

基于多组分评价的雷公藤提取物固体分散体的制备及体外表征

霍涛涛^{1,2}, 张美敬^{1,2}, 陶春¹, 杨海跃^{1,3}, 孙欣荣^{1,4}, 刘志宏^{1*}, 宋洪涛^{1*}

1. 福州总医院药学科, 福建 福州 350025
2. 福建医科大学药学院, 福建 福州 350108
3. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361102
4. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122

摘要:目的 制备雷公藤提取物(ETW)固体分散体(ETW-SD),提高其体外溶出度。方法 通过溶剂-熔融法,以聚乙二醇 6000(PEG 6000)、泊洛沙姆 188(F68)为载体制备 ETW-SD。以雷公藤甲素、雷公藤内酯酮、雷公藤次碱、雷公藤红素以及雷公藤内酯甲为评价指标,通过体外溶出度、电子扫描电镜(SEM)、差示热量扫描(DSC)和 X-射线衍射(XRD)对 ETW-SD 进行表征。结果 ETW-SD 的最优处方为 ETW-PEG 6000-F68(1:2:1)。与原料药相比,在 60 min 内雷公藤内酯酮、雷公藤甲素的溶出度分别提高了 3.32 倍,雷公藤次碱提高了 2 倍,而雷公藤红素和雷公藤内酯甲的溶出度均达到 83% 以上。

关键词:雷公藤;雷公藤甲素;雷公藤内酯酮;雷公藤次碱;雷公藤红素;雷公藤内酯甲;体外溶出度;XRD;SEM;固体分散体

中图分类号:R283.6 文献标志码:A 文章编号:0253-2670(2018)01-0128-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.01.018

Preparation and characterization of solid dispersion *in vitro* from extract of *Tripterygium wilfordii* based on multi-component evaluation

HUO Tao-tao^{1,2}, ZHANG Mei-jing^{1,2}, TAO Chun¹, YANG Hai-yue^{1,3}, SUN Xin-rong^{1,4}, LIU Zhi-hong¹, SONG Hong-tao¹

1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, China
2. College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China
3. Medical College, Xiamen University, Xiamen 361102, China
4. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

Abstract: Objective To improve the dissolution *in vitro*, thereby to prepare the solid dispersion (SD) from the extract of *Tripterygium wilfordii* (ETW). **Methods** Polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) and poloxamer 188 (F68) were used as carrier to prepare ETW-SD by solvent-melting method. The triptolide, triptonide, wilforine, tripterine and wilforlide were used as the evaluation indexes to characterize the optimal prescription of ETW-SD by dissolution *in vitro*, scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), and X-ray diffraction (XRD). **Results** The optimal formulation for ETW-SD composed of ETW-PEG 6000-F68 (1:2:1). Compared with the raw materials, the dissolution of triptonide, triptolide and wilforine increased by a factor of 3.32, and wilforine by 2 times, while the dissolution of tripterine and wilforlide reached more than 83% within 60 min.

Key words: *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; triptolide; triptonide; wilforine; tripterine; wilforlide; *in vitro* dissolution; XRD; SEM; solid dispersion

收稿日期: 2017-08-30

基金项目: 福州总医院院立课题(2016L02); 福建省科技计划重大项目(201211001)

作者简介: 霍涛涛, 男, 硕士研究生, 主要从事药物新剂型和制剂新技术研究。Tel: 15929219765 E-mail: 707229006@qq.com

*通信作者 刘志宏, 男, 主管药师, 主要从事中药制剂的研究。Tel: 18650392573 E-mail: liuzh827@sina.cn

宋洪涛, 男, 主任药师, 博士生导师, 主要从事药物新剂型和制剂新技术, 药物基因组学与个体化给药研究。

Tel: (0591)22859459 E-mail: sohoto@vip.163.com

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 药理作用广泛, 临床多用于类风湿性关节炎、自身免疫疾病如肾病综合征以及系统性红斑狼疮等的治疗^[1-4]。但是, 雷公藤有效成分复杂且大多数不能同步释放。同时, 雷公藤的有效成分如雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤内酯酮和雷公藤次碱等均为脂溶性成分, 在水中的溶解性小, 限制了其药效的发挥^[5-8]。

目前, 用于雷公藤增溶研究的方法包括固体分散体 (solid dispersion, SD)^[9-10]、环糊精包合物^[11-12]、脂质体^[13-14]等, 其中, SD 应用较广。但是, 以上研究均以纯度很高的雷公藤单体成分进行, 难以满足传统中药所提倡的整体疗效的要求^[15]。所以, 本研究以实验室自制的可控质量的雷公藤提取物 (extract of *Tripterygium wilfordii*, ETW) 为原料药, 通过 SD 技术对其进行增溶, 以雷公藤甲素、雷公藤内酯酮、雷公藤次碱、雷公藤红素以及雷公藤内酯甲为评价指标, 通过体外溶出度实验筛选最优处方, 并通过示差扫描量热法 (DSC) 扫描电子显微镜 (SEM) 以及 X 射线衍射 (XRD) 对其进行表征。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent1200 型高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司; SE6001F 型电子天平、Starter 2C 型实验室 pH 计, 奥豪斯仪器上海有限公司; AL204 型分析天平, 梅特勒-托利多仪器上海有限公司; KQ-800KDE 型超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; RE-2000 型旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂; ZBS-6 型智能溶出试验仪, 天津大学无线电厂; DK-S24 型电热恒温水浴器, 上海一恒科技有限公司; SHZ-IIIB 型循环水真空泵, 月旭材料科技上海有限公司; CW-130 高效万能粉碎机, 福州科田机械科技有限公司。

1.2 药品与试剂

雷公藤药材 (带皮干燥根) 产自福建, 经福州总医院药学科陈磊副主任药师鉴定, 为卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的带皮干燥根; ETW, 实验室自制, 批号 2017020412; 对照品雷公藤次碱 (批号 15122322, 质量分数 98.0%)、雷公藤内酯酮 (批号 14022521, 质量分数 98.0%), 上海同田生物技术股份有限公司; 对照品雷公藤红素 (批号 111946-201501, 质量分数 98.0%)、雷公藤甲素 (批号 111567-201404, 质量分数 98.0%)、雷公藤内酯甲 (批号 111597-200505,

质量分数 98.0%), 中国食品药品检定研究院; 十二烷基硫酸钠 (SDS), 湖南尔康制药有限公司; 聚乙二醇 6000 (PEG 6000), 江苏海安石油化工厂; 泊洛沙姆 188 (F68), 嘉法狮 (上海) 贸易有限公司; 三氯甲烷、磷酸、无水乙醇, 分析纯, 上海联试化工试剂有限公司; 硅胶 (100~200 目), 青岛海洋化工厂; 乙腈, 色谱纯, 上海科丰化学试剂有限公司; 其余试剂均为分析纯, 水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 ETW 的制备

将雷公藤药材的根部经过简单粉碎处理得粗粉, 称取约 100 g, 加入 10 倍量 95% 乙醇热回流提取 2 次, 每次 1.5 h, 合并提取液, 滤过后减压浓缩回收乙醇, 得粗浸膏。然后, 取粗浸膏约 3 g, 加入适量甲醇溶解后加入 3 g 硅胶 (200~300 目) 拌样至干, 30 g 硅胶 (200~300 目) 装柱, 以 10 倍柱体积三氯甲烷-甲醇 (90:1) 进行洗脱, 收集洗脱液, 浓缩至干, 得 ETW^[16], 得率 6.5%。

2.2 ETW 中有效成分的定量测定

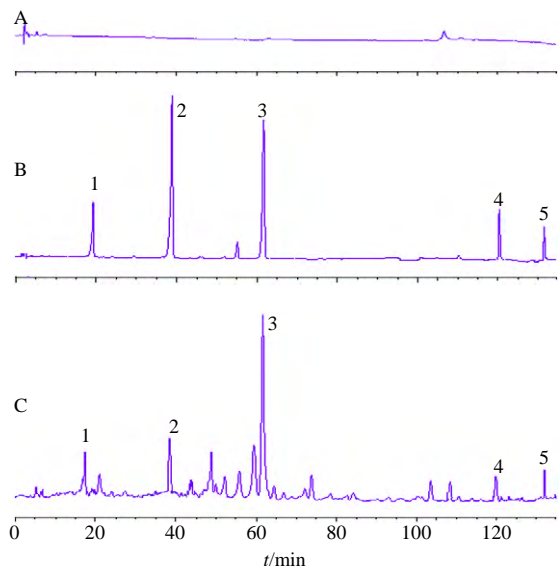
2.2.1 对照品溶液制备 分别精密称取雷公藤甲素、雷公藤内酯酮、雷公藤红素以及雷公藤内酯甲对照品 10.40、12.15、4.50、24.05 mg 置于 100 mL 量瓶中, 雷公藤次碱 20.5 mg 置于 25 mL 量瓶中, 加入适量乙腈超声溶解, 加乙腈稀释至刻度, 配制质量浓度分别为 104.0、121.5、45.0、240.5、820.0 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得各对照品溶液。混合对照品溶液的配制: 分别取各对照品溶液 5 mL 于 50 mL 量瓶中, 加入适量乙腈超声溶解, 加乙腈稀释至刻度, 即得混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液制备 精密称取 ETW 约 100 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 加入适量乙腈超声溶解, 加乙腈稀释至刻度, 摇匀, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.2.3 色谱条件^[16] 色谱柱为 XB-C₁₈ 柱 (200 mm \times 4.6 mm, 5 μm , Welch Matereals 公司); 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~45 min, 20%~40% 乙腈; 45~95 min, 40%~50% 乙腈; 95~115 min, 50%~60% 乙腈; 115~135 min, 60%~100% 乙腈; 检测波长 218 nm; 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 20 μL 。

2.2.4 方法专属性 分别量取“2.2.1”项下对照品溶液和“2.2.2”项下供试品溶液适量按照“2.2.3”

项下的色谱条件进行测定,结果见图 1。结果表明,流动相对雷公藤的定量测定无干扰,方法专属性好。



1-雷公藤甲素 2-雷公藤内酯酮 3-雷公藤次碱 4-雷公藤红素
5-雷公藤内酯甲
1-triptolide 2-triptonide 3-wilforine 4-celastrol 5-wilforlide

图 1 空白对照(流动相, A)、对照品溶液(B)和 ETW 供试品溶液(C)的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of blank (mobile phase, A), standard (B), and ETW sample (C)

2.2.5 精密度试验 取 ETW 供试品溶液,连续进样 6 次,按“2.2.3”项下的色谱条件测定,计算各指标色谱峰的保留时间和峰面积的 RSD。结果显示各色谱峰的保留时间和峰面积 RSD 值均小于 2%。

2.2.6 重复性试验 取同一批号(批号 2017020412)的 ETW 供试品溶液 6 份,按“2.2.3”项下的色谱条件测定,计算各指标色谱峰的保留时间和峰面积并计算各自 RSD。结果显示各色谱峰的保留时间和峰面积 RSD 值均小于 2%。

2.2.7 稳定性试验 取 ETW 供试品溶液 1 份,分别在 0、3、6、12、24、48 h 取样按“2.2.3”项下的色谱条件测定,计算各指标色谱峰的保留时间和峰面积并计算各自 RSD。结果显示各色谱峰的保留时间和峰面积 RSD 值均小于 2%。

2.2.8 线性关系考察 精密量取“2.2.1”项混合对照品溶液 0.2、0.5、1.0、2.0、3.0、5.0、8.0 mL,分别置 10 mL 量瓶,加入乙腈稀释至刻度,配制成为雷公藤甲素质量浓度分别为 2.08、5.20、10.40、20.80、31.20、52.00、83.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$,雷公藤内酯酮质量浓度分别为 2.43、6.07、12.15、24.30、36.45、

60.75 和 97.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$,雷公藤次碱质量浓度分别为 16.40、41.00、82.00、164.00、328.00、410.00、656.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$,雷公藤红素质量浓度分别为 0.90、2.25、4.50、9.00、18.00、27.00、45.00、72.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$,雷公藤内酯甲质量浓度分别为 4.81、10.82、24.05、48.10、72.15、120.25、192.40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品溶液。按“2.2.3”项下的色谱条件进行测定。以各待测组分的质量浓度(X)对峰面积(Y)绘制标准曲线,得各组分的线性回归方程。结果表明,各待测组分的质量浓度和峰面积线性关系良好,回归方程及线性范围分别为雷公藤甲素 $Y = 36.863 X - 36.073$, $r = 0.9997$,线性范围 2.08 ~ 83.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$;雷公藤内酯酮 $Y = 37.599 X - 37.470$, $r = 0.9999$,线性范围 2.43 ~ 97.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$;雷公藤次碱 $Y = 9.8727 X - 37.161$, $r = 0.9998$,线性范围 16.40 ~ 656.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$;雷公藤红素 $Y = 8.3703 X + 2.4773$, $r = 0.9997$,线性范围 0.90 ~ 72.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$;雷公藤内酯甲 $Y = 1.9963 X + 20.11$, $r = 0.9996$,线性范围 4.81 ~ 192.40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.2.9 加样回收率试验 精密称取已测定各成分量的 ETW(雷公藤甲素 18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雷公藤内酯酮 61.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雷公藤次碱 114.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雷公藤红素 6.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雷公藤内酯甲 68.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)置于 50 mL 量瓶中,然后,加入对照品适量,按供试品溶液同法处理,以测得量与加入量比较,计算加样回收率。结果表明,各指标成分的平均加样回收率均在 98.87% ~ 101.27%,RSD 均小于 2% ($n = 9$)。

2.2.10 ETW 中有效成分的定量测定 精密称取自制 ETW 约 100 mg,置于 50 mL 量瓶中,加入适量乙腈,超声溶解,乙腈稀释至刻度,用 0.45 μm 的微孔滤膜滤过,取续滤液进样。根据测得的峰面积,通过标准曲线计算自制 ETW 中有效成分的量,结果分别为雷公藤甲素 (0.45 ± 0.18)%、雷公藤内酯酮 (1.53 ± 0.74)%、雷公藤次碱 (2.87 ± 0.42)%、雷公藤红素 (0.24 ± 0.05)%、雷公藤内酯甲 (1.71 ± 0.16)% ($n = 6$)。

2.3 ETW-SD 的制备

采用溶剂-熔融法制备 ETW-SD。精密称取 ETW 适量,分散于少量无水乙醇中,再按一定的药物与载体质量比,精密称取载体于 80 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热熔融。然后,加入上述乙醇分散的 ETW,充分搅拌,待乙醇挥发完全时,迅速将其倾倒在冰浴不锈钢板上成薄膜,固化之后于 -18°C 冷藏 4 h 成型。将成型后

的 ETW-SD 从不锈钢板上刮下,置于真空干燥器中干燥,研细,过 80 目筛,即得 ETW-SD。

2.4 体外溶出度测定

取约含 ETW 5 mg 的 ETW-SD 填充胶囊 ($n = 6$),按照《中国药典》2015 年版四部“通则 0931”中第三法小杯法进行溶出度测定。以 1% SDS 溶液为溶出介质,转速 75 r/min,温度 (37.0 ± 0.5) 。在 10、20、30、40、50、60 min 分别取样 1 mL 并及时补充等温度等体积的释放介质,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过后,取续滤液按照“2.2.3”项的色谱条件进样分析。计算雷公藤甲素、雷公藤内酯酮、雷公藤次碱、雷公藤红素和雷公藤内酯甲不同时间点的累积溶出率,绘制溶出度曲线。

2.5 处方因素的考察

2.5.1 载体比例的选择 根据前期预试验结果,本研究采用联合载体进行 ETW-SD 的制备。固定药物与载体质量比为 1 : 5,载体中 PEG 6000 和 F68 的质量比分别设为 3 : 1、2 : 1、1 : 1、1 : 2、1 : 3,按照“2.3”项下 ETW-SD 的制备方法和“2.4”项下体外溶出度测定方法进行固体分散体制备及溶出度的考察,结果见图 2。结果表明,PEG 6000 与 F68 的载体比例对于 ETW 中有效成分的溶出度有一定的影响,而且随着 F68 比例的增加,雷公藤红素的溶出度提高较为明显。当 PEG 6000-F68 为 2 : 1 时,雷公藤内酯酮、雷公藤甲素、雷公藤次碱、雷公藤红素和雷公藤内酯甲在 60 min 内的溶出度均达到了 80% 以上 ($f_2 > 50$)。但是,当 F68 的比例进一步增加时,形成的固体分散体比较黏稠,存在回收率低,干燥不彻底等问题。所以,以 PEG 6000-F68 载体比为 2 : 1 进行下一步实验。

2.5.2 药物载体比例的选择 采用溶剂-熔融法,固定 PEG 6000-F68 比例为 2 : 1,药物与联合载体的质量比分别为 1 : 1、1 : 3、1 : 5,按照“2.3”项下 ETW-SD 制备方法和“2.4”项下体外溶出度测定方法,进行固体分散体制备及溶出度的考察,结果如图 3 所示。结果表明,随着载体比例的增加,雷公藤各有效成分的溶出度显著提高。当药物-载体比例为 1 : 3 时,雷公藤内酯酮、雷公藤甲素、雷公藤次碱、雷公藤红素和雷公藤内酯甲在 60 min 内的溶出度均达到了 80% 以上且溶出度趋于同步 ($f_2 > 50$)。但是,实验中发现,当药物-载体比大于 1 : 3 时,雷公藤各有效成分的溶出度并没有进一步的提高。因此,以药物与载体比为 1 : 3 进行下一步实验。

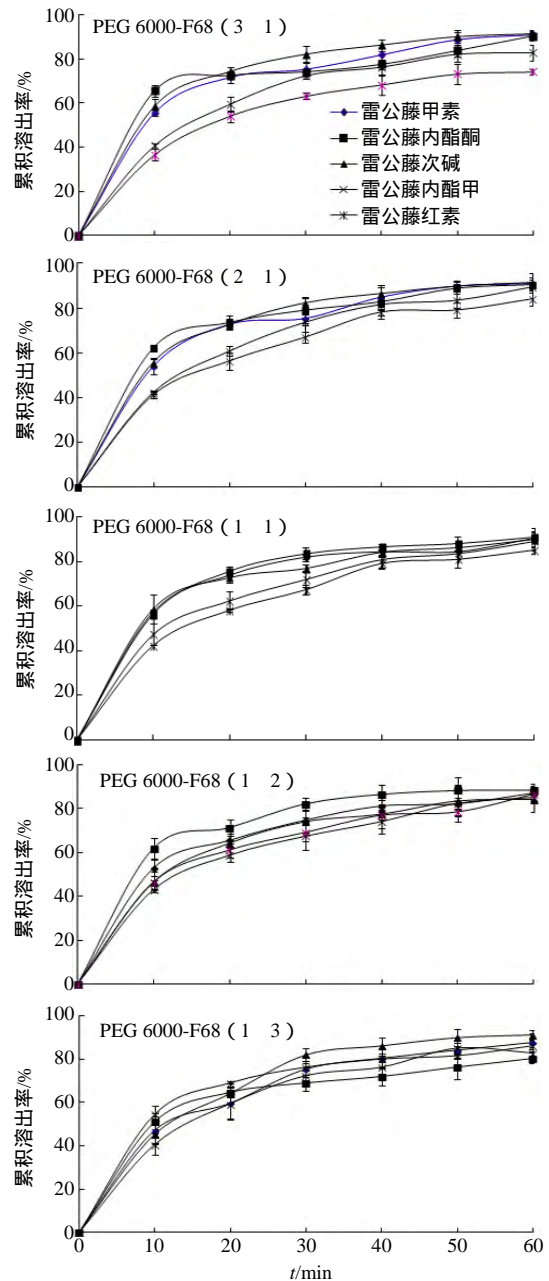


图 2 不同载体比下 ETW-SD 体外溶出度 ($n = 6$)

Fig. 2 Release profiles of ETW-SD at different carrier ratio ($n = 6$)

2.6 物像鉴别

2.6.1 体外溶出度 精密称取 ETW、药物-载体 (PEG 6000-F68 2 : 1) 比为 1 : 3 的物理混合物和 ETW-SD 适量,按照“2.4”项下体外溶出度测定方法进行各成分体外溶出度的考察,结果如图 4 所示。结果表明,以 1% SDS 溶液为溶出介质时,原料药中的雷公藤内酯酮和雷公藤甲素在 60 min 内溶出度均小于 28%,雷公藤次碱小于 40%,而雷公藤红素和雷公藤内酯甲在 60 min 内的溶出度则低于检

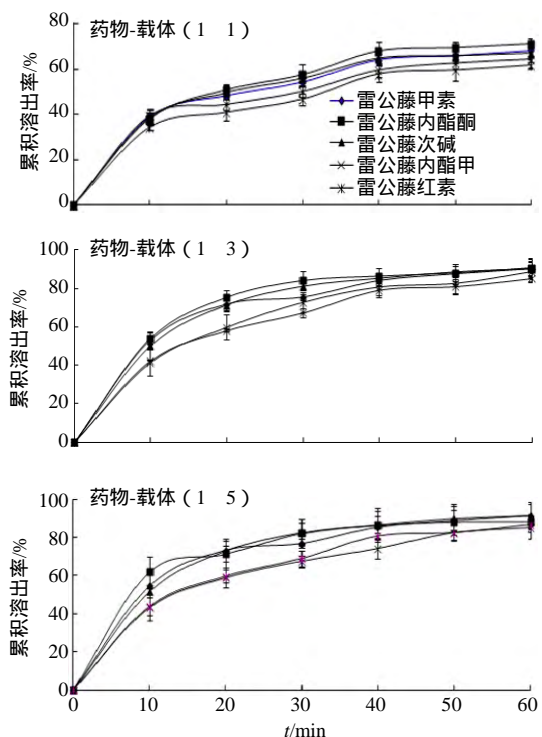


图 3 不同药载比的 ETW-SD 体外溶出度

Fig. 3 Release profiles of ETW-SD at different drug/carrier ratio

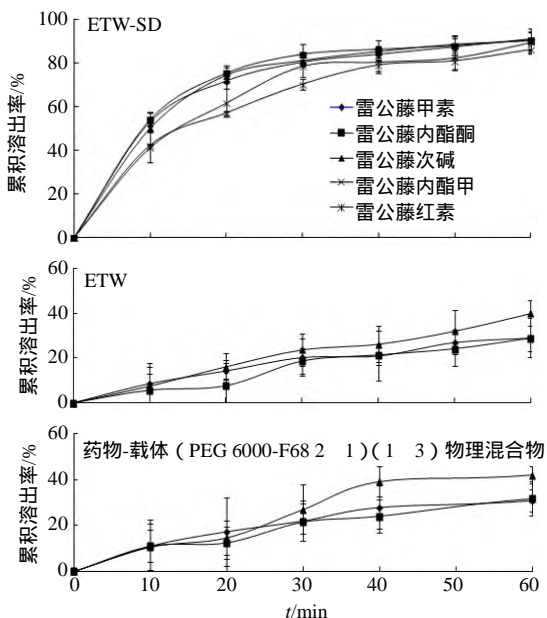


图 4 ETW、药物-载体的物理混合物和 ETW-SD 体外溶出曲线

Fig. 4 Release profiles of ETW, drug/carrier physical mixture and ETW-SD

测限。同样，物理混合物的溶出实验中，在 60 min 内雷公藤甲素溶出度只有 40%，雷公藤内酯酮和雷公藤次碱的溶出度小于 30%，雷公藤红素和雷公藤内酯甲溶出度仍然低于检测限。通过溶剂-熔融法制

备的 ETW-SD，与原料药相比，雷公藤内酯酮、雷公藤甲素和雷公藤次碱在 60 min 内的溶出度分别提高了 3.32、3.32、2.23 倍，而雷公藤红素和雷公藤内酯甲在 60 min 内的溶出度达到了 83% 以上，且各有效成分的溶出趋于同步 ($f_2 > 50$)。

2.6.2 DSC 精密称取 ETW、PEG 6000、F68、物理混合物以及 ETW-SD 适量进行 DSC 分析。工作条件：以空铝坩为参考池，另一空铝坩为样品池放入约 5 mg 的样品，扫描速度 10 /min，扫描范围 20 ~ 200 ，结果如图 5 所示。结果显示 ETW 在 77.42 处有吸热峰，在 140 有放热峰，PEG 6000

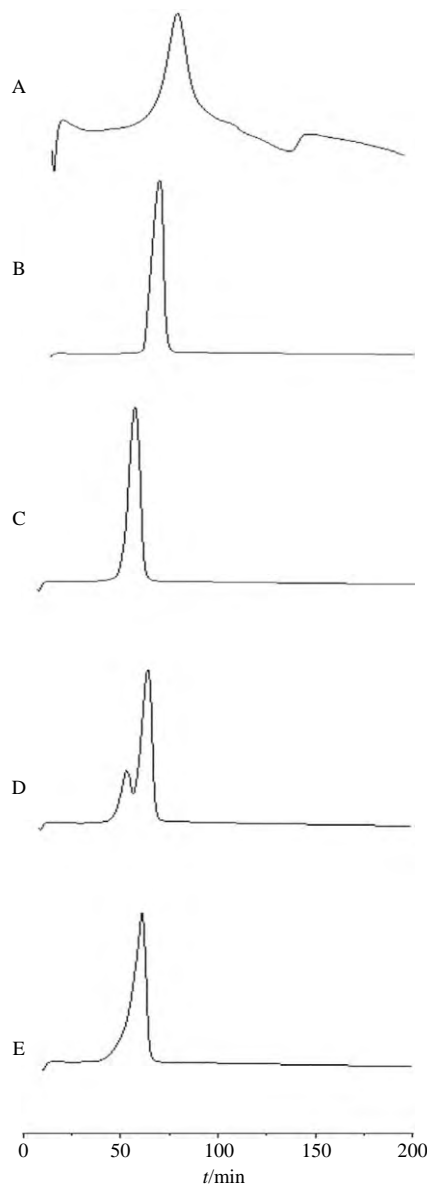


图 5 ETW (A)、PEG 6000 (B)、F68 (C)、物理混合物 (D) 和 ETW-SD (E) 的 DSC 图

Fig. 5 DSC of ETW (A), PEG 6000(B), F68 (C), physical mixture (D), and ETW-SD (E)

在 68.07 处有吸热峰, F68 在 58.74 处有吸收峰。当 ETW 与 PEG 6000 和 F68 形成固体分散体时, 药物的吸收峰消失, 同时, PEG 6000 与 F68 的吸收峰均发生前移, 表明 ETW 与 PEG 6000 和 F68 可能形成低共熔物。此外, 物理混合物的 DSC 曲线中在 65.30 和 54.27 出现前移的吸收峰, ETW 的吸收峰消失。分析原因, 可能是在 DSC 升温过程中, PEG 6000 与 F68 逐渐熔融, ETW 溶于其中, 在 PEG 6000 和 F68 熔点附近形成共熔物^[17-19]。

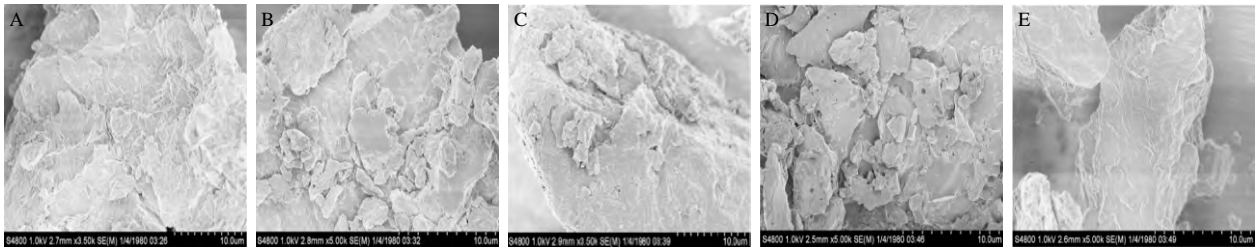


图 6 ETW (A)、PEG 6000 (B)、F68 (C)、物理混合物 (D) 和 ETW-SD (E) 的 SEM 图 (bar = 10 μm)

Fig. 6 SEM micrographs of ETW (A), PEG 6000 (B), F68 (C), physical mixture (D), and ETW-SD (E) (bar = 10 μm)

3 讨论

雷公藤成分复杂, 主要分为二萜类 (雷公藤甲素、雷公藤内酯酮等) 三萜类 (雷公藤内酯甲、雷公藤红素等) 和生物碱类 (雷公藤次碱)。其中, 雷公藤甲素、雷公藤内酯酮、雷公藤次碱、雷公藤红素和雷公藤内酯甲为主要的有效成分, 作为雷公藤剂型改良中的指标成分能够明显地反映制剂的增效效果^[6-7]。

在前期实验中, 对 ETW-SD 的制备方法进行了考察。结果发现, 以溶剂法制备 ETW-SD, 有机溶剂的用量较大且难以完全除尽。同时, 样品很难完全干燥; 以熔融法制备 ETW-SD, 提取物不能很好地分散于载体中, 造成溶出度试验中平行组间的药物溶出误差较大; 以热融挤出法制备 ETW-SD, 由于反应温度高, 导致 ETW 中部分热不稳定性成分分解, 在溶出度试验中溶出量急剧下降; 以溶剂-熔融法制备的 ETW-SD, 通过有机溶剂的加入, ETW 和载体可以均匀汇合且制备工艺简单, 产物回收率高, 各有效成分的体外溶出度明显改善且趋于同步。

同时, 以 ETW 为模型药物, 分别对 PEG 6000、F68 和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K30) 等几种水溶性材料的单一固体分散体进行制备。结果发现, 单一载体制备的 ETW-SD 均能提高雷公藤各有效成分的溶解度, 改善药物的溶出度, 但不同的材料对雷公

藤的各有效成分的作用具有差异性。以 F68 为载体制备 ETW-SD, 各有效成分的溶出度在 60 min 内达到 80% 以上, 但产物的黏度较大, 回收率低; 以 PEG 6000 为载体制备 ETW-SD, 雷公藤红素的溶出度在 60 min 内只能达到 60% 左右, 而且 ETW-SD 的稳定性差; 以 PVP K30 作为载体制备的 ETW-SD, 雷公藤红素和雷公藤内酯甲的溶出度在 60 min 内只能达到 63%, 而且产物易吸潮。因此, 选择以联合载体进行 ETW-SD 的考察。

对自制 ETW-SD 进行 XRD 实验。结果发现, ETW, 药物载体的物理混合物以及 ETW-SD 均不存在相应晶体峰。可能是由于 ETW 中成分复杂, 单位质量中的有效指标成分的量相对较低, 造成 XRD 无晶体峰的假象。但是, 即使观察不到相应晶体峰, 也不能说明药物是以无定型存在于 ETW-SD 中。所以, 通过 XRD 并不能完全反映 ETW 在 ETW-SD 中的分子形态,

F68 属于聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物, 易溶于水, 亲水疏水平衡值 (HLB) 为 29, 作为表面活性剂和增溶剂被广泛应用于药物制剂的生产。作为表面活性剂, 一方面, F68 能够降低药物、PEG 6000 与水之间的界面张力, 提供了额外的润湿性和增效效果, 从而提高脂溶性药物的溶出度; 另一方面, 非离子型表面活性剂的稳定性和药物释放特性均不会受到离子强度的改变以及 pH 变化的影响^[20-21]。

目前,对于药物增溶的研究报道中,联合载体优于单一载体,但多用于化药单体成分,对于中药多成分的联合载体增溶的研究鲜有报道^[22-23]。本实验通过联合载体制备了ETW-SD,提高了各有效成份的溶解度,改善了药物的体外溶出度。下一步将在ETW-SD增溶的基础上,对雷公藤缓释制剂进行研究,以期在降低药物毒副作用,增加患者顺应性。

参考文献

- [1] Zhang Y, Xu W, Li H, *et al.* Therapeutic effects of total alkaloids of *Tripterygium wilfordii* Hook f. on collagen-induced arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(3): 699-705.
- [2] Zhu B, Wang Y, Jardine M, *et al.* Tripterygium preparations for the treatment of CKD: A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 515-530.
- [3] Wang X, Zu Y, Huang L, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with combination of methotrexate and *Tripterygium wilfordii*: A meta-analysis [J]. *Life Sci*, 2017, 171: 45-50.
- [4] Zhang Y, Ma X. triptolide inhibits il-12/il-23 expression in apcs via ccaat/enhancer-binding protein alpha [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3866-77.
- [5] 林君容, 林 兵, 宋洪涛. 雷公藤甲素与雷公藤红素的体内药动学研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(3): 528-532.
- [6] 吴 霞, 王忠震, 林 兵, 等. 雷公藤毒性作用机制研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1519-1523.
- [7] 刘为萍, 刘素香, 唐慧珠, 等. 雷公藤研究新进展 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1215-1218.
- [8] 郭梦斐, 瞿 鼎, 王理想, 等. 转铁蛋白/叶酸双重修饰的薏苡仁油-雷公藤红素微乳制备及其体外靶向抗肿瘤研究 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1748-1756.
- [9] 胡绍英, 张振海, 蒋艳荣, 等. 雷公藤红素胶体二氧化硅缓释固体分散体研究 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 692-695.
- [10] 胡绍英, 张振海, 蒋艳荣, 等. 基于HPMC-硬脂酸的雷公藤红素缓释固体分散体的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3052-3055.
- [11] 朱 惠, 徐榕青, 邓思珊, 等. 雷公藤内酯醇 β -环糊精包合物的制备与鉴定方法研究 [J]. 福建医药杂志, 2010, 32(6): 85-86.
- [12] 林 雯. 减毒制剂雷公藤内酯醇- β -环糊精包合物的制备 [J]. 海峡药学, 2009, 21(7): 44-45.
- [13] 郭晓远, 吴国建, 王 宏, 等. IL13 修饰雷公藤红素/人参总皂苷脂质体的制备及其抑制 BT325 细胞作用 [J]. 中成药, 2017, 39(2): 283-290.
- [14] 李瀚旻, 兰少波, 常明向. 雷公藤甲素脂质体透皮制剂对 II 型胶原诱发的关节炎的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 199-202.
- [15] 杨慧丹, 刘志宏, 林密真, 等. 口服中药骨架缓释制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3766-3770.
- [16] 吴 霞, 林 兵, 王忠震, 等. 雷公藤的免疫抑制活性及毒性的谱效关系研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(7): 547-552.
- [17] 夏学军, 陶中华, 任 怡. 布格味喃固体分散体的体外研究 [J]. 药学报, 2008, 43(5): 548-522.
- [18] 顾希平, 吴君华, 任飞亮. 4 种他克莫司固体分散体的体外特性研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(7): 523-526.
- [19] 杨怡静, 平其能. 固体分散体提高银杏叶片溶出度的研究 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13(6): 521-524.
- [20] Shah A V, Serajuddin A T. Development of solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) I: Use of Poloxamer 188 as both solidifying and emulsifying agent for lipids [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(10): 2817-2832.
- [21] 徐姗姗, 史新元, 艾 路, 等. 表面活性剂泊洛沙姆 188 临界胶束浓度的模拟计算 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(5): 126-129.
- [22] Ghebremeskel A N, Vemavarapu C, Lodaya M. *et al.* Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble api: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability [J]. *Int J Pharm*, 2007, 328(2): 119-129.
- [23] Ghebremeskel A N, Vemavarapu C, Lodaya M, *et al.* Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble api: Stability testing of selected solid dispersions [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(8): 1928-1936.