

辣椒素固体分散体的处方工艺优化及表征^Δ

游国叶^{1*}, 樊轻亚¹, 杜晶¹, 李会娜^{2#} (1. 信阳职业技术学院药学院, 河南 信阳 464000; 2. 杭州民生药业有限公司, 杭州 310000)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1464-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.06

摘要 目的: 制备辣椒素固体分散体, 优化其处方工艺, 并进行表征。方法: 采用熔融法, 以泊洛沙姆 188(P188)或聚乙二醇 4000(PEG4000)为载体制备辣椒素固体分散体。以 60 min 的累积释放度为指标, 采用正交试验设计优化载体种类、药载比及搅拌时间, 并进行验证; 考察所制辣椒素固体分散体在温度 40 ℃、相对湿度 75% 条件下 0、30、180 d 内的稳定性及 X 射线衍射法(XRD)分析是否有新峰出现; 利用差示扫描量热法(DSC)、XRD 对其进行物相表征。结果: 以 P188-PEG4000 为载体, 辣椒素-P188-PEG4000 的质量比为 1:5:3, 搅拌 20 min, 所制辣椒素固体分散体体外 60 min 的累积释放度为 84.6% ($n=3$), 180 d 内稳定性良好 [含量 RSD 为 3% ($n=3$), XRD 显示未出现新峰]; 物相表征证明, 辣椒素以无定型状态或分子状态高度分散于载体中。结论: 通过此工艺制备了辣椒素固体分散体并且在 60 min 可体外溶出 80% 以上, 稳定性好, 工艺简便可行。

关键词 辣椒素; 固体分散体; 处方优化; 释放度; 表征

Formulation Optimization of Capsaicin Solid Dispersion and Its Characterization

YOU Guoye¹, FAN Qingya¹, DU Jing¹, LI Huina² (1. School of Pharmacy, Xinyang Vocational and Technical College, Henan Xinyang 464000, China; 2. Hangzhou Minsheng Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310000, China)

- 及药物代谢动力学[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(1): 32-36.
- [5] 张彬, 向纪明. 葛根素结构修饰的研究进展[J]. 安康学院学报, 2015, 27(5): 99-103.
- [6] 姜丽, 余兰彬, 徐国良, 等. 天麻素和葛根素在大鼠体内联合应用的药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1179-1184.
- [7] 吴军勇, 李泳江, 胡雄彬, 等. 葛根素与磷脂复合后对葛根素微乳经淋巴转运的影响[J]. 中草药, 2018, 49(12): 2914-2918.
- [8] 邓向涛, 郝海军, 贾幼智, 等. 葛根素磷脂复合物及其固体分散体的药代动力学及生物利用度研究[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1974-1976.
- [9] YI Y, TU L, HU K, et al. The construction of puerarin nanocrystals and its pharmacokinetic and in vivo-in vitro correlation (IVIVC) studies on Beagle dog[J]. *Colloid Surface B*, 2015, 133(1): 164-170.
- [10] KOHLI K, CHOPRA S, DHAR D, et al. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bio-availability[J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15 (21/22): 958-965.
- [11] YIN YM, CUI FD, MU CF, et al. Docetaxel microemulsion for enhanced oral bioavailability: preparation and in vitro and in vivo evaluation[J]. *J Control Release*, 2009, 140(2): 86-94.
- [12] CHRISTIANSEN A, BACKENFELD T, DENNER K, et al. Effects of non-ionic surfactants on cytochrome P₄₅₀-mediated metabolism in vitro[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78(1): 166-172.
- [13] 饶子超, 斯陆勤, 关延彬, 等. 含 Cremophor RH40 的自微乳给药系统对大鼠体内 CYP3A 酶的抑制作用[J]. 医药导报, 2010, 29(12): 1535-1539.
- [14] 周晶. 调控肠道代谢提高药物口服生物利用度的制剂技术研究[D]. 北京: 中国医学科学院 & 北京协和医学院, 2015.
- [15] 薛鸿娇, 唐华争, 张琪, 等. 蒿甲醚口服微乳原位凝胶的制备与评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 29-36.
- [16] DIXIT AR, RAJPUT SJ, PATEL SG. Preparation and bio-availability assessment of smedds containing valsartan[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2010, 11(1): 314-321.
- [17] 张红艳, 孙洪胜, 刘健, 等. 葛根素固体自微乳胶囊在大鼠体内的药动学研究[J]. 中国药房, 2015, 26(34): 4773-4775.

Δ 基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目 (No. 172102310315)

* 讲师, 硕士。研究方向: 新剂型与新技术。电话: 0376-6281996。

E-mail: guoyeyou@163.com

通信作者: 副教授, 硕士。研究方向: 药物分析。电话: 0376-6281996。E-mail: 414431778@qq.com

(收稿日期: 2019-03-01 修回日期: 2019-04-08)

(编辑: 邹丽娟)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Capsaicin solid dispersion, to optimize its formulation and characterize the dispersion. METHODS: Capsaicin solid dispersion was prepared by melting method using P188 or PEG4000 as carrier. Using 60 min accumulative dissolution rate *in vitro* as index, orthogonal test was used to optimize type of carrier, drug ratio and stirring time. Validation test was conducted. The stability of Capsaicin solid dispersion within 0, 30, 180 d was investigated at 40 °C under the relative humidity of 75%, and X-ray diffraction (XRD) was used to analyze whether there were peaks. Capsaicin solid dispersion was characterized by differential scanning calorimetry (DSC) and XRD. RESULTS: The optimized formula included P188-PEG4000 as carrier, capsaicin-P188-PEG 4000 mass ratio of 1:5:3, stirring for 20 min. Accumulative dissolution rate *in vitro* of Capsaicin solid dispersion was 84.6% within 60 min ($n=3$), and the preparation kept stable within 180 d [RSD of content was 3% ($n=3$); XRD showed that there was no peak]. The phase characteristics showed that capsaicin was highly dispersed in the amorphous or molecular state in carrier. CONCLUSIONS: The optimized technology can be used to prepare Capsaicin solid dispersion, and improves more than 80% dissolution rate *in vitro* at 60 min. It is stable, simple and feasible.

KEYWORDS Capsaicin; Solid dispersion; Formula optimization; Dissolution rate; Characterization

辣椒(*Capsicum frutescens* L.)属茄科辣椒属,又名海椒、番椒、辣茄等,为植物辣椒的干燥成熟果实,其温中散寒,开胃消食,用于治疗寒滞腹痛、呕吐、泻痢、冻疮等多种病症^[1]。辣椒素(Capsaicin, CAP)是从辣椒属植物中得到的药用活性成分,分子式为 $C_{18}H_{27}NO_3$,是一种无色无味的生物碱,能溶于乙醇、乙醚、苯及氯仿,微溶于二硫化碳^[2]。现代药理学研究证明,CAP具有镇痛^[2-3]、减肥调脂^[2]、抗癌^[2,4]、抗炎和抗疲劳^[2,5]、降血压^[6]、调节内分泌系统^[4]、保护心脑血管和消化系统^[7]等功效,可用于治疗神经疼痛、关节炎、肥胖、糖尿病以及癌症等疾病。CAP依据生物药剂学分类系统属于IV类^[8],溶解度小、渗透性低。CAP难溶于水、刺激性大、生物利用度低,限制了其医药用途。

固体分散体(Solid dispersion, SD)概念于1964年被Sekiguchi K等^[9]提出,是利用一定的技术使药物以固体溶液、微晶或无定型状态高度分散在载体中所形成的分散体系。SD中药物粒子因粒径减小,表面自由能显著增大,从而提高了难溶性药物的溶解度、溶出度和生物利用度。目前固体分散技术已广泛用于增加难溶性药物的溶解度和溶出速率,提高溶出度是改善难溶性药物生物利用度最有效的措施。有研究报道,将灯盏花素、沙棘总黄酮等难溶性药物制备成SD均显著提高了药物的溶出度^[10-11]。SD可以是最终产品,也可作为剂型中间体^[12-13],这对于研究CAP的产品化和后开发具有重要意义。

在SD制备中,表面活性剂类的载体能更有效地增加药物溶出度,同时阻碍药物重结晶,防止SD老化。本研究采用固体分散技术,以泊洛沙姆188(P188)或聚乙二醇4000(PEG4000)为载体,制备了CAP-SD,以体外累积释放度为考察指标,在前期单因素考察基础上,采用正交试验优化处方,并通过差式扫描量热法(DSC)和X射线粉末衍射法(XRD)探究CAP在SD中的分布形态,为CAP制剂的开发提供参考。

1 材料

1.1 仪器

TG328A型分析天平(上海精科仪器有限公司);TD-3500型XRD仪(丹东通达科技有限公司);Quanta 400型扫描电镜(美国FEI公司);RC-6型智能溶出仪(上海巴玖实业有限公司);LC-10AT型高效液相色谱仪,包括SPD-10AVP型紫外检测器、CBM-102型色谱工作站(日本岛津公司);TU-1810型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);KQ5200DB型数控型超声波清洗器(昆山超声波仪器有限公司);DHG-9140A型电热恒温鼓风干燥箱和DZF-6210型真空干燥箱(上海沪粤明科学仪器有限公司);Diamond DSC型DSC分析仪(美国Perkin-Elmer公司);LHH-150SD型药品稳定性试验箱(上海一恒科学仪器有限公司);DJ-1型磁力搅拌器(江苏省金坛市佳美仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

辣椒油(天津圣惠生物科技有限公司,批号:20160928-015,纯度:以CAP计7.06%);CAP对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100829-201605,纯度:95%);P188和PEG4000(国药集团化学试剂有限公司,批号:20160203011、HTF20160112-006);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 CAP浓缩物的制备

取辣椒油适量,加乙醇20 mL超声(频率:40 kHz,功率:200 W,每10 min停止,振摇后继续,下文中其他超声操作无特殊说明者均以此条件进行)30 min,过滤,收集滤液备用;滤渣中加甲醇20 mL继续超声30 min后过滤,收集滤液,重复操作1次,合并3次的滤液,70 °C恒温干燥箱内浓缩,浓缩成流浸膏,CAP含量为40%(g/mL)。

2.2 CAP-SD的制备

采用熔融法制备CAP-SD,分别称取100 mL的CAP浓缩物、200 g P188和120 g PEG4000,先将P188和PEG4000在65 °C水浴中不断搅拌至完全熔化制成熔融态载体,再加入CAP浓缩物继续搅拌适宜时间,然后迅速转移至冰浴中冷却至完全固化,最后放置于真空干燥箱中干燥24 h,取出,研磨粉碎过60目筛得CAP-SD。

2.3 物理混合物的制备

分别称取处方量的CAP浓缩物及辅料(P188、PEG4000),3次过筛混合均匀,即得物理混合物。

2.4 CAP含量测定方法的建立

2.4.1 溶液 ①CAP对照品溶液。精密称取CAP对照品50 mg,置于100 mL量瓶中,加入无水乙醇超声溶解,定容,摇匀;准确量取1.0 mL,置于10 mL量瓶中,加流动相定容,摇匀,稀释制成质量浓度为50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液。②供试品溶液。精密称取CAP-SD适量(约相当于CAP 50 mg),置于100 mL量瓶中,加入无水乙醇超声溶解,定容,摇匀,准确量取1.0 mL,置于10 mL量瓶中,加流动相定容,摇匀,稀释制成质量浓度为50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 供试品溶液。③阴性对照品溶液。因CAP在水中溶解度极小,如体系中加入适当比例的十二烷基硫酸钠(SLS-Na)后,可增加其溶解度,再则笔者前期研究发现将CAP制备成CAP-SD后采用脱气处理过的含3% SLS-Na的纯水作为释放介质进行体外释放度试验,满足漏槽条件。故阴性对照品溶液制备时,取处方量的辅料(P188、PEG4000)及适当比例量的SLS-Na混合物,不含CAP,用流动相溶解、稀释,定容,制成阴性对照品溶液。

2.4.2 检测波长 依据2015年版《中国药典》要求及课题组前期研究成果^[14]和相关文献报道^[15],取CAP对照品溶液和阴性对照品溶液适量,用流动相定容后进行紫外扫描。结果显示,CAP在280 nm波长处有最大吸收,且阴性对照品在此处无干扰,故选择280 nm作为CAP的检测波长。紫外扫描图谱见图1。

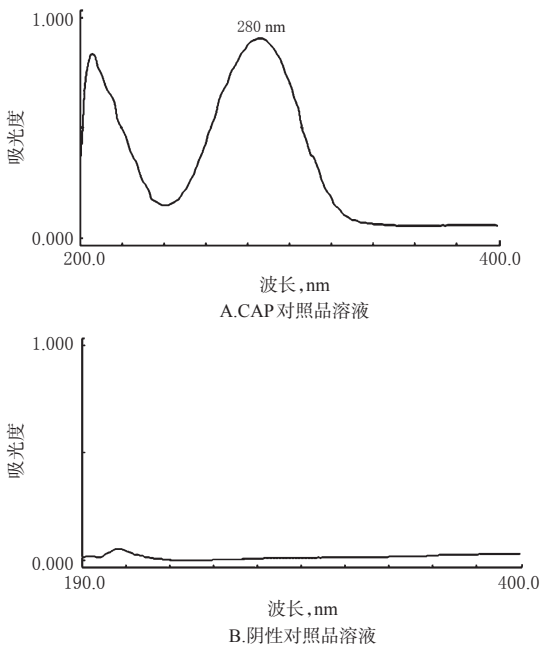


图1 紫外扫描图谱

Fig 1 UV scanning spectrum

2.4.3 色谱条件与专属性 色谱柱:Kromasil-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(80:20, V/V);检测

波长:280 nm;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;流速:1.0 mL/min;进样量:20 μL 。取CAP对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液、阴性对照品+CAP对照品的混合液分别进样测定,记录色谱。结果显示,CAP的保留时间为6.5 min,且峰形较好,无前沿、拖尾现象,与相邻色谱峰的分离度均大于1.5,其他成分对CAP的测定无干扰,理论板数按CAP峰计不低于3 000。色谱图见图2。

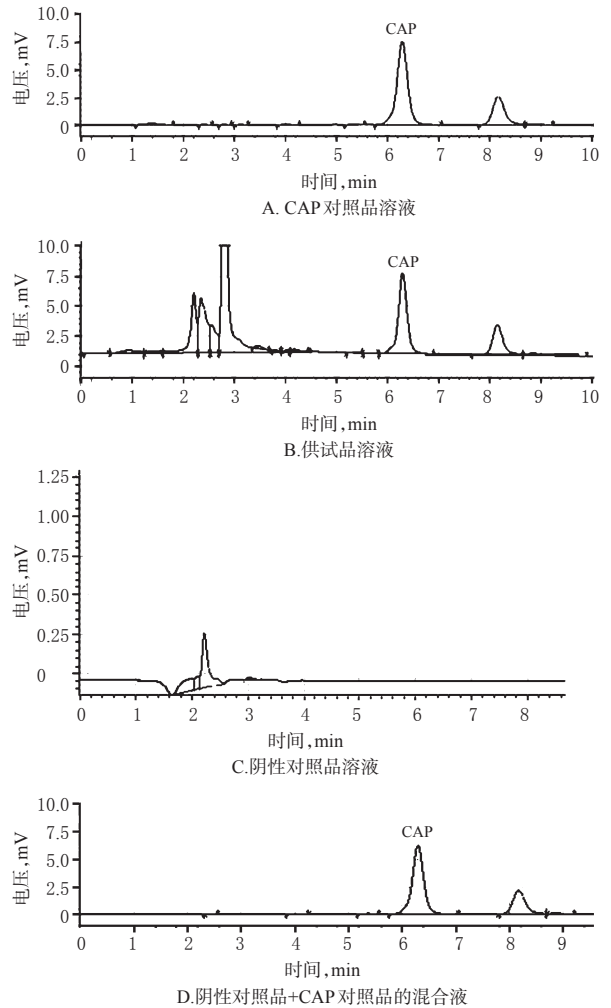


图2 高效液相色谱图

Fig 2 HPLC chromatograms

2.4.4 线性关系、检测限、定量限 精密称取CAP对照品50 mg,置于100 mL量瓶中,加入无水乙醇超声溶解,定容,制成500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CAP对照品贮备液。精密量取该贮备液0.2、1、2、3、5、7、9 mL,分别置于10 mL量瓶中,加流动相定容,按照“2.4.3”项下色谱条件进样测定,每个浓度进样3次,记录峰面积。以峰面积(A)为纵坐标,CAP质量浓度(c)为横坐标,进行线性回归。得回归方程为 $A=2\ 903.9c+91\ 279$ ($r=0.999\ 3$),CAP检测质量浓度的线性范围为10~450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在该色谱条件下,以信噪比 $\geq 3:1$ 和信噪比 $\geq 10:1$ 分别确定检测限和定量限,结果显示,检测限为0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$,定量限为0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.4.5 精密度 精密量取CAP对照品溶液适量,以流动相稀释制成质量浓度分别为50、150、350 $\mu\text{g/mL}$ 的CAP溶液3份,按照“2.4.3”项下色谱条件进样,每份样品隔4 h测定1次,共测定6次,考察日内精密度;每份样品每日测定1次,连续测定6 d,考察日间精密度。结果显示,日内、日间RSD分别为0.98% ($n=6$)、1.02% ($n=6$),表明精密度良好。

2.4.6 重复性 取同一批次CAP-SD(批号:20170525)6份,按照“2.4.1②”项下方法制成供试品溶液,再按照“2.4.3”项下色谱条件进样测定,分析每份供试品溶液中CAP含量。结果显示,含量的RSD为0.79% ($n=6$),表明重复性良好。

2.4.7 稳定性 取供试品溶液适量,分别放置0、3、6、9、12、18、24 h后,按照“2.4.3”项下色谱条件进样测定,分析供试品溶液中CAP含量。结果显示,含量的RSD为0.99% ($n=7$),表明供试品溶液在24 h内稳定。

2.4.8 准确度 取已知CAP含量的CAP-SD(批号:20170525)适量,分别加入低、中、高质量浓度(150、350、450 $\mu\text{g/mL}$)CAP对照品溶液,各3份,按照“2.4.3”项下色谱条件进样测定,分析CAP含量,以测得量/真实量计算回收率,结果见表1。

表1 回收率测定结果

Tab 1 Results of recovery tests

CAP含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
50	7.5	55.14	95.89	99.00	2.78
50	7.5	58.23	101.27		
50	7.5	57.24	99.86		
50	17.5	66.89	99.09	99.31	0.51
50	17.5	67.43	99.89		
50	17.5	66.79	99.95		
50	22.5	71.57	98.71	99.23	1.73
50	22.5	70.91	97.81		
50	22.5	73.34	101.15		

2.4.9 CAP含量 精密称取CAP-SD(批号:20170525)适量(约相当于CAP 50 mg),加入无水乙醇超声溶解,以流动相定容至刻度,摇匀,过滤,按照“2.4.3”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算CAP含量,结果显示,CAP的测得量为49.94 mg ($n=3$),即CAP-SP中CAP的含量为10.89%。

2.5 体外释放度的测定

按照2015年版《中国药典》四部0931溶出度及释放度测定法第二法(浆法)测定^[16],设定转速为(50 ± 1) r/min、水浴温度为(37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,释放介质为脱气处理过的含3% SLS-Na的纯水900 mL。称取CAP和含等量CAP的CAP-SD约500 mg,置于溶出杯中,自药物接触释放介质开始计时,分别于5、15、30、45、60、120、180、240、300、480 min取样5 mL,并及时补加5 mL等温释放介质,取样液经0.45 μm 微孔滤膜滤过,吸取续滤液,置于10 mL量瓶中,按照“2.4.3”项下色谱条件进样测定,

计算CAP的累积释放度。

2.6 处方优化

根据笔者前期单因素考察结果发现,载体种类、药载比及熔融态载体与药物搅拌时间对CAP-SD的累积释放度有显著影响,故本试验以载体种类(A)、药载比(B)、搅拌时间(C)为考察因素,以60 min累积释放度为评价指标,每个因素3水平,设计正交试验优化处方。因素与水平见表2,正交试验设计与结果见表3,方差分析结果见表4。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

因素	水平		
	1	2	3
A(载体种类)	P188	PEG4000	P188+PEG4000
B(CAP-P188-PEG4000)	1:1:1	1:3:5	1:5:3
C(搅拌时间),min	10	20	30

表3 正交试验设计与结果

Tab 3 Design and results of orthogonal test

编号	因素			60 min累积释放度,%
	A	B	C	
1	1	1	1	63.4
2	1	2	2	79.0
3	1	3	3	75.1
4	2	1	2	65.2
5	2	2	3	70.3
6	2	3	1	68.1
7	3	1	3	80.3
8	3	2	1	79.9
9	3	3	2	90.8
K_1	72.5	69.6	70.5	
K_2	67.9	76.4	78.3	
K_3	83.7	78.0	75.2	
R	15.8	8.4	7.8	

表4 方差分析结果

Tab 4 Results of variance analysis

变异来源	偏差平方和	自由度	F	P
A	395.80	2	45.24	<0.05
B	118.35	2	13.53	
C	94.22	2	10.77	
误差	8.75	2		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

由表3结果显示,3个因素对CAP-SD体外释放度的影响顺序依次为A>B>C。由表4结果显示,A因素对CAP-SD的60 min累积释放度有显著影响($P<0.05$),综合考虑,CAP-SD最优处方为A₃B₃C₂,即CAP-SD处方中载体为P188和PEG4000,CAP-P188-PEG4000的质量比为1:5:3,采用熔融态载体与药物搅拌时间为20 min。按最优处方制备3批CAP-SD样品,考察其60 min累积释放度,并采用相似因子(f_2)法判断3批样品释放曲线的差异。结果显示,3批样品的释放曲线两两之间的 f_2 值均大于50,不存在显著差异,其60 min累积释放度分别

为87.8%、85.7%、80.2% ($n=3$), 因此可判定本处方工艺重现性良好。

2.7 稳定性试验

按“2.6”项下最优处方制备 CAP-SD, 批号为20170806, 置于LHH-150SD型药品稳定性试验箱(温度为40℃、相对湿度为75%), 分别放置于0、30、180 d取样, 通过外观色泽、含量及XRD判断其在考察期内的稳定性。结果显示, CAP-SD放置0、30、180 d后外观色泽无变化; CAP含量依次为10.98%、11.01%、10.95%, RSD为3% ($n=3$); XRD结果显示未出现新峰, 提示CAP-SD具有良好的物理稳定性。稳定性试验XRD曲线见图3。

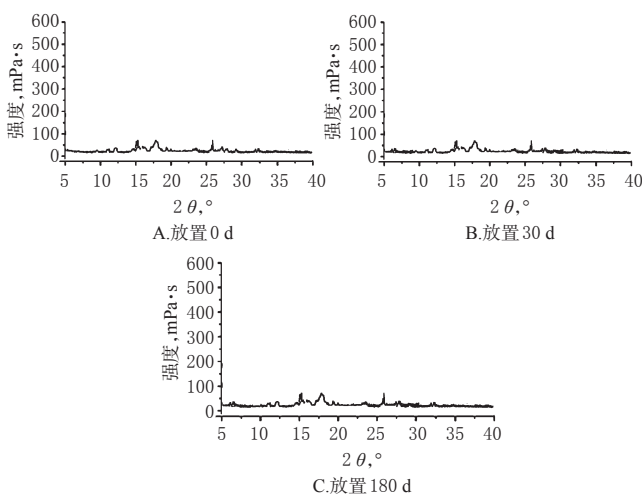


图3 稳定性试验XRD曲线

Fig 3 DSC curves of stabilitytests

2.8 CAP-SD的物相验证

2.8.1 DSC 以空白铝坩埚为参比, N_2 为保护气, 温度为20~200℃, 升温速度为10℃/min, 分别对CAP对照品、P188、PEG4000、物理混合物及CAP-SD进行分析。DSC曲线见图4。

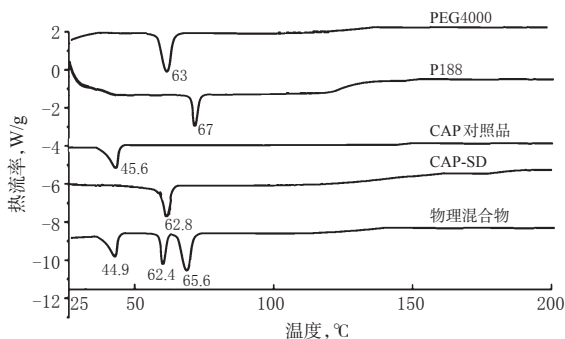


图4 DSC曲线

Fig 4 DSC curves

由图4显示, CAP对照品中有1个熔融峰, 在45.6℃; 载体材料PEG4000和P188各自有1个熔融峰, 分别在63℃和67℃, 且曲线起伏度大; 物理混合物有3个吸热峰, 分别在44.9、62.4、65.6℃, 依次为CAP峰和

两辅料峰, 由此可见, 物理混合物中CAP与辅料之间没有发生相互作用, 药物仍以晶体状态存在; CAP-SD有1个吸热峰, 在62.8℃, CAP吸热峰消失, 该峰与载体P188和PEG4000峰相比均前移, 说明CAP与载体P188、PEG4000形成低共熔物或共沉淀物, 即CAP以分子形式或者无定型状态存在。

2.8.2 XRD 测试条件为Cu-Ka靶, 电压为40 kV, 电流为30 mA, 扫描速率为10°/min, 步长为0.02°, 扫描范围为5°~40°, 发散狭缝与防散射狭缝均为1°。分别对CAP对照品、处方量P188和PEG4000的混合物、物理混合物及CAP-SD进行XRD分析。XRD曲线见图5。

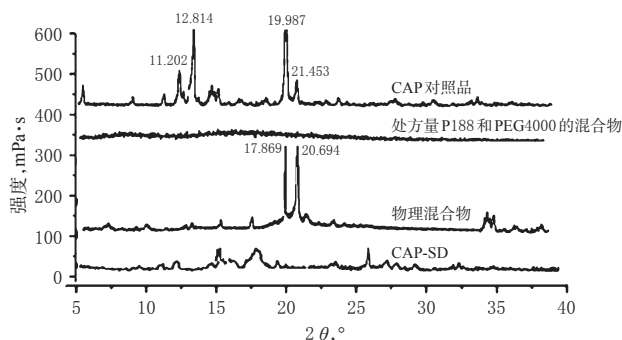


图5 XRD曲线

Fig 5 XRD curves

由图5显示, CAP在11.202°、12.814°、19.987°、21.453°有数个强衍射峰, 证明CAP具有晶体结构; P188和PEG4000的混合物在监测范围内未检测到特征衍射峰; 物理混合物在17.869°、20.694°有两个强衍射峰; CAP-SD中药物的结晶衍射峰消失或极大减弱, 表明CAP在形成SD后, 载体对CAP有抑晶作用, 使CAP以无定型状态或分子状态高度分散于载体中。

3 讨论

CAP具有广泛的药理活性及食疗作用, 但由于溶解度小、口感辛辣, 临床应用受限, 故而加强CAP应用的关键在于提高其溶解度、增加其生物利用度、改善其口感。SD利用亲水性的高分子材料及材料本身具备的抑晶、高度分散作用, 将难溶性药物以分子、离子状态分散于载体材料中, 极大地提高了药物的溶解度, 并且能有效地掩盖药物自身的辛辣刺激感。在SD载体材料选择上, 除了考虑其安全性、稳定性, 还需具备一定的理化性质才适用于SD的制备, 这些理化性质包括玻璃态转化温度(T_g)、溶解度参数、熔融黏度、载体材料与药物之间的相互作用等。CAP属于脂溶性物质, 其表观溶解度为(22.85 ± 0.06) mg/L^[17], 极微溶于水, SD制备过程中使用半极性物质PEG4000为载体, 可借助PEG4000较强的润湿性和分散性, 使得极性较差的CAP润湿性能增强, 即亲水能力增加, 与载体材料接触面积亦增大, 在与溶出液接触后可加快药物溶出; 另外P188是一种由聚氧乙

烯(PEO)、聚氧丙烯(PPO)组成的PEO-PPO-PEO非离子型三嵌段共聚物,具有独特的疏水内核-亲水外壳结构,能与许多药物形成孔隙固溶体,使CAP高度分散于P188中,再结合PEG4000的润湿增溶能力,进一步增加了CAP的溶出,改善其吸收,而且聚合物胶束增溶作用和药物与聚合物分子间的作用相互反应,使得药物溶解度和溶出速率增加,生物利用度也得以提高。此外,PEG4000和P188都是亲水性聚合物,彼此分子之间以及与药物分子之间均可能会形成氢键,使得体系更加稳定。本研究以体外累积释放度为考察指标,以载体种类、药载比及搅拌时间为考察因素,通过正交试验优化处方,最终确定最优处方工艺,按最优处方工艺所制的CAP-SD中CAP的体外60 min的累积释放度达到80%,并结合DSC、XRD分析显示,CAP与PEG4000、P188间相容性良好,三者熔点接近且均较低,可快速熔融并迅速冷却,工艺条件简便可控。在CAP-SD中,CAP与PEG4000、P188形成了低共熔物,且CAP以无定型或分子状态存在,在初步稳定性考察期内累积释放度与外观均无明显变化,可见采用固体分散技术不仅可解决CAP溶解度低的缺陷,还可以将其制备成质量稳定可靠的中间体,为CAP进一步剂型研究开发提供重要依据。

由于CAP对胃有刺激性,后期笔者欲将CAP-SD制备成肠溶胶囊,所以考察了多种释放介质[含1%~5% SLS-Na纯水溶液及前2 h 0.1 mol/L盐酸溶液之后使用pH 7.4磷酸盐缓冲液(模拟胃肠道溶液)]、转速、介质温度等,最终结果显示,采用900 mL 3% SLS-Na纯水溶液和模拟胃肠道溶液为释放介质,转速为(50±1) r/min、水浴温度为(37±0.5) °C时,二种释放介质间释放结果无明显差异;且本文主要研究CAP-SD,所以在释放度考察中选择3% SLS-Na纯水溶液作为释放介质模拟肠溶胶囊壳溶解后的释放过程。今后将进一步探究CAP-SD肠溶胶囊在动物体内的吸收状况及其进一步制成制剂的可行性,为天然产物CAP的研究、开发及应用提供指导及参考。

综上所述,本文采用熔融法,以P188和PEG4000制备得到的CAP-SD稳定性良好,药物以无定型状态或分子状态高度分散于载体中,60 min的累积释放度可达80%以上,且工艺条件简便可控,便于规模化生产。但由于试验条件的限制,课题组只进行了初步稳定性考察,所得SD在考察期内稳定,下一步仍需完善其对高温、高湿度、强光照射等因素的稳定性研究。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:370.
- [2] 阳凤,彭燕.辣椒素的临床应用进展[J].临床消化病杂志,2016,28(2):129-132.
- [3] 张宁宁,纪晓丽,董英伟.辣椒素的镇痛作用[J].现代生物医学进展,2015,15(4):782-784.
- [4] 谢乐,周慎,伍大华,等.辣椒素抗癌作用及其机制研究进展[J].湖南中医药大学学报,2014,34(9):58-61.
- [5] 周寿红,薛瑞瑞,郭潇潇,等.辣椒素通过抑制自噬活性抑制实验性自身免疫性神经炎[J].中国药理学通报,2018,34(2):191-197.
- [6] 刘娟,曾羽,高黔惠,等.辣椒素对高盐致大鼠血管平滑肌细胞增殖的抑制作用[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(6):559-565.
- [7] 张世奇.辣椒素对I型糖尿病大鼠糖代谢的影响及其降糖机制的研究[D].重庆:西南大学,2017.
- [8] SHARMA SK, VIJ AS, SHARMA M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 7(20):55-62.
- [9] SEKIGUCHI K, OBI N, UEDA Y. Studies on absorption of eutectic mixture. II. absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits[J]. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 1964.DOI: 10.1248/cpb.12.134.
- [10] 刘柳毅,黄德恩,李庆国.灯盏花素固体分散体缓释片的制备及其体外释药特性考察[J].中国药房,2016,27(4):531-533.
- [11] 田茜,何晨,贺敬霞,等.沙棘总黄酮-聚乙烯吡咯烷酮K30固体分散体的制备、表征及体外溶出研究[J].中国药房,2017,28(1):115-118.
- [12] 王汝兴,于海龙,薛禾菲,等.黄芩苷单层渗透泵片的制备工艺及体外释药行为研究[J].中国药房,2017,28(1):107-110.
- [13] 王学霞,刘庆娜,庞淑慧.西尼地平缓释片的处方优化及释药机制研究[J].中国药房,2017,28(25):3565-3568.
- [14] 游国叶,陈洪轩. HPLC测定辣椒油中辣椒素含量[J].河南大学学报(医学版),2011,30(1):27-31.
- [15] 曹莉,黄多临. HPLC法测定不同产地辣椒中辣椒素和二氢辣椒素的含量[J].中国民族民间医药,2016,25(12):8-10,13.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:121.
- [17] 刘然,王承潇,汤秀珍,等.辣椒素理化性质及体外透皮性能的研究[J].中国药学杂志,2012,47(24):2008-2011.

(收稿日期:2019-03-15 修回日期:2019-04-22)

(编辑:邹丽娟)