的剑叶龙血树的含脂木材,由乙醇提取得到的树脂<sup>[1]</sup>,为传统的名贵药材,享有“血中圣药”的美称<sup>[2]</sup>.龙血竭总黄酮是其主要活性成分,具有活血止血<sup>[3]</sup>、抗氧化、抗细菌等多种药理活性,被广泛用于心血管疾病、妇科疾病、放射性炎症、前列腺炎等<sup>[4-6]</sup>.目前市场龙血竭有片剂、散剂、丸剂、胶囊剂等.由于龙血竭总黄酮的溶解度低,导致普通制剂体外溶出差和体内生物利用率低,也造

成了对稀缺药材资源的浪费,设计合理的剂型以提高龙血竭总黄酮的溶出效果成了龙血竭制剂开发亟待解决的问题.

固体分散技术是指将难溶性的药物高度分散在固体载体中,能显著提高药物的溶解度、溶出速率和分散度,增加药物的生物利用度<sup>[7]</sup>.在难溶性药物与合适载体制备的固体分散体中,药物一般以无定型

收稿日期 2016-12-28 \* 通讯作者 赵海燕,研究方向:药物质量控制 E-mail: zhaohaiyan01@sina.com

作者简介 王少兵(1977-)男,副教授,博士,研究方向:药物制剂 E-mail: pharmawang@sina.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81101144);湖北省自然科学基金资助项目(2015CFB181);湖北省民族药现代化工程中心基金资助项目(BZY14035);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(CZZ15006)

态、胶体分散态、微晶形态或者分子的分散态存在<sup>[8]</sup>,当与胃肠液接触后,药物的溶出速度增加,促进药物吸收.三相固体分散体采用表面活性剂和不定型的辅料结合,将药物分散在其中,表面活性剂维持药物处于非结晶态并且防止药物的重结晶,实现高的生物利用度<sup>[9]</sup>.

本文采用聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVP K30) 和泊洛沙姆 188 (F68) 为辅料,制成三相固体分散体,考察其体外溶出速率,并对固体分散体进行表征,分析研究其结构特征,为后续开发龙血竭总黄酮的新制剂与对资源的合理使用提供了依据.

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器和材料

紫外可见分光光度计 (Lambda 35, 美国 Perkin Elmer), 片剂四用测定仪 (78X-3A 型, 上海黄海药检) 电子天平 (CP214, 上海奥豪斯), 真空干燥箱 (ZKXFB-2, 上海树立), 傅里叶变换红外光谱仪 (NICOLET 6700 型, 美国 Thermo Scientific), 扫描电镜 (SEM, SU-8010, 日本 Hitachi), X 射线衍射仪 (XRD, D8 型, 德国 Bruker).

龙血竭总黄酮 (RDF, 自制, 含量为 54.61%), 龙血素 B 对照品由中南民族大学生物医学工程学院陈素提供 (纯度 98.5% 以上), 泊洛沙姆 188 (BASF 公司, 批号 WPCI514B), 乳糖 (批号 20110221)、甘露醇 (批号 20141125)、聚乙二醇 4000 (批号 20140311)、聚乙烯吡咯烷酮 K30 (批号 20130618)、乙醇 (批号 20150108) 购于国药集团化学试剂有限公司. 十二烷基硫酸钠 (天津市致远化学试剂, 批号 20140520), 微晶纤维素 (郑州鸿科化工, 批号 20150410), 乙酸乙酯 (天津博迪化工, 批号 20140927).

### 1.2 龙血竭总黄酮的含量测定

将 RDF 和辅料在 220~400 nm 进行紫外扫描, 根据扫描结果, 选择 277 nm 作为 RDF 的测定波长, 在此波长处辅料基本无吸收. 配制浓度为 1.24, 2.48, 4.96, 7.44, 9.92, 12.4  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  龙血素 B 对照品溶液, 以药物浓度  $c$  为横坐标, 以吸光度  $A$  为纵坐标, 绘制标准曲线, 回归方程为  $A = 50.3038 c - 0.0219$ , 相关系数  $r = 0.9995$ , 表明龙血素 B 在 1.24~12.4  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  线性良好.

### 1.3 固体分散体的制备

溶剂法: 将 RDF 溶于 95% 的乙醇中, 超声溶解,

按照一定质量比准确加入 PVP K30, 60 °C 水浴蒸干后在真空干燥箱中烘干, 再研磨后过 100 目筛, 置于干燥器中备用.

溶剂-熔融法: 将 RDF 溶于 95% 的乙醇中, 超声溶解, 按一定的质量比称取辅料并置于烧杯中, 先将 F68, PEG 4000 加热使熔融后加入 TFDB 溶液, 60 °C 水浴蒸干, 再研磨后过 100 目筛, 置于干燥器中备用.

研磨法: 将 RDF 和甘露醇、微晶纤维素和乳糖按比例取一定量置于研钵中研磨混合均匀后过 100 目筛, 置于干燥器中备用.

并分别将各种辅料研磨, 按照适当比例与药物混合制备物理混合物, 置于干燥器中备用.

### 1.4 溶出度测定

精密称取含等量 RDF 的样品 (相当于总黄酮 8.2 mg), 依据 2010 年版的《中国药典》的第二部的附录 XC 中溶出度测定法中的浆法来测定溶出度, 测定条件: 转速  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 温度为  $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ , 溶出介质是经脱气处理后的水 (1000 mL), 分别于 5, 10, 30, 60, 90 和 150 min 时取样 4 mL, 经  $0.22 \mu\text{m}$  的微孔滤膜过滤, 测定吸光度, 取样后立即补充相同体积的新鲜溶出介质.

### 1.5 性能表征

X 射线衍射 (XRD): 取 RDF、载体 [ $\delta$  (PVP K30 : F68) = 8 : 1]、物理混合物和固体分散体进行 X 射线衍射分析. 工作条件: Cu 靶, 石墨单色器衍射单色化, 管电压 50 kV, 管电流 200 mA, 扫描范围  $2\theta$  为  $5^\circ \sim 80^\circ$ .

差示扫描量热法 (DSC): 将 RDF、载体、物理混合物和固体分散体分别装入铝坩埚中, 在静态的空气环境中测定, 称样量约 5 mg, 升温速度为  $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ , 温度范围为  $0 \sim 200 \text{ }^\circ\text{C}$ .

红外光谱 (IR): 采用溴化钾压片法将 RDF、PVP K30、F68、混合辅料、物理混合物以及固体分散体分别制备成样品后进行红外扫描分析.

扫描电镜 (SEM): 将干燥至恒重的载体、RDF、物理混合物、固体分散体分别置于样品台上用扫描电镜观察其表面结构特征.

## 2 结果与分析

### 2.1 固体分散体载体的筛选

将 RDF 和辅料以 1 : 8 质量比采用合适方法制备固体分散体, 乳糖、甘露醇、微晶纤维素以研磨法

制备固体分散体,PEG4000 以熔融法制备固体分散体,PVP K30 以溶剂法制备固体分散体.以体外溶出效果来筛选合适的固体分散体材料,溶出试验结果见图 1.由图 1 可见,用 PVP K30 制备的固体分散体的溶出效果优于其他几种材料制备的固体分散体.

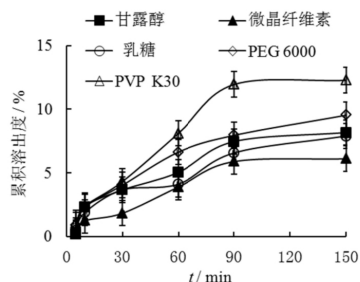


图 1 不同载体制备的 RDF 固体分散体的溶出曲线图

Fig.1 Dissolution curves of TFDB solid dispersions with different carriers

虽然 PVP K30 具有抑制药物结晶、增加润湿性、降低溶出介质的界面张力,但 PVP K30 对 RDF 溶出的改善总体上不大理想,由于 RDF 的脂溶性太强导致增加溶出效果不甚明显.选用表面活性剂制备成三相固体分散体,采用泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠(SDS)、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  分别与 PVP K30 按质量比 1 : 10 混合作为混合材料用于制备 RDF 固体分散体,结果见图 2.由图 2 可见,PVP K30 材料中添加泊洛沙姆 188 能显著提高药物的溶出.泊洛沙姆 188 是一种非离子型表面活性剂,安全无毒,亲水性好,在水溶液中能形成胶束从而促进药物的溶解<sup>[10]</sup>,提高溶解度.因此选择 PVP K30 和 F68 作为混合材料来制备 RDF 固体分散体并考察其工艺参数.

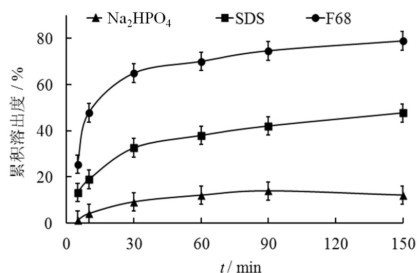


图 2 不同表面活性剂制备的 RDF 固体分散体的溶出曲线图

Fig.2 Dissolution curves of RDF solid dispersions with different surfactants

## 2.2 药物-载体比例考察

### 2.2.1 PVP K30 用量的考察

固定  $\delta(\text{RDF} : \text{F68}) = 1 : 1$ , 改变 PVP K30 质量比,考察 PVP K30 用量对 RDF 溶出效果的影响,结果见图 3.由图 3 可见:随着 PVP K30 用量的增加,药物溶出率有所增加;当  $\delta(\text{RDF} : \text{PVP K30}) = 1 : 8$  时,再增加 PVP K30 比例,药物溶出度改善不明显.故确定  $\delta(\text{RDF} : \text{PVP K30}) = 1 : 8$ .

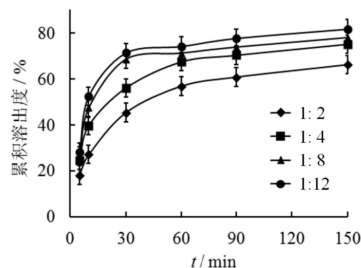


图 3 不同比例的 PVP K30 固体分散体溶出度曲线

Fig.3 Dissolution curves of solid dispersions with different proportions of PVPK30

### 2.2.2 F68 用量的考察

固定  $\delta(\text{RDF} : \text{PVP K30}) = 1 : 8$ , 改变 F68 的用量分别为 RDF 的质量的 0.5, 1, 2 倍制备固体分散体,测定溶出度,结果见图 4.由图 4 可见:药物与 F68 的质量比从 1 : 0.5 到 1 : 1 时,随着 F68 比例的增加,固体分散体的溶出度逐渐提高;至 1 : 2 时,固体分散体的溶出度无明显提高.从节约原料的角度考虑,选择药物与 F68 的质量比为 1 : 1.

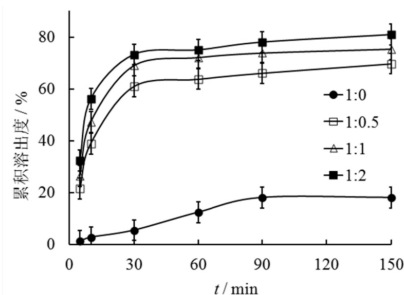


图 4 不同比例的 F68 固体分散体的溶出度曲线

Fig.4 Dissolution curves of solid dispersions with different proportions of F68

## 2.3 固体分散体的增溶效果

在上述固体分散体制备工艺研究基础上,将 RDF、PVP K30 和 F68 按质量比 1 : 8 : 1 投料制备三相固体分散体,并对其体外释药行为进行考察,结果如图 5.由图 5 可见:物理混合物相对纯药物溶出有所提高,相对于纯药物和物理混合物,固体分散体的药物溶出得到显著改善<sup>[11]</sup>.前 30 min 内溶出比较快,表明溶出初期属于聚合物控制型释放,PVP K30 和 F68 具有良好的水溶性,很快分散并溶于溶出介质,使药物快速释放;溶出至释放介质中的 F68 可在水溶液中形成胶束,进一步提高了药物的溶解度.溶出 30 min 后,溶出度趋于平缓,表明溶出后期属于药物控制型释放,随着药物不断释放,释放介质中的药物浓度逐渐提高,由于药物本身难以溶解,释放过程中药物浓度差逐渐减小,导致药物溶出变得缓慢.

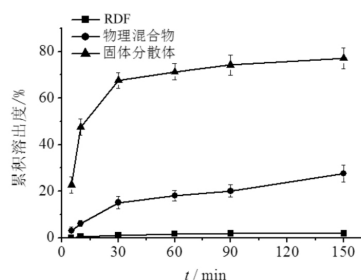


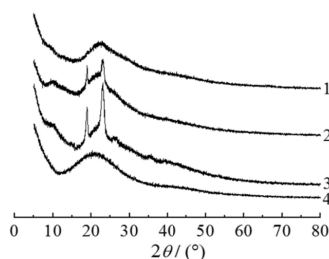
图 5 RDF、物理混合物和固体分散体的溶出曲线

Fig.5 Dissolution curves of RDF, physical mixture and solid dispersions

## 2.4 固体分散体的表征

### 2.4.1 X 射线粉末衍射(XRD)

固体分散体的 XRD 结果见图 6.图 6 显示:RDF 在  $20^\circ$  有一个宽峰,无明显衍射峰,表明药物为无定型结构;载体在  $18^\circ$  和  $23^\circ$  附近有 2 个强的衍射峰,由于 PVP K30 属于无定型,因此这两个衍射峰属于 F68 的衍射峰,物理混合物中仍有载体的结晶峰存在,强度减弱,说明混合载体仍具有结晶性<sup>[12]</sup>.固体分散体中仅出现一个宽峰,F68 衍射峰消失,表明 F68 与药物形成了共无定型.



1) 固体分散体;2) 物理混合物;3) 载体;4) TFDB

图 6 RDF、物理混合物和固体分散体的 XRD 图谱

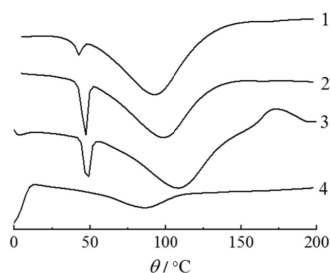
Fig.6 XRD pattern of RDF, physical mixtures and solid dispersions

### 2.4.2 差示扫描量热法(DSC)

固体分散体的 DSC 结果见图 7.图 7 显示:RDF 吸收峰很弱,提示药物基本为无定型,载体在  $48^\circ\text{C}$  的尖锐吸热峰提示为 F68 结晶的熔融峰<sup>[13]</sup>,在  $108^\circ\text{C}$  左右的峰宽而不对称,因为 PVP K30 是一种吸水性聚合物,在该温度范围能脱水<sup>[14,15]</sup>,物理混合物在  $46^\circ\text{C}$  吸收峰对应 F68 熔融峰,但在固体分散体中 F68 熔融峰降为  $43^\circ\text{C}$  且强度明显减弱,提示 F68 大部分都以无定型形式存在.

### 2.4.3 红外光谱法(IR)

RDF、物理混合物和固体分散体的 IR 谱如图 8.图 8 中 RDF 在  $3463\text{ cm}^{-1}$  处有  $\text{—OH}$  吸收峰,在  $1662\text{ cm}^{-1}$  处有  $\text{C}=\text{O}$  伸缩振动吸收峰;PVP K30 在  $3463\text{ cm}^{-1}$  处呈现  $\text{O—H}$  的伸缩振动,在  $1662\text{ cm}^{-1}$  处有  $\text{C}$



1) 固体分散体;2) 物理混合物;3) 载体;4) TFDB

图 7 RDF、物理混合物和固体分散体的 DSC 图谱

Fig.7 DSC pattern of RDF, physical mixtures and solid dispersions

$\text{=O}$  伸缩振动产生的吸收峰.物理混合物的红外光谱图和固体分散体的光谱图基本相似,未出现新的吸收峰,表明 RDF 与载体之间没有相互作用力.

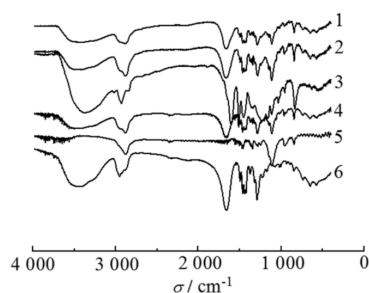
1) 固体分散体;2) 物理混合物;3) RDF;  
4) 载体;5) F68;6) PVP K30

图 8 RDF、物理混合物和固体分散体的 IR 谱

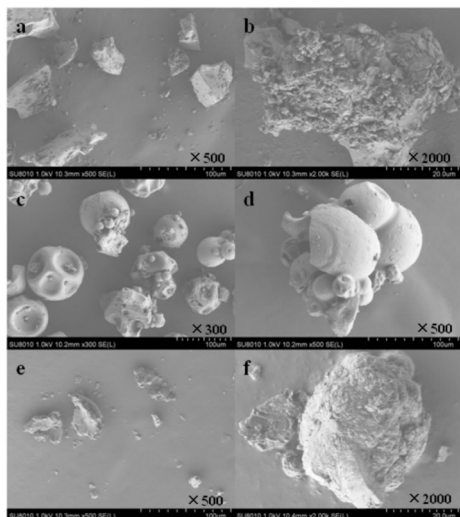
Fig.8 IR spectrum of RDF, physical mixtures and solid dispersions

### 2.4.4 扫描电镜法(SEM)

固体分散体的 SEM 结果如图 9.图 9 中在放大倍数为 500 倍的时候,F68 和 PVP K30 混合的辅料为球形,而 RDF 呈不规则的颗粒,形态清晰,立体感强.物理混合物中药物和辅料聚集在一起,只是简单的混合,当形成固体分散体后看不见形状规则的颗粒,且粒径比所形成的物理混合物小,表明药物与载体形成了无定型的状态.当放大倍数为 2000 倍时,RDF 团聚在一起,表面较为粗糙,形成固体分散体后药物分布在辅料表面,因此其粒径大大减小.

## 3 结语

以 PVP K30 和表面活性剂泊洛沙姆 188(质量比为 8:1)为辅料,采用溶剂法制备了 RDF 三相固体分散体,显著增加了 RDF 的溶出度.XRD,IR,DSC 和 SEM 结果显示:形成固体分散体后药物粒径大大减小,药物与载体形成了无定型状态,同时泊洛沙姆



a b) TFDB; c) 载体; d) 物理混合物; e f) 固体分散体

图 9 RDF、物理混合物和固体分散体的 SEM 结果

Fig.9 SEM results of RDF, physical mixtures and solid dispersions

188 作为表面活性剂增加了 RDF 的润湿性和溶出。在 RDF 三相固体分散体中,龙血竭总黄酮的分子被载体分子所包围,当与介质水接触之后,载体分子立刻溶解,药物被润湿,增加了药物的体外溶出。本研究不仅能提高龙血竭总黄酮的溶出,而且为改善难溶性的中药成分的溶出效果奠定了基础。

#### 参 考 文 献

- [1] 王少兵,田兵,操冰冰,等. 龙血竭总黄酮提取工艺的优化[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2015, (4): 58-61.
- [2] 鲁卫东. 改变外用制剂中血竭溶解性的方法介绍[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(1): 21.
- [3] 李峻,朱功俊,陈素,等. HPLC 法同时测定不同产地龙血竭中 3 种黄酮类成分[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2017, 36(2): 45-48.
- [4] 王彤,王崇静,王珩,等. 龙血竭的临床应用研究概况[J]. 中国医学创新, 2015, 12(16): 154-156.

- [5] 曹丽花,严昭仪,周夏晶,等. 龙血竭胶囊治疗急性放射性湿性皮炎疗效观察[J]. 九江学院学报(自然科学版), 2012, 97(2): 79-91.
- [6] 李宜航,宋美芳,吕亚娜,等. 龙血竭对子宫内膜异位症模型大鼠的影响[J]. 医药导报, 2016, 35(6): 608-611.
- [7] 李晓芳,江萍,郭波红,等. 应用固体分散技术提高黄豆苷元溶出速率[J]. 医药导报, 2016, 35(7): 769-772.
- [8] Bikiaris D N. Solid dispersions, part I: recent evolutions and future opportunities in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(11): 1501-1519.
- [9] Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P, et al. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs[J]. Drug Discov Today, 2007, 12(23/24): 1068-1075.
- [10] Sharma A, Jain C P. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug[J]. Int J Drug Deliv, 2011, 3(2): 149-170.
- [11] 葛月宾,尚莹莹,黄琳,等. 灯盏花素提取纯化工艺及其片剂的制备[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2017, 36(1): 52-56.
- [12] Sancheti P P, Vyas V M, Shah M, et al. Development and characterization of bicalutamide-poloxamer F68 solid dispersion systems[J]. Pharmazie, 2008, 63(8): 571-575.
- [13] Fini A, Cavallari C, Ospitali F, et al. Raman and thermal analysis of indomethacin/PVP solid dispersion enteric microparticles[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70(1): 409-420.
- [14] Sethia S, Squillante E. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods[J]. Int J Pharm, 2004, 272(1): 1-10.
- [15] Tapas A R, Ingle V P, Kawtikwar P S, et al. Enhanced dissolution profile and antihyperlipidemic activity of simvastatin by solid dispersion with pluronic F68[J]. Drug Deliv Lett, 2013, 3(2): 101-109.

(责任编辑 刘钊)