

摘要

丹參制劑的質量评价及其脂溶性成分丹參酮 IIA 的劑型改良

張 燁

導師：鄭 穎 博士

澳門大學 中華醫藥研究院

丹參為唇形科植物 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的乾燥根及根莖，具有祛瘀止痛、活血通經及清心除煩等功效，近年來多用於治療冠心病、心絞痛等心腦血管系統疾病的治療。作為傳統常用中藥，丹參已經被開發成各種復方成藥制劑，以它作為主藥並被 05 版中國藥典收載的有復方丹參片和復方丹參滴丸等，而丹七片收載於部頒標準。國內多個廠家均可生產。

現行 2005 版中國藥典一部標準中只規定了復方丹參片中兩種指標成分（丹酚酸 B、丹參酮 IIA）的含量下限，在體外溶出和穩定性考察方面沒作要求。而收載於部頒標準的丹七片未要求對指標成分進行含量測定。之前有提高復方丹參制劑質控標準的報道，但多側重改進高效液相分析方法同時測定多指標成分的含量，如同時測定水溶性和脂溶性成分，以及三七皂苷的含量，對其相同制劑不同廠家及同廠家不同批次間的含量差異、體外溶出度及儲存穩定性考察未見報道。本研究第一部份選取了 5 個活性指標成分，分別為丹參素、原兒茶醛、丹酚酸 B、隱丹參酮和丹參酮 IIA，對市面上 4 個廠家的復方丹參片、2 個廠家丹七片和 1 個廠家復方丹參滴丸進行了含量、溶出度及穩定性測定。以含量柱形圖比較含

量、以相似因子法評價溶出曲線、用動力學過程描述指標成分含量的變化規律並推算有效期。實驗結果表明，6 個廠家的復方丹參市售品中指標成分的含量均超出藥典規定下限。4 個廠家復方丹參片的水溶性成分含量相差 1.6~7.6 倍，脂溶性成分含量相差 1.4 倍；2 個廠家丹七片中水溶性成分含量相差 2.3~8.5 倍；復方丹參滴丸中指標成分含量批間 RSD < 10%。復方丹參片的水溶性成分溶出完全、脂溶性成分未見溶出；丹七片的水溶性成分溶出不完全；復方丹參滴丸中只有原兒茶醛溶出不完全。相似因子結果表明，各廠家相同制劑的指標成分間無相似溶出行為。各廠家制劑的指標成分降解均符合一級動力學 ($r^2 \geq 0.9$)，預測的有效期均小於 1 年，但出現這種情況的原因仍需深入探討。從實驗結果可知，現行的復方丹參制劑質量標準應適當增加指標成分數量、增加指標成分含量上限規定、增加溶出度測定和穩定性考察項目。

根據第一部份的溶出度實驗結果發現，復方丹參制劑中的丹參脂溶性成分，如丹參酮 IIA 未見檢出。有關研究表明，丹參酮 IIA 具有非常低的口服吸收生物利用度 (<5 %)，而導致其低口服生物利用度的原因可能是其較差的水溶性和溶出度，較低的細胞膜透過性，與細胞膜上反轉運蛋白的相互作用及較強的 II 相首過代謝等。本研究第二部份選取丹參中脂溶性成分丹參酮 IIA 作為研究對象代表，利用近年來新興的噴霧冷凍乾燥技術 (SFD 技術) 制備丹參酮 IIA 固體分散體以提高它的體外溶出度，並且考察其在大鼠體內的口服吸收。

這部分採用正丁醇-乙醇-水作為混合溶劑系統，將丹參酮 IIA 和泊洛沙姆 188 (F68)、聚乙二醇 4000 (PEG4000) 及聚乙烯吡咯烷酮 40 (PVP40) 以 1: 1 和 1: 9 的質量比混合，通過噴霧冷凍乾燥技術制備固體分散體。並用粉末 X 射線衍射、冷場掃描電鏡、紅外光譜、溶出實驗和比表面積測定等實驗考察了噴霧冷凍乾燥

產品的體外物理化學性質，並選擇其中一個處方進行了大鼠體內的藥代動力學的研究。實驗結果表明，運用三種輔料均可製備出蓬鬆多孔狀的無定形丹參酮 IIA 固體分散體，並使丹參酮 IIA 水中溶解度有顯著提高。但 F68 和 PVP40 作輔料得到的產品較 PEG4000 制得的產品密度更低、溶出度更高。粉末 X 射線測試結果中丹參酮 IIA 晶體的最強特征峰強度顯著降低，某些角度的相關峰消失，表明產品中的丹參酮 IIA 晶體已大部分轉化成無定形非晶體的結構。在冷場掃描電鏡下可觀察到，丹參酮 IIA 原藥為柱狀結晶，經噴霧冷凍乾燥後的產品大部分轉變為無定形呈疏松狀分佈。紅外光譜的結果也印證了粉末 X 射線和掃描電鏡的結果，輔料分子和丹參酮 IIA 之間產生了氫鍵作用。體外溶出實驗實驗表明，丹參酮 IIA 混合泊洛沙姆 188 (1:9) 的噴霧冷凍乾燥產品可使丹參酮 IIA 的溶出度提高到約 70%，而用 PVP 或 PEG4000 同樣比例作輔料得到的產品溶出度也提高到約 35%和 20%。將丹參酮 IIA 混合 F68 的 1: 9 比例噴霧冷凍乾燥產品 (SFD TanIIA/F68-1:9 product) 進行為期 3 個月的加速穩定性試驗，發現此產品只能在 1 個月內保持穩定 第 2、3 個月的含量和溶出度已經有顯著性的下降 ($P < 0.05$)。將丹參酮 IIA 混合混合泊洛沙姆 188 (1:9) 的噴霧冷凍乾燥產品進行大鼠體內實驗，結果表明丹參酮 IIA 在大鼠體內只以很低濃度的原型存在，而主要以葡萄糖醛酸結合物的形式存在。丹參酮 IIA 固體分散體組的原型及葡萄糖醛酸結合物的 C_{max} 比對照組分別高出 2.4 和 1.4 倍 ($P < 0.05$)，但 AUC 沒有統計學上的顯著性差異 ($P > 0.05$)。表明溶出步驟可能不是丹參酮 IIA 生物利用度低的限速步驟，其他的限制其口服吸收的機理還需進一步深入探討。

關鍵詞：丹參制劑；含量；溶出度；穩定性；丹參酮 IIA；固體分散體；噴霧冷凍乾燥；口服吸收