

# 有序介孔材料 SBA-15 提高难溶性药物水飞蓟宾溶出速率的研究

陆瑾, 付廷明\*, 郭立玮 (南京中医药大学中药复方分离工程重点实验室, 南京 210029)

**摘要:**目的 采用与介孔材料复合的方式提高难溶性药物水飞蓟宾的溶出速率。方法 通过 X 射线衍射、氮气吸附-脱附曲线、差示扫描量热分析及透射电镜观察水飞蓟宾负载到 SBA-15 的表面情况。气相色谱法检测水飞蓟宾负载后的丙酮残留情况。溶出速率实验研究水飞蓟宾负载到 SBA-15 的表面效果。结果 X 射线衍射、氮气吸附-脱附曲线与差示扫描量热分析表明水飞蓟宾以非晶的形式负载在 SBA-15 的孔道内表面, 负载前后的透射电镜图片显示无显著差异。气相色谱检测法表明丙酮残留符合要求。溶出速率实验表明负载后水飞蓟宾的溶出速率显著提高。结论 本实验为提高难溶性药物的溶出速率提供了一条新途径。

**关键词:** 介孔; 溶出速率; 水飞蓟宾

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2011)02-0113-05

## Improving the Dissolution Rate of Silybin by Loading into SBA-15 Mesoporous Silica

LU Jin, FU Tingming\*, GUO Liwei (Key Laboratory of Separation Engineering for Chinese Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT:** **OBJECTIVE** To improve the dissolution rate of silybin by loading it into SBA-15 mesoporous silica. **METHODS** The adsorption of silybin on the surface of SBA-15 was observed by X-ray diffraction, N<sub>2</sub> adsorption-desorption isotherms, differential scanning calorimeter experiments and TEM. A GC method was established for the determination of residual acetone in SBA-15/SB. The effect of silybin attachment on the surface of SBA-15 was investigated in dissolution experiment. **RESULTS** X-ray diffraction, N<sub>2</sub> adsorption-desorption isotherms and differential scanning calorimeter experiments showed that amorphous silybin was densely and uniformly loaded on the surface of the pore in SBA-15. There was no difference between SC and SBA-15/SB in the image of TEM. The quantity of residual acetone in SBA-15/SB met the requirement as shown by GC. The dissolution experiment indicated that the dissolution rate of composite was increased significantly compared to crystalline silybin. **CONCLUSION** This study provides a new way to improve the dissolution rate of poor water soluble drugs.

**KEY WORDS** mesoporous; dissolution rate; silybin

口服固体制剂的吸收在到达生物膜被吸收之前, 都需要经过溶出过程, 难溶性药物由于其溶解度极小, 因而其溶出速率也极小。当药物在体内的吸收速度以溶解度和溶出速率为限速因素时, 这种制剂的生物利用度就会很低。通常以减小难溶性药物粒度的方法即药物微米或纳米化来改善其溶出性质, 以期提高其生物利用度, 但事实上对大部分难溶性药物来说这种方法的收效并不大。因为要将药物粒度减小到极细, 往往需要消耗大量能量, 不仅成本高, 而且药物粒度减小后, 其表面积相应增大, 表面能也随之增大, 微粒往往容易再聚集导致溶出度下降。因此, 将药物制成多孔结构来增加药物的溶出速率成为一个重要研究方向。

由于药物自身往往难以形成多孔结构, 所以通过将药物与多孔材料复合是一条实现药物高度分散切实可行的道路。药物通过与多孔材料表面的作用, 以纳米级形态被限制在多孔材料的内外表面, 避免了相互接触团聚, 既拥有纳米级的粒径又拥有巨大的比表面积, 有利于药物的溶出。在众多的多孔材料中, 有序介孔材料以其高度有序的孔结构、巨大的比表面积与孔体积、合成过程简单易控, 在医学上可作为药物全身被传递的载体, 且可作为局部可植入的骨架, 具有较好的生物相容性及可设计性得到了药剂学领域广泛的关注<sup>[1-2]</sup>。目前, 已有一些文献<sup>[3-5]</sup>报道了采用多孔材料增加难溶性药物如布洛芬、吡罗昔康等溶出速率的研究, 效果都较为显著, 是增加难溶性药物溶

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973950); 第四十五批中国博士后科学基金 (20090451242); 江苏省“中药复方新型给药系统研究”青蓝工程科技创新团队支持计划 (苏教师 [2008]30号)

作者简介: 陆瑾, 女, 硕士研究生 研究方向: 药物新剂型与新技术研究 \* 通讯作者: 付廷明, 男, 博士, 副研究员 研究方向: 中药新型微粒给药系统 Tel/Fax: (025)86798399 E-mail: futingming@gmail.com

出速率行之有效的方 法之一。本实验选取介孔氧化硅材料 SBA-15 为载体,水飞蓟宾 (silybin SB) 为水难溶性模型药物,将其制成 SBA-15/SB 复合物,用 X 射线衍射、氮气吸附 脱附曲线、差示扫描量热分析手段及透射电镜观察 SB 负载到 SBA-15 的表面情况,高效气相色谱法测定丙酮残留量,体外溶出法测定 SBA-15/SB 复合物的溶出速率。

## 1 试剂与仪器

泊洛沙姆 P123 (EO<sub>20</sub>PO<sub>70</sub>EO<sub>20</sub>, Sigma-Aldrich 公司),水飞蓟宾对照品 (中国药品生物制品检定所,批号: 110856),水飞蓟宾 (南京青泽医药科技开发公司,高效液相色谱测得纯度达 98%),其余试剂均为分析纯。

DZF-6090 真空干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司); BRUKER AXS D8 ADVANCE X 射线衍射仪 (瑞士 ARL 公司); Belcorp II 型吸附仪 (日本 Ball 公司); DSC 204 F1 型差示扫描量热仪 (德国耐驰); JEM-200CX 透射电镜 (日本 JEOL 公司); HP4890D 高效气相色谱仪; RC-610 药物溶出仪 (天津市医疗器械研究所); Agilent 1100 高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 SBA-15 的制备

SBA-15 的制备参照文献<sup>[6]</sup>。室温下,将 8 g P123 溶解在 240 g 2 mol·L<sup>-1</sup> 的 HCl 和 60 g 水的溶液里。在 40 °C 下边搅拌边加入 17 g 正硅酸乙酯 (TEOS),然后在 40 °C 下继续搅拌 24 h 随后于 100 °C 静置 24 h,冷却、过滤、洗涤、室温晾干,在空气气氛下 550 °C 焙烧 5 h 除去模板剂得到样品 SBA-15,记为 SC。

### 2.2 样品的负载

按水飞蓟宾重量百分比 5%、10%、20%、30%,分别称取 1 g SB 溶于适量丙酮中,然后加入对应比例重量的 SC,在磁力搅拌机上搅拌 2 h 后,70 °C 挥去丙酮,收集固体 60 °C 真空干燥 24 h 得组装样品,标计为 SCB-n (n 表示 SB 所占的重量百分数,分别为 5、10、20、30)。

另称取 0.4 g SB 溶于 20 mL 丙酮中,加入 0.25 g SBA-15 在磁力搅拌机上室温搅拌 24 h 后过滤,收集固体 60 °C 真空干燥 24 h 即得自组装样品,标记为 SCB。

### 2.3 样品的表征

X 射线衍射测试条件: Cu 靶 K $\alpha$  线,小角扫描范围 0.7~5°;广角扫描范围 5~70°。N<sub>2</sub> 吸附 脱附实验样品在 80 °C 下抽真空活化 12 h, BET 法测算样品的比表面积, t<sub>plot</sub> 方法计算微孔体积, BJH 法计算孔径分布。差示扫描量热分析使用样品量为 3 mg 升温速率 5 °C·min<sup>-1</sup>, N<sub>2</sub> 流速 20 mL·min<sup>-1</sup>。透射电镜测试条件: 电子束电压 100 kV, 测试样品研细后,用少量去离子水制成悬浮液,超声分散滴加在铜网上进行分析。

SBA-15/SB 复合物的小角 X 射线衍射图见图 1-A, SBA-15/SB 复合物的广角 X 射线衍射图见图 1-B。从图 1-A 中可以发现,样品在 0.87°、1.54° 和 1.77° 均出现了对应于 SBA-15 的 (100)、(110) 和 (200) 晶面的衍射峰,表明负载后的样品均具有典型的六方相二维孔道结构。随着载药量的增加,小角衍射峰的强度减弱,这是由于 XRD 衍射峰强度与孔道填充度以及孔壁之间的散射相差相关,强度降低表明散射相差减小,也就证明 SB 已经填充到孔道内<sup>[7-9]</sup>。SB 的广角 X 射线衍射图谱 (图 1-B, a 曲线) 在 14.59°、19.98°、24.40° 存在较强的衍射峰,而复合样品中,尤其是 SCB-5、SCB-10、SCB-30 个样品中,基本看不到这 3 个峰,表明 SB 以非晶的形式填充到 SC 的孔道内。随着 SB 负载量的增加,在 SCB-30 中,已能看出较弱的 SB 的衍射峰,表明此时的 SB 有一部分聚集在一起并没有达到纳米级的微孔结构,这与下文溶出速率的增加较少也是相一致的。

SC 及 SBA-15/SB 复合物的 N<sub>2</sub> 吸附 脱附等温线和孔径分布图见图 2-A 与图 2-B。SC 及 SBA-15/SB 复合物的纹理参数见表 1。SC 即 SBA-15 的比表面积为 659.19 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>, 孔体积为 0.8023 cm<sup>3</sup>·g<sup>-1</sup>, 最优孔径为 5.43 nm, 孔径均匀。SC 及 SBA-15/SB 复合物的 N<sub>2</sub> 吸附 脱附等温线 (图 2) 及相应的纹理参数随 SB 的负载而发生的变化也表明 SB 被负载在载体的孔道里。由图 2-A 中可以发现,随着 SB 负载量的增加, N<sub>2</sub> 吸附分支向低压移动越多,被吸附气体的体积也减少越多。此外,随着负载量的增加,比表面积与孔体积呈变小的趋势,而孔径呈变大的趋势,说明 SB 已经进入 SBA-15 的孔道,且为整个孔道中孔径较小的部位,即 SB 以极细小的形式存在于 SBA-15 的微孔中。当负载量为 30% 时, SBA-15 的微孔饱和后, SB 的负载则向较大的孔道移动,使部分在较大的孔道内聚集在一起失去了纳米级的多孔结构。此外,由 SCB 的纹理参数可以看出,负载方法不同,纹理参数的变化也不一样。

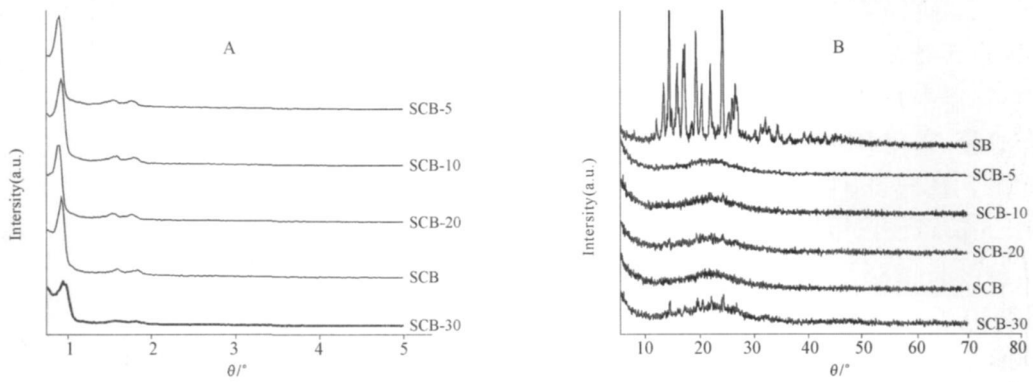


图1 SBA-15/SB 复合物的小角(A)及 SBA-15/SB 复合物的广角(B)X 射线衍射图

Fig. 1 Low (A) and wide angle (B) X-ray diffraction spectra of SBA-15/SB composites

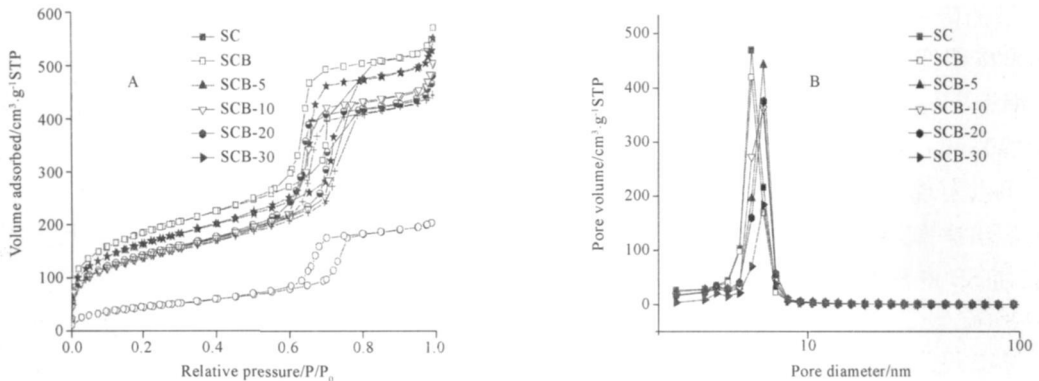


图2 SC 及 SBA-15/SB 复合物的 N<sub>2</sub> 吸附-脱附等温线(A)和孔径分布图(B)

Fig. 2 N<sub>2</sub> adsorption-desorption isotherms(A) and pore distribution(B) of SC and SBA-15/SB composites

表 1 SC 及 SBA-15/SB 复合物的纹理参数

Tab 1 Textural properties of SC and SBA-15/SB composites

Composite	$S_{BET}$ $m^2 \cdot g^{-1}$	$V_{pore}$ $/cm^3 \cdot g^{-1}$	$d$ $/nm$
SC	659.19	0.8023	5.4300
SCB-5	585.26	0.7829	5.7486
SCB-10	501.95	0.7355	6.1224
SCB-20	376.61	0.5793	6.2442
SCB-30	166.09	0.3226	7.5522
SCB	506.80	0.7002	5.7989

SB 及 SBA-15/SB 复合物的 DSC 分析图谱见图 3。SB 在 145 °C 存在一个吸热峰, 该峰为 SB 的熔融峰<sup>[10]</sup>。145 °C 处尖锐的吸热峰均消失, 仅 SCB-30 在 145 °C 处存在一个钝化的吸热峰, 原因是随着载药量的增加, SCB-30 中仍存在小部分的 SB 晶体, 而使其在 145 °C 处存在一个钝化的吸热峰。总言之, 在低载药量的复合物中, SB 是以非晶的形式负载在 SBA-15 表面的, 由于非晶往往具有较高的溶出速率, 所以通过负载的方法提高 SB 的溶出速率是可行的。

SC 及 SBA-15/SB 复合物的透射电镜 (TEM) 图

见图 4。利用 TEM, 既可以观察到二维有序的孔道结构和孔径的变化, 又可以观察到二维孔道的长程结构。但是, 从图 4 中可以看出, SC 及 SBA-15/SB 复合物的透射电镜照片并没有显著的变化, 即没有看到负载物对孔道结构的影响情况。

## 2.4 丙酮残留量的测定

丙酮残留量按 2010 年版《中国药典》(二部) 残留溶剂测定法测定。色谱条件: HP-5MS 柱 (0.25 mm × 30 m, 0.25 μm)。柱温 40 °C 维持 3 min, 以 60 °C · min<sup>-1</sup> 的速率升温到 200 °C, 维持 3 min, 载气为高纯氮气, 进样口温度 250 °C, 检测口温度 280 °C, 进样量: 1 μL, 溶剂: N, N-二甲基甲酰胺。测试结果表明: 组装的样品随着水飞蓟宾重量百分比的增大, 丙酮残留量也随之增大, 其含量分别为 0.22%、0.31%、0.37%、0.42%, 自组装的样品为 0.34%, 均符合药典中规定的药品中丙酮残留溶剂的限度, 即丙酮含量均小于 0.5%。

## 2.5 药物的释放

药物溶出度按 2010 年版《中国药典》(二部)

浆法测定。加入溶出介质去离子水 900 mL, 预热至  $(37 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$ , 搅拌浆转速为  $100 \text{ r} \cdot \text{m}^{-1}$ 。将样品分别置于 5 个溶出杯中, 定时取样 5 mL, 并即时在操作容器中补充溶出介质 5 mL, 样品过  $0.8 \mu\text{m}$  微孔滤膜, 采用 HPLC 测定在不同时间下药物的溶出量。色谱条件: Heder ODS-2 ( $4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ ,  $5 \mu\text{m}$ )。以甲醇-0.2% 磷酸水溶液为流动相, 检测波长: 288 nm。流速为  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{m}^{-1}$ , 温度为  $30 ^\circ\text{C}$ 。

SB 及 SBA-15/SB 复合物在去离子水中的释放曲线见图 5。SB 在去离子水中 5 min 内溶出率为 2.4%, 120 min 总溶出率为 4.8%。而负载后的药物在同一时间相同条件下的溶出速率都比 SB 高, 且随着负载量的降低, 溶出速率增大越显著, 其中 SCB-5 的溶出速率最大, 5 min 内溶出率为 72%, 120 min 总溶出率为 74%。与 SB 相比, 5 min 内溶出速率增加 30 倍, 120 min 总溶出速率增加 14 倍。此外, 由释放曲线可以发现, 当复合物一接触介质时立即达到较大的溶出速率, 这是由于溶出面积增大及 SB 的粒径减小使 SB 的浸润作用变大, 使得药物迅速

以分子形式分散于溶出介质中, 这也表明 SBA-15 起到了形成多孔结构的作用。

### 3 讨论

**3.1 难溶性模型药物水飞蓟宾是从菊科植物水飞蓟中分离提取的黄酮类化合物。药理研究表明, 水飞蓟宾能够稳定肝细胞膜, 保护肝细胞的酶系统, 清除肝细胞内的活性氧自由基, 从而提高肝脏的解毒能力, 避免肝细胞在长期接触毒物、服用肝毒性药物、吸烟、饮酒等情况下受到的损伤。但其水溶性差, 生物利用率低, 严重影响了使用范围。本实验通过将水飞蓟宾限定在有序介孔材料孔道内表面的做法, 使水飞蓟宾处于非晶状态, 粒径减小的同时, 提高了水飞蓟宾的有效溶出面积, 从而提高水飞蓟宾的溶出速率。**

**3.2 X 射线衍射、 $\text{N}_2$  吸附-脱附等温线和孔径分布与差示扫描量热分析都表明, SB 以非晶的型式负载于介孔材料 SBA-15 中, 且当负载量高达 30% 时, 介孔材料 SBA-15 中的微孔已达饱和状态, 部份 SB 则失去了纳米粒的作用。**

**3.3 由于增加难溶性药物溶出速率的最终目的是提高其在体内的生物利用度, 所以一定要注意药物使用的安全性, 应选用毒性较小的有机溶剂, 并将有机溶剂的残留量控制在药典规定的范围之内, 且尽可能的降低其残留量。**

**3.4 采用与介孔材料复合的方式可显著提高难溶性药物 SB 的溶出速率。SB 溶解后以非晶的形式组装或自组装在介孔材料 SBA-15 的孔道内表面, 一接触溶出介质又迅速从孔道内表面释放出来, 该过程见图 6。溶出速率实验表明, 负载后 SB 的溶出速**

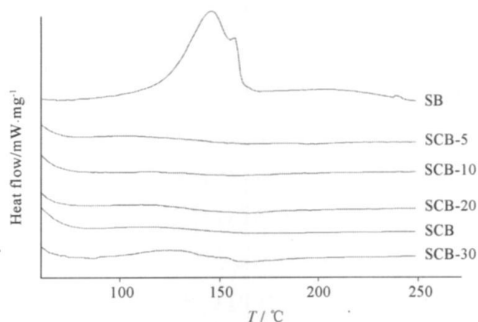


图 3 SB 及 SBA-15/SB 复合物的 DSC 分析图谱

Fig. 3 DSC curves of the composites

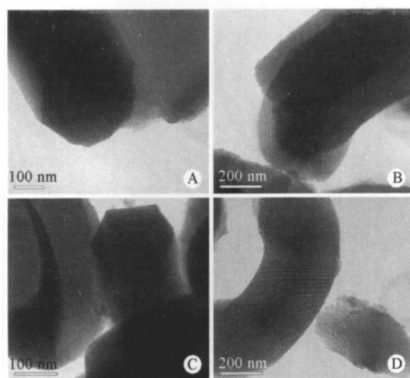


图 4 SC(A,B) 及 SBA-15/SB(C,D) 复合物的透射电镜图

Fig. 4 TEM images of SC (A, B) and SBA-15/SB composites (C, D)

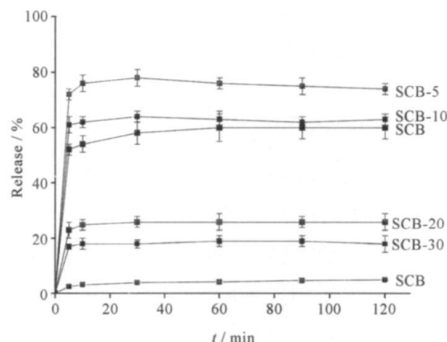


图 5 SB 及 SBA-15/SB 复合物在去离子水中的释放曲线,  $n = 3 \bar{x} \pm s$

Fig. 5 Release profiles of the composites SCB-5, SCB-10, SCB, SCB-20, SCB-30, SB.  $n = 3 \bar{x} \pm s$

率最高可提高 30 倍, 本实验为提高难溶性药物的溶解速率提供了一条新途径。

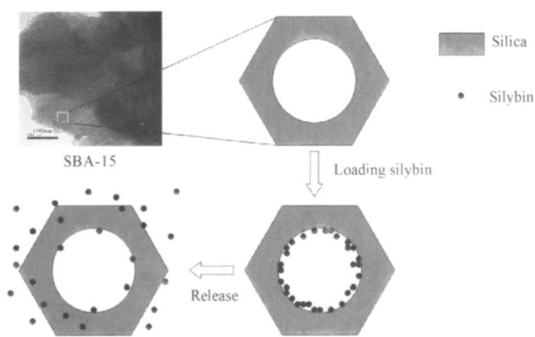


图 6 SB 在 SBA-15 孔道内表面的负载与释放过程

Fig 6 Loading and releasing of SB from the surface of the pore in SBA-15

## REFERENCES

[ 1 ] VALLET-REGIM, BAIAS F, ARCOS D. Mesoporous materials for drug delivery [ J ]. *Angew Chem (Int Ed)*, 2007, 46: 7548-7558  
 [ 2 ] BRIAN G, TREWYN S G, IGOR I S *et al*. Mesoporous silica nanoparticle based controlled release, drug delivery, and biosensor systems [ J ]. *Chem Commun*, 2007, 24(31): 3236-3245.

[ 3 ] AMBROGI V, PER D I L, MARMOTTINI F, *et al*. Improvement of dissolution rate of piroxicam by inclusion into MCM-41 mesoporous silica [ J ]. *Eur J Pharm Sci* 2007, 32( 3): 216-222  
 [ 4 ] VALLET-REGIM, RAMILA A, DEL REAL R P, *et al*. A new property of MCM-41 Drug delivery system [ J ]. *Chem Mater*, 2001, 13(2): 308-311  
 [ 5 ] TINGMING F U, KANG L E, JIN L U, *et al*. Improvement of dissolution rate of piroxicam by assembling into SBA-15 mesoporous silica [ J ]. *West China J Pharm Sci (华西药科学杂志)*, 2010, 25(2): 144-146  
 [ 6 ] ZHAO D Y, FENG J L, HUO Q S *et al*. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores [ J ]. *Science*, 1998, 279( 5350): 548-552  
 [ 7 ] MARLER B, OBERHAGEMANN U, VORIMANN S *et al*. Influence of the sorbate type on the XRD peak intensities of loaded MCM-41 [ J ]. *Micropor Mater*, 1996, 6(5-6): 375-383  
 [ 8 ] HAMMOND W, PROUZET E, MAHANTIS D, *et al*. Structure factor for the periodic walls of mesoporous MCM-41 molecular sieves [ J ]. *Micropor Mesop Mater*, 1999, 27( 1): 19-25  
 [ 9 ] SAUER J, MARLOW F, SCHUTH F. Simulation of powder diffraction patterns of modified ordered mesoporous materials [ J ]. *Phys Chem Chem Phys*, 2001, 3(24): 5579-5584.  
 [ 10 ] YAO W W, BAIT C, SUN J P, *et al*. Thermodynamic properties for the system of silybin and poly(ethylene glycol) 6000 [ J ]. *Thermochim Acta*, 2005, 437( 1-2): 17-20.

(收稿日期: 2010-04-29)

## 硫酸氢氯吡格雷片处方和制备工艺研究

高原<sup>1</sup>, 蔡轶军<sup>2</sup>, 高峰<sup>1\*</sup> (1. 华东理工大学药学院, 上海 200237; 2. 上海信谊药厂药物研究所, 上海 201203)

**摘要:** 目的 制备稳定的硫酸氢氯吡格雷片 (CPG, I 型), 并考察影响颗粒特性的关键处方和工艺参数, 以解决压片时的黏片现象, 并确保稳定性。方法 研究原料辅料的相容性并筛选处方, 考察直接压片、滚压法和熔融法对杂质、压片特性和溶出度的影响。结果 影响 CPG 稳定性最显著的因素是水分, 其次为光照和温度; 与滚压法、直接压片相比, 熔融制粒的工艺更优; 硬脂富马酸钠可防止压片时的黏片现象; 溶出度与进口“波立维”相似因子  $f_2 > 50$  3 个月加速实验结果表明, 稳定性良好。结论 制备工艺重现性良好, 片剂质量稳定。

**关键词:** 硫酸氢氯吡格雷; 熔融制粒; PEG 6000 相容性; 稳定性; 体外溶出

中图分类号: R944 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2011)02-0117-07

## Investigation of Formulation and in-Process Parameters of Clopidogrel Bisulfate Tablets

GAO Yuan<sup>1</sup>, CAI Yijun<sup>2</sup>, GAO Feng<sup>1\*</sup> (1. Department of Pharmaceutics East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. Department of Pharmaceutics Research Center, SINE Pharmacy, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the formulation and process for preparing stable clopidogrel bisulfate tablets (Form I) by elucidating the critical formulation and in-process parameters affecting critical granule properties in order to solve sticking problems in

作者简介: 高原, 女, 博士 研究方向: 工业药剂学 \* 通讯作者: 高峰, 男, 副教授 研究方向: 生物药剂学 Tel (021) 64252449  
E-mail gao82@ sina.com