

· 中药工业 ·

三种高分子材料对甘草次酸脂化乳物理稳定性的影响[△]

王秀丽*, 金粟, 曲昌海*

(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] **目的:** 考察不同稳定材料对提高甘草次酸脂化乳物理稳定性的影响。**方法:** 采用离心分光光度法分别测定不同稳定材料黄原胶、羟丙基甲基纤维素(HPMC K100M)、聚乙烯醇(PVA)加入后甘草次酸脂化乳稳定系数大小, 与未添加稳定材料的空白制剂稳定系数进行比较, 分别评价各种稳定材料对脂化乳稳定性提高的影响, 并初步确定加入浓度, 筛选简单、有效地提升稳定性新材料。**结果:** 初步筛选出0.05%黄原胶、0.02%的HPMC K100M、0.03%的PVA 18-88一定程度上均可提升甘草次酸脂化乳物理稳定性, 且工艺稳定。**结论:** 三种稳定材料均可一定程度上提升甘草次酸脂化乳制剂物理稳定性, 尤以0.05%的黄原胶效果为佳。

[关键词] 黄原胶; 羟丙基甲基纤维素; 聚乙烯醇; 脂化乳; 稳定性

Effect of Three Polymer Materials on Physical Stability of Glycyrrhetic Acid Liposome Emulsion

WANG Xiu-li*, JIN Su, QU Chang-hai*

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of different stable materials on the stability of glycyrrhetic acid liposome emulsion. **Methods:** Centrifugal spectrophotometry method was adopted to determine the stability parameter of glycyrrhetic acid liposome emulsion after using Xanthan, HPMC K100M and PVA 18-88 as stable materials respectively, compared with stability coefficient of blank preparation, the effect after using three kinds of materials on stability of glycyrrhetic acid liposome emulsion was evaluate. The added concentration was initially determined. **Results:** Three kinds of materials can reduce the stability parameter to a certain extent, effectively improve the stability of preparation. 0.05% Xanthan, 0.02% HPMC K100M and 0.03% PVA 18-88 were the suitable concentration for stability improvement. **Conclusion:** Three kinds of materials can play a certain role in improvement of the stability of glycyrrhetic acid liposome emulsion, of which 0.05% Xanthan was better in experimental results and preparation state than others.

[Keywords] Xanthan; HPMC; PVA 18-88; Liposome emulsion; stability

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.2017100300

脂化乳是一种新型液态纳米剂型, 研究表明其可以通过包裹药物而提升药物的胃肠道稳定性, 降低刺激性^[1]。前期研究通过考察脂化乳口服后在大鼠体内的淋巴吸收情况, 发现脂化乳可以促进药物的肠淋巴转运, 从而促进药物吸收, 提高生物利用度^[2]。可见, 脂化乳具有良好的应用前景。

稳定材料在脂化乳中形成稳定体系, 可以提升

脂化乳的胃肠道及体外稳定性。本研究在大量预实验的基础上, 以黄原胶、羟丙基甲基纤维素(HPMC K100M)、聚乙烯醇(PVA 18-88)为稳定材料考察对象, 通过离心分光光度法, 测定不同稳定材料加入后脂化乳的稳定系数, 与未添加稳定材料的空白制剂进行比较, 考察各种稳定材料对脂化乳物理稳定性的影响, 初步确定加入的最佳浓度, 以期对脂化乳稳定性研究提供一定依据。

[△] [基金项目] 国家自然科学基金项目(81202928); 北京中医药大学面上项目(2016-JYB-JSMS-015)

* [通信作者] 王秀丽, 研究方向: 中药复方新型给药系统研究及新药研发; E-mail: Lnwangxiuli@163.com
曲昌海, 研究方向: 药物递药系统研究; Tel: (010)64286180, E-mail: quchanghai@bucm.edu.cn

1 材料与仪器

1.1 材料

甘草次酸脂化乳(实验室自制);黄原胶(批号:20130913,上海昌为医药辅料技)、羟丙基甲基纤维素 HPMC K100M(批号:P110711346,上海卡乐康包衣技术有限公司)、聚乙烯醇 PVA 18-88(K45090655404,德国默克公司);纯净水(批号:20160320,杭州娃哈哈集团有限公司)。

1.2 仪器

G16 型医用离心机(北京白洋医疗器械有限公司);BS110S 型万分之一电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);BCD-182KZ50 冰箱(TCL 家用电器有限公司);TU-1810 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);SCIENTZ-II D 型超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

2 方法

2.1 浓度设置及分组方法

三种高分子材料的加入浓度,通过查阅相应文献^[3-5],并结合实际预实验情况进行设置。根据黄原胶、HPMC K100M、PVA 18-88 将实验分为三组,每种材料根据文献得到的预设浓度进行初次物理稳定性考察,测定稳定系数;初次筛选后根据结果重新设置加入浓度,进行二次稳定性考察。

2.2 物理稳定性考察方法

2.2.1 稳定系数的计算 根据文献^[6]方法,以离心分光光度法测定制剂稳定性,利用紫外-可见分光光度计,分别测定制剂离心前后稀释液在一定波长下吸收度,计算稳定性参数 K_E ,计算公式为:

$$K_E(\%) = (A_0 - A) / A_0 \cdot 100\% \quad (1)$$

公式中 K_E 为稳定性参数, A_0 为未离心制剂稀释液紫外吸收度, A 为离心制剂下层样本稀释液的吸收度。

2.2.2 稳定系数考察方法 取制剂适量于 1.5 mL 尖底离心管中,4000 r·min⁻¹ 离心 10 min,精密移取下层制剂(取样深度 1 cm 处)至 10 mL 容量瓶,纯水定容。紫外分光光度计以纯水调零,在 500 nm 处检测吸光度记为 A ;另精密移取未离心制剂于 10 mL 容量瓶中,纯水定容,同方法检测 500 nm 处吸光度记

为 A_0 ,代入公式计算稳定系数。

2.2.3 稳定系数比的提出 由稳定系数公式可知, K_E 值越小,说明离心操作对制剂中分散颗粒上浮或下沉的影响更小,即制剂稳定性越高。因此在比较不同高分子材料加入后对制剂稳定性的影响,应先消除空白制剂稳定系数的差异。为了消除每批空白制剂之间的差别,本实验提出了稳定系数之比,即 $K_E/K_{E\text{空白}}$,作为评价不同材料之间稳定效果初步评价的评价指标,公式如下:

$$K_E/K_{E\text{空白}} = \text{加入稳定材料的稳定系数} / \text{空白制剂的稳定系数} \quad (2)$$

2.2.4 检测波长下的紫外扫描图谱 吸取适量甘草次酸脂化乳在 200 ~ 800 nm 波长下,以紫外分光光度计进行全波长扫描。由图 1 可见制剂在 500 nm 无最大吸收。同时稳定系数结果为离心前后的制剂的吸光度差值与未离心制剂吸光度值之比,可以抵消在 500 nm 处吸收干扰。

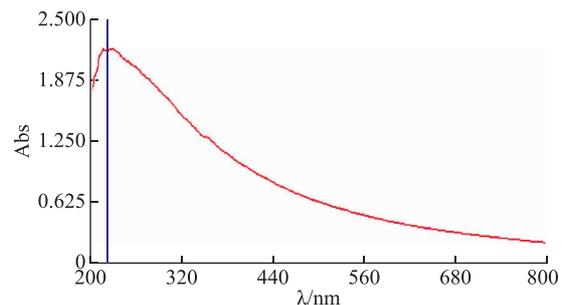


图 1 脂化乳全波长扫描图谱

3 结果

3.1 黄原胶对甘草次酸脂化乳物理稳定性影响

3.1.1 不同浓度黄原胶甘草次酸脂化乳的制备 将不同浓度黄原胶粉末边搅拌边加入到温水中隔夜充分溶胀作为水相,于 60 °C 条件下制备甘草次酸脂化乳。

3.1.2 不同浓度黄原胶对甘草次酸脂化乳影响 将同批制备的甘草次酸脂化乳平均分为 4 份,分别为空白组,黄原胶 0.05%、0.1%、0.25% 浓度组。按 2.2.1 项下试验方法计算稳定系数 K_E 值,重复三次,取 K_E 平均值,根据此结果将浓度范围缩小,设置加入浓度为 0.01%、0.02%、0.04% 浓度组,重复上述操作,两次实验结果如图 2。

结果可知,确定 0.05% 为较佳浓度,进行三次平行实验,并计算 $K_E/K_{E\text{空白}}$ 值,结果如表 1 所示。

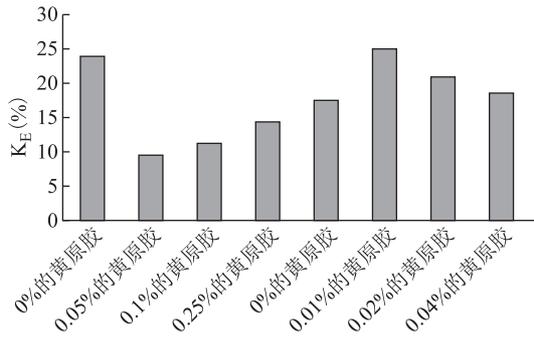


图2 加入高、中、低三种浓度的黄原胶稳定系数的结果

表1 0.05%的黄原胶三次验证实验结果

黄原胶加入量/g · mL ⁻¹	K _E	K _E /K _E 空白
0%	26.4%	—
0.05%	10.6%	0.40
0.05%	10.7%	0.41
0.05%	10.0%	0.38

由表中结果可知，三次验证实验 K_E/K_E空白 分别为 0.40、0.41、0.38。可见，加入 0.05% 黄原胶一定程度上可以提升脂化乳物理稳定性，且工艺稳定。

3.2 羟丙基甲基纤维素 (HPMC K100M) 对甘草次酸脂化乳物理稳定性的影响

3.2.1 不同浓度羟丙基甲基纤维素甘草次酸脂化乳制备 将不同浓度羟丙基甲基纤维素于纯水中隔夜充分溶胀作为水相，于 60 °C 条件下制备甘草次酸脂化乳。

3.2.2 不同浓度羟丙基甲基纤维素对甘草次酸脂化乳影响 将同批制备的甘草次酸脂化乳分为 4 组，分别为空白组，HPMC K100M 0.05%、0.1%、0.25% 浓度组。按 2.2.1 项下试验方法计算稳定系数 K_E 值，重复三次，取 K_E 平均值，根据此结果缩小浓度范围为 0.02%、0.03%、0.04% 进行稳定系数测定，结果如图 3。

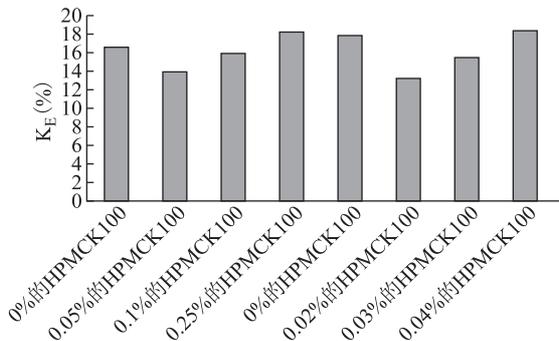


图3 加入高、中、低三种浓度的 HPMC K100M 稳定系数结果

结果可知，确定 0.02% 为较佳浓度，以此浓度进行三次平行验证实验，计算 K_E/K_E空白 的结果如表 2 所示。

表2 0.02%的 HPMC K100 M 三次验证实验结果

HPMC K100M 的加入量/g · mL ⁻¹	K _E	K _E /K _E 空白
0%	19.9%	—
0.02%	14.4%	0.72
0.02%	15.0%	0.75
0.02%	14.1%	0.71

得到 K_E/K_E空白 的结果为 0.71 ~ 0.75 之间，浮动在可接受范围内，可见加入 0.02% 的 HPMC K100M 一定程度上可以提升脂化乳物理稳定性，且工艺稳定。

3.3 聚乙烯醇 (PVA 18-88) 对甘草次酸脂化乳物理稳定性的影响

3.3.1 不同浓度聚乙烯醇甘草次酸脂化乳制备 将不同浓度聚乙烯醇于纯水中充分溶解作为水相，于 60 °C 条件下制备甘草次酸脂化乳。

3.3.2 不同浓度聚乙烯醇对甘草次酸脂化乳的物理稳定性影响 将同批制备的甘草次酸脂化乳平均分为 4 组，分别为空白组，PVA 18-88 0.1%、0.5%、1% 浓度组。按 2.2.1 项下试验方法计算稳定系数 K_E 值，重复三次，取 K_E 平均值，结合初次试验结果重新设置加入浓度，计算稳定系数，所得结果如图 4。

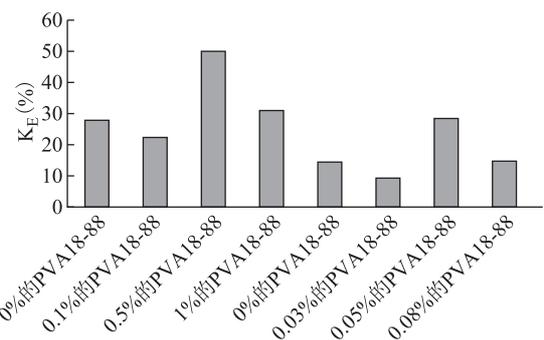


图4 加入高、中、低三种浓度的 PVA18-88 稳定系数结果

由结果看出，PVA18-88 加入浓度为 0.03% 为较佳浓度，以此浓度进行三次平行实验，计算 K_E/K_E空白 的结果如表 3 所示。

有结果可见 K_E/K_E空白 为 0.59 ~ 0.68 之间，浮动在可接受范围内，可见加入 0.03% 的 PVA 18-88 一定程度上可以提升脂化乳物理稳定性。

表3 0.03%的PVA18-88三次验证实验结果

PVA18-88的 加入量/g·mL ⁻¹	K _E	K _E /K _E 空白
0%	25.30%	—
0.03%	15.56%	0.62
0.03%	14.91%	0.59
0.03%	17.13%	0.68

将三种材料的最佳浓度进行比较,结果如表4,根据结果绘制三种材料稳定系数的柱形图(图5)。

表4 三种材料结果比较

	材料		
	0.05% 黄原胶	0.02% HPMC K100M	0.03% PVA 18-88
稳定系数(K _E)	10.60%	14.40%	15.56%
	10.70%	15.00%	14.91%
	10.00%	14.10%	17.13%
稳定系数均值	10.43%	14.50%	15.87%

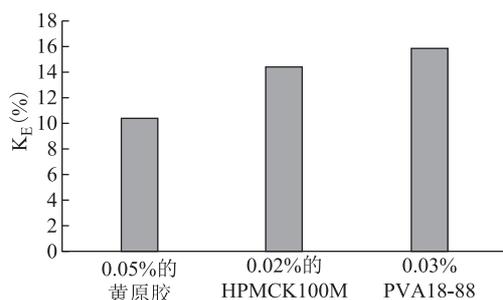


图5 三种材料稳定系数结果比较

由结果可以看出,三种材料比较,0.05%黄原胶对制剂物理稳定性提升效果较好。

4 结论

本研究通过向脂化乳中加入三种不同高分子材料,优化脂化乳物理性质来提升脂化乳稳定性,实验方法均采用离心分光光度法,通过文献^[2-3]筛选初步添加浓度进行试验,经过稳定系数比较后再进行进一步的优化,初步确定三种高分子材料的加入的有效浓度。

本研究所选三种稳定材料均为首次应用到脂化乳制剂,且均是以增大脂化乳粘度的原理提高制剂的物理稳定性。黄原胶加入脂化乳,由稳定系数结果看,效果较好;羟丙基甲基纤维素性质优良,为制剂学常用辅料,也是通过形成一定黏度的凝胶,

增大体系的物理稳定性。但实验结果显示,不同浓度HPMC对甘草次酸脂化乳稳定性提升效果差异并不明显;聚乙烯醇(PVA)为脂质体稳定性修饰材料之一,脂化乳与脂质体具有相似形态结构,因此考虑将PVA加入甘草次酸脂化乳来提高制剂稳定性。通过对不同加入浓度考察,发现PVA的加入对稳定性提升有一定促进作用,但得到稳定系数结果与加入剂量缺乏一定规律性。三种材料加入到相同制法的脂化乳中,对脂化乳稳定性都有一定的提升效果,比较三者稳定常数大小,其中黄原胶提升效果相对较好。

5 讨论

黄原胶作为水溶性多糖,在低浓度、低剪切力作用下具有良好的悬浮、黏附和稳定性^[7],黄原胶溶于水形成高粘度的溶液,化学稳定性良好。文献研究黄原胶单独使用或与其他材料复配可以提升制剂稳定性^[8-9]。本实验通过加入一定量的黄原胶达到提高脂化乳溶液粘度,从而提升脂化乳稳定性的效果,经过实验筛选出加入0.05%黄原胶一定程度上可以提升脂化乳稳定性。应注意黄原胶溶解过程中易结成团块,表面溶解形成隔离层,阻碍水份的渗入。

羟丙基甲基纤维素(HPMC)在制剂上常用做助悬剂,提高混悬体系的稳定性,例如在自微乳系统中用作沉淀抑制剂^[10-11]。同时HPMC具有化学惰性、代谢惰性和高安全性^[12-13]。其溶解于冷水形成具有一定黏度的凝胶溶液,通过调节浓度高低,可以获得不同黏度的HPMC溶液,利用这一原理,采用不同浓度的HPMC调剂脂化乳的粘度,确定可以提高脂化乳的物理稳定性的加入浓度。实验中发现通过将HPMC直接溶解于水相中制备得到的甘草次酸脂化乳质地更加均匀。

聚乙烯醇(PVA)结构含有较多的羟基,形成氢键后增大液体的黏度^[14-15]。制剂学上常利用PVA的特点来提升制剂的稳定性,如利用聚乙烯醇衍生物修饰脂质体,通过增大粘度,降低因乳滴沉降而造成的乳滴破裂或融合^[16-17]。本研究将一定浓度的聚乙烯醇加入脂化乳中,提升脂化乳稳定性,也是利用了这一特性,确定最佳加入浓度为0.03%时得到脂化乳稳定系数最小。根据预实验结果,将PVA提前溶胀24h制备成水相后进行脂化乳制备。

参考文献

- [1] 陈芳宁,张秀荣,王秀丽,等. 丹酚酸B脂化乳的制备及其稳定性研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(2):179-182.
- [2] 李士远. 抗癌先导物 T-OA 脂质体及甘草次酸脂质体的肠淋巴转运研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [3] 麻建国, Dickinson E, Povey M J W. 黄原胶对 O/W 乳状液稳定性的影响[J]. 食品与发酵工业,1998,24(1):26-33.
- [4] 汪震,丁玉峰,黄旭彤,等. 药用活性炭灌肠剂的制备[J]. 医药导报,2010,29(11):1472-1474.
- [5] 高媛媛. 大蒜素脂质体的制备及其稳定性研究[D]. 武汉:武汉工业学院,2011.
- [6] 马萍,辛艳茹,杨京燕,等. 离心分光光度法测定乳剂的稳定性[J]. 药学实践杂志,2001,19(1):23-23.
- [7] Iijima M, Shinozaki M, Hatakeyama T, et al. AFM studies on gelation mechanism of xanthan gum hydrogels[J]. Carbohydrate Polymers,2007,68(4):701-707.
- [8] 赵容钟,周雪松,曾建新. 黄原胶与几种胶复配对花生乳稳定性的影响[J]. 现代食品科技,2007,23(11):58-60.
- [9] 赵谋明,孔静,刘丽娅,等. 黄原胶/CMC 复合稳定剂对酪蛋白乳液稳定性的影响[J]. 吉林大学学报(工),2012,42(5):1343-1348.
- [10] Gao P, Morozowich W. Development of supersaturatable self-emulsifying drug delivery system formulations for improving the oral absorption of poorly soluble drugs[J]. Expert Opinion on Drug Delivery,2006,3(1):97-110.
- [11] 彭璇,陈萍萍,包强,等. 水飞蓟宾过饱和自乳化给药系统的制备及性质研究[C]//中国药学会大会暨中国药师周. 2009:40-44.
- [12] 宋恬,何再安,刘焱文. 消旋卡多曲干混悬液的制备与稳定性考察[J]. 医药导报,2007,26(1):57-59.
- [13] 刘杰,杨盛林,陈建英. 阿昔洛韦眼用混悬液的助悬剂筛选[J]. 食品与药品,2008,10(11):21-23.
- [14] Lyoo W S, Seo I S, Ji B C, et al. Role of the stereosequences of poly(vinyl alcohol) in the rheological properties of syndiotacticity-rich poly(vinyl alcohol)/water solutions[J]. Journal of Applied Polymer Science,2003,88(7):1858-1863.
- [15] Song X, Zhao Y, Wu W, et al. PLGA nanoparticles simultaneously loaded with vincristine sulfate and verapamil hydrochloride: systematic study of particle size and drug entrapment efficiency. [J]. International Journal of Pharmaceutics,2008,350(1-2):320-329.
- [16] 穆筱梅,钟振声,陈焕钦. 聚乙烯醇脂质体的制备及性能研究[J]. 精细化工,2003,20(6):323-325.
- [17] 陈亭亭,陆伟根,王莉莉,等. 助乳化剂对多囊脂质体影响的初步考察[J]. 中国医药工业杂志,2009,40(10):758-760.

(收稿日期 2017-10-03)