

## 姜黄素-胡椒碱固体分散体的制备与生物利用度研究

黄 容<sup>1</sup>, 陆昕怡<sup>1</sup>, 韩加伟<sup>1</sup>, 李俊松<sup>1,2\*</sup>, 狄留庆<sup>1,2</sup>

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210023

**摘要:** 目的 将姜黄素(CUR)和胡椒碱(PIP)组合物制成固体分散体(SD), 提高 CUR、PIP 口服吸收率。方法 采用溶剂挥发法, 以溶出度为指标, 利用 X 射线衍射(XRD)和差示扫描量热分析(DSC)对姜黄素-胡椒碱固体分散体(CUR-PIP SD)进行表征, 并运用体外超饱和溶出法对制得的 SD 进行体外评价。同时应用 UPLC-MS/MS 研究大鼠 ig 给药后 CUR 和 PIP 的药动学行为。结果 体外溶出实验显示, 与原料药相比, SD 中 CUR 和 PIP 溶出度均得到较大提高。大鼠药动学实验结果显示, 与原料药相比, SD 中 CUR 的生物利用度提高至 2.71 倍 ( $P < 0.05$ ), PIP 提高至 2.68 倍 ( $P < 0.05$ )。结论 以 PVP K30 为载体制备的 SD 能够有效地改善 CUR 和 PIP 的体外溶出度以及生物利用度。

**关键词:** 姜黄素; 胡椒碱; 固体分散体; 超饱和溶出法; 生物利用度; 溶剂挥发法; 溶出度; UPLC-MS/MS; 药动学  
中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)19-4528-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.19.010

## Preparation and bioavailability of curcumin/piperine solid dispersions

HUANG Rong<sup>1</sup>, LU Xin-yi<sup>1</sup>, HAN Jia-wei<sup>1</sup>, LI Jun-song<sup>1,2</sup>, DI Liu-qing<sup>1,2</sup>

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of TCM, Nanjing 210023, China

**Abstract: Objective** Solid dispersion of curcumin and piperine compositions (CUR-PIP SD) was prepared to increase the *in vitro* dissolution rate and the oral bioavailability of CUR and PIP. **Methods** The CUR-PIP SD was prepared by a solvent evaporation method with dissolution rate as index. The characterization of CUR-PIP SD was evaluated by differential scanning calorimetry (DSC), X-ray powder diffraction (XRD), and the resulting SD was evaluated by *in vitro* dissolution assay. UPLC-MS/MS was used to determine the plasma concentrations of CUR and PIP in rats after ig administration. **Results** *In vitro* dissolution experiments showed that the dissolution rate of CUR and PIP in SD were both greatly improved compared with that of raw materials. Oral bioavailability of CUR in the SD was 2.71 times of that of the drug substance ( $P < 0.05$ ), and PIP was increased to 2.68 times ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The SD prepared with PVP K30 can effectively increase the *in vitro* dissolution and bioavailability of CUR and PIP.

**Key words:** curcumin; piperine; solid dispersion; supersaturated dissolution; bioavailability; solvent evaporation method; dissolution rate; UPLC-MS/MS; pharmacokinetics

姜黄素(curcumin, CUR)是从姜黄、莪术等植物块茎中提取的一种天然活性物质<sup>[1]</sup>。研究表明 CUR 具有抗肿瘤、抗炎、抗肺纤维化等作用<sup>[2-6]</sup>。但是 CUR 在水中溶解度仅为 11 ng/mL<sup>[7-8]</sup>、渗透性低<sup>[9]</sup>、在胃肠道易被尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)代谢<sup>[10]</sup>, 导致 CUR 口服生物利用度低。胡椒碱(piperine, PIP)是从黑胡椒或长胡椒中提取的一种酚类活性物质<sup>[11-12]</sup>, 也属于水难溶性药物,

25 °C 下溶解度仅为 22.34 mg/L<sup>[13-14]</sup>。CUR 配伍 PIP 可提高抗抑郁、抗炎、抗肿瘤的效果<sup>[15-17]</sup>, 其机制可能与 CUR 抑制 P-糖蛋白外排、降低药物代谢酶活性以及增加胃肠道细胞膜通透性有关<sup>[18-20]</sup>。有研究显示 CUR 与 PIP 物质的量比 1:1 (质量比约为 1.55:1) 配伍时可以抑制破骨细胞的生成以及增强鱼藤酮诱导的帕金森病小鼠模型的神经保护<sup>[21-22]</sup>, 为方便计算选取质量比 2:1 为模型。

收稿日期: 2018-05-06

作者简介: 黄 容 (1995—), 女, 硕士生, 研究方向为中药新制剂与新技术。Tel: (025)85811517 E-mail: ronghuang1995@163.com

\*通信作者 李俊松 (1964—), 男, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药新制剂与新技术。E-mail: Lijunsong1964@163.com

固体分散体(SD)是指药物尤其是难溶性的固体药物以分子、胶态、微晶或无定型状态高度分散在适宜的载体材料中形成的固态分散体系<sup>[23-24]</sup>。SD中药物颗粒减小,比表面积增大,载体对药物具有抑晶作用,因此可提高难溶性药物的溶解度,进而提高生物利用度<sup>[25]</sup>。本实验采用溶剂法制备姜黄素-胡椒碱固体分散体(CUR-PIP SD),采用非漏槽体外溶出实验评价 CUR-PIP SD,同时比较研究原料药、物理混合物与制剂在大鼠体内的生物利用度。

## 1 材料与仪器

原料药 CUR(批号 R03D6S6966,质量分数98%)、PIP(批号 C28M6Y1,质量分数98%),上海源叶科技有限公司;对照品 CUR(批号 110823-201405,质量分数98.9%)、PIP(批号 110775-201405,质量分数98.9%),中国食品药品检定研究院;聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30(批号 N01-170001)购自巴斯夫中国有限公司;PVP S630、羟丙基甲基纤维素(HPMC,批号 PD403104)购自上海卡乐康包衣技术有限公司;羟丙基纤维素(HPC,批号 431216)购自阿施兰德上海有限公司;无水乙醇(分析纯)、甲醇(色谱纯)、聚山梨酯-80(化学纯),国药集团化药试剂有限公司;乙腈,色谱纯,美国天地有限公司;盐酸,分析纯,上海凌峰化学试剂有限公司。

SPF级雄性SD大鼠(220±20)g,购自南京市江宁区青龙山动物繁殖场,动物合格证号为SCXK(苏)2017-0001。

Waters 2695 高效液相色谱仪、Waters Acquity UPLC TQD 超高效液相色谱三重四级杆质谱联用系统,美国 Waters 公司;CPA225D 型电子分析天平,南京以马内利仪器设备有限公司;RE-2000A 旋转蒸发仪,巩义市予华仪器有限公司;Centrивap 有机离心浓缩仪,美国 Labconco 公司;XP-6 型百万分之一精密天平,瑞士梅特勒-托利多公司;200 F3 差示扫描量热仪,德国耐驰科技有限公司;D/Max-2500 X-射线衍射仪,日本理学公司;CL21R 微量离心机,美国赛默飞世尔科技公司;CL21 R 型高速离心机,德国 ThermoFisher 公司;ZRS-8GD 智能溶出试验仪,天津市天大天发科技有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 CUR-PIP SD 分析方法的建立

**2.1.1 色谱条件** Kromasil-C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);以乙腈-0.3%磷酸水(60:40)为

流动相;柱温 35℃;体积流量为 1 mL/min;检测波长为 430 nm(CUR)、342 nm(PIP),理论塔板数分别不低于 9 000 和 8 000。

**2.1.2 线性关系考察** 精密称取 CUR、PIP 对照品,置于 10 mL 的量瓶中加入甲醇溶解定容,得 CUR 质量浓度为 139.7 μg/mL,PIP 质量浓度为 138.6 μg/mL。精密吸取对照品溶液适量,将其稀释 0、2、4、8、16、32、64、128 倍。按“2.1.1”项下色谱条件测定,分别以质量浓度为横坐标(X),其峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,进行线性回归,得 CUR 回归方程为  $Y=88\ 741.41 X+38\ 441.19$ ,  $r=0.999\ 6$ ,线性范围为 1.09~139.70 μg/mL;PIP 回归方程为  $Y=73\ 568.06 X+21\ 436.19$ ,  $r=0.999\ 7$ ,线性范围为 1.08~138.60 μg/mL。

**2.1.3 精密度考察** 取“2.1.2”项下低、中、高质量浓度的 CUR(分别为 2.18、34.93、69.85 μg/mL)、PIP(分别为 2.17、34.65、69.30 μg/mL)对照品溶液,按上述色谱条件分别连续测定 6 次,测得 CUR 峰面积的 RSD 分别为 0.76%、0.52%、0.40%( $n=6$ ),PIP 峰面积的 RSD 分别为 0.52%、0.37%、0.74%( $n=6$ )。

**2.1.4 稳定性考察** 精密称取 CUR-PIP SD 适量,置于 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解,定容至刻度,摇匀即得,得 CUR 质量浓度为 41.39 μg/mL,PIP 的质量浓度为 21.27 μg/mL,分别在 0、2、4、6、8、12、24 h 下取样并按“2.1.1”项下条件进样,测得 CUR 峰面积的 RSD 为 1.85%,PIP 峰面积的 RSD 为 2.11%。

**2.1.5 重复性考察** 按“2.1.4”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,然后按“2.1.1”项下色谱条件进样。计算 CUR 的平均质量分数为 95.08%,RSD 为 0.56%;PIP 的平均质量分数为 91.76%,RSD 为 0.75%。

**2.1.6 加样回收率考察** 分别精密称取 6 份已知含量的 CUR-PIP SD 适量,分别加入等量的 CUR、PIP 对照品,按照“2.1.4”项下方法操作,制备加样回收率考察的供试品溶液。CUR-PIP SD 样品中 CUR 的平均加样回收率为 96.56%,RSD( $n=6$ )为 0.36%;PIP 的平均加样回收率为 96.31%,RSD( $n=6$ )为 0.85%。

### 2.2 累积溶出率的测定

精密称取 CUR 原料药、PIP 原料药、不同载体和不同比例聚合物 SD(相当于原料药 10 mg),按

《中国药典》2015年版四部附录XC溶出度测定法第二法浆法进行测量,以900 mL含0.5%聚山梨酯-80水溶液为溶出介质,温度为 $(37 \pm 5)^\circ\text{C}$ ,转速为100 r/min,分别于5、10、15、20、30、45、60 min时取样5 mL,同时补充同等体积同等温度的新鲜溶出介质。按“2.1.1”项下色谱条件测定。

## 2.3 载体及比例的优化

**2.3.1 不同载体的考察** 选择聚合物PVP K30、PVP S630、HPC、HPMC,采用溶剂法制备CUR-PIP SD。按药物(CUR与PIP质量比2:1)与载体(PVP K30、PVP S630、HPC、HPMC)质量比1:3,加无水乙醇溶解,在 $40^\circ\text{C}$ 下减压旋转蒸发除去溶剂,干燥,研磨,过80目筛,即得SD,在干燥器中保存。以CUR-PIP SD中CUR、PIP的累积溶出度为评价指标,考察不同载体SD的溶出度,结果见图1。在溶出曲线中,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载体制备的SD,因此选择PVP K30为载体制备SD。

**2.3.2 药物与载体比例的筛选** 以PVP K30为载体,按照“2.3.1”项下制备方法制备药物(CUR与

PIP质量2:1)与载体比例1:3、1:1.5、1.5:1的SD,并按“2.2”项下条件测定溶出度,溶出结果见图2。不同比例载体制备的SD中CUR及PIP的溶出速率均比原料药快。在5 min时,3个不同比例的SD中CUR的溶出度分别为CUR原料药的5.58、3.63、2.39倍,PIP的溶出度分别为PIP原料药的4.95、3.78、3.07倍。因此选择质量比为1:3的SD进行下一步研究。

## 2.4 CUR-PIP-PVP K30 SD的表征

**2.4.1 XRD分析** 取CUR和PIP原料药、PVP K30以及三者的物理混合物(取药物与载体质量比1:3,均匀混合,过80目筛)、质量比1:3的SD进行分析。XRD条件:Cu靶;X射线;电压40 kV,电流40 mA;步长 $0.02^\circ$ ;  $2\theta$ 扫描范围 $5^\circ \sim 40^\circ$ ;扫描结果见图3。2个原料药中有较多的结晶衍射峰,在物理混合物中仍然可以观察到有结晶峰存在。然而在SD中,结晶峰明显消失,表明SD中药物结晶状态发生明显改变,主要以分子或无定形等非晶态形式存在。

**2.4.2 DSC分析** 取“2.4.1”项下样品进行DSC分析。DSC分析条件:按程序升温加热(升温速率

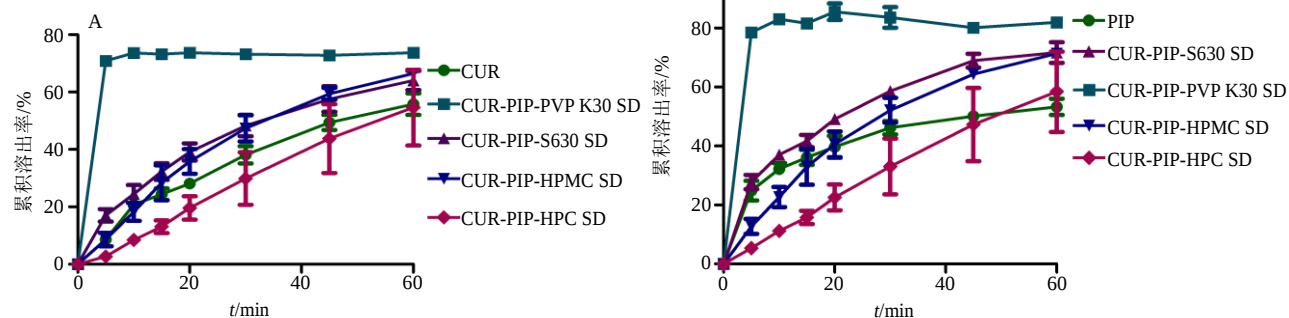


图1 不同载体制备的SD中CUR(A)、PIP(B)的累积溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves of CUR (A) and PIP (B) in SD prepared from different carriers

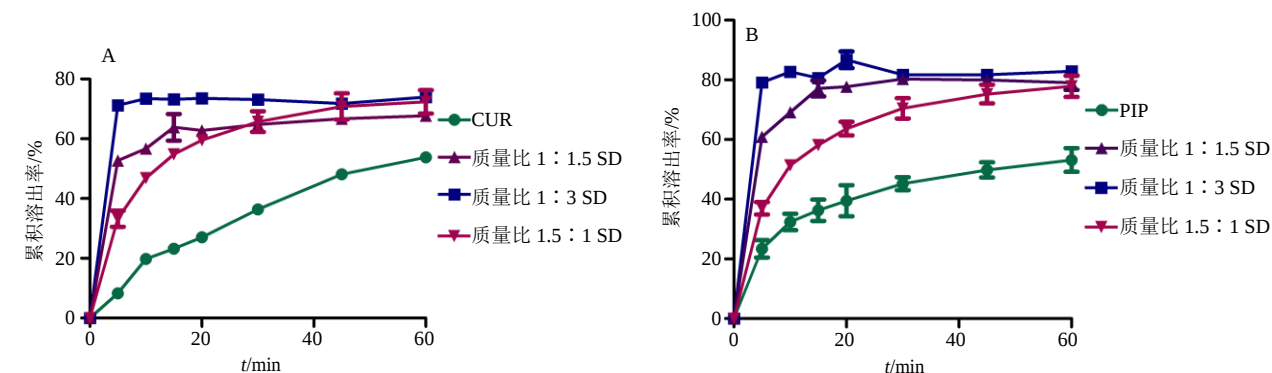


图2 药物与PVP K30不同比例制备的SD中CUR(A)和PIP(B)的累积溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of CUR (A) and PIP (B) in SD prepared with different ratios of drug and PVP K30

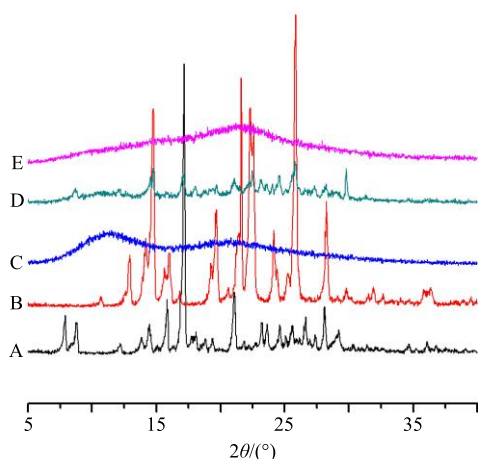


图3 CUR (A)、PIP (B)、PVP K30 (C)、物理混合物 (D) 和 CUR-PIP-PVP K30 SD (E) 的 XRD 图

Fig. 3 XRD diffractograms of CUR (A), PIP (B), PVP K30 (C), physical mixture (D), and CUR-PIP-PVP K30 SD (E)

10 °C/min), 扫描范围为 20~240 °C, 氮气体积流量为 40 mL/min。结果见图 4。CUR 在 178 °C 左右、PIP 在 127 °C 均有一明显的晶体吸热峰, 在物理混合物中仍然存在晶体峰, 但是在 SD 中无明显晶体吸热峰, 说明药物在 SD 中以无定形形式存在。

## 2.5 非漏槽条件下溶出实验

按照《中国药典》2015 版四部附录 XC 溶出度测定法第二法桨法测定, 以 200 mL 含 0.5% 聚山梨

酯-80 水为溶出介质, 加入过量 CUR 原料药、PIP 原料药、物理混合物、CUR-PIP SD(相当于 CUR 160 mg), 温度为 (37±0.5) °C, 转速为 100 r/min。分别于 0.5、1、2、4 h 时取样 2 mL, 同时补充同等体积同等温度的新鲜溶出介质。按“2.1.1”项下条件测定, 结果见图 5。难溶性药物 CUR 及 PIP 在水中溶出度均较小, 且在 0.5 h 后两者溶出曲线基本与坐标轴平行。物理混合物中 CUR、PIP 的溶出有所提高, 但并不显著。SD 中 CUR 在 0.5 h 之前就达到了溶出峰值, 为 428.448 μg/mL, 之后一直缓慢下降,

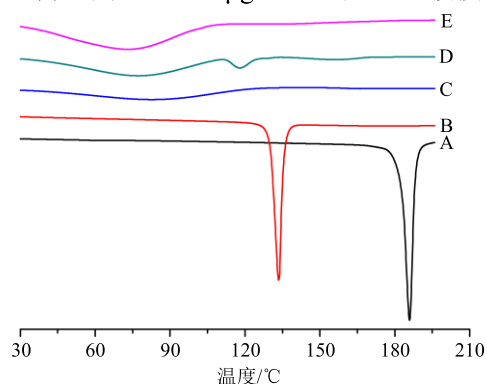


图4 CUR (A)、PIP (B)、PVP K30 (C)、物理混合物 (D) 和 CUR-PIP-PVP K30 SD (E) 的 DSC 图

Fig. 4 DSC curves of CUR (A), PIP (B), PVP K30 (C), physical mixture (D), and CUR-PIP-PVP K30 SD (E)

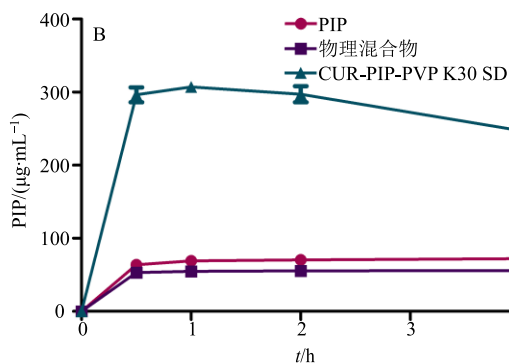
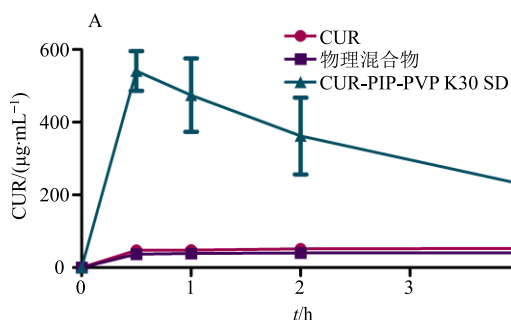


图5 CUR (A)、PIP (B) 原料药、物理混合物、CUR-PIP-PVP K30 SD 的超饱和溶出曲线

Fig. 5 Supersaturated dissolution curves of CUR (A), PIP (B), physical mixture, and CUR-PIP-PVP K30 SD

但 4 h 后介质中 CUR 含量仍然高于原料药和物理混合物; PIP 在 1 h 前达到溶出峰值, 为 234.994 μg/mL, 是原料药的 4 倍左右。

## 2.6 CUR-PIP-PVP K30 SD 的药学研究

### 2.6.1 血浆样品分析方法的建立

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 保护柱: BEH C<sub>18</sub> 柱; 流动相为 0.4% 甲酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱程序: 0~1 min: 30%~70% 乙腈; 1~2

min, 70% 乙腈; 2~3 min, 70%~30% 乙腈; 3~4 min, 30% 乙腈; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 40 °C; 进样量 10 μL。

(2) 质谱条件: 正离子检测, CUR *m/z*: 369.0/176.9; PIP *m/z*: 286.0/200.9; 维拉帕米 *m/z*: 455.0/165.0; 锥孔电压: 32、44、56 V; 碰撞能量: 22、20、30 eV。

2.6.2 血浆样品的采集及处理 取 SD 大鼠 24 只, 随机分为 4 组, 按照 CUR 原料药 80 mg/kg 剂量 ig

CUR 原料药、PIP 原料药、物理混合物、CUR-PIP-PVP K30 SD。于给药后 5、10、20、30、45、60、90、120、180、240、360、480、600、1 440 min 眼眶后静脉丛取血约 0.3 mL，置肝素化离心管中，5 000 r/min 离心 6 min，分离血浆，置-20 °C 冰箱避光保存备用。取血浆 80  $\mu$ L，加入甲醇及维拉帕米内标溶液各 10  $\mu$ L，混匀，加入乙腈 1 mL，涡旋 5 min，14 000 r/min 离心 10 min，取 10  $\mu$ L 进样分析。

### 2.6.3 方法学验证

(1) 标准曲线：取空白血浆样品 80  $\mu$ L，分别加入 CUR 及 PIP 混合对照品系列溶液 10  $\mu$ L，配制相当于 CUR、PIP 质量浓度的模拟血浆样品，除不加入 10  $\mu$ L 甲醇外，按“2.6.2”项下血浆样品处理方法处理样品，在上述质谱、色谱条件下测定，记录峰面积。以 CUR 质量浓度为横坐标 ( $X$ )，CUR 与内标的峰面积比为纵坐标 ( $Y$ )，进行线性回归分

析，得到的回归方程为  $Y=6\times 10^{-5}X+0.011\ 5$ ， $r^2=0.992\ 6$ ，CUR 在 1.275~6 375 ng/mL 线性关系良好；以 PIP 质量浓度为横坐标 ( $X$ )，PIP 与内标的峰面积比为纵坐标 ( $Y$ )，进行线性回归分析，得到回归方程为  $Y=6\times 10^{-4}X+0.092\ 5$ ， $r^2=0.996\ 1$ ，PIP 在 1.3~650 0 ng/mL 线性关系良好。

(2) 专属性考察：分别取空白血浆、空白血浆加混合对照品溶液及内标、ig 给予 CUR-PIP-PVP K30 SD 后的血浆样品，除不加 10  $\mu$ L 甲醇外，按“2.6.2”项下血浆样品的处理方法处理，在上述质谱、色谱条件下测定，对血浆样品的色谱图进行比较，考察方法的专属性，判定是否有内源性物质的干扰。结果见图 6。CUR、PIP 及内标溶液在此质谱色谱条件下互不影响，且大鼠血浆中的内源性物质不干扰 CUR 及 PIP 的测定。

(3) 精密度和准确度：取空白血浆样品 80  $\mu$ L，

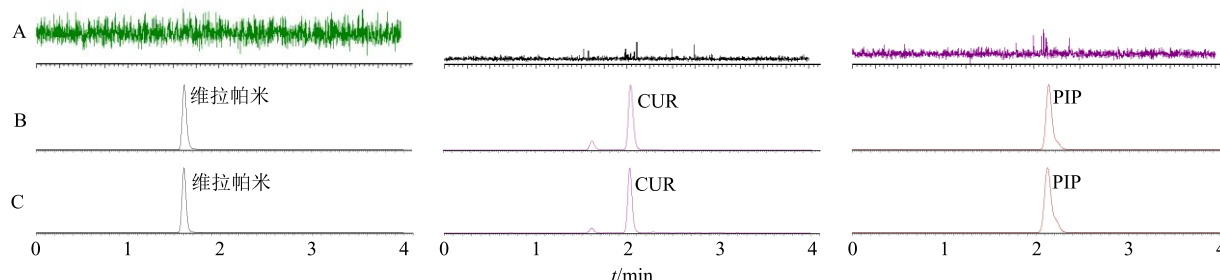


图6 空白血浆(A)、空白血浆加维拉帕米、CUR、PIP(B)和CUR-PIP-PVP K30 SD ig 给药后血浆样品(C)的质谱图  
Fig. 6 Mass spectrograph of blank plasma (A), blank plasma added Verapamil, CUR, PIP (B), and plasma after administration of CUR-PIP-PVP K30 SD (C)

分别加入低、中、高3种质量浓度的CUR、PIP混合对照品溶液10  $\mu$ L，除不加入甲醇外，按“2.6.2”项下血浆样品的处理方法处理，配制成低、中、高质量浓度(CUR 32.5、650、1 950 ng/mL，PIP 31.875、637.5、1 912.5 ng/mL)的质控(QC)样品，每个质量浓度进行5样本分析，连续测定3批，记录峰面积，计算准确度和精密度。结果显示，CUR的日内精密度的RSD分别为5.78%、6.71%、3.33%，准确度分别为112.11%、96.17%、106.44%；日间精密度的RSD分别为14.26%、5.93%、6.88%；准确度分别为105.92%、112.30%、108.65%。PIP的日内精密度的RSD分别为7.67%、5.18%、6.18%，准确度分别为89.45%、93.18%、106.42%；日间精密度的RSD分别为10.65%、11.92%、10.15%，准确度分别为105.67%、103.83%、99.25%。该方法精密度和准确度良好，符合生物样品分析方法的要求。

(4) 稳定性：精密吸取空白血浆 80  $\mu$ L，分别

加入低、中、高3种质量浓度的CUR及PIP混合对照品溶液10  $\mu$ L，配制成低、中、高质量浓度(CUR 32.5、650、1 950 ng/mL，PIP 31.875、637.5、1 912.5 ng/mL)的QC样品，每个质量浓度5份，分别于以下条件保存：室温放置12 h，-20 °C冻存14 d，-20 °C至室温反复冻融3次。上述样品除不加甲醇外，以“2.6.2”项下方法处理，进样分析，准确度在85%~115%即稳定，实验测定所有样品准确度均符合要求。

2.6.4 数据处理 血药浓度-时间结果见图7，并用DAS 3.0药动学软件拟合，计算药动学参数，结果见表1、2。由图7和表1、2可知，大鼠ig给药后，CUR-PIP-PVP K30 SD中CUR、PIP分别在30、110 min左右达到峰浓度( $C_{max}$ )，分别为(2 173.21 $\pm$ 552.26)、(2 277.00 $\pm$ 469.35) ng/mL，提高至原料药的4.85、1.54倍；是物理混合物的3.16、1.64倍。CUR-PIP-PVP K30 SD中CUR、PIP的药时曲线下

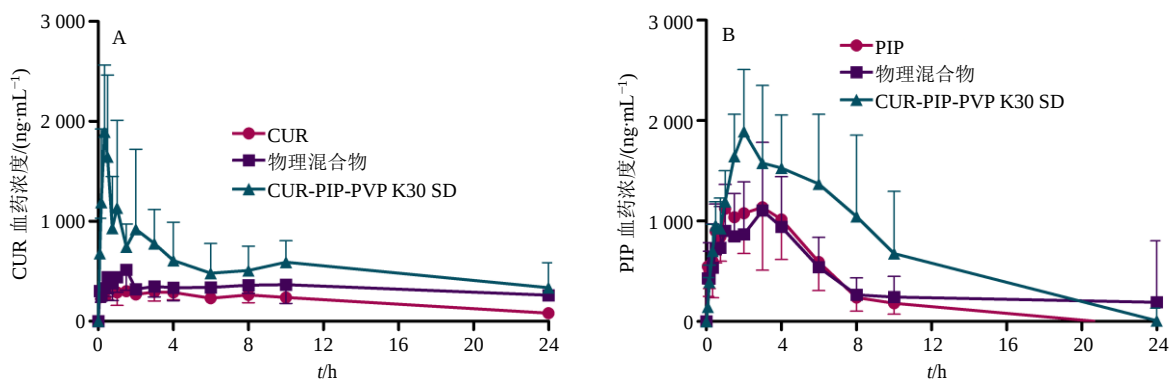


图7 CUR (A) 和 PIP (B) 的药时曲线

Fig. 7 Plasma concentration-time curves of CUR (A) and PIP (B)

表1 不同样品中 CUR 的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )Table 1 Pharmacokinetic parameters of CUR in different samples ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 样品                 | $t_{\max}/\text{min}$ | $C_{\max}/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$ | $AUC_{0 \sim t}/(\text{ng} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1})$ | $t_{1/2}/\text{min}$ |
|--------------------|-----------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|
| CUR                | $52.50 \pm 20.68$     | $448.36 \pm 98.52$                          | $295\ 469.30 \pm 45\ 625.96$                                       | $462.54 \pm 162.32$  |
| 物理混合物              | $72.50 \pm 27.52$     | $687.29 \pm 46.52^{**}$                     | $443\ 020.78 \pm 22\ 971.36^{**}$                                  | $722.42 \pm 63.60$   |
| CUR-PIP-PVP K30 SD | $28.33 \pm 17.22^*$   | $2\ 173.21 \pm 552.26^{**}$                 | $800\ 130.90 \pm 279\ 423.26^{**}$                                 | $967.54 \pm 75.35^*$ |

与 CUR 原料药比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs pure CUR表2 不同样品中 PIP 的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )Table 2 Pharmacokinetic parameters of PIP in different samples ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 样品                 | $t_{\max}/\text{min}$ | $C_{\max}/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$ | $AUC_{0 \sim t}/(\text{ng} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1})$ | $t_{1/2}/\text{min}$  |
|--------------------|-----------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PIP                | $195.00 \pm 96.28$    | $1\ 475.74 \pm 305.53$                      | $464\ 212.93 \pm 88\ 392.72$                                       | $253.06 \pm 123.00$   |
| 物理混合物              | $180.00 \pm 53.67$    | $1\ 385.32 \pm 130.27$                      | $541\ 715.33 \pm 135\ 520.60$                                      | $410.49 \pm 140.40$   |
| CUR-PIP-PVP K30 SD | $110.00 \pm 15.49^*$  | $2\ 277.00 \pm 469.35^{**}$                 | $1\ 242\ 792.98 \pm 498\ 328.57^{**}$                              | $293.87 \pm 162.84^*$ |

与 PIP 原料药比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs pure PIP

面积 ( $AUC_{0 \sim t}$ ) 分别为 ( $800\ 130.90 \pm 279\ 423.26$ )、( $1\ 242\ 792.98 \pm 498\ 328.57$ )  $\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL}$ , 是原料药的 2.71、2.68 倍; 是物理混合物的 1.81、2.29 倍。两药合用制成 CUR-PIP-PVP K30 SD 后达峰时间 ( $t_{\max}$ ) 缩短,  $C_{\max}$  提高,  $AUC_{0 \sim t}$  也明显增加 ( $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

实验前期, 选用 PVP K30、PVP S-630、HPC、HPMC 等载体, 按药物 (CUR 与 PIP 质量比为 2:1) 与载体 1:3 (质量比) 采用溶剂法制备 SD, 最终选用 PVP K30 为载体; 然后对药物与载体的比例 (1:3、1:1.5、1.5:1) 进行筛选, 通过固相物质表征和体外溶出得出最优比例为 1:3。

非漏槽体外溶出实验表明, 制备为 SD 后, 显著地提高了 CUR 及 PIP 在非漏槽条件下的溶出, 且 PIP 在 0.5 h 达到溶出峰值后, 维持了 3.5 h 的超饱和状态。超饱和对于提高难溶性药物的递送十分

重要, 在超饱和体系中, 溶液中药物的含量高于其溶解度, 使得有大量的游离药物能够被吸收, 而超饱和时间维持越长, 吸收越好。CUR 在超饱和状态下不是十分不稳定, 可能与其结构与性质有关, 具体原因有待进一步研究<sup>[26]</sup>。

大鼠药动学实验结果显示, 与原料药相比物理混合物中 CUR 的生物利用度增加, 分析其原因可能为 ① PVP K30 是亲水性载体, 具有增溶作用, 药物吸收因此增加<sup>[27]</sup>; ② PIP 能够一定程度上抑制 CUR 的代谢<sup>[28]</sup>。而物理混合物中 PIP 的增加并不显著, 可能是由于仅存在载体对其具有增溶效果。与原料药比, SD 中 2 个药物的  $AUC_{0 \sim t}$  均显著增加, 可能的原因: ① 药物在 SD 中以分子或无定形态存在, 药物比表面积增大, 溶出增加, 进而生物利用度提高; ② 制成 SD 后, 超饱和作用可能增加了药物的被动吸收<sup>[29]</sup>; ③ PIP 抑制了 CUR 代谢。

## 参考文献

- [1] 张英, 李冬梅, 邢颖. 姜黄素的药理作用与载体研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(13): 1850-1853.
- [2] 郝东明, 张丽. 姜黄素联合伊立替康对结肠癌 SW620 细胞的体外抑制作用 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 731-735.
- [3] 付兴会, 林连美. 中药姜黄主要有效成分药理学研究进展 [J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(4): 109-110.
- [4] 姜程曦, 吴亮, 吴洁, 等. 姜黄素类似物抑制 ERK/JNK 以及 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2871-2876.
- [5] 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.
- [6] 韩伟, 雷勇胜. 姜黄素治疗泌尿生殖系统癌症的作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 260-264.
- [7] Zhang L, Zhu W, Yang C, *et al.* A novel folate-modified self-microemulsifying drug delivery system of curcumin for colon targeting [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 151-162.
- [8] 刘芳, 张倩, 李锐, 等. 表面活性剂对姜黄素类成分水溶性与抗肝纤维化作用的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(8): 1809-1815.
- [9] Wahlang B, Pawar Y B, Bansal A K. Identification of permeability-related hurdles in oral delivery of curcumin using the Caco-2 cell model [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77(2): 275-282.
- [10] 刘佳, 黄宇虹, 王保和, 等. 姜黄素类化合物体内代谢途径及其代谢产物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1553-1557.
- [11] Ma Z G, Yuan Y P, Zhang X, *et al.* Piperine attenuates pathological cardiac fibrosis via PPAR- $\gamma$ /Akt pathways [J]. *Ebiomedicine*, 2017, 18: 179-187.
- [12] 白音夫, 杨宏昕. 荜茇挥发油对动物实验性胃溃疡的保护作用 [J]. 中草药, 2000, 21(1): 42-43.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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): 1-11.
- [16] Vecchione R, Quagliarello 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.
- [17] Kakarala M, Brenner D E, Korkaya H, *et al.* Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122(3): 777-785.
- [18] Atal C K, Dubey R K, Singh J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: Evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985, 232(1): 258-262.
- [19] Han Y, Chin Tan T M, Lim L Y. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the effects of piperine on P-gp function and expression [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 230(3): 283-289.
- [20] Khajuria A, Thusu N, Zutshi U. Piperine modulates permeability characteristics of intestine by inducing alterations in membrane dynamics: Influence on brush border membrane fluidity, ultrastructure and enzyme kinetics [J]. *Phytomedicine*, 2002, 9(3): 224-231.
- [21] Kundu P, Das M, Tripathy K, *et al.* Delivery of dual drug loaded lipid based nanoparticles across the blood-brain barrier impart enhanced neuroprotection in a rotenone induced mouse model of parkinson's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2016, 7(12): 1658-1670.
- [22] Martins C A, Leyhausen G, Volk J, *et al.* Curcumin in combination with piperine suppresses osteoclastogenesis *in vitro* [J]. *J Endod*, 2015, 41(10): 1638-1645.
- [23] 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.
- [24] 李范珠, 李永吉. 中药药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [25] 鄢寒, 黄月英, 沈一唯, 等. 无定型固体分散体载体及制备技术研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(4): 427-432.
- [26] Qian S, Heng W L, Wei Y F, *et al.* Coamorphous lurasidone hydrochloride-saccharin with charge-assisted hydrogen bonding interaction shows improved physical stability and enhanced dissolution with pH-independent solubility behavior [J]. *Cryst Growth Des*, 2015, 15(6): 2920-2928.
- [27] 柯学, 平其能, 施爱明. 头孢呋辛酯固态分散体形成和增加溶出的机制 [J]. 中国药学杂志, 2001, 36(2): 106-108.
- [28] 曾晓会. 胡椒碱对姜黄素代谢和调脂效应的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [29] Bevernage J, Hens B, Brouwers J, *et al.* Supersaturation in human gastric fluids [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 81(1): 184-189.