

木犀草素 2 种固体分散体制备、表征和大鼠体内药动学行为研究

邓向涛^{1*}, 郝海军^{2,3}, 陈晓峰², 阮晓东²

1. 郑州大学附属肿瘤医院 药学部, 河南 郑州 450003

2. 上海雷允上药业有限公司技术中心, 上海 201401

3. 中国医药工业研究总院, 上海 201203

摘要: **目的** 制备木犀草素 (Lut) 固体分散体 (Lut-SD) 和木犀草素磷脂复合物固体分散体 (Lut-PC-SD), 并比较 2 种固体分散体对口服吸收生物利用度的影响。 **方法** 以 PVP K30 为载体, 溶剂挥发法分别制备 Lut-SD 和 Lut-PC-SD。粉末 X 衍射 (XRPD) 分析 Lut 在 2 种固体分散体中存在状态, 并对溶解度及溶出度改善情况进行考察。SD 大鼠分别 ig 给予 Lut、Lut-SD 和 Lut-PC-SD, 预定时间点取血。以香叶木素为内标, HPLC 法测定并计算血浆样品中 Lut 的血药浓度, 计算主要药动学参数。 **结果** XRPD 分析结果显示, Lut 在 Lut-SD 和 Lut-PC-SD 呈均以无定形态存在。Lut-SD 和 Lut-PC-SD 分别将 Lut 溶解度由 $(61.09 \pm 0.09) \mu\text{g/mL}$ 提高至 $(365.33 \pm 0.38) \mu\text{g/mL}$ 和 $(401.14 \pm 0.19) \mu\text{g/mL}$, 且体外溶出度均得到提高。药动学研究结果显示, 与原料药相比, Lut-SD 的生物利用度提高至 150.10%, Lut-PC-SD 提高至 204.52%。 **结论** Lut-SD 和 Lut-PC-SD 均可显著提高 Lut 口服吸收生物利用度, 且 Lut-PC-SD 的效果更佳。

关键词: 木犀草素; 固体分散体; 磷脂复合物; 生物利用度; 溶剂挥发法; 溶出度

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)24-5787-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.24.009

Two kinds of luteolin solid dispersion: Preparation, characterization, and pharmacokinetic behaviors in SD rats *in vivo*

DENG Xiang-tao¹, HAO Hai-jun^{2,3}, CHEN Xiao-feng², RUAN Xiao-dong²

1. Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

2. Technique Center, Shanghai Leiyunshang Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China

3. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China

Abstract: **Objective** To prepare luteolin solid dispersions (Lut-SD) and luteolin phospholipids complex solid dispersions (Lut-PC-SD), and compare the effects of two kinds of solid dispersions on the bioavailability *in vivo*. **Methods** PVP K30 was employed as carrier, and solvent evaporation method was used to prepare Lut-SD and Lut-PC-SD. Their existential state of luteolin in solid dispersions was analyzed by X-ray power diffraction (XRPD). The solubility and dissolution rate were also studied. SD rats in each group were administered intragastrically with Lut, Lut-SD, and Lut-PC-SD, respectively. Their blood samples were collected at different time intervals. Diosmetin was used as internal standard, the concentration of Lut in blood was analyzed by HPLC, and the main pharmacokinetic parameters were obtained. **Results** The results of XRPD indicated that Lut showed an amorphous state in Lut-SD and Lut-PC-SD. The solubility of Lut was enhanced from $(61.09 \pm 0.09) \mu\text{g/mL}$ to $(365.33 \pm 0.38) \mu\text{g/mL}$ and $(401.14 \pm 0.19) \mu\text{g/mL}$ by Lut-SD and Lut-PC-SD, respectively. The dissolution of Lut was also improved greatly by the two kinds of solid dispersions. Compared to Lut, the bioavailability of Lut-SD and Lut-PC-SD was enhanced to 150.10% and 204.52%, respectively. **Conclusion** Lut-SD and Lut-PC-SD both could enhance the bioavailability of Lut in SD rats notably. In addition, Lut-PC-SD could give a better effect.

Key words: luteolin; solid dispersion; phospholipids complex; bioavailability; solvent evaporation method; dissolution rate

木犀草素 (luteolin, Lut) 又名 3',4',5,7-四羟基 野菊花、白毛夏枯草等中药植物中。食物中如芹菜、黄酮, 属于黄酮类化合物之一, 主要存在于金银花、白菜、花椰菜及洋葱等中也含有木犀草素, 来源较

收稿日期: 2018-07-23

基金项目: 国家科技重大专项 (2018ZX09201009-002-009)

作者简介: 邓向涛 (1980—), 女, 硕士, 主要从事医院药学研究。Tel: (0371)65587172 E-mail: dengxt2007@126.com

为丰富。药理学研究表明, Lut 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、保肝和神经保护等多种药理作用^[1-3]。但 Lut 溶解性很差, 导致药物难以吸收进入血液循环发挥药效, 在临床上的应用受到很大限制。目前已有包合物、微乳、混合胶束等研究报道^[4-7]。

固体分散体(solid dispersion, SD)是将难溶性药物分散到水溶性高分子材料中, 可显著增加难溶性药物的溶解度^[8], 促进药物被吸收进入血液循环。磷脂复合物固体分散体(phospholipids complex solid dispersion, PC-SD)系指在一定条件下, 难溶性药物与大豆卵磷脂(或磷脂酰胆碱)通过共价结合而形成不同于原型药物的一种复合物^[9-15], 进一步将磷脂复合物(phospholipids complex, PC)分散到水溶性高分子材料制备成 PC-SD。近年来, PC-SD 的研究逐渐增多^[11-12, 14]。但 SD 与 PC-SD 的体外性质如溶解度、溶出速率、溶出度差异及体生物利用度提高情况等鲜见比较报道。本研究采用溶剂挥发法分别制备了木犀草素固体分散体(Lut-SD)和木犀草素磷脂复合物固体分散体(Lut-PC-SD) 2 种形式固体分散体, 在初步优化处方工艺的基础上比较了溶解度、溶出速率、溶出度差异, 并进一步与原型药物比较体内的药动学行为, 为 Lut 口服制剂学的革新提供新参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1260 型高效液相色谱仪, DAD 检测器,

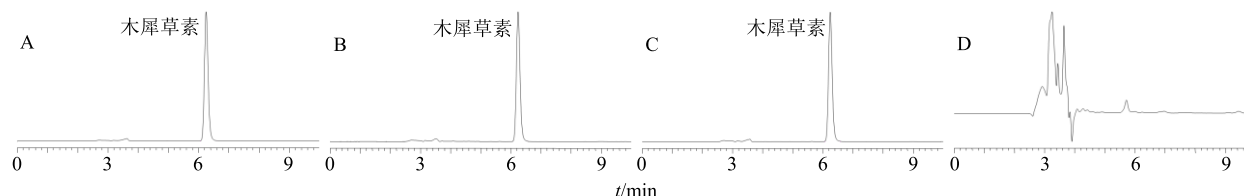


图1 Lut 对照品 (A)、Lut-SD 供试品 (B)、Lut-PC-SD 供试品 (C) 和空白溶剂 (D) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of Lut reference substance (A), Lut-SD sample (B), Lut-PC-SD (C), and blank solution (D)

小心转移至 100 mL 量瓶中, 加入约 60 mL 乙腈超声溶解, 放置至室温即得质量浓度为 0.3 mg/mL 的对照品储备液。采用乙腈逐步稀释成质量浓度为 30.00、15.00、7.50、0.30、0.03 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液, 按照上述色谱条件进样测定, 以质量浓度 (C) 为横坐标, 峰面积 (A) 为纵坐标, 得标准曲线为 $A=30.186\ 3\ C-15.987\ 2$, $r=1.000$ 。

2.1.3 精密度考察 取高、中、低质量浓度 (30.00、15.00、0.03 $\mu\text{g/mL}$) 的 Lut 对照品溶液, 按照“2.1.1”项下色谱条件分别连续进样 6 次, 计算各个质量浓

度对应峰面积的 RSD 值。结果显示, Lut 峰面积 RSD 值分别为 0.44%、0.39%、0.71%。

1.2 材料

Lut 对照品, 批号 111520-201605, 质量分数 99.6%, 中国食品药品检定研究院; 香叶木素对照品, 批号 P0587, 质量分数 99.4%, 上海源叶生物科技有限公司; 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K30), 批号 25000240379, Ashland 公司; 卵磷脂, 批号 PC-98T, 辅必成上海医药科技有限公司; 其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

SD 大鼠, 雌雄兼用, 体质量 (300 ± 20) g, 购自上海斯莱克实验动物有限公司, 生产许可证号: SCXK (沪) 2012-0002。

2 方法与结果

2.1 Lut 含量测定^[16]

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Waters- C_{18} 柱 ($250\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}$, $5\ \mu\text{m}$); 流动相为乙腈-0.15%磷酸二氢钾水溶液 (75:25); 检测波长 281 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 $25\ ^\circ\text{C}$; 进样量 20 μL 。色谱图见图 1。

2.1.2 线性关系考察 精密称取 Lut 对照品 30 mg,

度对应峰面积的 RSD 值。结果显示, Lut 峰面积 RSD 值分别为 0.44%、0.39%、0.71%。

2.1.4 稳定性考察 精密称取 Lut-SD 和 Lut-PC-SD 适量, 置于 25 mL 量瓶中, 乙腈超声并定容。分别于 0、2、4、6、12、24 h 进样测定 Lut 的峰面积变化情况。结果显示 Lut-SD 峰面积的 RSD 为 0.93%, Lut-PC-SD 的 RSD 为 1.07%。

2.1.5 重复性考察 按照“2.1.4”项下分别制备 Lut-SD 和 Lut-PC-SD 供试品溶液, 各 6 份。按照“2.1.1”项下色谱条件分别进样, 结果显示 Lut-SD

峰面积的 RSD 为 0.79%, Lut-PC-SD 峰面积的 RSD 为 0.62%。

2.1.6 加样回收率试验 分别精密称取已测定的 Lut-SD 和 Lut-PC-SD 适量, 加入 Lut 对照品, 置于 25 mL 量瓶中, 乙腈超声并定容, 进 HPLC 进行分析, 结果显示 Lut-SD 样品中 Lut 回收率为 98.67%, Lut-PC-SD 样品中 Lut 回收率为 97.84%, RSD 值均小于 0.91%。

2.2 体外溶出度实验

取待测样品适量, 以 Lut 计质量均为 40 mg, 分别置于透析袋中。1.0% SDS 水溶液 900 mL 作为释放介质, 转速为 100 r/min, 温度为 37 °C。分别于 5、10、20、30、60、90、120、240 min 取样 3 mL, 同时补加同体积的空白溶出介质。取样溶液滤过, HPLC 法进行含量测定。

2.3 Lut-SD 的制备

采用溶剂挥发法制备 Lut-SD。取圆底烧瓶, 称取一定量的 Lut 和载体材料, 加入无水乙醇。于 45 °C 水浴条件下持续搅拌至溶液体系变澄清。减压旋蒸除去无水乙醇有机溶剂, 固体物于 45 °C 真空干燥箱中过夜干燥, 即得 Lut-SD, 并于干燥器中敞口保存。

2.4 Lut-SD 处方筛选^[17]

2.4.1 载体材料的选择 固定 Lut 与载体质量比为 1:4 时, 分别考察载体为 PVP K30、F68 和 PEG 4000 对 Lut 溶出速率和溶出度的影响。结果见图 2。不同载体材料制备的 SD 对体外溶出溶出速率和溶出度有一定的影响。其中, 载体材料的溶出速率大小顺序为 PVP K30>F68>PEG 4000, 且 PVP K30 作为载体材料时, 在 120 min 内累积溶出率达到 96.32%, 基本溶出完全。因此, 经考察的 3 种载体中, PVP K30 为最佳载体材料。

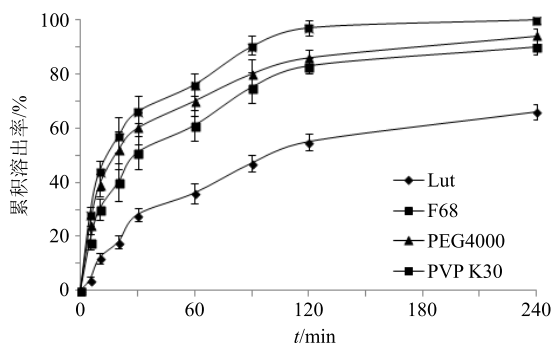


图 2 不同载体的 Lut-SD 溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of Lut-SD with different carriers

2.4.2 PVP K30 载体用量的考察 按照 Lut 与 PVP K30 质量比为 1:3、1:4、1:5、1:6 时制备 Lut-SD, 考察不同载体比例对 Lut 溶出速率和溶出度的影响, 结果见图 3。不同的载体比例, 对溶出速率和溶出度有较大影响^[14]。载体用量比例较低时, 载体材料不能完全包裹药物, 导致药物的溶出速率和溶出度受到限制。随着载体材料用量 PVP K30 的增加, 其溶出速率和溶出度呈增加趋势。当用量为 1:6 时, 体外溶出行为较为理想, Lut 不仅溶出速率最快, 且在 90 min 内累积溶出率达到 98.56%。因此最终确定药物与 PVP K30 的用量比例为 1:6。

2.5 Lut-SD 的 XRPD 分析

Lut-SD 中 Lut 的存在状态用 XRPD 进行扫描分析。扫描条件为铜靶, 管压 40 kV, 管流 200 mA, 扫描速度 5°/min, 扫描范围 3°~45°。结果见图 4。由结果可知, Lut 原料药以典型的结晶状态存在。而 Lut-SD 中 Lut 则以典型的无定形态存在, 证明了 SD 的制备成功。从 Lut 与载体材料 PVP K30 物理混合物的 XRPD 扫描图谱可以看出, Lut 的典型

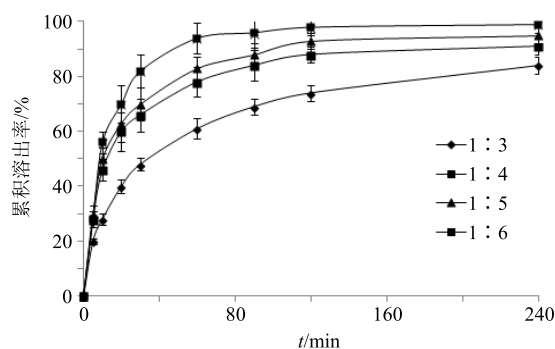


图 3 不同载体比例的 Lut-SD 体溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of Lut-SD with different drug carriers ratios

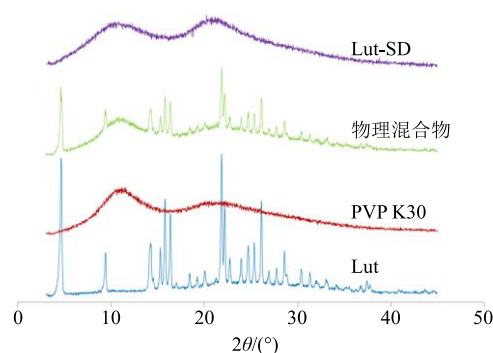


图 4 Lut、物理混合物及 Lut-SD 的 XRPD 图谱

Fig. 4 XRPD results of Lut, physical mixture, and Lut-SD

结晶峰仍明显存在, 说明简单混合后其结晶状态未得到改变。

2.6 Lut-PC-SD 制备

2.6.1 Lut-PC 的制备及纯化 采用溶剂挥发法制备 Lut-PC。取 Lut 和卵磷脂(物质的量比为 1:1.2)置于四氢呋喃中。于 45 °C 水浴条件下持续搅拌 4 h 至溶液体系变澄清。减压旋蒸除去有机溶剂, 于真空干燥箱中过夜干燥后即得 Lut-PC 粗品, 置于干燥器保存备用。取制备的 Lut-PC 粗品, 采用二氯甲烷溶解, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 减压旋蒸除去有机溶剂后即得高纯度 Lut-PC。继续采用无水乙醇溶解, 按相同操作, 即得安全性更高的高纯度 Lut-PC。

2.6.2 Lut-PC-SD 的制备工艺及载体用量考察 采用 PVP K30 作为载体, 溶剂挥发法制备 Lut-PC-SD。取圆底烧瓶, 称取一定量的 Lut 和 PVP K30 (1:4、1:5、1:6), 于 45 °C 水浴条件下持续搅拌至溶液体系变澄清。减压旋蒸除去无水乙醇有机溶剂, 固体物于 45 °C 真空干燥箱中过夜干燥, 即得 Lut-PC-SD, 并于干燥器中敞口保存。结果见图 5。随着载体材料用量的增加, Lut 的溶出速率和溶出度呈增加趋势。当用量为 1:6 时, Lut 不仅溶出速率最快, 且在 90 min 内累积溶出率达到 92.56%, 120 min 内即可溶出完毕, 因此最终确定药物与 PVP K30 的用量比例为 1:6。

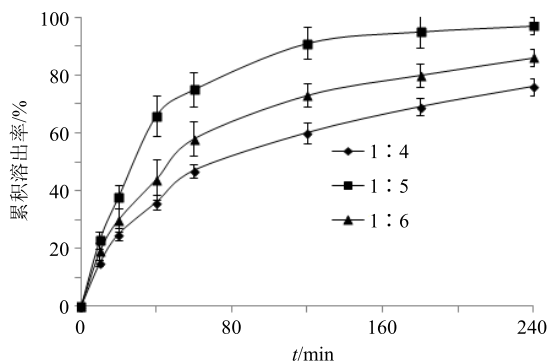


图 5 不同载体比例的 Lut-PC-SD 溶出曲线

Fig. 5 Dissolution curves of Lut-PC-SD with different drug carriers ratios

2.7 Lut-PC-SD 的 XRPD 分析

扫描条件同“2.5”项下, 对 Lut 在 Lut-PC 及 Lut-PC-SD 中的存在状态进行 XRPD 扫描分析。由结果可知(图 6), Lut 制备成 Lut-PC 后, 呈现典型的无定形态, 表明形成了磷脂复合物。进一步将 Lut-PC 制备成 Lut-PC-SD 后, Lut 在 Lut-PC-SD 中同样以无定形态存在。

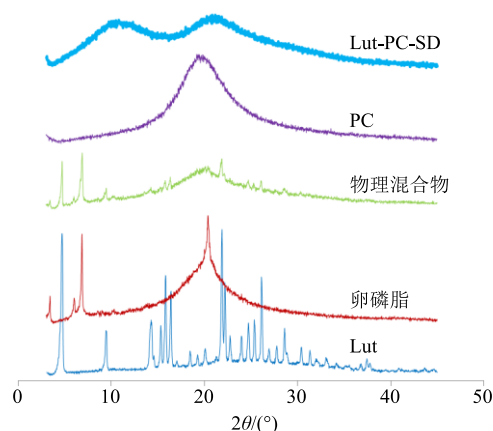


图 6 Lut、物理混合物及 Lut-PC-SD 的 XRPD 图谱

Fig. 6 XRPD results of Lut, physical mixture, and Lut-PC-SD

2.8 Lut-PC 和 Lut-PC-SD 表观溶解度比较

分别取过量的 Lut、Lut-PC、Lut-SD 和 Lut-PC-SD 加入到蒸馏水中, 于 25 °C 条件下恒温摇床法平衡 48 h, 水膜滤过, 取续滤液进 HPLC 测定其表观溶解度。结果见表 1。2 种固体分散体均可极显著性提高 Lut 的溶解度 ($P < 0.01$)。其中, Lut-SD 将 Lut 的溶解度提高至 5.98 倍, Lut-PC-SD 则将 Lut 溶解度提高至 6.57 倍。Lut-PC-SD 的溶解度与 Lut-SD 和 Lut-PC 相比, Lut 的溶解度有进一步的提高 ($P < 0.01$)。

表 1 固体分散体溶解度考察 ($n = 3$)

Table 1 Study of solubility of solid dispersions ($n = 3$)

样品	表观溶解度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			平均表观溶解度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
	1	2	3	
Lut	61.15	60.99	61.12	61.09 $\pm$ 0.09
Lut-SD	364.97	365.31	365.72	365.33 $\pm$ 0.38**
Lut-PC	83.28	83.88	82.96	83.37 $\pm$ 0.47**
Lut-PC-SD	400.97	401.10	401.34	401.14 $\pm$ 0.19** $\Delta\Delta$

与 Lut 组比较: ** $P < 0.01$; 与 Lut-PC 组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs Lut group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs Lut-PC group

2.9 Lut-PC 和 Lut-PC-SD 体外溶出情况比较

取 Lut-SD 和 Lut-PC-SD, 在同一条件下比较体外溶出情况, 结果见图 7。Lut-SD 在 120 min 内的溶出速率及累积溶出率均高于 Lut-PC-SD, 120 min 之后 Lut-PC 和 Lut-PC-SD 中的 Lut 均可基本溶出完毕。

2.10 体内药动学研究

2.10.1 灌胃溶液的配制 取 Lut、Lut-SD 和 Lut-PC-SD 适量, 用 0.5% CMC-Na 溶液配制成 5.0 mg/mL

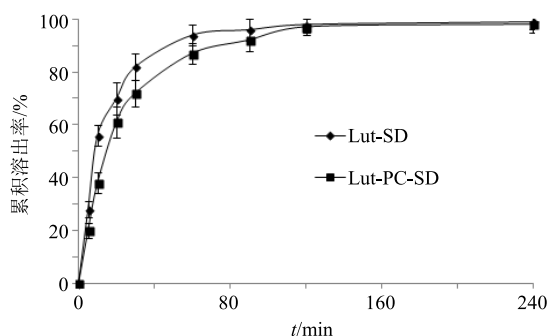


图7 Lut-SD和Lut-PC-SD溶出曲线的比较

Fig. 7 Comparison of dissolution curves of Lut-SD and Lut-PC-SD

的混悬液(以Lut含量计)。

2.10.2 分组、给药及血样采集^[17] 取SD大鼠18只,雌雄兼用,随机分为3组,每组6只。于实验室环境中适应1 d,自由喝水。按10 mg/kg剂量分别ig给予大鼠Lut、Lut-SD和Lut-PC-SD混悬液。各组实验大鼠于0.15、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、12 h时间点眼眶取血约0.3 mL至肝素处理过的离心管中,并于转速为4 000 r/min条件下迅速离心3 min,分取上层血浆,转移至另一空白离心管中,−20 °C冰箱保存。

2.10.3 血浆样品的处理 精密吸取血浆样品100 μL及50 μL的内标溶液至离心管中,加入0.2 mL

浓度为3 mol/L的HCl溶液,于70 °C水浴中震荡2 h,取出后室温放置1 h,加入0.15 mL体积分数为5%的HClO₄溶液。加入3.0 mL醋酸乙酯,涡旋10 min。于12 000 r/min条件下离心15 min。转移上层有机相,氮气吹去有机溶剂,100 μL流动相复溶沉淀物,待测。

2.10.4 对照品溶液的配制 精密称取香叶木素对照品10 mg,转移至10 mL量瓶中。加入约6 mL乙腈进行超声,放置至室温后定容。进一步用乙腈稀释配制成质量浓度为2 μg/mL的内标溶液。取“2.1.2”项下对照品储备液,进一步用乙腈稀释配制成3 000、1 500、750、300、30 ng/mL的系列对照品溶液。

2.10.5 专属性及线性曲线考察 精密量取100 μL的Lut质量浓度为3 000、1 500、750、300、30 ng/mL的系列对照品溶液,分别加入50 μL的内标溶液,氮气吹去有机溶剂,加入100 μL大鼠空白血浆,按照“2.10.3”项下方法操作,记录HPLC色谱峰面积,结果见图8,该方法专属性较高。以Lut质量浓度为横坐标(X),Lut与香叶木素峰面积比为纵坐标(Y),绘制标准曲线,回归方程为 $Y=1.304 4 X+0.091 3$, $r=0.990 7$ 。因此,Lut在30.0~3 000 ng/mL呈现良好的线性关系。

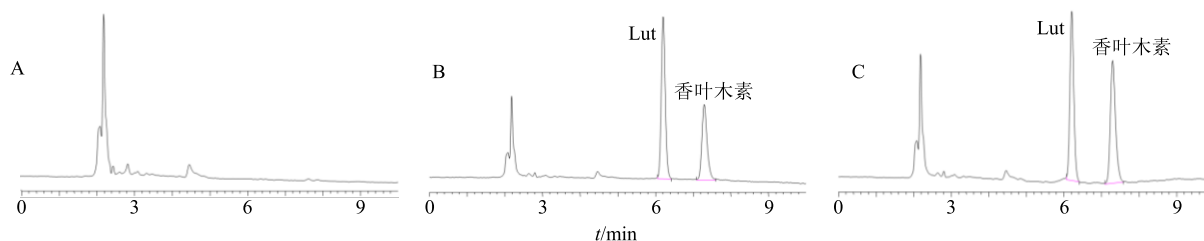


图8 空白血浆(A)、血浆对照品溶液(B)和血浆样品(C)的HPLC色谱图

Fig. 8 HPLC of blank plasma (A), plasma reference solution (B), and plasma sample (C)

2.10.6 方法学考察 取低、中、高质量浓度(30、750、3 000 ng/mL)的血浆对照品溶液。日内精密度结果表明,Lut低、中、高质量浓度血浆样品的RSD为8.17%、6.34%和4.09% ($n=3$);日间精密度RSD分别为9.62%、7.36%和8.18% ($n=3$)。取100 μL的空白血浆,按照“2.10.3”项下方法配制质量浓度为30、750、3 000 ng/mL血浆样品,分别进行HPLC分析,得出峰面积,并带入线性回归方程计算含量。以测定质量浓度与配制质量浓度进行对比,得出回收率。结果表明,回收率在86.13%~92.40%。任取一份血浆样品,分别于0、1、2、4、5 d经HPLC分析,比较样品与内标峰面积比值变

化情况,结果显示,峰面积比值在5 d内变化无显著性差异。

2.10.7 药动力学结果 按“2.10.2”项下给药方法,按照“2.10.3”处理,“2.1.1”项色谱条件进行含量检测,绘制血药浓度-时间曲线,结果见图9,经DAS2.0药动力学软件包自动拟合数据,主要药动力学参数见表2。Lut-SD的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 与Lut原料药相比具有显著性差异($P<0.05$),但 t_{max} 无显著性差异;Lut-PC-SD的 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均具有显著性差异($P<0.05$ 、0.01),其中 t_{max} 显著延后($P<0.05$)。另外,Lut-PC-SD的 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 与Lut-SD相比具有显著性差异

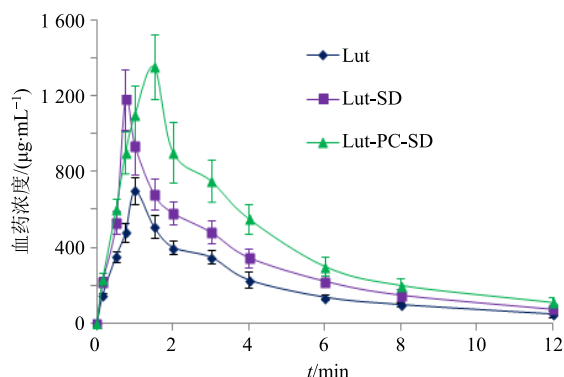


图 9 Lut、Lut-SD 和 Lut-PC-SD 药-时曲线 ($n=6$)

Fig. 9 Profiles of plasma concentration-time of Lut, Lut-SD, and Lut-PC-SD ($n=6$)

表 2 Lut、Lut-SD 和 Lut-PC-SD 经 ig 给药后在大鼠体内的主要药动学参数 ($n=6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of Lut, Lut-SD and Lut-PC-SD in rats by ig administration ($n=6$)

参数	单位	Lut	Lut-SD	Lut-PC-SD
$t_{\max}$	h	0.89 ± 0.18	0.74 ± 0.19	$1.82 \pm 0.41^{\Delta}$
$C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	482.36 ± 41.36	$1\,190.56 \pm 193.24^{\Delta}$	$1\,383.08 \pm 261.27^{\Delta}$
$\text{AUC}_{0 \sim t}$	$\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	$2\,405.95 \pm 264.13$	$3\,611.38 \pm 313.87^{\Delta}$	$4\,920.75 \pm 491.46^{\Delta\Delta\#}$
$\text{AUC}_{0 \sim \infty}$	$\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	$2\,513.31 \pm 280.43$	$3\,784.60 \pm 348.06^{\Delta}$	$5\,127.97 \pm 544.16^{\Delta\Delta\#}$

与 Lut 比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 Lut-SD 比较: $\# P < 0.05$

$\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ vs Lut; $\# P < 0.05$ vs Lut-SD

身有可以作为氢键供给体的-OH 键,使乙醇分子和 Lut 分子与磷脂分子之间产生了竞争性结合,从而干扰了 Lut 与磷脂形成 Lut-PC,导致复合率相对较低。磷脂复合物制备一般要求在非质子溶剂中进行制备,体系中水分的存在也会极大影响复合率,因此必须严格控制水分进入反应体系。

SD 制备工艺有熔融法、溶剂挥发法,溶剂-熔融法、喷雾干燥法、研磨法和热熔挤出法等^[19-20]。课题组根据药物的性质和实验室实际条件,最终采用了溶剂挥发法制备固体分散体。Lut 制备成 Lut-SD 后,溶解度由 $(61.09 \pm 0.24) \mu\text{g/mL}$ 极显著性地提高至 $(365.43 \pm 1.78) \mu\text{g/mL}$; Lut-PC-SD 则将溶解度极显著性地提高至 $(401.14 \pm 1.52) \mu\text{g/mL}$ 。Lut-PC-SD 的溶解度高于 Lut-SD 的溶解度,这可能与 Lut-PC-SD 中磷脂的增溶作用有关。Lut-SD 与 Lut-PC-SD 相比,前期的溶出速率较高。这可能是由于 Lut 需先从磷脂复合物中溶出才能进入溶出介质的缘故。

药动学结果显示,2 种固体分散体技术均极大地提高了生物利用度。但 Lut-PC-SD 的 $t_{\max}$ 却显著性延后。分析原因: Lut-PC 提高了 Lut 的亲脂性,透过生物膜时可能会发生滞留,因而导致 $t_{\max}$ 延后。

($P < 0.05$)。结果表明, Lut-PC-SD 可进一步提高 Lut 的进入体循环的量。其中 Lut-SD 的相对生物利用度提高到 150.10%; 而 Lut-PC-SD 的相对生物利用度提高到 204.52%。

3 讨论

孙宇薇等^[18]以无水乙醇作为制备溶剂,对 Lut-PC 制备进行了研究。研究结果显示, Lut-PC 的复合率相对较低(不足 80%)。本课题组使用色谱级四氢呋喃作为制备介质,对原料药进行必要的干燥处理,且严格控制水分进入反应体系,复合率几乎达到 100%。Lut-PC 在四氢呋喃中的复合率比无水乙醇高,分析原因可能是乙醇作为制备溶剂,其本

PC 改善 Lut 的脂溶性可能是 Lut 与磷脂通过氢键等分子间作用力结合在一起的同时,磷脂分子的 2 个脂肪长链包裹了药物分子,从而形成了亲脂性的表面,提高了脂溶性^[9]。Lut-PC-SD 生物利用度提高幅度高于 Lut-SD。这是由于 Lut 不但水溶性差,脂溶性也存在较大问题^[17]。Lut 制备成 Lut-PC-SD 后,PC 可改善 Lut 的脂溶性^[21],而 SD 可提高 Lut 的水溶性。因此 Lut-PC-SD 同时改善了 Lut 亲水性和亲脂性,为促进药物顺利透膜吸收,提高生物利用度奠定了基础。而 Lut-SD 仅仅是提高了 Lut 的水溶性,对脂溶性影响很小。因此, Lut-PC-SD 更有助于 Lut 的透膜吸收进入体循环。本研究也为改善生物药剂学分类中 4 类药物(低溶解性、低渗透性)口服吸收生物利用度提供了新的研究策略。

参考文献

- [1] 王继双, 何 焱, 张文静, 等. 木犀草素的药理作用研究进展 [J]. 生命科学, 2013, 25(6): 560-565.
- [2] Yan J, Wang Q, Zheng X, *et al.* Luteolin enhances TNF related apoptosis-inducing ligand's anticancer activity in a lung cancer xenograft mouse model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(2): 842-846.
- [3] 白丽明, 高鸿悦, 马玉坤, 等. 鼠曲草化学成分及其抗

- 氧化活性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 549-553.
- [4] 赵惠茹, 赵 阳. O/W型微乳对木犀草素增溶作用的研究 [J]. 应用化工, 2014, 43(6): 1054-1056.
- [5] 魏平平, 张振海, 金 鑫, 等. 木犀草素混合胶束的制备及其抗肿瘤活性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(15): 1330-1334.
- [6] 龙友琦, 王 兰, 尚京川, 等. 木犀草素及其磺丁基醚- β -环糊精包合物在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(2): 282-287.
- [7] 伍永富, 吴品江, 魏 萍, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优化木犀草素- β -环糊精包合物的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1094-1099.
- [8] 王 娇, 许 浚, 张铁军. 蒙花苷固体分散体的制备及其性质研究 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(6): 870-873.
- [9] 崔晓鸽, 曹伶俐, 侯佳威, 等. 白杨素磷脂复合物的制备及其药动学行为 [J]. 中成药, 2017, 39(5): 934-939.
- [10] 徐 凯, 魏永鸽. 高乌甲素磷脂复合物纳米粒的制备、表征及药动学研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 870-874.
- [11] 吴先闯, 郝海军, 张永州, 等. 姜黄素磷脂复合物不同制剂对 SD 大鼠口服生物利用度的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2163-2166.
- [12] 郝海军, 张红芹, 贾幼智, 等. 采用制剂新技术提高中药磷脂复合物的溶出度和生物利用度研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(17): 2474-2479.
- [13] 魏永鸽, 徐 凯. 青藤碱磷脂复合物的制备、表征及体外透皮研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(8): 1449-1453.
- [14] Wu X C, Hao H J, Liu Y X, *et al.* Bioavailability of 10-hydroxycamptothecin-phospholipid complex loaded by solid dispersion and lipid-based formulations [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24(12): 779-787.
- [15] 李艳贞, 阎 卉, 刘 欢, 等. 长春瑞滨磷脂复合物的制备及其性质研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 570-574.
- [16] 陈秀杰, 刘 磊, 朱文良, 等. 木犀草素在大鼠体内的药动学研究 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(9): 1462-1465.
- [17] 成伟业, 陈 怡, 张彩云, 等. 白藜芦醇苷固体分散体的制备及体内外评价 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 468-473.
- [18] 孙宇薇, 吴 春. 木犀草素磷脂复合物的制备及其溶解性能研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2015, 31(1): 23-27.
- [19] 黄 容, 陆昕怡, 韩加伟, 等. 姜黄素-胡椒碱固体分散体的制备与生物利用度研究 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4528-4534.
- [20] 张纯刚, 唐静雅, 于琛琛, 等. 白藜芦醇固体分散体在大鼠体内的药动学和绝对生物利用度研究 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2908-2913.
- [21] 宋 婷, 宋 丹, 管海燕, 等. 松萝酸磷脂复合物在大鼠体内的药动学及组织分布研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1358-1364.