

以泊洛沙姆188或聚乙二醇8000为载体制备槲皮素晶体分散体系的表征及体外溶出行为研究

闫秋丽¹, 章 勇¹, 刘 耀¹, 胡春晖^{1, 2*}, 严海英^{1*}

1. 青海大学 医学部, 青海 西宁 810001

2. 三江源生态与高原农牧业国家重点实验室, 青海 西宁 810016

摘要: 目的 制备不同高分子材料的槲皮素(QUR)结晶固体分散体(QUR-CSD), 探讨高分子材料对QUR-CSD体外溶出行为的影响及其可能的分子机制。方法 分别以泊洛沙姆188(P188)或聚乙二醇8000(PEG8000)为载体, QUR为模型药物, 采用旋转蒸发法制备2种QUR-CSD(CSD-P188-QUR、CSD-PEG-QUR)。扫描电子显微镜(SEM)观察样品的微观结构; 粉末X-射线衍射法(PXRD)观察晶体学特性; 差示扫描量热法(DSC)测定起始熔融温度($T_{c, onset}$); 通过粉末溶出、本征溶出、片剂pH转换溶出实验考察体外溶出行为。结果 CSD表征结果显示, 2种QUR-CSD中QUR均以结晶态存在, 晶体粒径、晶畴尺寸和结晶度均较原料药有所减小, 且以P188为载体的CSD对药物上述性质的影响更明显。3种不同的体外溶出实验结果均显示CSD-P188-QUR溶出行为最佳, 其次是CSD-PEG-QUR, QUR最差。结论 2种高分子材料均可通过影响CSD中QUR的微观结构来改善其体外溶出行为, 且以P188为载体的CSD对药物微观结构的影响更为显著。

关键词: 槲皮素; 结晶固体分散体; 泊洛沙姆; 聚乙二醇; 体外溶出度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)01-0100-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.014

Characterization and dissolution behavior of quercetin crystal dispersion systems prepared with poloxamer 188 or polyethylene glycol 8000 as carriers

YAN Qiuli¹, ZHANG Yong¹, LIU Yao¹, HU Chunhui^{1, 2}, YAN Haiying¹

1. Medical College of Qinghai University, Xining 810001, China

2. State Key Laboratory of Plateau Ecology and Agriculture, Xining 810016, China

Abstract: Objective To prepare quercetin (QUR) crystalline solid dispersions (QUR-CSD) with different polymer materials, and to investigate the effect of polymer materials on the dissolution behavior of QUR-CSD *in vitro*. **Method** Using poloxamer 188 (P188) or polyethylene glycol 8000 (PEG8000) as carriers, and QUR as a model drug, two kinds of QUR-CSD (CSD-P188-QUR and CSD-PEG-QUR) were prepared by rotary evaporation method. Scanning electron microscope (SEM) was used to observe the microstructure of the sample. The crystallographic properties were observed by powder X-ray diffraction (PXRD). Onset temperature ($T_{c, onset}$) was determined by differential scanning calorimetry (DSC). The dissolution behavior *in vitro* was investigated by powder dissolution, intrinsic dissolution and tablet pH conversion dissolution tests. **Results** The CSD characterization results showed that QUR existed in the crystalline state in both preparations, and the crystal particle size, crystal domain size and crystallinity were all reduced comparison with API. The effect of CSD with P188 as carrier on the above properties was more significant. The three different dissolution experiments *in vitro* showed that CSD-P188-QUR had the best dissolution behavior, followed by CSD-PEG-QUR, and QUR was the worst. **Conclusion** Both polymer can improve the dissolution behavior by affecting the microstructure of QUR in CSD, and the CSD-P188-QUR has a more significant effect on the microstructure of the drug.

Key words: quercetin; crystalline solid dispersions; poloxamer; polyethylene glycol; *in vitro* dissolution

收稿日期: 2022-08-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060644); 青海省科技厅项目资助(2022-ZJ-748)

第一作者: 闫秋丽(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为物理药剂学。E-mail: qiuliyuan1024@163.com

*共同通信作者: 胡春晖, 男, 博士研究生, 副教授, 研究方向为物理药剂学。E-mail: chunhuihu@qhu.edu.cn

严海英, 女, 教授, 研究方向为天然药物中有效成分的研究。E-mail: 447182774@qq.com

槲皮素(QUR)化学名为3,3',4',5,7-五羟基黄酮,具有抗癌^[1]、抗炎^[2]、抗病毒^[3]、防治肝损伤^[4]等多种药理活性,但其lg *P*值为1.819,在水中的平衡溶解度为23.02 μg·mL⁻¹,水溶性低、口服生物利用度差,这些弊端限制了其临床应用^[5]。因此,研究人员基于不同原理开发了多种增溶制剂,包括纳米粒^[6]、微乳^[7]、胶束^[8]、固体分散体^[9]等。

固体分散体(SD)是指药物以分子、无定形、微晶等形式分散在聚合物材料中形成的分散体系^[10-11],其中结晶固体分散体(CSD)是指药物以微晶态存在的SD。CSD的概念最早是2005年由美国BMS公司的SHAWN X. YIN提出,研究表明^[12]模型药物BMS-347070在聚合物材料泊洛沙姆188(P188)中均匀分布,且药物晶粒尺寸减小,使得药物的溶出速率和生物利用度显著提高。目前文献报道能够制备CSD的聚合物材料主要有聚乙二醇类和泊洛沙姆类^[13]。2类聚合物材料具有不同的理化性质和空间结构,因此对CSD微观结构、体外溶出行为的影响均有所不同。本研究以QUR为模型药物,分别以P188、聚乙二醇8000(PEG8000)为载体。采用旋转蒸发法制备CSD-P188-QUR、CSD-PEG-QUR,并采用不同的表征手段探究2种聚合物材料对QUR-CSD中药物微观结构的影响,从而解释其体外溶出行为的差异。

1 材料

1.1 主要仪器

JSM-7900F场发射扫描电镜(日本电子株式会社);ESCALAB™ XI+型X射线光电子能谱仪(赛默飞世尔科技有限公司);STA 449 F3 Jupiter®同步热分析仪(德国耐驰仪器制造有限公司);Agilent 1260 Series 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);Sorvall ST 8R 高速冷冻离心机(赛默飞世尔科技有限公司);德国IKA®RT10型多点加热磁力搅拌器(广州仪科实验室技术有限公司);ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);DZF-6021型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);N-1300型EYEL4旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司)。

1.2 材料

QUR(批号20211011,质量分数98%)、P188(批号9003116,质量分数98%)、PEG8000(批号20210217,质量分数98%)均购自北京偶合科技有限公司;甲醇(默克股份公司,批号1163207,色谱醇);磷酸(天津市富宇精细化工有限公司,批号

20150401,分析纯);无水乙醇(天津市大茂化学试剂厂,批号20220208,分析纯)。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 物理混合物(PM)的制备 分别取质量比为30:70的QUR-P188、QUR-PEG8000粉末,过筛混合,得到药物-高分子材料PM。

2.1.2 CSD的制备 取质量比为30:70的QUR-P188、QUR-PEG8000粉末分别溶于无水乙醇中,质量分数为3%。使用旋转蒸发仪制备CSD,条件为水浴温度40℃,冷凝温度5℃,转速150 r·min⁻¹,至溶剂完全挥发,即得到CSD。将制备成功的CSD置于25℃真空干燥24 h,以充分除去残留溶剂。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液的配制 精密称取1.18 mg QUR至10 mL量瓶中,甲醇定容得质量浓度为118.00 μg·mL⁻¹的溶液,过0.22 μm滤膜,取续滤液备用。

2.2.2 供试品溶液的配制 分别取适量的2种QUR-CSD至10 mL量瓶中,甲醇溶解定容,QUR质量浓度分别为102.00、108.00 μg·mL⁻¹,过0.22 μm滤膜,取续滤液备用。

2.3 色谱条件

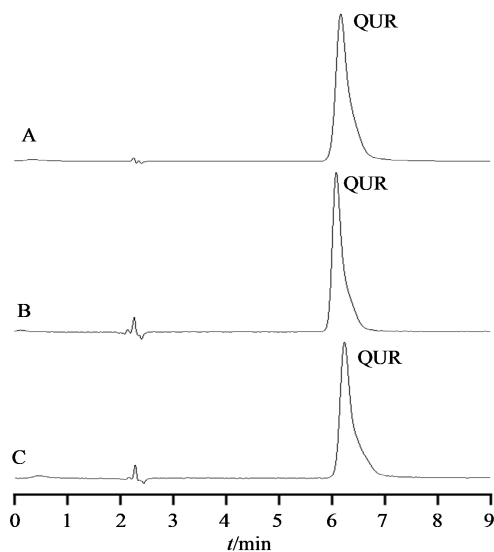
采用高效液相色谱仪(HPLC)测定药物含量,Diamonsil C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相甲醇-0.1%磷酸水溶液(60:40);进样量10 μL;检测波长374 nm;体积流量1 mL·min⁻¹;柱温30℃。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性 取QUR对照品溶液和供试品溶液,按“2.3”项下色谱条件进样,结果显示聚合物材料对主成分的测定无干扰,主峰保留时间一致,表明该方法专属性良好,HPLC图谱见图1。

2.4.2 线性范围 精密称取1.18 mg的QUR置于10 mL量瓶中,甲醇溶解定容得质量浓度118.00 μg·mL⁻¹的储备液。用甲醇稀释2、4、5、10、20、50、100、200倍,得质量浓度59.00、29.50、23.60、11.80、5.90、2.36、1.18、0.59 μg·mL⁻¹的溶液。按“2.3”项下色谱条件进样,以QUR质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y=40.345X-33.988$, $R^2=0.9992$,线性范围为0.59~118.00 μg·mL⁻¹。

2.4.3 精密度的试验 配制低、中、高(1.18、23.60、118.00 μg·mL⁻¹)3个质量浓度的QUR甲醇溶液,按“2.3”项下色谱条件进样,重复进样6次,连续测定3 d,考察日内精密度和日间精密度。日内精密度RSD分别为1.23%、0.42%、0.18%($n=6$);日间精密



A-QUR; B-CSD-P188-QUR; C-CSD-PEG-QUR

图1 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram

度 RSD 分别为 1.04%、0.74%、0.81% ($n=6$)。结果表明该方法精密度良好。

2.4.4 稳定性试验 参照文献报道^[14], 取供试品溶液室温放置, 于 0、1、3、6、12、24 h 取样测定, 记录峰面积并计算 RSD。CSD-P188-QUR、CSD-PEG-QUR 中 QUR 峰面积 RSD 分别为 1.14%、1.43% ($n=6$), 表明供试品溶液放置 24 h 稳定。

2.4.5 重复性试验 参照文献报道^[14], 平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.3”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算 RSD。CSD-P188-QUR、CSD-PEG-QUR 中 QUR 峰面积 RSD 分别为 1.61%、1.95% ($n=6$), 表明重复性良好。

2.4.6 加样回收率试验 分别平行取 6 份供试品溶液与 QUR 对照品 1 mL 混合, 按“2.3”项下色谱条件进样, 测定 QUR 的含量, 计算回收率。CSD-P188-QUR、CSD-PEG-QUR 中 QUR 的加样回收率分别为 101.16%、101.43%, RSD 分别为 1.89%、2.08% ($n=6$)。

2.5 统计与分析

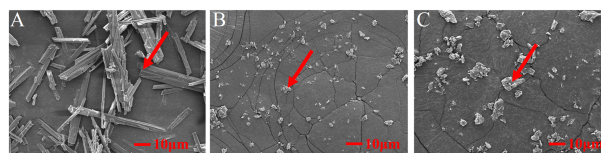
数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 组间比较采用单因素方差分析。

2.6 CSD 的表征

2.6.1 扫描电子显微镜 (SEM)^[15] 将制备的 CSD 用去离子水冲洗以去除高分子材料, 标记为 CSD', 真空干燥去除水分, 然后将 QUR 和 CSD' 分别黏附在铜台的导电胶上, 喷金 5 min, 工作电压 20 kV, 观察样品的微观结构。

如图 2 所示, 2 种材料制备的 CSD 中 QUR 的药物晶体粒径较原料药均有所减小, 且以 P188 为载体

的 CSD 对药物粒径影响更为显著。根据奥斯瓦尔德熟化效应^[16], 采用去离子水洗去高分子材料的过程, 药物晶体粒径会变大, 即观察到的 QUR 药物晶体偏大, 即便如此, 本研究观察到的 CSD 中药物的粒径均小于原料药, 说明以 P188 或 PEG8000 为载体制备的 CSD 中药物粒径显著减小。



红色箭头-QUR
Red arrow-QUR

图2 QUR(A)以及载药量为30%的CSD-P188-QUR(B)、CSD-PEG-QUR(C)的SEM微观图像

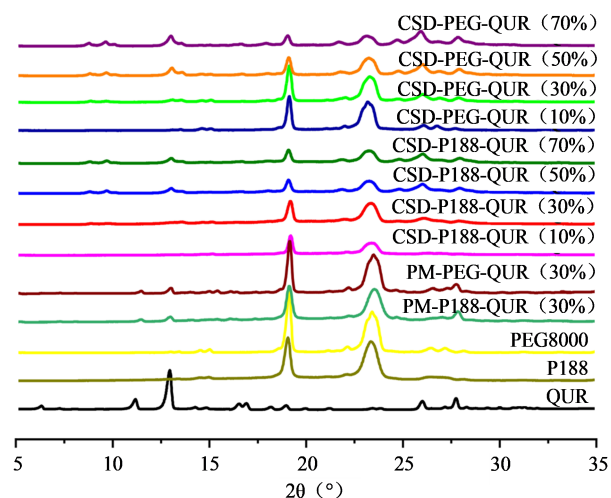
Fig. 2 SEM microscopic images of QUR (A) and CD-P188-QUR (B) and CD-PEG-QUR (C) with 30% drug loading

2.6.2 粉末 X-射线衍射法 (PXRD)^[15] 采用 X 射线衍射仪 (Cu 靶, K_{α} 线, $\lambda=0.154$ nm) 分别对 QUR、CSD、PM、P188 和 PEG8000 进行连续扫描, 扫描范围 $2\theta=5^{\circ}\sim 35^{\circ}$, 扫描速度 $1^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$, 扫描步长 $0.01^{\circ}/2\theta$ 。根据 Scherrer 公式计算药物晶畴尺寸。

$$\tau = K\lambda / \beta_{\tau} \cos\theta$$

τ -垂直于晶体衍射面方向的平均晶畴尺寸; K -形状因子 (0.9); λ -X 射线波长 (0.154 nm); θ -布拉格衍射角度; β_{τ} -扣除仪器展宽影响后的衍射峰半峰宽

由图 3 可知, QUR 在 2θ 为 12.5° 、 26.1° 、 28.1° 时有特征峰, 而不同载药量的 2 种 QUR-CSD 中均具有相应的特征峰, 因此制备的 QUR-CSD 中 QUR 未发生转晶现象。



括号中的 10%~70% 是指载药量

10%—70% in parentheses refer to amount of drug loaded

图3 PXRD 图谱

Fig. 3 PXRD pattern

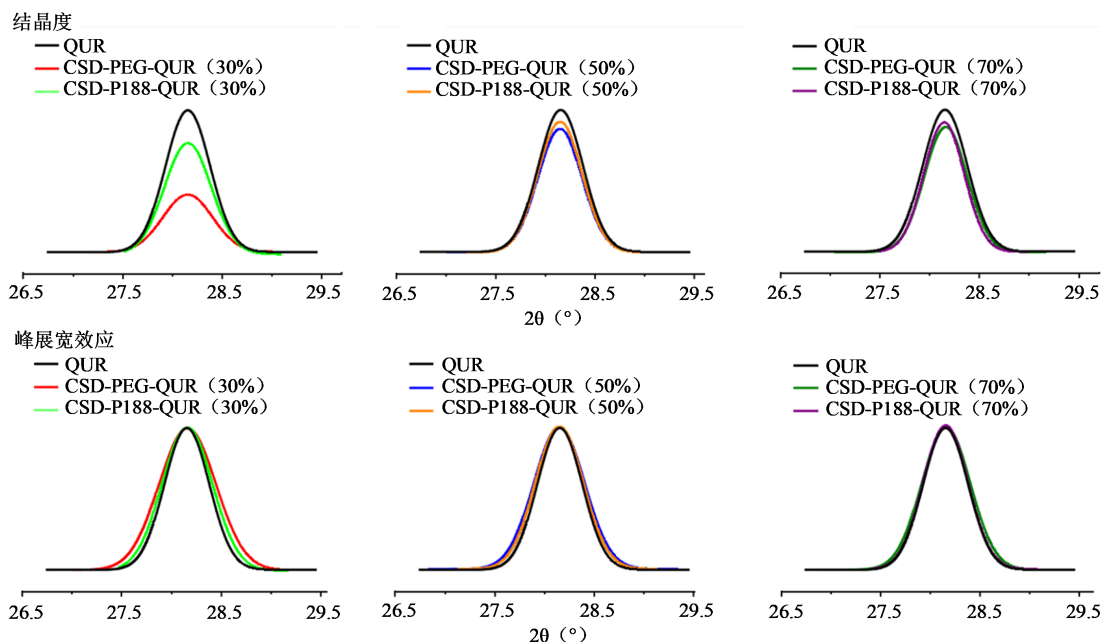
如图4所示,与QUR原料药相比,2种QUR-CSD的结晶度均有所下降,且结晶度与载药量呈正比。根据图4和表1所示,与QUR原料药相比,2种QUR-CSD中药物的峰展宽均有所增加,根据Scherrer方程可知,药物的峰展宽与晶畴尺寸呈反比。通过计算可知,2种QUR-CSD中QUR的晶畴尺寸均有所减小,且晶畴尺寸与载药量呈正比。且与PEG8000相比,以P188为载体的CSD中药物的结晶度更低,晶畴尺寸更小。

本研究中的晶畴是指晶体中化学组成和晶体结构相同的各个局部范畴,畴区与畴区之间的边界称为畴界。晶体在晶核的基础上生长形成,因缺陷、掺杂、相变等改变晶体原有的对称性产生不同的晶态,晶畴因此形成^[17]。这与SEM中观察到的药物晶粒尺寸从概念上有本质的区别,即晶畴尺寸是

微观概念,而晶粒尺寸是宏观概念。

2.6.3 差示扫描量热法(DSC) 为了研究CSD中药物的热力学性质,采用DSC测定药物起始熔融温度($T_{c,onset}$)。将5.0~10.0 mg样品置于铝锅中,氮气体积流量50 mL·min⁻¹,升温速率10 °C·min⁻¹,从20 °C升温至350 °C^[15]。

如表2所示,与QUR相比,CSD-P188-QUR中QUR的最大 $T_{c,onset}$ 降幅($\Delta T_{c,onset}$)为102.80 °C,而CSD-PEG-QUR中QUR的最大 $\Delta T_{c,onset}$ 为84.00 °C,说明QUR与P188的相互作用优于PEG8000。根据Chen等^[18]研究结果显示,分别以P188和PEG为载体制备了联苯苄唑(BFZ)-CSD;在BFZ-CSD中,P188比PEG检测到更多的 $\Delta T_{c,onset}$,结晶度降低的更为明显;CSD中药物与高分子材料的相互作用越强, $T_{c,onset}$ 降幅越明显,对药物结晶度的影响越大。



括号中的10%~70%是指载药量

10%—70% in parentheses refer to amount of drug loaded

图4 QUR-CSD的晶体学特性

Fig. 4 Crystallographic properties of QUR-CSD

表1 CSD中QUR的平均晶畴尺寸

Table 1 Average crystal domain size of QUR in CSD

组别	载药量/%	平均晶畴尺寸/nm
QUR	—	32.87±3.32
CSD-P188-QUR	30	15.45±1.79
	50	16.88±2.17
	70	17.94±2.05
CSD-PEG-QUR	30	16.93±2.56
	50	17.97±2.96
	70	18.39±2.74

表2 CSD中QUR的 $T_{c,onset}$

Table 2 $T_{c,onset}$ of QUR in CSD

载药量/%	CSD-P188-QUR		CSD-PEG-QUR	
	$T_{c,onset}/^{\circ}\text{C}$	$\Delta T_{c,onset}/^{\circ}\text{C}$	$T_{c,onset}/^{\circ}\text{C}$	$\Delta T_{c,onset}/^{\circ}\text{C}$
100	322.3	0	322.3	0
90	304.2	18.1	290.3	32.0
80	250.0	72.3	298.4	23.9
70	239.4	82.9	256.0	66.3
60	227.3	95.0	251.9	70.4
50	219.5	102.8	238.3	84.0

$$\Delta T_{c,onset} = T_{c,onset-原型药物} - T_{c,onset-CSD中药物}$$

$$\Delta T_{c,onset} = T_{c,onset-prototype drug} - T_{c,onset- drug in CSD}$$

这就解释了结晶度研究中以P188为载体的CSD中药物的结晶度更低的实验现象。

2.7 体外溶出行为的研究

2.7.1 粉末溶出速率

分别称取QUR、PM和CSD约40.00 mg,使用ZRS-8G溶出仪,加入250 mL 0.1 mol·L⁻¹含0.1%聚山梨酯80的磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4),转速75 r·min⁻¹,温度(37.0±0.5)°C,分别于10、20、30、45、60、90、120 min取样1 mL,同时补入等温等量的溶出介质,溶液过0.22 μm滤膜后,按“2.3”项下色谱条件进样分析。

粉末溶出是目前溶出研究中最常见的一种评价体外溶出的方法,该方法所需样品量少、操作简单^[19]。如图5所示,与QUR相比,PM、CSD中药物的粉末溶出速率均有所增加,其中CSD对药物的粉末溶出影响更为显著,且120 min时累积溶出率CSD-P188-QUR (69.72%) > CSD-PEG-QUR (59.11%) > PM-P188-QUR (10.86%) > PM-PEG-QUR (10.40%) > QUR (5.34%)。

2.7.2 本征溶出速率

分别称取QUR、PM和CSD约150 mg,分别制成圆柱形药片,药片直径为10 mm,压力为12 MPa,持续5 min,用石蜡将药片密封于注射器中,仅暴露一个表面^[20]。在250 mL烧杯中加入100 mL 0.1 mol·L⁻¹含0.1%聚山梨酯80的磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4),转速400 r·min⁻¹,温度(37.0±0.5)°C。每1分钟取样0.3 mL,同时加入等温等量的溶出介质,溶液以13 000 r·min⁻¹离心3 min。并通过HPLC测定上清液的药物浓度。

本征溶出(固有溶出)即一定量的药物在一定

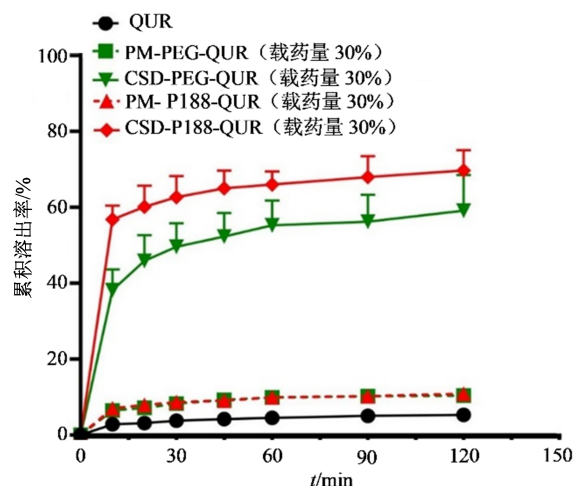


图5 QUR-CSD、QUR-PM及原料药的粉末溶出曲线($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Fig. 5 Powder dissolution curves of QUR-CSD, QUR-PM and QUR API ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

介质中,每单位面积的药物在单位时间内溶出的质量,是药物理化性质的重要参数之一,是药物固有的特性。可以很好地解释溶出实验过程中药物形成溶剂化物、晶型改变、结晶度变化等药物自身因素带来的实验结果产生较大的数据分散性的现象,因此在美国药典等多国药典中均有收录^[20]。本征溶出以时间(min)为横坐标,溶出介质中总药物浓度与溶出表面积之比($\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$)为纵坐标,绘制标准曲线得线性回归方程,斜率即本征溶出速率。如图6-A、B所示,与QUR相比,PM、CSD中药物的本征溶出速率均有所增加,其中CSD对药物的本征溶出影响更为显著,即本征

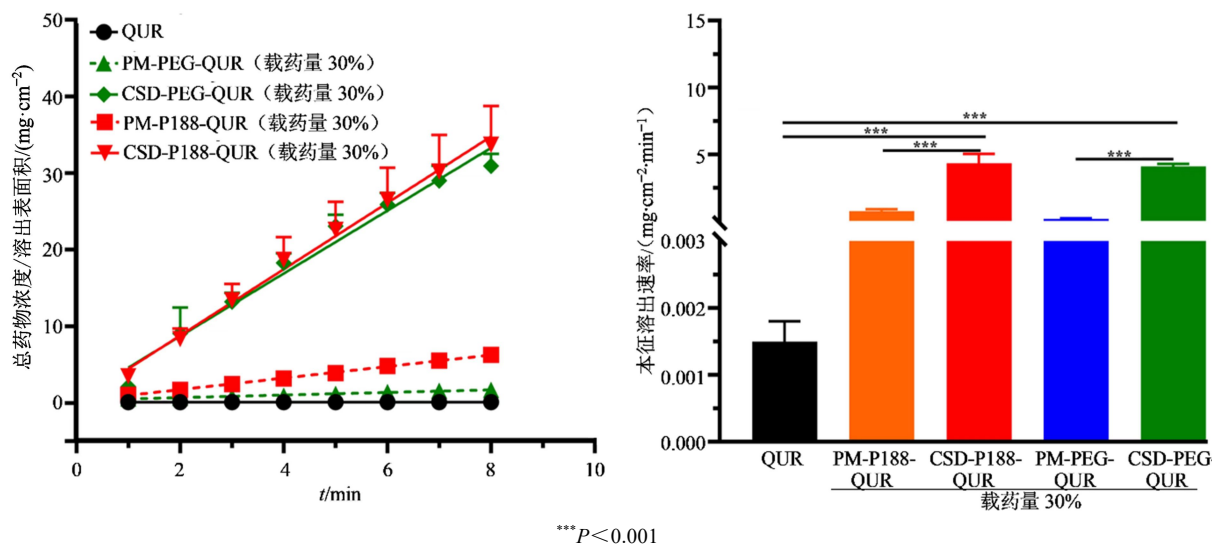


图6 QUR-CSD、QUR-PM及原料药的本征溶出曲线和本征溶出速率($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Fig. 6 Intrinsic dissolution profiles and intrinsic dissolution rate plots of QUR-CSD, QUR-PM and QUR API ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

溶出速率 CSD-P188-QUR ($4.33 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$) > CSD-PEG-QUR ($4.10 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$) > PM-P188-QUR ($0.75 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$) > PM-PEG-QUR ($0.17 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$) > QUR ($0.12 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$)。

2.7.3 片剂 pH 转换溶出速率 (1) 片剂的制备: 取

CSD、PM、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁等辅料分别过 80 目筛, 将 QUR 原料药或 CSD、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠混匀, 加硬脂酸镁适量, 粉末直接压片法压制片剂, 每片含 QUR 42 mg。各片剂处方见表 3。

表 3 片剂处方

Table 3 Tablet prescription

制剂	QUR/mg	辅料/mg					总质量/mg
		P188	PEG8000	玉米淀粉	羧甲基淀粉钠	硬脂酸镁	
QUR	42	—	—	148	8	2	200
PM-P188-QUR(载药量 30%)	42	98	—	50	8	2	200
PM-PEG-QUR(载药量 30%)	42	—	98	50	8	2	200
CSD-PEG-QUR(载药量 30%)	42	98	—	50	8	2	200
CSD-P188-QUR(载药量 30%)	42	—	98	50	8	2	200

(2) 片剂 pH 转换溶出速率测定: 使用 ZRS-8G 溶出仪测定片剂 pH 转换溶出速率。首先在 300 mL 含有 0.1% 聚山梨酯 80 的 $0.05 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl (pH 1.4) 中溶出 1 h, 然后用 450 mL $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Na_2HPO_4 溶液将溶出介质的 pH 调整至 6.5, 并继续溶出 4 h。溶出条件为转速 $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 分别于 30、60、90、120、180、240、300 min 取样 1 mL, 同时补充等温等量的溶出介质, 溶液过 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜后, 按“2.3”项下色谱条件进样分析。

片剂 pH 转换溶出通过模拟体内胃肠道微环境 pH 值, 考察药物在模拟胃肠液中的溶解趋势, 进而推测药物在体内的溶解情况^[21]。如图 7 所示, 与 QUR 相比, 2 种高分子材料制备的 QUR-CSD 的累积释放率均明显提高, PM 的累积释放率几乎无变化。药物溶出曲线下面积 CSD-P188-QUR [$(146.30 \pm 4.58) \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$] > CSD-PEG-QUR [$(132.90 \pm 14.17) \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$] > QUR [$(39.16 \pm 1.59) \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$]。

3 种体外溶出实验(本征溶出速率、粉末溶出速率、片剂 pH 转换溶出速率)结果均显示 CSD-P188-QUR 的溶出行为最佳, 其次是 CSD-PEG-QUR, QUR 最差。主要原因有以下几点: (1) P188 与 PEG8000 作为药物制剂制备中常用的辅料, 其对药物的润湿效果已经得到了广泛的认可^[22-23], 而在本研究中将 2 种高分子材料与 QUR 物理混合后, 其溶出行为较原料药均有所改善, 说明高分子材料对 QUR 的润湿性增加了药物的溶出行为; (2) 对于 CSD 的表征可知, CSD 中药物的晶粒尺寸和结晶度均有所下降, 2 个性质都可能影响药物的溶出行

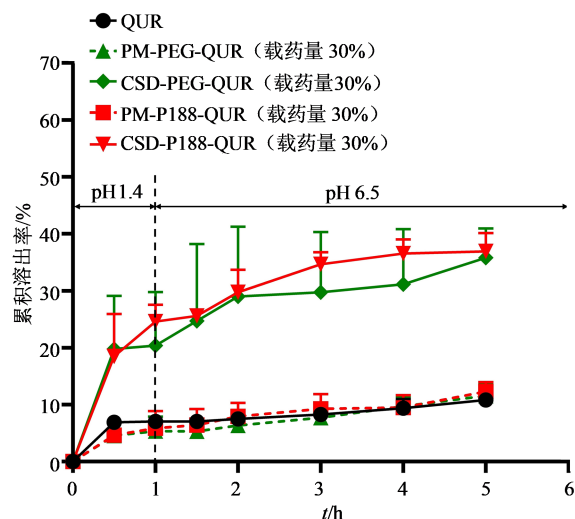


图 7 QUR-CSD、QUR-PM 及原料药的片剂 pH 转换溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 7 Tablet dissolution curves of QUR-CSD, QUR-PM and QUR API ($\bar{x} \pm s, n=3$)

为^[18], 且在对 2 种 CSD 的溶出行为进行评价时发现, 与 PM 相比, 药物的溶出行为有了进一步的提高, 这说明, 除了高分子材料的润湿效果以外, 药物的晶粒尺寸和结晶度会进一步影响药物的溶出行为, 使得药物在润湿性、药物粒径、结晶度三者协同作用下溶出行为显著改善, 最终达到提高药物的溶解度和生物利用度的目的^[24]。

3 讨论

溶出行为是 CSD 的关键药剂学参数之一, 是决定 CSD 能否成功改善难溶性药物生物利用度的基础^[25]。在大多数情况下, 高分子材料是 CSD 中的主要组成部分, 其性质、含量及与药物之间的相互作用等均对 CSD 的溶出行为有着重要影响^[26]。

本研究选用相对分子质量相似,结构和理化性质不同的2种高分子材料,采用旋转蒸发法制备CSD-P188-QUR、CSD-PEG-QUR,并通过SEM和PXRD确认形态和晶型。在2种QUR-CSD中,QUR均以纳米至微米的形式分布于高分子材料中,药物粒径有所减小。3种体外溶出结果显示,CSD-P188-QUR、CSD-PEG-QUR均显著改善了QUR的溶出速率;这主要是因为药物粒径的显著减小可以增加其表面积,同时降低其扩散层厚度,从而有利于药物溶出^[27]。2种QUR-CSD的溶出行为存在差异,主要是因为高分子材料的增溶能力及降低药物粒径、结晶度的能力不同导致的。PEG本身是一种亲水性聚合物,可以增加难溶性药物的润湿性^[22];P188是非离子型表面活性剂高分子材料,与PEG相比,不仅可以增加润湿性,还可以增加与药物的互混性,降低表面张力^[23]。Chen等^[18]研究表明,药物和高分子之间的相互作用会影响药物/高分子混合体系的相行为以及结晶过程。药物/高分子相互作用越强,越能够较大程度地延缓药物的结晶,同时降低药物的结晶度。药物/P188体系中,由于高分子形成的晶体结构比较完善、紧密,构成了比较封闭、狭窄的空间,阻碍了药物分子扩散,显著地限制了药物分子的晶体生长,导致较小尺寸药物晶体的生成。

CSD对QUR的体外溶出行为有明显促进作用。同时,体外溶出也受到高分子材料种类的影响。此次研究为改善QUR的溶解度提供了1种有效的解决方法,也对难溶性药物的再次开发利用起到一定的借鉴作用。可以使用此方法进一步研究其他高分子材料对不同难溶性药物体外溶出行为的影响,进而探索高分子材料种类对难溶性药物溶出行为的影响机制,更好地推动CSD制剂的设计与开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Alper M, Güneş H. The anticancer and anti-inflammatory effects of *Centaurea solstitialis* extract on human cancer cell lines [J]. Turk J Pharm Sci, 2019, 16(3): 273-281.
- [2] Şahin T D, Gocmez S S, Duruksu G, et al. Resveratrol and quercetin attenuate depressive-like behavior and restore impaired contractility of vas deferens in chronic stress-exposed rats: Involvement of oxidative stress and inflammation [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2020, 393(5): 761-775.
- [3] Mehrbod P, Hudy D, Shyntum D, et al. Quercetin as a natural therapeutic candidate for the treatment of influenza virus [J]. Biomolecules, 2020, 11(1): 10.
- [4] 张娟,毛文静,白庆云.槲皮素及其衍生物防治肝损伤作用及机制的研究进展[J].中草药,2021,52(23): 7348-7357.
Zhang J, Mao W J, Bai Q Y. Research progress on quercetin and its derivatives in prevention and treatment of liver injury [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(23): 7348-7357.
- [5] 何翊,秦燕,范亚苇,等.槲皮素及其乙酸乙酯衍生物的平衡溶解度和油水分配系数的测定[J].食品科学,2015,36(14): 55-58.
He Y, Qin Y, Fan Y W, et al. Determination of equilibrium solubility and apparent oil/water partition coefficients of quercetin and its ethyl acetate derivatives [J]. Food Sci, 2015, 36(14): 55-58.
- [6] 陈梁,李维,唐琦,等.用于眼部给药的槲皮素与microRNA-150共载阳离子固体脂质纳米粒制备及初步评价[J].中草药,2020,51(18): 4627-4636.
Chen L, Li W, Tang Q, et al. Preparation and preliminary evaluation of quercetin and micro RNA-150 co-loaded cationic solid lipid nanoparticles for ocular administration [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(18): 4627-4636.
- [7] 王君文,尹启蒙,李学艳,等.银耳多糖为乳化剂制备槲皮素微乳研究[J].中草药,2021,52(2): 378-385.
Wang J W, Yi Q M, Li X Y, et al. Preparation of quercetin microemulsion with *Tremella fuciformis* polysaccharide as emulsifier [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(2): 378-385.
- [8] 宗蕊,王翠,郭童林,等.槲皮素 Pluronic P123/Poloxamer 188 混合胶束体外释放和药代动力学研究[J].中国药理学通报,2019,35(2): 246-250.
Zong R, Wang C, Guo T L, et al. *In vitro* release and pharmacokinetics of quercetin-loaded mixed micelles composed of Pluronic P123/Poloxamer 188 in rats [J]. Chin Pharmacol Bull, 2019, 35(2): 246-250.
- [9] 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.
Li S J, Liao Y F, Yang H H, et al. Study on preparation of quercetin solid dispersions and its bioavailability in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(20): 4229-4234.
- [10] Tran P, Pyo Y C, Kim D H, et al. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(3): 132.
- [11] 刘沛,常金花,康凯,等.薯蓣皂苷元无定形固体分散体制备及体内外评价[J].中草药,2022,53(14): 4323-

- 4332.
- Liu P, Chang J h, Kang K, et al. Preparation and evaluation of diosgenin amorphous solid dispersion *in vitro* and *in vivo* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(14): 4323-4332.
- [12] Yin S X, Franchini M, Chen J L, et al. Bioavailability enhancement of a COX-2 inhibitor, BMS-347070, from a nanocrystalline dispersion prepared by spray-drying [J]. J Pharm Sci, 2005, 94(7): 1598-1607.
- [13] Dong C L, Zheng S D, Liu Y Y, et al. Albendazole solid dispersions prepared using PEG6000 and Poloxamer188: Formulation, characterization and *in vivo* evaluation [J]. Pharm Dev Technol, 2020, 25(9): 1043-1052.
- [14] 李聘, 李红鑫, 吴茜, 等. 阿立哌唑微粒的制备及其体外释药研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(4): 703-710.
- Li P, Li H X, Wu Q, et al. Preparation and *in vitro* release of aripiprazole microparticles [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(4): 703-710.
- [15] Verma V, Sharma P, Sharma J, et al. Development, characterization and solubility study of solid dispersion of quercetin by solvent evaporation method [J]. Mater Today Proc, 2017, 4(9): 10128-10133.
- [16] Jamoussi Y, Zaiter T, Desrumaux C, et al. Investigation of the spontaneous nanoemulsification process with medium- and long-chain triglycerides [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 197: 111432.
- [17] 栾伟玲, 高濂, 郭景坤. 细晶粒BaTiO₃陶瓷的微结构及介电性能测试 [J]. 无机材料学报, 2000, 15(6): 1043-1049.
- Luan W L, Gao L, Guo J K. Dielectric properties and microstructure of fine-grained BaTiO₃ ceramics [J]. J Inorg Mater, 2000, 15(6): 1043-1049.
- [18] Chen Z, Liu Z S, Qian F. Crystallization of bifonazole and acetaminophen within the matrix of semicrystalline, PEO-PPO-PEO triblock copolymers [J]. Mol Pharm, 2015, 12(2): 590-599.
- [19] 华韵, 吴宇申, 郑道一, 等. 共晶技术改善氯诺昔康溶出行为及可压片性的研究 [J]. 药学报, 2022, 57(4): 1163-1171.
- Hua Y, Wu Y S, Zheng D Y, et al. Enhanced dissolution and tableability of lornoxicam by cocrystallization [J]. Acta Pharm Sin, 2022, 57(4): 1163-1171.
- [20] Chen Y J, Wang S J, Wang S, et al. Initial drug dissolution from amorphous solid dispersions controlled by polymer dissolution and drug-polymer interaction [J]. Pharm Res, 2016, 33(10): 2445-2458.
- [21] 甘雪辉, 胡春晖, 都涛, 等. 砂生槐子总生物碱水剂和生物黏附片的pH转换两步溶出实验及药动学研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 702-709.
- Gan X H, Hu C H, Du T, et al. Study on pH conversion two-step dissolution and pharmacokinetics of total alkaloids from *Sophora moocroftiana* aqueous solution and biological adhesive tablets [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(4): 702-709.
- [22] Hussain A, Farrukh M, Abbas N, et al. Effect of low melting hydrophilic carriers on the solubility and dissolution rate of piroxicam using solid dispersion technique [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(5): 2257-2260.
- [23] Smruti P, Chaudhari A, Rohit P, et al. Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2017, 41: 68-77.
- [24] Zhai J Q, Li Q G, Xu H H, et al. An aseptic one-shot bottom-up method to produce progesterone nanocrystals: Controlled size and improved bioavailability [J]. Mol Pharm, 2019, 16(12): 5076-5084.
- [25] Yang B X, Wu L L, Ke J, et al. Effects of polymer/surfactant as carriers on the solubility and dissolution of fenofibrate solid dispersion [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 20(3): 102.
- [26] Moore M D, Wildfong P L D. Aqueous solubility enhancement through engineering of binary solid composites: Pharmaceutical applications [J]. J Pharm Innov, 2009, 4(1): 36-49.
- [27] Shen B D, Wu N, Shen C Y, et al. Hyperoside nanocrystals for HBV treatment: Process optimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2016, 42(11): 1772-1781.

[责任编辑 兰新新]