

穿心莲内酯自乳化软胶囊的制备和溶出度评价

孟 慧, 许 勇 (解放军第 85 医院药剂科, 上海 200052)

[摘要] 目的 研制穿心莲内酯自乳化软胶囊, 并对其溶出度进行评价。方法 制备穿心莲内酯自乳化软胶囊, 通过穿心莲内酯溶出条件的筛选, 考察自乳化软胶囊与市售片剂的溶出曲线。结果 穿心莲内酯自乳化释药系统处方为油酸乙酯 (10%)、吐温 80 (54%)、正丁醇 (36%)。采用药典 2005 年版二部溶出度测定第一法, 以 0.2% SDS 为溶出介质, 穿心莲内酯自乳化软胶囊与穿心莲内酯片溶出度有显著性差异。结论 自乳化软胶囊能显著提高穿心莲内酯的体外溶出度。

[关键词] 穿心莲内酯; 自乳化; 软胶囊; 溶出度

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)03-0184-03

Study on preparation and dissolution of andrographolide self-emulsifying drug delivery soft capsules

MENG Hui XU Yong (Department of pharmacy, 85th Hospital of PLA, Shanghai 200052, China)

[Abstract] **Objective** To prepare the andrographolide self-emulsifying drug delivery soft capsules (ASESC) and evaluate its quality. **Methods** The andrographolide self-emulsifying soft capsules were prepared. To screen the dissolution of andrographolide, the dissolution media and dissolution method of ChP were analysed. The dissolution of ASESC was measured, taking the commercial capsule as reference. **Results** The self-emulsifying drug delivery system was composed of ethyl oleate (10%), Tween 80 (54%), n-Butanol (36%). The percent of accumulated dissolution of andrographolide in self-emulsifying drug delivery soft capsules in 0.2% SDS fluid was up to 70% at 45 min, which was far more than the commercial capsule. **Conclusion** The andrographolide self-emulsifying drug delivery capsules has been successfully prepared, and the dissolution of andrographolide was remarkably improved.

[Key words] andrographolide; self-emulsifying drug delivery system; soft capsule; dissolution

穿心莲内酯 (andrographolide) 是爵床科植物穿心莲 [*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees] 中提取得到的二萜内酯类化合物, 是中药穿心莲的主要成分之一^[1], 具有清热解毒、凉血消肿等功能, 现代药理学研究证明, 穿心莲内酯具有消炎抗菌、抗病毒感染、抗肿瘤等功能^[2,3]。目前穿心莲内酯主要有片剂和胶囊剂两种剂型, 由于穿心莲内酯难溶于水, 口服生物利用度特别低, 为了提高其体内生物利用度, 本研究制备了穿心莲内酯的自乳化软胶囊。

自乳化释药系统 (self-emulsifying drug delivery system, SEDDS) 是由油、表面活性剂及非离子表面活性剂形成的透明的各相同性的溶液, 此体系在胃肠液介质中轻微搅拌下可以自发地形成粒子小于 3 μm 的乳剂^[4,5]。由于自乳化释药系统形成的乳剂粒子细小, 有较大的油-水界面, 对那些因溶出度小而影响吸收的药物, 自乳化释药系统可提高药物吸收的速度和程度, 提高药物的生物利用度, 降低水

不稳定药物的水解。自乳化释药系统制备简单, 性质稳定, 将溶液分装于软胶囊中, 剂量准确且服用方便, 为提高水不溶性药物的口服吸收提供一个新的有广阔前景的剂型^[6-8]。笔者探讨穿心莲内酯自乳化软胶囊的制备方法及其体外溶出行为。

1 材料与仪器

穿心莲内酯 (纯度至 99%, 上海源叶生物科技有限公司); 穿心莲内酯对照品 (中国药品生物制品检定所); ZRS-8G 智能溶出仪 (天津大学无线电厂); 穿心莲内酯自乳化软胶囊 (50 mg 粒, 自制, 批号 20090522); 穿心莲内酯片 (50 mg 片, 海南惠普森医药生物有限公司, 批号 20080711)。高效液相色谱 (美国 WATERS 公司, 515HPLC 泵, Rheodyne 7725 定量进样器, 996 photodiode array 检测器, millennium 32 色谱数据工作站); 精密 pH 计 (上海精密科学仪器有限公司); BS142S 型电子分析天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司); 0508-2 低速离心机 (上海医疗器械有限公司); PHG-9070A 型恒温鼓风箱 (上海华联医疗器械股份有限公司)。

[作者简介] 孟 慧 (1970-), 女, 副主任药师。Tel (021) 81818310
E-mail menghui1970@163.com.

[通讯作者] 许 勇. Tel (021) 81818368 E-mail showen@21cn.com.

2 方法与结果

2.1 穿心莲内酯自乳化软胶囊制备工艺 根据穿心莲内酯在油相中的溶解度,选择油酸乙酯-吐温-80-正丁醇比例为 10:54:36 为自乳化介质。称取 5 g 的穿心莲内酯,加入 50 ml 的油相(油酸乙酯 5 ml)、乳化剂(吐温-80 27 ml)和助乳化剂(正丁醇 18 ml),用超声波使其溶解,所得的溶液与明胶经自动旋转轧囊机压制成软胶囊,50 mg/粒,共制 100 粒。

2.2 穿心莲内酯溶出度测定方法的考察

2.2.1 线性关系 精密称取穿心莲内酯对照品 10.46 mg 置于 50 ml 容量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 ml 于 10 ml 容量瓶中,用溶出介质 0.2% 十二烷基硫酸钠(SDS)稀释至刻度,摇匀,制成浓度为 10.46, 42.92, 41.82, 62.76, 83.68, 104.6 μg/ml 的溶液,按含量测定项下的方法测定,其峰面积(A)与浓度(C)的线性回归方程见表 1。

表 1 溶出度测定方法的线性关系

实际浓度 C(μg/ml)	峰面积 A	线性回归方程
10.46	235.7	A = 23.633C - 13.992 r = 1.0000
12.92	479.1	
41.84	975.1	
62.76	1460.7	
83.68	1971.3	
104.6	2456.5	

本法在 10.46~104.6 μg/ml 范围内线性良好。

2.2.2 精密度 取浓度为 10.46, 62.76, 104.6 μg/ml 的标准溶液,按含量测定项下的方法测定,记录峰面积,代入标准曲线求浓度,计算日内和日间差,结果见表 2。

表 2 溶出度测定方法精密度考察 (n = 5)

实际浓度 (μg/ml)	日内		日间	
	测得浓度 (μg/ml)	RSD (%)	测得浓度 (μg/ml)	RSD (%)
10.46	10.58 ± 0.085	0.80	10.86 ± 0.039	0.36
62.76	62.43 ± 0.11	0.18	62.30 ± 0.052	0.083
104.6	104.78 ± 0.21	0.20	104.36 ± 0.25	0.24

2.2.3 回收率 精密称取穿心莲内酯对照品 10.46 mg 置于 50 ml 容量瓶中,加入处方量的空白软胶囊,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,分别取 0.5, 3, 5 ml 于 10 ml 容量瓶中,用溶出介质 0.2% SDS 稀释至刻度,按含量测定项下的方法测定,记录峰面积,代入标准曲线求得浓度,计算回收率,结果见表 3。

2.2.4 溶液的稳定性

精密称取穿心莲内酯对照

品 10.46 mg 置于 50 ml 容量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,取 3 ml 于 10 ml 容量瓶中,用溶出介质 0.2% SDS 稀释至刻度,分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10 h 取样,按含量测定项下的方法测定,记录峰面积,代入标准曲线计算浓度,本品测试液在 8 h 内基本稳定,结果见表 4。

表 3 溶出度测定方法的回收率 (n = 3)

实际浓度 (μg/ml)	测得浓度 (μg/ml)	回收率 (%)	RSD (%)
10.46	10.51 ± 0.12	100.49	1.14
62.76	62.71 ± 0.25	99.92	0.40
104.6	104.26 ± 0.054	99.67	0.05

表 4 溶液的稳定性

放置时间 (h)	浓度	平均浓度	RSD
0	62.59	62.34 ± 0.20	0.32%
2	62.31		
4	62.03		
6	62.37		
8	62.41		

2.3 穿心莲内酯片溶出度测定方法

2.3.1 溶出介质的选择 以 900 ml 水、胃液、肠液为溶出介质,转速 100 r/min,转篮法测定穿心莲内酯片的溶出度,主药在 60 min 内无溶出。

为了增加主药的溶出,考虑选用十二烷基硫酸钠溶液(SDS)、吐温-80 和一定浓度的乙醇作为溶出介质。以 900 ml 0.2% SDS, 0.5% 吐温-80, 10% 乙醇作为溶出介质,转篮法,转速 100 r/min,测定溶出度,结果见表 5。

表 5 不同溶出介质对穿心莲内酯片溶出度的影响 (%)

溶出介质	取样时间 (min)				
	10	20	30	45	60
0.2% SDS	13.00	27.42	39.50	52.87	68.25
0.5% 吐温-80	0	16.9	22.6	38.52	52.89
10% 乙醇	0	0.91	10.10	30.50	43.00

由表 1 看出,穿心莲内酯片在 60 min 时的溶出度均小于 70%, 不能达到要求。但是,溶出介质为 0.2% SDS 时穿心莲内酯片的溶出度较 0.5% 吐温-80, 10% 乙醇时的溶出度好,因此初选 0.2% SDS 作为溶出介质。

2.3.2 溶出度方法的选择 以 900 ml 0.2% 十二烷基硫酸钠溶液(SDS)为溶出介质,转速 100 r/min,分别采用《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 X C 的第一法(转篮法)和第二法(桨法)测定穿心莲内酯的溶出度,结果见表 6。

(下转第 208 页)

呈现弱阳性。

4.2 在间接 Coombs法中,红细胞通常是在 pH 9.6 的苯巴比妥缓冲液中被抗原物质致敏^[4],考虑到此 pH 与临床用药条件差别较大,因此本研究比较近中性下致敏对结果的影响。结果表明,阳性的结果不受 pH 影响,而弱阳性的结果在近中性下致敏时可转为阴性。可能的原因是此条件下红细胞表面的半抗原物质浓度发生变化,不能被血清中的抗体合适桥联,从而沉积于凝胶柱底部,造成检测结果的灵敏度降低。

【参考文献】

[1] Amdt PA, Leger RM, Gamatty G. Serology of antibodies to sec

ond and third generation cephalosporins associated with autoimmune hemolytic anemia and/or positive direct antiglobulin tests [J]. *Transfusion* 1999; 39: 1239.

[2] 谢作昕, 钱林利, 陶志华, 等. 血清青霉素 IgM 和 IgG 抗体检测方法的建立及评价 [J]. *中华检验医学杂志*. 2006, 29(6), 527.

[3] 谢作昕, 季丽丽, 陶志华, 等. 血清抗头孢菌素和抗青霉素 IgG 与 IgM 抗体联合检测分析 [J]. *临床检验杂志*. 2008, 26(2): 132-134.

[4] 吕鹏. 最新输血技术学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 432.

[收稿日期] 2009-08-24

[修回日期] 2009-11-03

(上接第 185 页)

表 6 溶出方法对穿心莲内酯片溶出度的影响 (%)

溶出方法	取样时间 (min)				
	10	20	30	45	60
第一法	13.00	27.42	39.50	52.87	68.25
第二法	7.75	32.62	42.26	59.52	69.46

第一法和第二法溶出曲线经过 t 值法分析无显著性差异, 本研究选择中国药典第一法 (转篮法)。

2.3.3 穿心莲内酯片与自乳化软胶囊的溶出曲线对比研究 取本品, 照溶出度测定法 (药典 2005 年版二部附录 X C 第一法), 以 900 ml 的 0.2% SDS 为溶出介质, 转速为 100 r/min 依法操作。于第 10、20、30、45、60 分钟取样 1 ml 用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 续滤液待测。穿心莲内酯的浓度用高效液相色谱法测定, 溶出曲线见图 1。

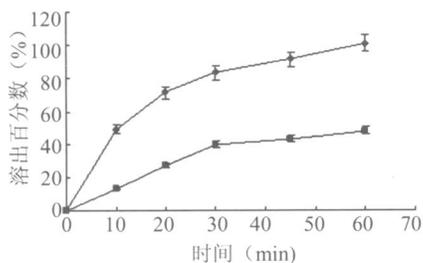


图 1 穿心莲内酯溶出曲线

◆-穿心莲内酯片; ■-穿心莲内酯自乳化软胶囊

穿心莲内酯自乳化软胶囊溶出度测定结果表明, 其 t₅₀ 约为 9 min, T_d 约为 12 min, 45 min 时溶出度均在 70% 以上, 溶出参数方差分析结果表明, 穿心莲内酯自乳化软胶囊与穿心莲内酯片溶出度有显著性差异, 说明自乳化软胶囊能显著提高穿心莲内酯的体外溶出度。

3 讨论

3.1 穿心莲内酯的溶解性差, 因此选择适当的溶出介质是研究穿心莲内酯新制剂溶出度评价的关键一步。通过试验筛选, 确定以 0.2% SDS 为溶出介质。试验结果也表明, 穿心莲内酯不同制剂能够在该溶液中有效地区分, 均匀性好。

3.2 自乳化释药系统目前在国内研究得相对较少, 国外也刚刚起步。现在上市的产品有环孢素软胶囊。自乳化释药系统是一种非常有前景的新剂型, 将为解决大量水溶性差的药物的口服吸收提供一个新的途径, 尤其对那些在水中不稳定, 生物利用度又低的药物意义更大, 具有巨大的经济和社会效益。

【参考文献】

[1] 中国药典 2005 年版一部 [S]. Vol I 2005

[2] Shen YC, Chen CF, Chiu WF. Suppression of rat neutrophil reactive oxygen species production and adhesion by the diterpenoid lactone andrographolide [J]. *Planta Med* 2000, 66(4): 314

[3] 李玉祥, 樊华, 张劲松, 等. 中草药抗癌的体外实验 [J]. *中国药科大学学报*, 1999, 30(1): 37

[4] Julianto T, Yuen KH, Noor AM. Improved bioavailability of vitamin E with a self emulsifying formulation [J]. *Int J Pharm*, 2000, 200(1): 53.

[5] Krishna G, Sheh BB. A novel self emulsifying parenteral drug delivery system [J]. *PDA J Pharm Sci Technol* 1999, 53(4): 168.

[6] Geishank G, Benzeno S, Benita S. Interaction of a self emulsifying lipid drug delivery system with the evened rat intestinal mucosa as a function of droplet size and surface charge [J]. *Pharm Res* 1998, 15(6): 863.

[7] HU RM. A quantified analysis of the dielectric dispersion in a simple emulsion system [J]. *Int J Pharm*, 2001, 227(1-2): 139.

[8] Charman SA, Chaman WN, Pouton WC, et al. Self emulsifying drug delivery systems formulation and biopharmaceutic evaluation of an investigational lipophilic compound [J]. *Pharm Res* 1992, 9(1): 87.

[收稿日期] 2010-01-15

[修回日期] 2010-02-22