

# 丹参酮 IIA/速释辅料二元固态溶液的玻璃化转变温度研究

李厚丽<sup>1</sup>, 刘杭<sup>2</sup>, 熊礼龙<sup>3</sup>, 程晓亮<sup>1</sup>, 王茂义<sup>1</sup>, 马瑛<sup>1</sup>, 封卫毅<sup>1\*</sup> (1.西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061; 2.西安医学院药学院, 西安 710021; 3.西安交通大学化学学院, 西安 710049)

**摘要:** 目的 探索丹参酮 IIA 与不同速释辅料的相容性及对辅料玻璃化转变温度的影响。方法 采用溶剂法制备不同种类及比例的丹参酮 IIA/速释辅料二元固态溶液, 并进行差示扫描量热分析, 测定其玻璃化转变温度。结果 丹参酮 IIA 与 3 种速释辅料均具有良好的相容性, 不同种类辅料及比例的二元固态溶液, 受到药物与辅料间的分子作用力、辅料的抗增塑作用等的影响, 可对体系的玻璃化转变温度产生不同程度的改变。结论 本研究为以聚合物 HPMC K4M、Kollidon VA64 或 Soluplus 为辅料制备具有速释特性的丹参酮 IIA 无定型态给药体系提供了技术支持。

**关键词:** 丹参酮 IIA; 速释辅料; 固态溶液; 差示扫描量热分析; 玻璃化转变温度

中图分类号: R283.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)12-1417-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.12.002

引用本文: 李厚丽, 刘杭, 熊礼龙, 等. 丹参酮 IIA/速释辅料二元固态溶液的玻璃化转变温度研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(12): 1417-1421.

## Study on the Glass Transition Temperature of Binary Solid Solution Composed with Tanshinone IIA and Immediate-release Excipients

LI Houli<sup>1</sup>, LIU Hang<sup>2</sup>, XIONG Lilong<sup>3</sup>, CHENG Xiaoliang<sup>1</sup>, WANG Maoyi<sup>1</sup>, MA Ying<sup>1</sup>, FENG Weiyi<sup>1\*</sup> (1.Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2.College of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 3.School of Chemistry, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the miscibility of tanshinone IIA(Tan-IIA) with different immediate-release excipients and to evaluate the influences on glass transition temperature(Tg) values of the excipients by Tan-IIA. **METHODS** Binary solid solution consisting by different types and ratios of immediate-release excipient/Tan-IIA were prepared by solvent method. Then the Tg of the solid solutions was measured by differential scanning calorimetry. **RESULTS** Tan-IIA had good miscibility with the three types of immediate-release excipients, and the Tg values of the binary solid solution with different types and ratios of excipients could be influenced with different degrees through anti-plasticizing effect of excipients and/or the molecular force between excipients and drug. **CONCLUSION** This study can provide technical support for the preparation of Tan-IIA loaded immediate-release amorphous drug delivery system using HPMC K4M, Kollidon VA64 or Soluplus as excipients.

**KEYWORDS:** tanshinone IIA; immediate-release excipients; solid solution; differential scanning calorimetry; glass transition temperature

丹参酮 IIA(tanshinone IIA, Tan-IIA)是中药丹参的重要药效物质, 是丹参的主要脂溶性有效成分的代表, 不仅能够改善微循环, 抑制和解除血小板聚集, 还具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化及清除自由基等多种生物学活性<sup>[1-3]</sup>, 化学结构见图 1A。然而, 作为二萜醌类化合物, Tan-IIA 在水中溶解度低(仅为  $2.8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 稳定性差, 体内半衰期短, 口服生物利用度不足 4%, 严重限制药物的疗效发挥及临床应用<sup>[1-4]</sup>。

药剂学研究表明, 将难溶性药物由晶态转变为无定型态, 是增加其溶出速率和溶解度, 提高其口服生物利用度的有效方法之一<sup>[5-6]</sup>。然而无定型态药物属于热力学不稳定体系, 极易使药物在制备、储存和溶出过程中由高能态向低能稳定的晶体状态转变。将药物与聚合物辅料共混, 可以通过空间位阻、分子间相互干扰等作用延缓无定型态药物的结晶过程<sup>[7-8]</sup>。而共混物的玻璃化转变温度(glass transition temperature, Tg), 是评价辅料

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81603305); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(xjj2018119); 西安交通大学第一附属医院基金项目(2017QN-21)

**作者简介:** 李厚丽, 女, 博士, 主管药师 Tel: (029)85323537 E-mail: lhl1416@mail.xjtu.edu.cn \*通信作者: 封卫毅, 男, 博士, 主任药师 Tel: (029)85323242 E-mail: fengweiyi@mail.xjtu.edu.cn

与药物相容性、混合体系物理稳定性的重要指标。一般来说,共混物具有单一 Tg 值,而且 Tg 值越高,分子迁移率越低,体系的物理稳定性越好<sup>[9-11]</sup>。

本研究选取 HPMC K4M、Kollidon VA64、Soluplus 3 种常用的亲水性聚合物作为速释辅料,以差示扫描量热法测定体系 Tg 值,考察了 Tan-IIA 与辅料的相容性,并制备了 Tan-IIA/速释辅料二元固态溶液,深入研究了不同含量的 Tan-IIA 对辅料的 Tg 值的影响,为进一步制备具有速释特性的 Tan-IIA 无定型态给药体系提供了实验依据。辅料化学结构式见图 1。

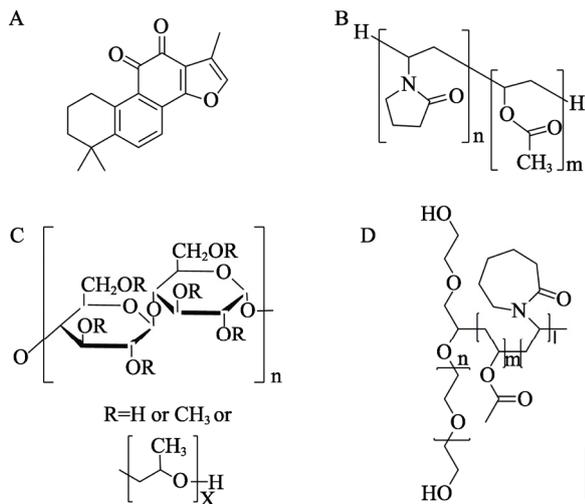


图 1 Tan-IIA 及速释辅料的化学结构式  
A-Tan-IIA; B-HPMC K4M; C-Kollidon VA64; D-Soluplus.  
Fig.1 Chemical structures of Tan-IIA and immediate-release excipients  
A-Tan-IIA; B-HPMC K4M; C-Kollidon VA64; D-soluplus.

## 1 仪器与试剂

DSC 214 Polyma 差示扫描量热仪(德国耐驰公司); XS105 型电子天平、TGA 2 热重分析仪均来自瑞士梅特勒-托利多公司; DHG-9030A 型恒温干燥箱(上海笃特科学仪器有限公司); DK-320 型电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司)。

Tan-IIA(西安天宝生物科技有限公司,批号: DST20180315; 纯度 $\geq 98\%$ ); Kollidon VA64(批号: 17937668E0)、Soluplus(批号: 84414368E0)均购自德国 BASF 公司; HPMC K4M(上海昌为医药辅料技术有限公司,批号: 2G18012N01); 无水乙醇(天津市河东区红岩试剂厂); 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 热重分析(TGA)

取 Tan-IIA、HPMC K4M、Kollidon VA64、

Soluplus 适量,置于 TGA 仪器的铝坩埚中,以氧化铝为参比物,气氛为氮气,流速为  $100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,从  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  升温至  $350 \text{ }^\circ\text{C}$ ,升温速率为  $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 。主药与辅料在  $220 \text{ }^\circ\text{C}$  及以下均稳定存在,由此可将差示扫描量热(DSC)分析时的首次温度升温上限设定为  $220 \text{ }^\circ\text{C}$ ,结果见图 2。

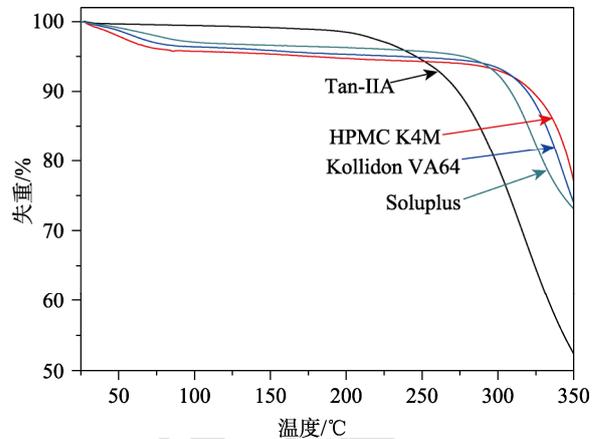


图 2 Tan-IIA 及速释辅料的 TGA 曲线  
Fig.2 Thermogravimetric curves of Tan-IIA and immediate-release excipients

### 2.2 Tan-IIA 与速释辅料 Tg 值的测定

精密称取 Tan-IIA、HPMC K4M、Kollidon VA64、Soluplus 样品  $3.0 \text{ mg}$ ,置于 DSC 仪器的铝坩埚中,以氧化铝为参比物,气氛为氮气,流速为  $100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,温度测试程序为:  $0 \text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 220 \text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0 \text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 250 \text{ }^\circ\text{C}$ ,升温速率为  $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,降温速率为  $20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。根据 DSC 第 2 次升温曲线得出单个样品的 Tg 值。主药与辅料的 Tg 测定值分别为 Tan-IIA  $122.1 \text{ }^\circ\text{C}$ 、HPMC K4M  $203.3 \text{ }^\circ\text{C}$ 、Kollidon VA64  $108.6 \text{ }^\circ\text{C}$ 、Soluplus  $78.4 \text{ }^\circ\text{C}$ 。结果见图 3。

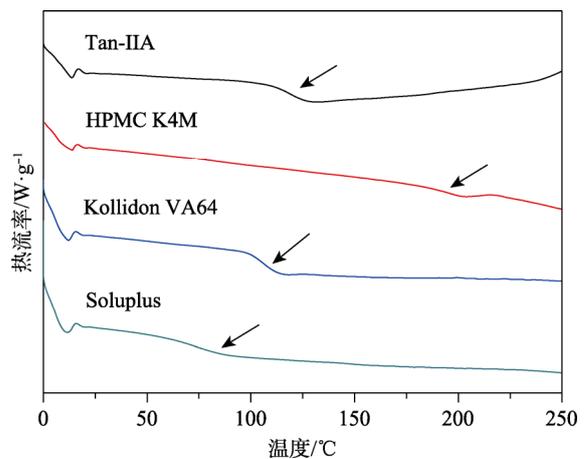


图 3 Tan-IIA 及速释辅料的 Tg 值  
Fig.3 Tg values of Tan-IIA and immediate-release excipients

### 2.3 Tan-IIA 与速释辅料的相容性

取主药与辅料适量,按质量比 1 : 1 研磨均匀,精密称取 3.0 mg 置于 DSC 仪器的铝坩埚中,按“2.2”项下温度测试程序进行测定,获取样品第 2 次的升温曲线,用于研究不同速释辅料与 Tan-IIA 的相容性,结果见图 4。HPMC K4M、Kollidon VA64 及 Soluplus 与 Tan-IIA 以 1 : 1 获得的物理混合体系,经冷却淬火处理后,DSC 检测可获得单一的 T<sub>g</sub> 值,主药与以上 3 种速释辅料均具有良好的相容性,可互溶形成均匀的单相固态溶液。

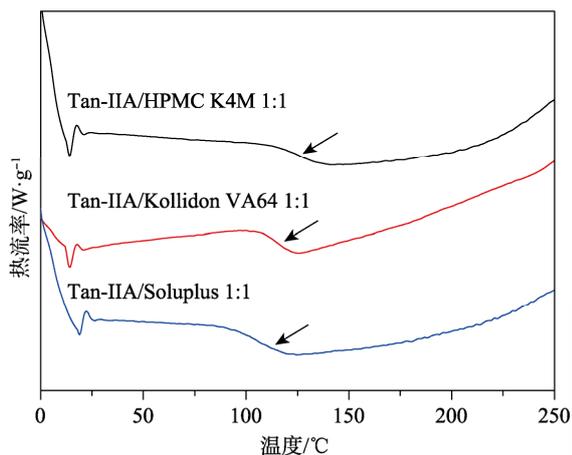


图 4 Tan-IIA 及速释辅料的相容性  
Fig.4 Miscibility of Tan-IIA and immediate-release excipients

### 2.4 Tan-IIA/速释辅料二元固态溶液的制备

按照主药与辅料不同质量比(1 : 4, 2 : 3, 3 : 2, 4 : 1),精密称取 Tan-IIA 与 Kollidon VA64、Soluplus,置于烧杯中,并加入适量无水乙醇,于 60 °C 水浴中搅拌至完全溶解并挥至半干后,将溶液转移至 60 °C 恒温干燥箱中进一步干燥,得到相应的二元固态溶液(主药含量分别为 20%, 40%, 60%和 80%)。

按照不同质量比(1 : 4, 2 : 3, 3 : 2, 4 : 1),精密称取 Tan-IIA 与 HPMC K4M,将辅料置于烧杯中,加入适量蒸馏水使其充分溶胀,另将 Tan-IIA 以适量无水乙醇溶解,二者于 60 °C 水浴中搅拌混匀,挥至半干后,将溶液转移至 60 °C 恒温干燥箱中进一步干燥,得到 Tan-IIA/HPMC K4M 二元固态溶液,主药含量分别为 20%, 40%, 60%和 80%。

### 2.5 药物含量对 Tan-IIA/HPMC K4M 二元固态溶液 T<sub>g</sub> 值的影响

按“2.2”项下温度测定程序对“2.4”项下制

备的 Tan-IIA/HPMC K4M 二元固态溶液进行 DSC 分析,考察混合体系的 T<sub>g</sub> 值,结果见图 5。固态溶液的 T<sub>g</sub> 值位于主药与辅料之间,更趋近于 Tan-IIA 单体的 T<sub>g</sub> 值,且随着 Tan-IIA 含量的增加,体系 T<sub>g</sub> 值以小幅度在 10 °C 范围内逐渐降低。

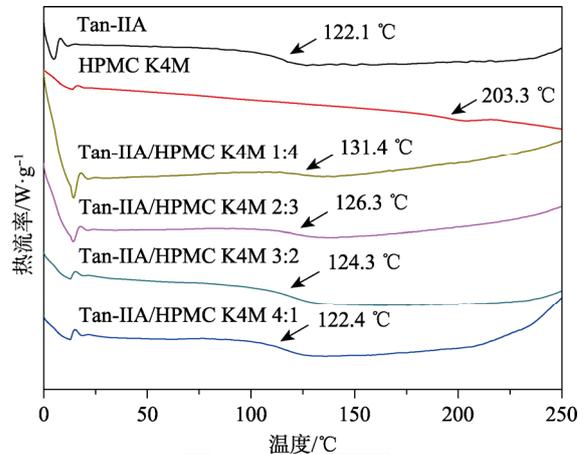


图 5 Tan-IIA 对 HPMC K4M T<sub>g</sub> 值的影响  
Fig.5 Influence on T<sub>g</sub> values of HPMC K4M by Tan-IIA

### 2.6 药物含量对 Tan-IIA/Kollidon VA64 二元固态溶液 T<sub>g</sub> 值的影响

按“2.2”项下温度测定程序对“2.4”项下制备的 Tan-IIA/Kollidon VA64 二元固态溶液进行 DSC 分析,考察混合体系的 T<sub>g</sub> 值,结果见图 6。随着 Tan-IIA 含量的增加,体系 T<sub>g</sub> 值逐渐升高,且无论主药与辅料以试验中的何种比例制样,样品的 T<sub>g</sub> 值靠近药物 T<sub>g</sub> 值,且位于 123.1~130.7 °C,均高于 Tan-IIA 和 Kollidon VA64 各自单体的 T<sub>g</sub> 值。

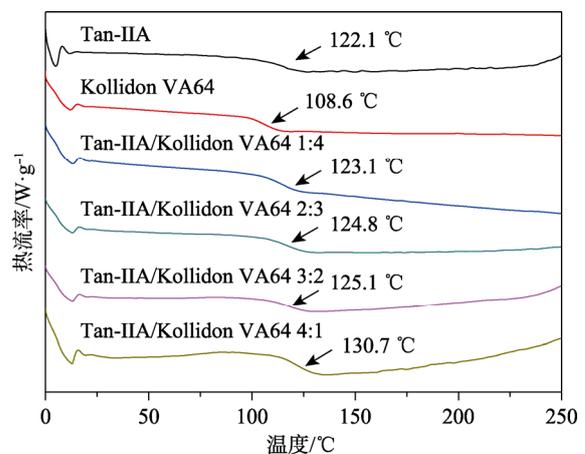


图 6 Tan-IIA 对 Kollidon VA64 T<sub>g</sub> 值的影响  
Fig.6 Influence on T<sub>g</sub> values of Kollidon VA64 by Tan-IIA

## 2.7 药物含量对 Tan-IIA/Soluplus 二元固态溶液 Tg 值的影响

按“2.2”项下温度测定程序对“2.4”项下制备的 Tan-IIA/Soluplus 二元固态溶液进行 DSC 分析, 考察混合体系 Tg 值, 结果见图 7。当药物含量为 20%时, 体系 Tg 值为 85.4 °C, 靠近辅料的 Tg 值。当药物含量增加到 40%时, 体系 Tg 值跃升至 105.2 °C。随着药物含量进一步增加至 60%和 80%时, 体系 Tg 值小幅度上升, 向主药 Tg 值靠近。

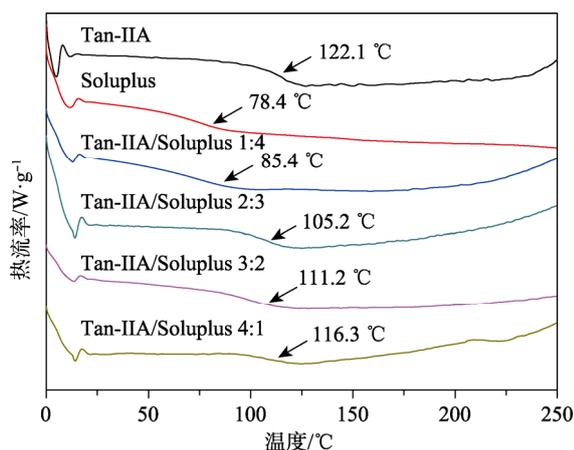


图 7 Tan-IIA 对 Soluplus Tg 值的影响  
Fig. 7 Influence on Tg values of Soluplus by Tan-IIA

## 3 讨论

玻璃化转变指的是无定型物质在玻璃态和液态之间的转变, Tg 值是衡量无定型物质物理稳定性的一项重要指标。对于药物与聚合物辅料制备的无定型制剂, 药物分子可均匀分布于辅料中, 转变为单相状态, 分子流动性降低, 药物晶核的形成和生长受到抑制。在环境温度低于体系 Tg 值时, 可以无定型状态长期稳定存在。一旦温度高于 Tg 值, 体系的分子流动性急剧增加, 由固态变为黏弹态, 药物有结晶倾向, 物理稳定性降低。一般来讲, 建议将无定型态制剂保存在低于体系 Tg 值 50 °C 的温度下, 能保持其良好的稳定性<sup>[12]</sup>。

DSC 常用来进行无定型态药物 Tg 值及晶型转变的检测。通过 DSC 测定 Tg 值, 可以判断无定型药物的形成、稳定性以及相转变行为。本研究所用的辅料种类较多, 部分 Tan-IIA/速释辅料二元固态溶液样品的 DSC 第 1 次升温曲线会有部分吸热峰掩盖了样品的热力学曲线的改变。为了保持结果的一致性, 研究中对所有的样品进行预处理, 先升温 1 次, 加热至样品完全熔融, 除去可能存在的溶剂并消除每个样品的热历史, 然后冷却淬

火, 再次升温, 测定样品的 Tg 值<sup>[13]</sup>。

药物与辅料的相容性是形成稳定固态溶液的先决条件, 而 DSC 是评价药物与辅料相容性的“黄金标准”<sup>[11]</sup>。如果药物与辅料相容性良好, 其组成的二元体系即能形成稳定性更好的均一的单相体系, 相应的 DSC 曲线仅显示单个 Tg 值。若 DSC 曲线出现不止一个 Tg 值, 则表明混合体系出现相分离, 相容性不佳。HPMC K4M、Kollidon VA64 及 Soluplus 3 种速释辅料与 Tan-IIA 分别按 1:1 比例混合时, 得到的混合体系 Tg 值均只有 1 个, 表示辅料与药物属于分子水平的均匀混合, 相容性良好, 为无定型给药体系处方中的辅料选择提供了依据, 可进一步开发相应的制剂处方。

HPMC K4M 为亲水性的羟丙基甲基纤维素, 可与药物通过分子水平的混合形成无定型给药体系<sup>[14]</sup>。辅料黏度高, 骨架结构易于包裹药物, 且表面吸附能力强。以不同比例制备的 Tan-IIA/HPMC K4M 二元固态溶液, 与药物和辅料单体的 Tg 值相比, 体系的 Tg 值虽然位于二者 Tg 值之间, 但始终处于相对较低的温度, 表明辅料与药物的分子间相互作用相对较弱, 对改变药物的 Tg 值贡献较小。

Kollidon VA64 是 N-乙基吡咯烷酮与醋酸乙烯酯的共聚物, 是一种水溶性线性高分子辅料<sup>[15]</sup>。Tan-IIA/Kollidon VA64 二元固态溶液 Tg 值均高于二者单体 Tg 值, 表明药物与辅料均匀混合后, 一方面, 二者之间存在强烈的分子间相互作用, 另一方面, 辅料是线性的, 与近似平面结构的 Tan-IIA 可形成较高的空间位阻, 此外, Kollidon VA64 也具有较好的抗增塑作用, 可限制体系的自由体积, 使聚合物链间的摩擦力增加, 移动性减小, 从而提高体系黏度及 Tg 值。

Soluplus 是一种两亲性的非离子型的共聚物辅料。当 Tan-IIA/Soluplus 二元固态溶液中, 药物含量由 20%增至 40%时, 体系 Tg 值有接近 20 °C 的大幅度跃升, 推测辅料结构中含有可作为氢键供体的羟基, 可与 Tan-IIA 分子结构中的羰基相互作用形成分子间氢键, 且随着药物含量的增加, 分子间氢键数量增多, 作用力增大, 体系的 Tg 值向高温方向移动。但随着药物含量的进一步增加, 药物与辅料之间的氢键饱和, 分子间相互作用力趋于稳定, Tg 值虽仍然向高温方向移动但幅度减弱。

对比研究结果可知, HPMC K4M 与药物间缺

乏足够的分子间相互作用,可能无法有效抑制和延缓药物从无定型向晶型的转变,最终会对载药体系的稳定性带来隐患,并非制备 Tan-IIA 无定型给药体系的理想辅料。Soluplus 近年来广泛用于制备无定型制剂<sup>[16]</sup>,其与 Tan-IIA 之间存在确定的分子间相互作用力,但具有饱和现象,在制备相应的无定型给药体系时,处方中 Tan-IIA 的含量可考虑在 40%~60%进行进一步优化。Kollidon VA64 由于其分子间相互作用、抗塑性及空间位阻等多种因素共同影响,使得不同比例药物与辅料的二元固态溶液均可维系较高的 T<sub>g</sub> 值,预示其物理稳定性良好,是制备 Tan-IIA 无定型给药系统的理想辅料。

#### 4 结论

综上所述,本研究考察了 Tan-IIA 与 HPMC K4M、Kollidon VA64 及 Soluplus 3 种速释辅料的相容性,测定了不同比例药物/辅料二元固态溶液的 T<sub>g</sub> 值,分析了药物与辅料制备无定型给药系统的可行性。本研究为制备具有速释特性的 Tan-IIA 无定型给药体系提供了一定的实验依据,如何在此基础上进一步制备理想的给药体系,评价其改善药物溶出及提高口服生物利用度的效果尚有待更深入的研究。

#### REFERENCES

- [1] CAI Y E, ZHANG W J, CHEN Z R, et al. Recent insights into the biological activities and drug delivery systems of tanshinones [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 121-130.
- [2] LIN R, DUAN J L, MU F, et al. Progress in research of the metabolic pathways and metabolites of major active constituents of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2017, 26(19): 2271-2277.
- [3] GAO S, LIU Z P, LI H, et al. Cardiovascular actions and therapeutic potential of tanshinone IIA [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 3-10.

- [4] 潘素静, 龙晓英, 林婉婷, 等. 复方丹参制剂口服吸收研究新进展[J]. *中成药*, 2013, 35(7): 1526-1530.
- [5] LAFOUNTAINE J S, MCGINITY J W, WILLIAMS R O. Challenges and strategies in thermal processing of amorphous solid dispersions: A review [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 17(1): 43-55.
- [6] KANAUIA P, POOVIZHI P, NG W K, et al. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs [J]. *Powder Technol*, 2015, 285: 2-15.
- [7] LIU X, FENG X, WILLIAMS R O, et al. Characterization of amorphous solid dispersions [J]. *J Pharm Investig*, 2018, 48(1): 19-41.
- [8] VASCONCELOS T, MARQUES S, DAS NEVES J, et al. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 100: 85-101.
- [9] MA X Y, WILLIAMS R O. Characterization of amorphous solid dispersions: An update [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 50: 113-124.
- [10] KAWAKAMI K. Crystallization tendency of pharmaceutical glasses: Relevance to compound properties, impact of formulation process, and implications for design of amorphous solid dispersions [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(5): 202.
- [11] BAIRD J A, TAYLOR L S. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(5): 396-421.
- [12] KISSI E O, KASTEN G, LÖBMANN K, et al. The role of glass transition temperatures in coamorphous drug-amino acid formulations [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 4247-4256.
- [13] LIESEBACH J, RADES T, LIM M. A new method for the determination of the unfrozen matrix concentration and the maximal freeze-concentration [J]. *Thermochimica Acta*, 2003, 401(2): 159-168.
- [14] CHMIEL K, KNAPIK-KOWALCZUK J, JURKIEWICZ K, et al. A new method to identify physically stable concentration of amorphous solid dispersions (I): Case of flutamide + kollidon VA64 [J]. *Mol Pharmaceutics*, 2017, 14(10): 3370-3380.
- [15] LI Y C, PANG H S, GUO Z F, et al. Interactions between drugs and polymers influencing hot melt extrusion [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(2): 148-166.
- [16] WU H M, CHEN Y Q, CHEN F, et al. Applications of soluplus to pharmaceutical formulations [J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2016, 47(4): 478-483.

收稿日期: 2019-07-08

(本文责编: 沈倩)