

of morphology and mechanical properties[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2011, 22(9): 2019-2028.

[ 9 ] 安森博, 汪 龙, 胡懿邵. 聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球性质及缓释行为的影响因素[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(13): 1140-1144.

[10] 杜 超, 王 阳, 杨 彬, 等. 六种释放曲线相似性评价方法在非洛地平缓释片中的应用比较[J]. 中国药剂学杂志 (网络版), 2013, 11(4): 78-83.

[11] 卢文彪, 曾元儿, 钟镜金, 等. 丹参制剂中丹参酮Ⅱ<sub>A</sub> 的稳定性影响因素考察[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(1): 7-9.

[12] Wang H, Zhang G X, Sui H, *et al*. Comparative studies on the properties of glycyrrhetic acid-loaded PLGA microparticles prepared by emulsion and template methods[J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 723-731.

[13] Asad Ullah, 刘国权, 王 浩, 等. 应用 ImageJ 程序包进行材料显微组织图像处理、分析和可视化的一种框架 (英文) [J]. 中国体视学与图像分析, 2012, 17(4): 301-312.

[14] Aragón D M, Rosas J E, Martínez F. Relationship between the solution thermodynamic properties of naproxen in organic solvents and its release profiles from PLGA microspheres[J]. *J Microencapsul*, 2013, 30(3): 218-224.

[15] 王恺源, 高永良. 影响 PLGA 微球突释的因素以及控制技术[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(6): 557-562.

[16] 韩 蕾, 潘 峰, 陈庆华. 有机溶剂移除工艺对微球性质及药物释放的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(9): 692-697.

[17] 王 虹, 张广兴, 刘艳华, 等. 溶剂体系对甘草次酸微球性能的影响研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(22): 1947-1950.

[18] Mao S R, Shi Y, Li L, *et al*. Effects of process and formulation parameters on characteristics and internal morphology of poly (D, L-lactide-co-glycolide) microspheres formed by the solvent evaporation method [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(2): 214-223.

[19] 周 雪. 基于乳化溶剂挥发法的缓释微球制备及性能研究 [D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2015.

[20] Grizic D, Lamprecht A. Microparticle preparation by a propylene carbonate emulsification-extraction method[J]. *Int J Pharm*, 2018, 544(1): 213-221.

[21] Wang S Y, Shi X D, Gan Z H, *et al*. Preparation of PLGA microspheres with different porous morphologies [J]. *Chinese J Polym Sci*, 2015, 33(1): 128-136.

咖啡酸苯乙酯固体分散体的制备

王 兰, 张德辉, 沈 文, 龚 频, 庞赞明, 孙 蕊, 敖 芬  
(陕西科技大学, 陕西 西安 710021)

**摘要:** 目的 制备咖啡酸苯乙酯固体分散体。方法 以 PVP K30 为载体, 溶剂法制备固体分散体; 以咖啡酸苯乙酯溶解度、溶出度为评价指标, 筛选药物 (咖啡酸苯乙酯) -载体 (PVP K30) 比例。然后, 通过透射电镜 (SEM)、差示扫描量热 (DSC)、X 射线衍射 (XRD) 对固体分散体进行鉴定分析。**结果** 药物-载体比例为 1:10 时, 咖啡酸苯乙酯溶解度、溶出度最高, 并以无定形态分散在载体中。**结论** 固体分散体技术可明显提高咖啡酸苯乙酯溶解度、溶出度。

**关键词:** 咖啡酸苯乙酯; 固体分散体; 制备; 溶剂法

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)01-0012-04  
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.01.003

Preparation of caffeic acid phenethyl ester solid dispersions

WANG Lan, ZHANG De-hui, SHEN Wen, GONG Pin, PANG Zan-ming, SUN Rui, AO Fen  
(Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To prepare caffeic acid phenethyl ester solid dispersions. **METHODS** For the solid disper-

收稿日期: 2018-06-24  
基金项目: 陕西省缺血性心血管疾病重点实验室开放基金 (2016ZDKF-05); 陕西省科技厅一般项目-农业领域 (2017NY-103); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2017JM8079)  
作者简介: 王 兰 (1963—), 女, 教授, 从事药物制剂研究。Tel: 13572799859, E-mail: wangl@sust.edu.cn

sions prepared by solvent method with PVP K30 as a carrier, drug (caffeic acid phenethyl ester) -carrier (PVP K30) ratio was screened with the solubility and dissolution rates of caffeic acid phenethyl ester as evaluation indices. Subsequently, scanning electron microscope (SEM), differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray diffraction (XRD) were adopted in the identification and analysis of solid dispersions. **RESULTS** Dispersed in an amorphous state, caffeic acid phenethyl ester demonstrated the highest solubility and dissolution rates at the drug-carrier ratio of 1 : 10. **CONCLUSION** Solid dispersion technology can obviously improve the solubility and dissolution rates of caffeic acid phenethyl ester.

**KEY WORDS:** caffeic acid phenethyl ester; solid dispersions; preparation; solvent method

咖啡酸苯乙酯作为蜂胶提取物的主要成分之一<sup>[1-2]</sup>, 在抗肿瘤、保肝、抗缺血再灌注损伤、抑菌、降血糖等方面有不同程度的作用<sup>[3-8]</sup>, 而且迄今尚未发现它对正常细胞的有害影响<sup>[1]</sup>, 故在食品、医学等领域具有广阔的应用前景。但咖啡酸苯乙酯溶解度很低, 从而影响其生物利用度<sup>[1,9]</sup>, 限制了在治疗和预防上的应用, 同时对该成分的研究目前主要集中在提取工艺、药理活性等方面, 鲜有制剂方面的报道。

研究表明, 固体分散体可提高水溶性差的药物的溶解度<sup>[10]</sup>。因此, 本实验以 PVP K30 为载体<sup>[11]</sup>, 采用溶剂法制备咖啡酸苯乙酯固体分散体, 并对其溶解度及体外溶出特性进行研究, 然后通过扫描电镜、X-射线粉末衍射法、差示扫描量热法对其进行物相鉴别。

## 1 材料

1.1 试药 咖啡酸苯乙酯原料药 (湖北远成赛创科技有限公司); 咖啡酸苯乙酯对照品 (中国食品药品检定研究院); 聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVP K30, 上海蓝季生物有限公司)。

1.2 仪器 TA2603B 电子天平 (上海天美天平仪器有限公司); ZRS-8GD 智能溶出试验仪 (天津市天大天发科技有限公司); UV-5100 紫外可见分光光度计 (上海元析仪器有限公司); RE52CS 旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器厂); X-射线粉末衍射仪; 飞纳 Phenom Pro 台式扫描电镜; STA409PC 同步综合热分析仪 (德国耐驰公司)。

## 2 方法与结果

2.1 检测波长选择 无水乙醇配制质量浓度适宜的咖啡酸苯乙酯溶液, 再配制空白辅料, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 在 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描。结果, 咖啡酸苯乙酯在 330 nm 波长处有最大吸收, 空白辅料无干扰, 故选择其作为检测波长。

2.2 线性关系考察 精密称取咖啡酸苯乙酯对照

品 1 mg, 无水乙醇定容于 50 mL 量瓶中, 得到 20 μg/mL 贮备液, 分别精密量取 2、3、4、5、6、7、8、9 mL 于 10 mL 量瓶中, 定容至刻度。以吸光度为纵坐标 (Y), 咖啡酸苯乙酯质量浓度为横坐标 (X) 进行回归, 得到回归方程为  $Y = 0.056\ 9X + 0.071\ 8$  ( $R^2 = 0.999\ 7$ ), 在 4~18 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.3 精密度、准确度试验 配制低、中、高 (4、10、15 μg/mL) 质量浓度的咖啡酸苯乙酯溶液, 同 1 d 内平行测定 5 次, 考察日内精密度; 每天测定 1 次, 连续 5 d, 考察日间精密度。结果, 低、中、高质量浓度溶液的日内、日间精密度 RSD 分别为 1.12%、1.42%, 1.23%、1.89%, 0.97%、1.51%, 准确度分别为 97%、103%、96%, 表明该方法精密度、准确度良好。

## 2.4 样品制备

2.4.1 固体分散体 按处方比例 (1 : 4、1 : 6、1 : 8、1 : 10、1 : 12) 分别称取适量咖啡酸苯乙酯、PVP K30, 溶于适量无水乙醇中, 混合均匀后置于旋转蒸发仪上, 60 ℃ 下水浴旋蒸至黏稠状态, 转移至烘箱中烘干, 粉碎, 过 80 目筛, 即得, 置于干燥器中保存备用。

2.4.2 物理混合物 按“2.4.1”项下处方比例分别称取适量咖啡酸苯乙酯、PVP K30, 研细后等量递加法混合均匀, 过 80 目筛, 即得, 置于干燥器中保存备用。

2.5 溶解度测定 取适量咖啡酸苯乙酯、固体分散体, 置于 100 mL 烧杯中, 加 50 mL 水, 在 (25±1) ℃ 下磁力搅拌 4 h (吸光度不再变化时达到平衡), 使其成为过饱和溶液, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 计算两者在水中的平衡溶解度。

2.6 溶出度测定 按照 2015 年版《中国药典》四部通则 0931 “溶出度与释放度测定法” 第二法 (桨法) 测定<sup>[12]</sup>, 以 900 mL 脱气水为溶出介质, 满足漏槽条件。投入 15 mg 咖啡酸苯乙酯及各待测

处方载药量均为 15 mg 的固体分散体, 在温度  $(37.0\pm0.5)^{\circ}\text{C}$ 、转速 100 r/min 条件下于 10、20、30、40、50、60 min 取样 5 mL, 同时补充等温同体积溶出介质, 样品过  $0.45\text{ }\mu\text{m}$  微孔滤膜后测定吸光度, 并代入“2.2”项下回归方程, 测得各时间点质量浓度, 计算累积溶出度, 绘制溶出曲线。

2.7 载体材料选择 在预实验中选择 PEG6000、PVP K30 作为载体材料制备固体分散体, 发现采用熔融法时, PEG6000 制备的固体分散体材质偏软, 不易干燥粉碎, 难以取用; 采用溶剂法时, PVP K30 制备的固体分散体易干燥粉碎, 便于取用。因此, 选择 PVP K30 作为载体进行下一步实验, 并通过溶剂法制备固体分散体。

2.8 载体比例选择

2.8.1 溶出度 图 1 显示, 相同比例下固体分散体的溶出速率明显大于原料药和物理混合物, 而且在 10 min 时的累积溶出度最高可达到 80% 左右, 而物理混合物仅为 6% 左右, 原料药更是只有 1%, 表明 PVP K30 对咖啡酸苯乙酯溶出具有一定促进作用。同时, 咖啡酸苯乙酯与 PVP K30 的最佳比例为 1 : 10。

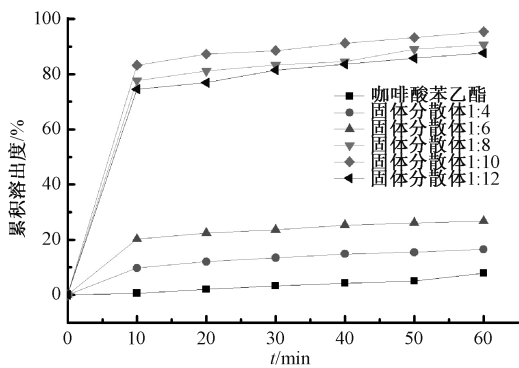


图 1 固体分散体溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves for solid dispersions

2.8.2 溶解度 图 2 显示,  $25^{\circ}\text{C}$  时咖啡酸苯乙酯的溶解度为  $(23.374\pm1.572)\text{ }\mu\text{g/mL}$ , 物理混合物略有增加, 而固体分散体显著提高, 以咖啡酸苯乙酯与 PVP K30 比例 1 : 10 时最佳, 比原料药提高了 56%, 但与其他比例相比提升不明显, 而且随着其增加载药量反而降低。因此, 选择两者比例为 1 : 10。

2.9 扫描电镜 (SEM) 条件为真空镀金 60 s, 高压 5 kV, 采用 SEM 观察样品形态和晶体结构, 结果见图 3。由图可知, 咖啡酸苯乙酯以大小不一的矩形片状晶体形式存在; PVP K30 为球形或类

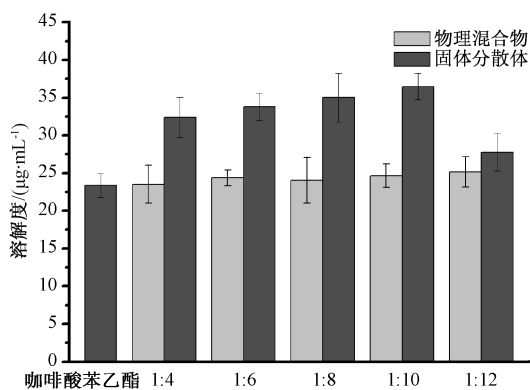


图 2 固体分散体溶解度

Fig. 2 Solubilities of solid dispersions

球形, 物理混合物中仍可观察到咖啡酸苯乙酯结构和 PVP K30 存在, 而且两者互无影响; 固体分散体中已无明显咖啡酸苯乙酯晶体结构存在, 表明该成分以非结晶态均匀分散在 PVP K30 中, 并可能已形成固体分散体。

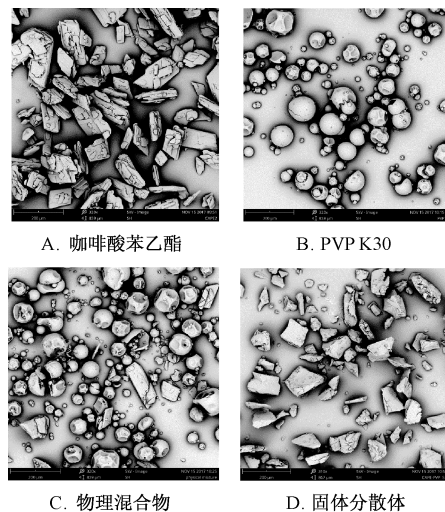
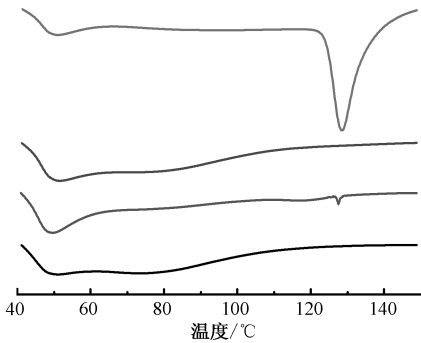


图 3 样品 SEM 图

Fig. 3 SEM images for samples

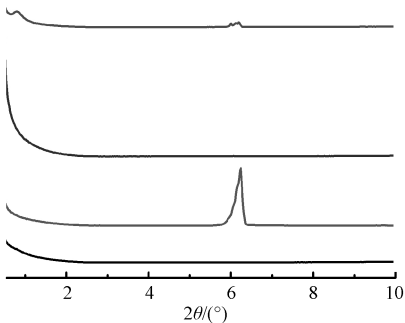
2.10 差示扫描量热 (DSC) 以空白铝坩埚为参比物,  $\text{N}_2$  为保护气, 温度  $40\sim150^{\circ}\text{C}$ , 升温速度  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , 采用 DSC 对样品进行分析, 结果见图 4。由图可知, 咖啡酸苯乙酯在  $128^{\circ}\text{C}$  处有 1 个熔融吸热峰, 为其熔点, 与前期报道<sup>[1]</sup>一致; PVP K30 在  $128^{\circ}\text{C}$  处未出现明显吸收峰; 物理混合物在  $128^{\circ}\text{C}$  处仍存在较小的熔融吸热峰, 为咖啡酸苯乙酯熔点, 表明 PVP K30 与其未发生相互作用, 该成分仍以晶体形式存在; 固体分散体在  $128^{\circ}\text{C}$  处吸收峰消失, 表明咖啡酸苯乙酯与 PVP K30 可能形成低共熔物或共沉淀物, 即以无定形态分散在载体中。



注：由上至下，依次为咖啡酸苯乙酯、PVP K30、物理混合物、固体分散体

图 4 样品 DSC 曲线  
Fig. 4 DSC curves for samples

2.11 X 射线衍射 (XRD) 采用 XRD 对样品进行分析, 结果见图 5。由图可知, 咖啡酸苯乙酯在 6.24°处有较强的吸收峰, 表明它以结晶态存在; PVP K30 在 0°~10°处无特征衍射峰, 表明它是无定型材料; 物理混合物在 6.24°处的峰强度减弱, 表明咖啡酸苯乙酯仍以晶体形式存在, 但占总成分比例降低, 故其峰强度低于咖啡酸苯乙酯; 固体分散体衍射峰消失, 表明咖啡酸苯乙酯以无定形态存在于 PVP K30 中。



注：由上至下，依次为物理混合物、PVP K30、咖啡酸苯乙酯、固体分散体

图 5 样品 XRD 图  
Fig. 5 XRD patterns for samples

3 讨论

本实验制备了咖啡酸苯乙酯固体分散体, 发现其溶解度及溶出速率与原料药相比得到了显著提高。结合 SEM、XRD、DSC 分析可知, 载体与药

物共蒸发溶剂时, 药物分子以无定形状态分散于载体中, 两者之间存在氢键等相互作用, 导致在固化时形成了具有较高能量的非结晶无定形物, 从而增加咖啡酸苯乙酯在溶出介质中的释放速率。另外, 咖啡酸苯乙酯与 PVP K30 比例为 1 : 10 时, 所得固体分散体中前者溶解度、溶出度最大。

综上所述, 本实验提供了一种简单有效的咖啡酸苯乙酯固体分散体制备方法, 它作为一种药物中间体, 可为片剂、颗粒剂等剂型的研制奠定基础。

参考文献:

[ 1 ] 杨 茹. 蜂胶中咖啡酸苯乙酯的提取及应用[D]. 成都: 四川师范大学, 2009.

[ 2 ] 马 伟. 蜂胶中咖啡酸苯乙酯的提取及抗Ⅱ型糖尿病作用研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2016.

[ 3 ] 杨九凌, 祝晓玲, 李成文, 等. 咖啡酸及其衍生物咖啡酸苯乙酯药理作用研究进展[J]. 中国药学杂志, 2013, 48 (8): 577-582.

[ 4 ] 龚 频, 文 和, 王 兰, 等. 咖啡酸苯乙酯对糖尿病大鼠肾的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (11): 1021-1023, 1030.

[ 5 ] 王秀芳, 翟 嵩, 党双锁. 咖啡酸苯乙酯的药理作用及机制研究进展[J]. 国外医学 (医学地理分册), 2010, 31 (3): 187-190.

[ 6 ] Kumar M, Kaur D, Bansal N. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents development of STZ-ICV induced dementia in rats[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(Suppl 1): S10-S15.

[ 7 ] Bansal N, Kaur D, Kumar M. Caffeic acid phenylester abrogates intracerebroventricular streptozocin-induced memory deficits in rats[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(7): P653.

[ 8 ] Du Q, Hao C Z, Gou J, et al. Protective effects of *p*-nitro caffeic acid phenethyl ester on acute myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4): 1433-1440.

[ 9 ] 邓 莉. 咖啡酸苯乙酯衍生物的设计合成及生物活性测定[D]. 重庆: 西南大学, 2011.

[ 10 ] 王 洁, 金 刚, 薛健飞, 等. 水难溶性药物硝苯地平固体分散体的制备及体外溶出度研究[J]. 吉林化工学院学报, 2014, 31(9): 31-33.

[ 11 ] 冯春来, 丁洋洋, 李文静, 等. 漆黄素固体分散体的制备[J]. 中成药, 2017, 39(12): 2503-2507.

[ 12 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 通则 0921.