

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.02.009

姜黄素固体分散体处方工艺优化及体外溶出度评价

陆颖, 徐子寒[△]

(南京中医药大学附属张家港医院药学部, 江苏 苏州 215600)

摘要:目的 优化姜黄素固体分散体(CUR SD)的处方工艺。方法 根据溶解度参数及溶出结果, 优选 CUR SD 最佳载体及药物与载体的比例。采用差示扫描量热(DSC)法、X-射线粉末衍射分析(XRPD)法和傅立叶红外光谱分析(FTIR)法对制备的 CUR SD 进行表征, 并考察体外溶出度。结果 根据溶解度参数及体外溶出结果, 优选聚维酮 K30(PVP K30)为 CUR SD 的最佳载体, 优选的药物与载体质量比为 1:3 和 1:1.5。DSC 法和 XRPD 法分析结果表明, CUR 与胡椒碱(PIP)在载体中以无定型存在; FTIR 法证实药物与载体间存在分子间氢键的相互作用; 体外溶出试验证实, CUR SD 的累积溶出率及溶出速率均显著升高。结论 通过优化处方工艺, 制备的 CUR SD 能有效改善 CUR 和 PIP 的体外溶出度。

关键词:姜黄素; 胡椒碱; 载体; 固体分散体; 累积溶出率; 溶出速率

中图分类号: R932; R283; TQ460.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)02-0031-07

Formulation and Technology Optimization and *in Vitro* Dissolution Evaluation of Curcumin Solid Dispersion

LU Ying, XU Zihan

(Department of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu, China 215600)

Abstract: **Objective** To optimize the formulation of Curcumin Solid Dispersion(CUR SD). **Methods** Based on solubility parameters and dissolution results, the best carrier of CUR SD and the ratio of drugs to carrier were optimized. CUR SD was characterized by Differential Scanning Calorimetry(DSC), X-ray Powder Diffraction(XRPD) and Fourier Transform Infrared(FTIR) spectroscopy, and its dissolution was evaluated. **Results** PVP K30 was selected as the best carrier by solubility parameters and dissolution results. Furthermore, the mass ratio of drug and carrier was optimized to 1:3 and 1:1.5 to prepare CUR SD. The results of DSC and XRPD showed that CUR and piperine(PIP) were highly dispersed in the carrier in an amorphous state. FTIR spectroscopy indicated that there was intermolecular hydrogen bond interaction between the drugs and the carrier. The results of dissolution *in vitro* showed that the cumulative dissolution rate and dissolution rate of CUR SD were significantly increased. **Conclusion** By optimizing the formulation process, the prepared CUR SD can effectively improve the dissolution of CUR and PIP *in vitro*.

Key words: curcumin; piperine; carrier; solid dispersion; cumulative dissolution rate; dissolution rate

姜黄素(CUR)是从姜科植物(如姜黄、莪术、郁金)根茎中提取出的一种天然酚类物质,属于二酮类化合物^[1-2],具有利胆、抗感染、抗病毒、抗氧化、抗凝血、调血脂、抗动脉粥样硬化等多种药理作用^[3-8]。但CUR的水溶性极低(仅为 0.96 $\mu\text{g/mL}$)^[9],且在胃肠道易发生葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)诱导的 II 相代谢^[10-11],生物利用度极低,极大地限制了其开发应用。胡椒碱(PIP)是胡椒科植物胡椒和荜拔中的一种酚类活性物质^[12-13],也属水难溶性药物,25 $^{\circ}\text{C}$ 下溶解度仅为 22.34 $\mu\text{g/mL}$ ^[14-15]。此外,PIP 为肝脏和肠内 UGTs 抑制剂,可有效抑制药物 UGTs 诱导的 II 相代谢。PIP 可抑制 CUR 的 UGTs 代谢,两者联用,具有协同作用,可降低对脂质的摄取,解决肥胖问题^[16];有效降低大脑神经中炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及凋亡因子 caspase-3 水平,减少抑郁症状的发生,增强神经保护作用^[17];治疗溃疡性结肠炎疗效显著^[18];可抑制乳腺癌细胞的自我更新,且对正常细胞无毒副作用^[19],

起到防癌、抗癌作用;可减轻 DNA 损伤和神经毒性,增强免疫作用^[20]。将难溶性药物制备成固体分散体(SD)是改善药物溶解度、溶出度及生物利用度的常用方法^[21-22]。本研究中选择 CUR 与 PIP 的临床常用配比(3:1, m/m)的药物组合物,利用溶解度参数,筛选出与 CUR 和 PIP 2 种药物相容性均良好的载体;通过溶剂法,制备姜黄素固体分散体(CUR SD);根据 CUR 与 PIP 2 种药物的溶出度,进一步优选出最佳载体及药物与载体的比例;通过差示扫描量热分析(DSC)法、X-射线粉末衍射分析(XRPD)法、傅立叶红外光谱(FTIR)法对制备的 CUR SD 进行表征,并测定 CUR 与 PIP 的溶解度与溶出度,以评价 CUR 与 PIP 溶解度与溶出度的改善情况。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-2010A HT 型高效液相色谱仪、IRTracer-100

第一作者:陆颖,女,大学本科,中药师,研究方向为临床中药学,(电子信箱)1666102822@qq.com。

[△]通信作者:徐子寒,女,大学本科,主管中药师,研究方向为医院药物制剂,(电子信箱)641969810@qq.com。

型红外光谱仪(日本 Shimadzu 公司);XP/XS 型微量分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司,精度为十万分之一);Milli-Q 型超纯水系统(美国 Millipore 公司);D8 Advance 型 X-射线粉末衍射仪(德国 Bruker 公司);Q2000 型示差扫描量热仪(美国 TA 公司);HY68/RCY-1 型智能溶出试验仪(北京中西远大科技有限公司);SNE-4500 型扫描电镜(日本 Hitachi 公司);MX-S1100 型涡旋混合仪(美国赛洛捷克公司);KH500DE 型超声清洗仪(昆山超声仪器有限公司,功率为 250 W,频率为 40 kHz)。

1.2 试药

姜黄素对照品(批号为 110823-201405,纯度为 98.9%)、胡椒碱对照品(批号为 110775-201405,纯度为 98.9%),均购自中国食品药品检定研究院;姜黄素原料药(批号为 BD9137,纯度>98%,上海毕得医药科技有限公司);胡椒碱原料药(批号为 91197C,纯度>98%,上海泰坦科技股份有限公司);聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30)、聚乙烯吡咯烷酮 BS630(PVP S630),均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC),均购自上海贤鼎生物科技有限公司;盐酸(分析纯),乙腈、甲醇(色谱纯),均购自国药集团化药试剂有限公司;无水乙醇、氢氧化钠、吐温-80、磷酸二氢钾(分析纯,上海麦克林生化科技有限公司);水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 CUR SD 分析方法的建立

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Kromasil C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.5% 磷酸溶液(60:40, V/V);流速:1 mL/min;柱温:35℃;进样量:10 μL;检测波长:342 nm(PIP),425 nm(CUR)。

2.1.2 线性关系考察

取 CUR 对照品 5.205 mg、PIP 对照品 5.185 mg,精密称定,置 25 mL 容量瓶中,加甲醇定容,超声(功率为 250 W,频率为 40 kHz)使溶解,即得 CUR 对照品贮备液(质量浓度为 208.2 μg/mL)和 PIP 对照品贮备液(质量浓度为 207.4 μg/mL)。吸取适量上述溶液,分别逐级稀释 0,2,4,8,16,32,64 倍,按拟订色谱条件进样测定。分别以 CUR 与 PIP 对照品质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果,CUR 的回归方程为 $Y_C = 83\,480 X_C + 82\,499$ ($R^2 = 0.999\,9$),线性范围为 3.25~208.20 μg/mL;PIP 的回归方程为 $Y_P = 67\,359 X_P + 62\,547$ ($R^2 = 0.999\,9$),线性范围为 3.24~207.40 μg/mL。

2.2 CUR SD 的载体优选

2.2.1 药物与载体相容性研究

只有药物与载体间的相容性良好,才能形成性质稳定的 SD。选用基团贡献法,采用 Molecular Modeling Pro 分子模型预测软件,计算 CUR 和 PIP 及不同载体的 Hansen 溶解度参数(δ),分析 CUR 和 PIP 与载体间的相容性。当药物与载体溶解度参数差($\Delta\delta < 7 \text{ MPa}^{1/2}$)时,药物和载体相容性良好;当 $\Delta\delta > 10 \text{ MPa}^{1/2}$ 时,药物与载体相容性差^[23-24]。分析结果见表 1,根据溶解度参数计算结果,初步筛选的载体有 PVP K30,PVP S630,HPC,HPMC。

表 1 姜黄素和胡椒碱及各高分子载体的溶解度参数

Tab. 1 Solubility parameters of CUR, PIP and other polymer carriers

药物/聚合物	溶解度参数($\text{MPa}^{1/2}$)	$\Delta\delta_1$	相容性	$\Delta\delta_2$	相容性
CUR	26.33				
PIP	20.58				
PVP K30	26.68	0.35	相容	6.10	相容
PVP S630	20.53	5.80	相容	0.05	相容
EPO	18.74	7.59	不相容	1.84	相容
Soluplus	19.15	7.18	不相容	1.43	相容
HPC	20.80~22.10	4.23~5.53	相容	0.22~1.52	相容
HPMC	22.40	3.93	相容	1.82	相容

注: $\Delta\delta_1$ 为 CUR 与载体的溶解度参数差, $\Delta\delta_2$ 为 PIP 与载体的溶解度参数差。

Note: $\Delta\delta_1$ is the solubility parameter difference between CUR and the other polymer carriers, and $\Delta\delta_2$ is the solubility parameter difference between PIP and the other polymer carriers.

2.2.2 载体筛选

根据 2.2.1 项下计算结果,取上述 4 种载体,采用溶剂法制备 CUR-PIP 聚合物三元固体分散体(CUR-PIP-PVP K30 SD, CUR-PIP-PVP S630 SD, CUR-PIP-HPC SD, CUR-PIP-HPMC SD)。按药物[CUR-PIP(3:1, m/m)]与载体(PVP K30, PVP S630, HPC, HPMC)质量比为 1:3,加入无水乙醇,使 CUR 和 PIP 及载体溶解。通过旋转蒸发除去溶剂(45℃),真空干燥过夜,研成细粉,过 60 目筛,制备得不同载体的 CUR SD。以不同 SD 中 CUR 和 PIP 的累积溶出率为考察指标,进一步优选载体。为模拟人体胃肠道生理环境,选择 4 种不同溶出介质[0.5% 吐温-80 的盐酸溶液(pH 1.2),含 0.5% 吐温-80 的醋酸盐缓冲液(pH 4.5),含 0.5% 吐温-80 的磷酸盐缓冲液(pH 6.8)和含 0.5% 吐温-80 的水]考察 CUR SD 的溶出行为,介质体积为 900 mL,温度为 37℃,转速为 50 r/min,平行操作 3 份,分别于 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 时取样 5 mL(随即补足等温度等量的溶出介质),经 0.45 μm 微孔滤膜滤过。按拟订色谱条件测定,计算各时间点 CUR 和 PIP 的累积溶出

率,结果见图1和图2。可见,在4种不同溶出介质中,以PVP K30为载体制备的SD中CUR及PIP都在5 min时就已基本全部溶出,溶出速率明显优于用其他3种载体(PVP S630, HPC, HPMC)制备的CUR SD,故选择PVP K30为载体制备CUR SD。

2.3 药物与载体比例的筛选

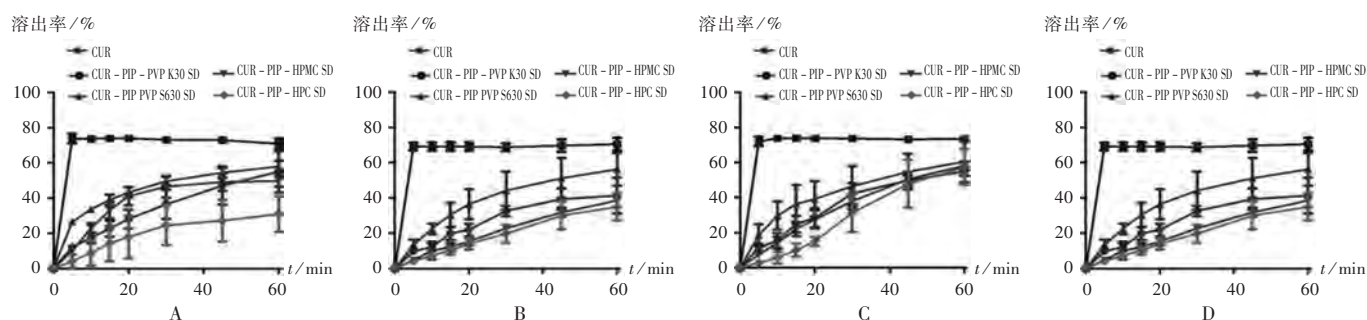
以PVP K30为载体,采用溶剂法制备SD。选择药物[CUR-PIP(3:1, m/m)]与载体质量比1.5:1, 1:1.5, 1:3比例,加入无水乙醇使CUR, PIP, PVP K30溶解。旋转蒸发除去溶剂(45℃),真空干燥过夜,研成细粉,过60目筛,得到3种比例的CUR SD(1:3, 1:1.5, 1.5:1, m/m)。考察不同比例CUR SD在上述4种溶出介质中的累积溶出率,介质体积为900 mL,温度为37℃,转速为50 r/min,平行操作3份,分别于5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min时取样5 mL(随即补足等温度等量的溶出介质),经0.45 μm微孔滤膜滤过。结果见图3和图4。可见,不同比例的SD中CUR及PIP的溶出速率均比原料药快,而PVP K30比例越大,溶出速率越快。因在不同溶出介质中的药物溶出行为相似,故选择含0.5%吐温-80 pH 1.2盐酸溶液中的溶出结果进行分析。5 min时,不同比例的CUR SD中CUR的溶出速率分别为CUR原

料药的6.51, 4.24, 2.78倍, PIP的溶出速率分别为PIP原料药的4.33, 3.73, 3.05倍。与CUR和PIP原料药相比,不同比例的CUR SD均有较好的溶出度,溶出速率为CUR SD(1:3, m/m) > CUR SD(1:1.5, m/m) > CUR SD(1.5:1, m/m),故选择CUR SD(1:3, m/m)和CUR SD(1:1.5, m/m)进行下一步研究。

2.4 CUR SD的表征

2.4.1 差式扫描量热分析(DSC)法

取样品4~8 mg,置铝坩埚中。测试条件:氮气流速为50 mL/min;升温速率为10℃/min;升温范围为25~200℃。分别对CUR原料药、PIP原料药、PVP K30、2种比例的药物(1:3, 1:1.5, m/m)与PVP K30物理混合物及2种比例CUR SD(1:3, 1:1.5, m/m)进行热力学分析,结果见图5。可见,CUR与PIP原料药分别在183.1℃与129.9℃处吸热峰尖锐,该峰为CUR与PIP的熔点特征峰,表明CUR与PIP原料药以晶体形式存在。PVP K30无尖锐吸热峰,表明其以无定型形式存在;2种比例的物理混合物尽管在CUR与PIP对应的熔点处无晶体特征吸收峰,但物理混合物(1:3, m/m)和物理混合物(1:1.5, m/m)分别在118.0℃和120℃附近各有1个吸热峰,推测在2种比例的物理混合物

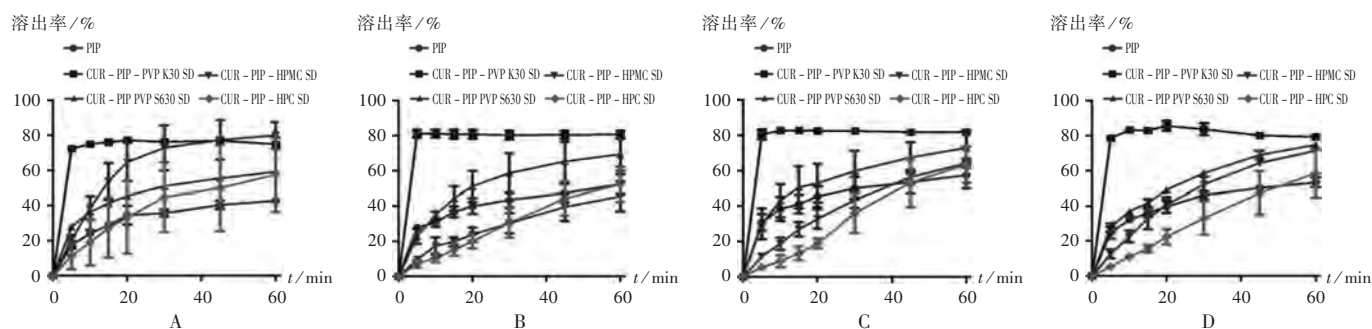


A. pH 1.2 盐酸溶液 B. pH 4.5 醋酸盐缓冲液 C. pH 6.8 磷酸盐缓冲液 D. 水

图1 姜黄素与不同载体在不同溶出介质中的溶出曲线($n=3$)

A. Hydrochloric acid solution(pH 1.2) B. Acetate buffer solution(pH 4.5) C. Phosphate buffer solution(pH 6.8) D. Aqueous solution

Fig. 1 Dissolution profile of curcumin with different polymer carriers in different dissolution medium($n=3$)

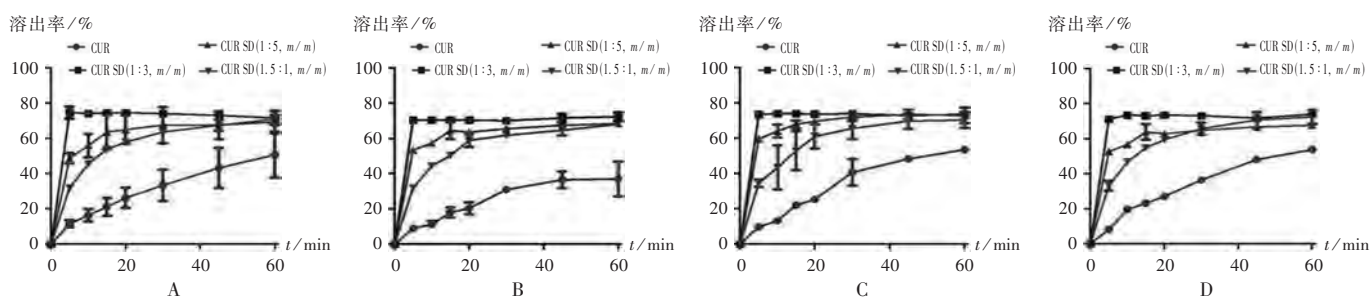


A. pH 1.2 盐酸溶液 B. pH 4.5 醋酸盐缓冲液 C. pH 6.8 磷酸盐缓冲液 D. 水

图2 胡椒碱与不同载体在不同溶出介质中的溶出曲线($n=3$)

A. Hydrochloric acid solution(pH 1.2) B. Acetate buffer solution(pH 4.5) C. Phosphate buffer solution(pH 6.8) D. Aqueous solution

Fig. 2 Dissolution profile of piperine with different polymer carriers in different dissolution medium($n=3$)

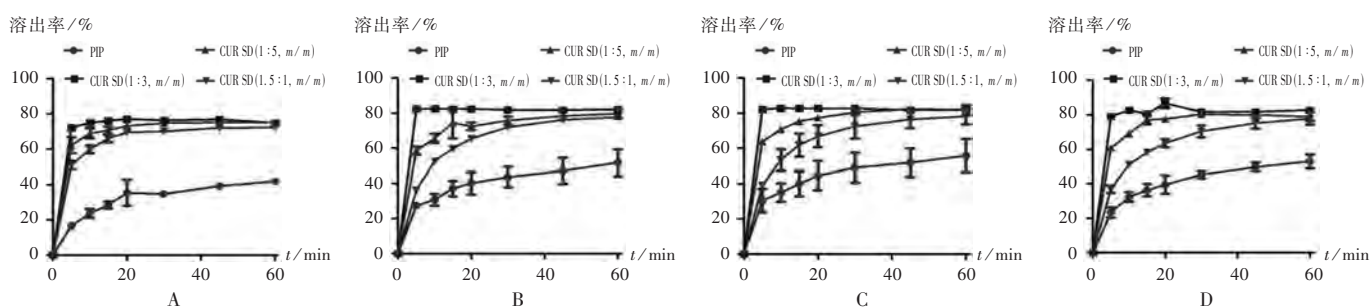


A. pH 1.2 盐酸溶液 B. pH 4.5 醋酸盐缓冲液 C. pH 6.8 磷酸盐缓冲液 D. 水

图 3 不同比例姜黄素固体分散体中姜黄素在不同溶出介质中的溶出曲线 ($n=3$)

A. Hydrochloric acid solution (pH 1.2) B. Acetate buffer solution (pH 4.5) C. Phosphate buffer solution (pH 6.8) D. Aqueous solution

Fig. 3 Dissolution profile of curcumin in CUR SD with different proportion in different dissolution medium ($n=3$)



A. pH 1.2 盐酸溶液 B. pH 4.5 醋酸盐缓冲液 C. pH 6.8 磷酸盐缓冲液 D. 水

图 4 不同比例姜黄素固体分散体中胡椒碱在不同溶出介质中的溶出曲线 ($n=3$)

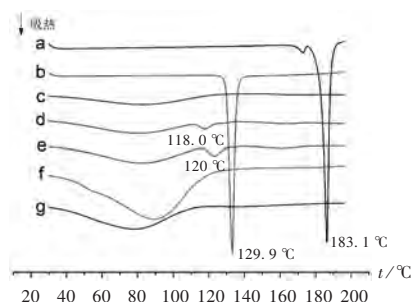
A. Hydrochloric acid solution (pH 1.2) B. Acetate buffer solution (pH 4.5) C. Phosphate buffer solution (pH 6.8) D. Aqueous solution

Fig. 4 Dissolution profile of piperine in CUR SD with different proportion in different dissolution medium ($n=3$)

中, CUR 与 PIP 发生了低共熔; 而 CUR SD(1:3, m/m) 和 CUR SD(1:1.5, m/m) 中 CUR 及 PIP 的熔点特征峰均消失, 证实 CUR 与 PIP 以无定型形式分散在 PVP K30 中。

2.4.2 X-射线粉末衍射分析(XRPD)法

测定条件: Cu 靶为 40 kV, 40 mA; 步长为 0.02° ; 扫描速度为 $2^\circ/\text{min}$; 扫描范围为 $3^\circ \sim 40^\circ (2\theta)$ 。分别对 CUR 原料药、PIP 原料药、PVP K30、2 种比例的药物(1:3, 1:1.5, m/m)与 PVP K30 物理混合物及 2 种比例 CUR SD(1:3, 1:1.5, m/m)进行分析, 结果见图 6。可见, CUR 原料药在 $7.8^\circ, 8.7^\circ, 14.4^\circ, 15.8^\circ, 17.2^\circ, 21.0^\circ, 23.2^\circ, 23.6^\circ, 24.6^\circ, 25.5^\circ, 26.6^\circ, 28.1^\circ$ 处有较强的晶体衍射峰; PIP 原料药在 $12^\circ \sim 30^\circ$ 有多个较强晶体衍射峰, 表明 CUR 和 PIP 原料药以晶体形式存在; PVP K30 在 $3^\circ \sim 40^\circ$ 间无特征衍射峰, 表明 PVP K30 为无定型载体; 药物与 PVP K30 的物理混合物中, 尽管衍射峰强度减弱, 但仍存在多个 CUR 及 PIP 原料药的衍射峰, 表明简单混合不会改变药物晶型状态; CUR SD(1:3, m/m) 和 CUR SD(1:1.5, m/m) 中, CUR 和 PIP 的晶体衍射峰消失, 表明 CUR 与 PIP 以无定型状态分散在 PVP K30 中, 与 DSC 法结果相符, 成功制备成无定型 CURSD。



a. 姜黄素原料药 b. 胡椒碱原料药 c. PVP K30
d. 物理混合物(1:3, m/m) e. 物理混合物(1:1.5, m/m)
f. 姜黄素固体分散体(1:3, m/m) g. 姜黄素固体分散体(1:1.5, m/m)

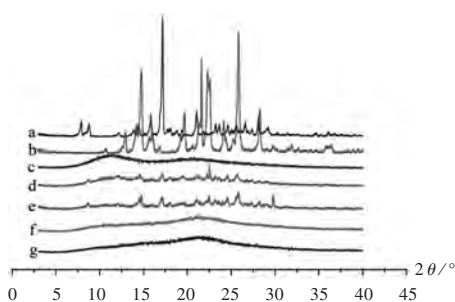
图 5 差示扫描量热分析图

a. CUR API b. PIP API c. PVP K30
d. Physical mixture(1:3, m/m) e. Physical mixture(1:1.5, m/m)
f. CUR SD(1:3, m/m) g. CUR SD(1:1.5, m/m)

Fig. 5 DSC analysis diagram

2.4.3 傅立叶红外光谱分析(FTIR)法

分别取 CUR 原料药、PIP 原料药、PVP K30、2 种比例的药物(1:3, 1:1.5, m/m)与 PVP K30 物理混合物及 2 种比例 CUR SD(1:3, 1:1.5, m/m)适量, 置红外光谱仪中分析, 波长范围为 $400 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$, 结果见图 7。可知, CUR 原料药的主要特征吸收峰有: 3502 cm^{-1} 处



a. 姜黄素原料药 b. 胡椒碱原料药 c. PVP K30
d. 物理混合物(1:3, m/m) e. 物理混合物(1:1.5, m/m)
f. 姜黄素固体分散体(1:3, m/m) g. 姜黄素固体分散体(1:1.5, m/m)

图6 X-射线粉末衍射分析图

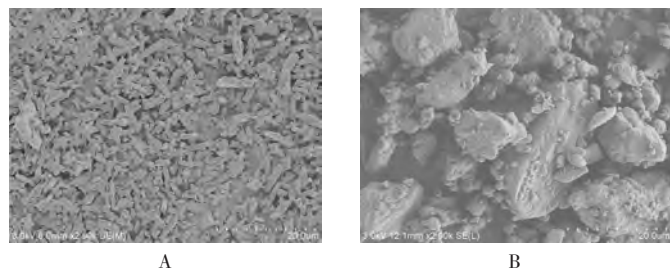
a. CUR API b. PIP API c. PVP K30
d. Physical mixture(1:3, m/m) e. Physical mixture(1:1.5, m/m)
f. CUR SD(1:3, m/m) g. CUR SD(1:1.5, m/m)

Fig. 6 XRPD analysis diagram

为一OH伸缩振动, 1628 cm^{-1} 处为 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动^[25]; PIP原料药在 1710 cm^{-1} 处附近有 $\text{C}=\text{O}$ 特征峰^[26]; PVP K30在 3453 cm^{-1} 处有 O—H 伸缩振动峰, 在 1662 cm^{-1} 处有 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动峰; 2种物理混合物中, 药物及载体的特征峰仍存在, 表明2种药物与PVP K30未发生相互作用; CUR SD中CUR的一OH特征峰变宽, $\text{C}=\text{O}$ 振动峰消失, PIP在 1710 cm^{-1} 处的 $\text{C}=\text{O}$ 特征峰减弱, 可能是由于药物与PVP K30间发生了分子间氢键的相互作用, 氢键能通过抑制相转变和重结晶来提高SD的稳定性, 稳定SD中药物的存在状态^[27]。

2.4.4 扫描电镜(SEM)分析

采用SNE-4500型扫描电镜观察CUR原料药、PIP原料药及2种比例CUR SD(1:3, 1:1.5, m/m)的表面形貌。样品均匀撒于贴有导电胶带的样品座上, 喷金5 min, 用干净镊子取出, 置SEM仪器内, 采用3 kV的加速电压扫描其表面, 并进行拍照, 结果见图8。可见, CUR原料药具有明显的晶形特征, 呈规则的柱状结构; PIP原料药多呈大小不一的椭球状; 而2种比例CUR SD(1:3, 1:1.5, m/m)呈不规则块状、颗粒状, CUR的柱状特征和PIP的椭球形特征已完全消失。

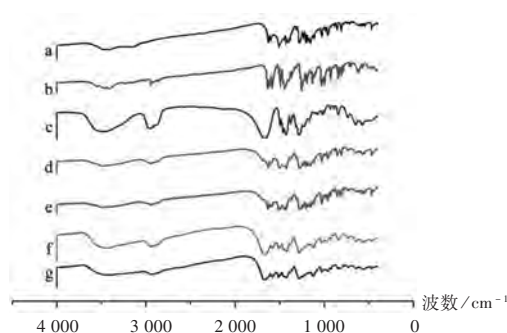


A. 姜黄素原料药 B. 胡椒碱原料药 C. 姜黄素固体分散体(1:3, m/m) D. 姜黄素固体分散体(1:1.5, m/m)

图8 扫描电镜图

A. CUR API B. PIP API C. CUR SD(1:3, m/m) D. CUR SD(1:1.5, m/m)

Fig. 8 SEM photographs



a. 姜黄素原料药 b. 胡椒碱原料药 c. PVP K30
d. 物理混合物(1:3, m/m) e. 物理混合物(1:1.5, m/m)
f. 姜黄素固体分散体(1:3, m/m) g. 姜黄素固体分散体(1:1.5, m/m)

图7 傅立叶红外光谱分析图

a. CUR API b. PIP API c. PVP K30
d. Physical mixture(1:3, m/m) e. Physical mixture(1:1.5, m/m)
f. CUR SD(1:3, m/m) g. CUR SD(1:1.5, m/m)

Fig. 7 FTIR analysis diagram

2.5 溶解度测定

分别加入含0.5%吐温-80的盐酸溶液(pH 1.2)、含0.5%吐温-80的醋酸盐缓冲液(pH 4.5)、含0.5%吐温-80的磷酸盐缓冲液(pH 6.8)和含0.5%吐温-80的水等4种溶出介质置15 mL离心管中, 分别称取过量的CUR与PIP原料药、2种比例原料药(1:3, 1:1.5, m/m)与PVP K30物理混合物、2种比例CUR SD(1:3, 1:1.5, m/m), 置空气摇床中, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下振摇24 h, 取出, 平衡, 取上清液2 mL, 经 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 按拟订色谱条件测定, 结果见表2。在不同溶出介质中, CUR和PIP原料药的溶解度差异不大, 2种比例PM中CUR和PIP的溶解度均大于原料药, 表明PVP K30可能具有一定的助溶效果; 与CUR和PIP原料药相比, 2个CUR SD中的CUR和PIP的溶解度显著提高($P < 0.01$)。如在pH 1.2缓冲液中, 与原料药相比, 物理混合物(1:3, m/m)和物理混合物(1:1.5, m/m)中CUR的溶解度提高至1.71倍和1.96倍, PIP溶解度提高至1.24倍和1.32倍, 可能是PVP K30为亲水性载体, 使得药物润湿性增强, 增加了药物的溶解度; CUR SD(1:3, 1:1.5,

表 2 不同样品中姜黄素和胡椒碱的溶解度 ($\mu\text{g/mL}$, $n=3$)
Tab. 2 Solubility of curcumin and piperine in different samples ($\mu\text{g/mL}$, $n=3$)

溶出介质	原料药		物理混合物(1:3, m/m)		物理混合物(1:1.5, m/m)		姜黄素固体分散体(1:3, m/m)		姜黄素固体分散体(1:1.5, m/m)	
	CUR	PIP	CUR	PIP	CUR	PIP	CUR	PIP	CUR	PIP
pH1.2 缓冲液	36.09 $\pm$ 1.62	73.03 $\pm$ 3.45	61.76 $\pm$ 3.04 [*]	90.39 $\pm$ 3.48 [†]	70.74 $\pm$ 2.49 ^{**}	96.64 $\pm$ 11.20 [‡]	150.75 $\pm$ 14.82 ^{**}	155.49 $\pm$ 10.71 [‡]	141.35 $\pm$ 6.43 ^{**}	141.63 $\pm$ 10.33 [‡]
pH4.5 缓冲液	32.61 $\pm$ 7.10	64.41 $\pm$ 2.17	43.71 $\pm$ 3.04 [*]	69.38 $\pm$ 2.77	45.47 $\pm$ 1.18 [*]	67.73 $\pm$ 3.99 [†]	178.30 $\pm$ 12.53 ^{**}	132.78 $\pm$ 13.49 [‡]	179.12 $\pm$ 9.20 ^{**}	152.96 $\pm$ 13.84 [‡]
pH6.8 缓冲液	38.28 $\pm$ 5.55	71.09 $\pm$ 5.33	52.51 $\pm$ 3.04	69.81 $\pm$ 4.72	60.62 $\pm$ 9.29 ^{**}	78.71 $\pm$ 12.92	181.45 $\pm$ 12.41 ^{**}	173.80 $\pm$ 5.68 [‡]	135.88 $\pm$ 11.16 ^{**}	165.56 $\pm$ 6.53 [‡]
水	34.06 $\pm$ 0.60	63.32 $\pm$ 5.87	58.07 $\pm$ 8.80 [*]	75.93 $\pm$ 8.01 [†]	62.36 $\pm$ 4.94 ^{**}	68.64 $\pm$ 4.25	137.97 $\pm$ 8.75 ^{**}	143.90 $\pm$ 18.18 [‡]	142.42 $\pm$ 13.57 ^{**}	159.22 $\pm$ 8.23 [‡]

注:与姜黄素原料药比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与胡椒碱原料药比较, [†] $P < 0.05$, [‡] $P < 0.01$ 。

Note: Compared with CUR API, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with PIP API, [†] $P < 0.05$, [‡] $P < 0.01$.

m/m) 中, CUR 的溶解度提高至 4.18 倍和 3.92 倍 ($P < 0.01$), PIP 溶解度也提高至 2.13 倍和 1.94 倍 ($P < 0.01$), 表明将 PVP K30 与 CUR 和 PIP 组合物共同制备成无定型 CUR SD, 可显著提高 CUR 和 PIP 的溶解度。

2.6 体外溶出试验

为了考察不同样品的累积溶出率, 精密称取 CUR 原料药、PIP 原料药、2 种比例物理混合物及 CUR SD (1:3, 1:1.5, m/m), 按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0931 溶出度与释放度测定法进行体外溶出试验, 以含 0.5% 吐温-80 的盐酸溶液 (pH 1.2) 为溶出介质, 转速为 50 r/min, 溶出介质体积为 900 mL, 温度为 37℃, 分别于 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 时取样 5 mL, 并随即补足等温度等量的溶出介质, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 按拟订色谱条件测定, 分别记录峰面积, 计算出各时间点 CUR 和 PIP 的累积溶出率。结果见图 9。与 CUR 和 PIP 原料药及 2 种比例物理混合物相比, CUR SD 中 CUR 和 PIP 的累积溶出率和溶出速率均显著提高。5 min 时, CUR SD(1:3, m/m) 中 CUR 与 PIP 的累积溶出率分别达 78.21% 与 73.32%, CURSD(1:1.5, m/m) 中 CUR 与 PIP 的溶出率分别为 65.58% 和 54.03%; 物理混合物(1:3, m/m) 中 CUR 与 PIP 的溶出率为 10.31% 和 14.65%, 物理混合物(1:1.5, m/m) 中 CUR 与 PIP 的溶出率分别为 5.42% 和 13.95%; CUR 原料药及 PIP 原料药累积溶出率仅为 2.75% 和 17.64%。表明制备为 CUR SD 后, CUR 及 PIP 的累积溶出率和溶出速率均显著提高, CUR SD(1:3, m/m) 累积溶出率和溶出速率优于 CUR SD(1:1.5, m/m)。

3 讨论

CUR 的水溶性极低, 属生物药剂学分类 (BCS) IV 类药物, 在胃肠道发生 UGTs 的 II 相代谢, 极大限制了 CUR 的生物利用度。但 CUR 具有多种药理活性, 临床应用潜力较大, 亟需改善生物利用度。PIP 难溶于水, 生物利用度也较差, 但已被证实作为药物生物利用度增强剂广泛使用, 可抑制参与药物代谢的酶, 减缓药物体内

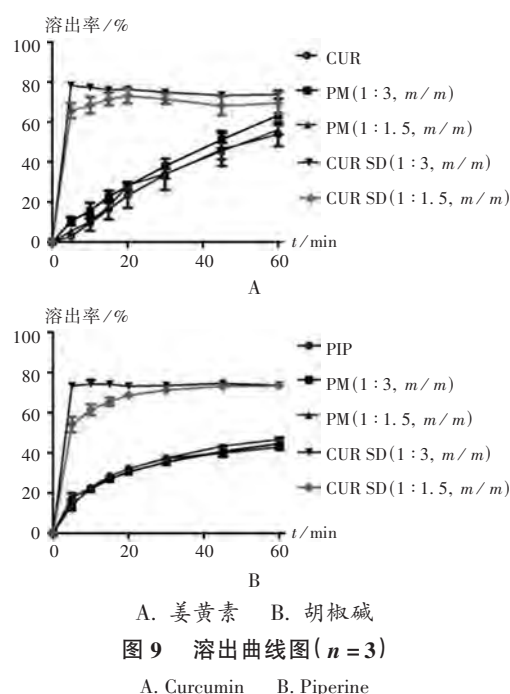


图 9 溶出曲线图 ($n=3$)

A. Curcumin B. Piperine

Fig. 9 Dissolution profile ($n=3$)

的代谢;诱导胃肠道膜动力学改变,促进药物快速吸收。本研究中将 CUR 和 PIP 配伍使用,通过固体分散技术,改善 2 种药物的溶解度及溶出速率,同时抑制 CUR 的体内代谢,达到改善 2 种药物在体内吸收的目的。此外, CUR 与 PIP 联用,可发挥协同治疗的优势,改善药物临床应用的缺陷。

本研究中首先根据 CUR 和 PIP 与不同聚合物载体的溶解度参数进行模拟分析,选择与 CUR 和 PIP 相容性均较好的载体,通过溶剂法制备 CUR SD,以溶出率为指标,最终确定 PVP K30 为制备 CUR SD 的最佳载体。进一步筛选药物与载体比例时发现,3 种不同比例的聚合物固体分散体溶出速率较原料药均有增加,其中 2 种比例 CUR SD(1:3, 1:1.5, m/m) 的溶出速率较快,而 CUR SD(1.5:1, m/m) 的溶出速率相对较差。结合溶解度测定结果,选择 CUR SD(1:3, m/m) 和 CUR SD(1:1.5, m/m) 进行下一步研究。

通过 DSC 和 XRPD 对制备的 CUR SD 进行表征分

析,证实成功制备了 CUR 三元无定型 SD。FTIR 结果表明,药物与 PVP K30 间可能发生分子间氢键相互作用,使 CUR 和 PIP 分散于 PVP K30 的网状结构中,阻滞药物重新聚集,发生重结晶^[26-27]。2 种比例 CUR SD(1:3, 1:1.5, m/m)在不同 pH 的缓冲液中饱和溶解度显著增大,体外溶出速率也有明显提高,其中 CUR SD(1:3, m/m)累积溶出度和溶出速率优于 CUR SD(1:1.5, m/m)。

综上所述,将 CUR 和 PIP 组合物与 PVP K30 联合制备成的 CUR SD 可有效改善 CUR 及 PIP 的溶出率和溶出速率,有助于提高 2 种难溶性药物的生物利用度,扩展其临床应用。本研究中针对 CUR 的理化性质及应用缺陷,有针对性地选择 PIP 配伍使用,共同制备成三元无定型 SD,为解决其他难溶性药物的溶解度、生物利用度及联合应用的问题提供了新的思路。

参考文献

- [1] 陈 奋,杨 月,张 玲,等. 姜黄素纳米制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2019,36(21):2731-2737.
- [2] HEWLINGS SJ, KALMAN DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health[J]. Foods, 2017, 6(10):92.
- [3] WANG P, LI Y, ZHANG C, et al. Sequential electrospinning of multilayer ethylcellulose/gelatin/ethylcellulose nanofibrous film for sustained release of curcumin[J]. Food Chem, 2020, 308: 125599.
- [4] 张焕煊,刘 艺,张 兰,等. 无水磷酸氢钙固化姜黄素磷脂复合物[J]. 中成药,2020,42(1):20-24.
- [5] GHAFARI M, DEGHAN G, BARADARAN B, et al. Co-delivery of curcumin and Bcl-2 siRNA by PAMAM dendrimers for enhancement of the therapeutic efficacy in HeLa cancer cells[J]. Colloid Surface B, 2020, 188:110762.
- [6] 姜程曦,吴 亮,吴 洁,等. 姜黄素类似物抑制 ERK/JNK 以及 NF- κ B 信号通路发挥抗炎活性研究[J]. 中草药, 2016, 47(16):2871-2876.
- [7] 常明向,吴梅梅,李瀚旻. 姜黄素与甘草次酸联用对肝癌 HepG-2 细胞增殖的抑制作用[J]. 药物评价研究, 2017, 40(1):42-47.
- [8] 陈锦萍,林鸿悦,曾 杨,等. 姜黄素调节 β -catenin/TCF4 通路对胃癌细胞体内外生长和转移的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24):3032-3037.
- [9] FAN N, HE ZG, MA PP, et al. Impact of HPMC on inhibiting crystallization and improving permeability of curcumin amorphous solid dispersions[J]. Carbohydr Polym, 2018, 181, 543-550.
- [10] HOEHLE SI, PFEIFFER E, SOLYOM AM, et al. Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver[J]. J Agr Food Chem, 2006, 54(3):756-764.
- [11] IRESOON CR, JONES D JL, ORR S, et al. Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine[J]. Cancer Epidem Biomark, 2002, 11(1):105-111.
- [12] MA ZG, YUAN YP, ZHANG X, et al. Piperine attenuates pathological cardiac fibrosis via PPAR- γ /AKT pathways[J]. Ebiomedicine, 2017, 18:179-187.
- [13] 刘祖浩,陈仕红,何晓玲,等. 姜黄素与胡椒碱联合用药的研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(4):121-125.
- [14] 吴珍菊,夏学进,黄雪松. 胡椒碱平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2012, 33(5):473-476.
- [15] 余丹妮,伍 薇,祁玮玮,等. 女贞子三萜-胡椒碱共无定型复合物的表征和体外溶出度评价[J]. 中草药, 2018, 49(3): 561-568.
- [16] NEYRINCK AM, ALLIGIER M, MEMVANGA PB, et al. Curcuma longa extract associated with white pepper lessens high fat diet-induced inflammation in subcutaneous adipose tissue[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e81252.
- [17] RINWA P, KUMAR A, GARG S. Suppression of neuroinflammatory and apoptotic signaling cascade by curcumin alone and in combination with piperine in rat model of olfactory bulbectomy induced depression[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e61052.
- [18] VECCHIONE R, QUAGLIARIELLO V, CALABRIA D, et al. Curcumin bioavailability from oil in water nano-emulsions: *In vitro* and *in vivo* study on the dimensional, compositional and interactional dependence[J]. J Control Release, 2016, 233:88-100.
- [19] KAKARALA M, BRENNER DE, KORKAYA H, et al. Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine[J]. Breast Cancer Res Tr, 2010, 122(3):777-785.
- [20] SEHGAL A, KUMAR M, JAIN M, et al. Combined effects of curcumin and piperine in ameliorating benzo(a) pyrene induced DNA damage[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(11):3002-3006.
- [21] 李韶静,廖应芬,杨慧慧,等. 槲皮素固体分散体的制备及大鼠体内生物利用度研究[J]. 中草药, 2017, 48(20): 4229-4234.
- [22] 强永在,屈晓梅,王 阳. 川木香倍半萜组分固体分散体的制备及体外溶出度考察[J]. 中国医药导报, 2019, 16(1): 28-32.
- [23] GREENHALGH DJ, WILLIAMS AC, TIMMINS P, et al. Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions[J]. J Pharm Sci, 1999, 88(11):1182-1190.
- [24] 徐 艳,张心怡,狄留庆,等. 热熔挤出技术制备热敏性姜黄素固体分散体的研究[J]. 中草药, 2018, 49(17):4014-4021.
- [25] 严红梅,汪 晶,贾晓斌. 灯盏乙素-胡椒碱共无定型复合物制备及其体外释放度评价[J]. 中草药, 2015, 46(14): 2082-2086.
- [26] 时念秋,张 勇,冯 波,等. 不同制备工艺制得姜黄素固体分散体的性质比较研究[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(10): 821-826.
- [27] 陆昕怡,韩加伟,李 文,等. 姜黄素/胡椒碱固体分散体的制备及体外评价[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(3): 49-53.

(收稿日期:2020-05-12)