

• 药剂与工艺 •

槲皮素固体分散体的制备及大鼠体内生物利用度研究

李韶静, 廖应芬, 杨慧慧, 万昶宸, 刘艳艳, 杜青*

河北医科大学, 河北 石家庄 050017

摘要: 目的 制备槲皮素固体分散体(querctin solid dispersions, QSD), 提高槲皮素的溶出度及其大鼠口服生物利用度。方法 以聚维酮 K₃₀ (PVPK₃₀)、聚乙二醇 6000 (PEG6000) 和木糖醇为载体, 用溶剂法、熔融-溶剂法制备 QSD; 通过体外溶出度测定、差示扫描量热法(DSC)和X射线粉末衍射法(XRPD)评价所制备的 QSD; 采用液质联用技术(HPLC-MS)测定大鼠体内血药浓度。结果 制备的 QSD 均可以显著提高槲皮素的溶出度, 其中槲皮素-PVPK₃₀-木糖醇(1:5:1)制备的 QSD 效果最好, 5 min 和 60 min 时的溶出率分别为 40.63%和 68.58%, 而槲皮素原料药在相同时间的溶出率只有 0.26%和 1.66%。DSC 和 XRPD 证明药物槲皮素以无定形态存在于 QSD 中。大鼠 ig 给药后, QSD 的生物利用度约为原药料的 61 倍。结论 制备的 QSD 可以显著提高药物溶出度和大鼠体内生物利用度。

关键词: 槲皮素; 固体分散体; 溶出度; 生物利用度; 溶剂法; 熔融-溶剂法; HPLC-MS

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)20-4229-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.017

Study on preparation of quercetin solid dispersions and its bioavailability in rats

LI Shao-jing, LIAO Ying-fen, YANG Hui-hui, WAN Chang-chen, LIU Yan-yan, DU Qing

Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Objective Quercetin solid dispersions (QSD) with hydrophilic carriers were prepared in order to enhance its dissolution rate and oral bioavailability in rats. **Methods** QSD with different ratios of polyvinylpyrrolidone (PVPK₃₀), PEG6000, and xylitol were prepared by solvent method or melting-solvent method. Dissolution characteristics of QSD were evaluated and compared with that of the pure drug. Differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction (XRPD) were used to examine the crystallinity of solid dispersion, physical mixture, carriers and quercetin. Drug plasma concentrations were determined by high performance liquid chromatography mass spectrum (HPLC-MS) after oral administration in rats. **Results** The dissolution rate of quercetin from its solid dispersions was greatly enhanced. Dissolution percentages from the solid dispersion of quercetin-PVPK₃₀-xylitol in 1:5:1 weight ratio were 40.63% and 68.58% at 5 min and 60 min respectively, while in the same time only 0.26% and 1.66% from pure quercetin. The results of DSC and XRPD demonstrated that quercetin was amorphously dispersed in solid dispersion. Oral bioavailability in rats of QSD was about 61-fold higher than that of pure drug. **Conclusion** QSD significantly improved quercetin dissolution rate and bioavailability in rat.

Key words: quercetin; solid dispersion; dissolution rate; bioavailability; solvent method; melting-solvent method; HPLC-MS

槲皮素(quercetin)是一种黄酮类化合物,广泛存在于蔬菜、水果和中药中,具有抗炎、抗过敏、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、降血压、预防心脑血管疾病等多种药理活性^[1-7]。但槲皮素因水溶性小、口服吸收差、生物利用度低^[8]等缺点,限制了其临床

应用。固体分散体(solid dispersions, SD)是指药物高度分散在适宜的载体材料中形成的一种固态物质^[9],将难溶性药物分散在水溶性载体中形成的固体分散体,由于药物以分子、无定形或微晶状态存在,减小了药物粒径,降低药物溶解的晶格能,同

收稿日期: 2017-05-24

基金项目: 国家科技重大专项(2014ZX09507001)

作者简介: 李韶静,女,天然药物化学专业在读硕士研究生。Tel: (0311)86265634 E-mail: lishaojong@qq.com

*通信作者 杜青,女,教授,研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: (0311)86265591 E-mail: qingdu2002@sina.com

时亲水性载体抑制药物结晶, 保证药物高度分散, 增加药物润湿性, 从而可以增加药物的溶解度和溶出度, 提高生物利用度^[10-12]。本实验以亲水性辅料聚维酮 K₃₀ (PVP K₃₀)、聚乙二醇 6000 (PEG 6000) 和木糖醇为载体制备槲皮素固体分散体 (quercetin solid dispersions, QSD), 以期增加槲皮素的溶解度和溶出度, 进而提高槲皮素的口服生物利用度。

1 材料与仪器

槲皮素二水合物原料药, 批号 ZL20141225, 质量分数 99.5%, 南京泽朗医药科技有限公司; 槲皮素对照品, 批号 150914, 质量分数 99.89%, 成都普菲德生物技术有限公司; PVP K₃₀, 浙江华康药业股份有限公司; PEG 6000, 天津博迪化工股份有限公司; 木糖醇, 天津天泰精细化学品有限公司; 乙腈, 色谱纯, 美国 J T Baker 公司; 甲酸, 色谱纯, 美国 Dikma 公司; 其他试剂均为分析纯。

KH3200B 型紫外-可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限公司; DSC-214 polyme 型差示扫描量热仪, 德国 Netzsch 公司; Agilent1200 高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; 3200QTRAP™ 串联四级杆线性离子阱质谱仪, 配有 ESI 源, 美国 AB 公司; PW3040/60 型 X-射线粉末衍射仪, 荷兰帕纳科分析仪器有限公司。雄性 Wistar 大鼠, 体质量约 250 g, 河北医科大学实验动物中心提供。许可证号 SCXK (冀) 2013-1-003。

2 方法与结果

2.1 槲皮素定量测定

2.1.1 标准曲线制备 精密称取槲皮素对照品约 20 mg, 置 100 mL 量瓶中, 加入无水乙醇超声溶解, 定容至刻度, 制成 200 μg/mL 槲皮素对照品储备液。精密量取该溶液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 mL 置 10 mL 量瓶中, 加水定容, 紫外分光光度计 373 nm 处测定吸光度 (A), 以质量浓度 (C) 对 A 值进行线性回归, 得标准曲线方程为 $C = 18.26 A - 0.016$, $R^2 = 0.9999$, 线性范围 4~24 μg/mL。

低、中、高质量浓度的平均回收率为 99.34%, RSD 为 0.96%; 日内及日间精密度 RSD 分别为 0.13% 和 0.52%; 重复性试验 RSD 为 0.85%。空白辅料吸收度试验表明辅料在槲皮素测定波长处没有吸收, 不干扰药物测定。

2.1.2 QSD 定量测定方法 精密称取 QSD 适量 (约相当于槲皮素 20 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加无水乙醇定容至刻度, 取此溶液 5 mL 用 0.45 μm 微孔滤

膜滤过, 取滤液 1 mL 置 10 mL 量瓶中, 加水定容, 紫外分光光度计 373 nm 处测定 A 值, 代入标准曲线方程, 计算槲皮素在 QSD 中的量。

2.2 QSD 溶出度测定方法

分别称取槲皮素原料药 10 mg 或 QSD 适量 (相当于槲皮素 10 mg), 按照《中国药典》2015 年版四部溶出度测定法 (0931) 第二法 (桨法), 以 900 mL 蒸馏水为溶出介质, 温度 (37.0±0.5) °C, 转速 50 r/min, 分别于 5、10、20、30、45、60 min 取样 5 mL (同时补充同温等量介质), 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过后测定槲皮素的 A 值, 代入标准曲线方程, 计算质量浓度并换算成累积溶出率。

2.3 QSD 制备

2.3.1 溶剂法制备 QSD 将槲皮素和载体用适量无水乙醇溶解, 混合均匀, 水浴蒸干溶剂, 放入真空干燥箱中, 35 °C 恒温干燥 8 h, 取出后室温放置 24 h, 粉碎过 80 目筛。

2.3.2 熔融-溶剂法制备 QSD 将载体置蒸发皿中水浴加热熔融, 槲皮素用适量无水乙醇溶解后倾入载体的熔融液中, 混合均匀, 水浴蒸干溶剂, 放入真空干燥箱中, 35 °C 恒温干燥 8 h, 取出后室温放置 24 h, 粉碎过 80 目筛。

2.4 QSD 的处方筛选与优化

2.4.1 载体种类和比例的筛选 以 PVP K₃₀ 为载体, 药物与载体的比例分别为 1:3 和 1:6, 用溶剂法制备 QSD。以 PEG 6000 或木糖醇为载体, 药物与载体的比例分别为 1:3 和 1:6, 用熔融-溶剂法制备 QSD。按“2.2”项下测定体外累积溶出率, 结果如图 1 所示。槲皮素原料药因溶解度小, 在水

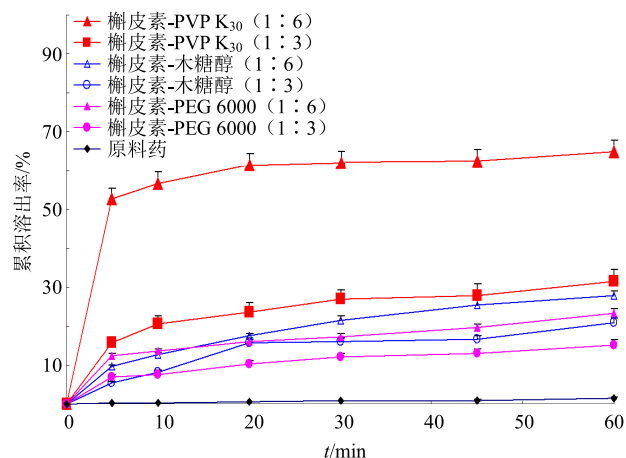


图 1 不同载体种类和比例的 QSD 溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Fig. 1 Dissolution curves of QSD with different carriers and drug-carrier ratios ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

中的溶出率很低, 5 min 和 60 min 的溶出率只有 0.26% 和 1.66%。以 PVP K₃₀、PEG 6000 和木糖醇为载体制备的 QSD 均可以提高槲皮素的溶出率, 当载体相同时, 药物-载体比例高 (1:6) 的 QSD 溶出率大于药物-载体比例低 (1:3) 者; 不同载体对 QSD 的溶出行为影响不同, PVP K₃₀ 为载体的 QSD 对药物溶出度的提高作用优于其他 2 种载体, 其中槲皮素-PVP K₃₀ (1:6) 制备的 QSD 效果最好, 累积溶出率 5 min 即达 52.80%, 60 min 为 64.17%。

对上述制备的 QSD 进行后处理时发现, 以 PVP K₃₀ 为载体的 QSD 黏性较大, 不易粉碎过筛, 而以木糖醇为载体的固体分散体脆性大, 易于研磨, 因此考虑在 PVP K₃₀ 中加入木糖醇以增加 QSD 的脆性, 便于制剂生产。考虑到后续制剂工作需将 QSD 进一步制成片剂、胶囊剂等剂型, 如果载体比例太高, 导致制剂体积过大, 影响制剂效果, 因此在固定药物与载体比例为 1:6 的条件下, 改变 PVP K₃₀ 和木糖醇用量。

2.4.2 复合载体比例的筛选 以 PVP K₃₀ 和木糖醇为复合载体, 药物-PVP K₃₀-木糖醇的比例分别为 1:5:1、1:4:2 和 1:3:3, 用熔融-溶剂法制备固体分散体。按“2.2”项下测定体外累积溶出率, 结果如图 2 所示。随着复合载体中木糖醇比例增加, QSD 的累积溶出率下降。以槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 (1:5:1) 制备的 QSD 提高累积溶出率的效果最好, 5 min 和 60 min 累积溶出率分别为 40.63% 和 68.58%, 制得产品的脆性大, 易于粉碎, 因此进一步对其进行物相鉴定和体内实验。

2.5 QSD 鉴定

2.5.1 差示扫描量热法 (DSC) 分析 取待测样品约 5 mg, 精密称定, 装入铝坩埚中, 以空坩埚为参比, 分别对槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 (1:5:1) 制

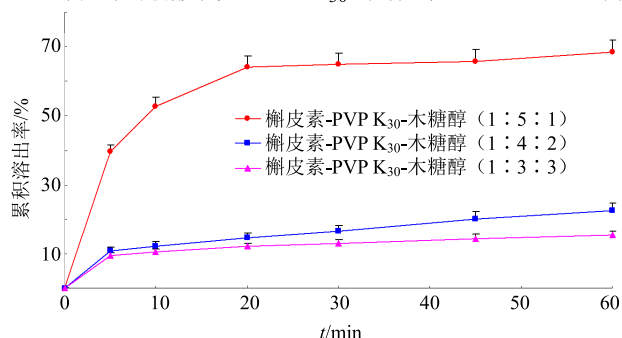


图 2 不同药物-载体比例的 QSD 溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Fig. 2 Dissolution curves of QSD with different drug-carrier ratios ($\bar{x} \pm s, n=6$)

备的 QSD、槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 (1:5:1) 物理混合物、槲皮素、木糖醇和 PVP K₃₀ 进行 DSC 分析。工作条件: 扫描速度 10 °C/min, N₂ 吹扫气体流量 40 mL/min, N₂ 保护气体流量 60 mL/min, 扫描范围 20~350 °C。DSC 图谱如图 3 所示。槲皮素原料药含有 2 个结晶水, 在 110 °C 左右有 1 个失水峰, 在 320 °C 出现 1 个尖锐的熔融峰。PVP K₃₀ 是高分子化合物, 没有明显的熔融峰, 在 60~80 °C 有 1 个平缓的吸热峰, 可能是 PVP K₃₀ 易吸潮, 因加热失去水分形成的。木糖醇的熔点较低, 在 95 °C 有 1 个尖锐的熔融峰。槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇物理混合物和 QSD 的图谱中均出现木糖醇的熔融峰, 但是没有槲皮素的熔融峰, 说明木糖醇仍保持晶体结构, 而槲皮素以无定形态存在。

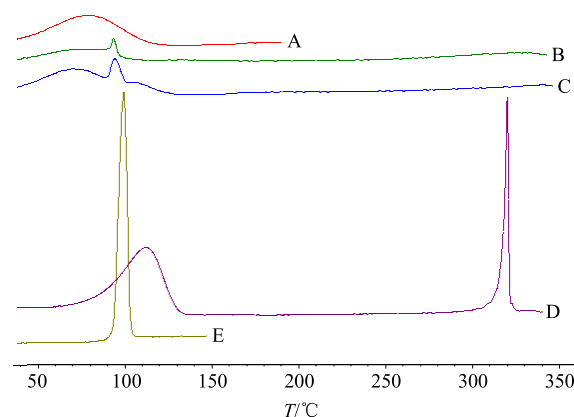


图 3 PVP K₃₀ (A)、QSD (槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 1:5:1, B)、物理混合物 (槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 1:5:1, C)、槲皮素 (D) 和木糖醇 (E) 的 DSC 图谱

Fig. 3 DSC curves of PVP K₃₀ (A), QSD (quercetin-PVP K₃₀-xylitol 1:5:1, B), physical mixture (quercetin-PVP K₃₀-xylitol 1:5:1, C), quercetin (D), and xylitol (E)

2.5.2 X-射线粉末衍射 (XRPD) 分析 分别对槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 (1:5:1) 制备的 QSD、槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 (1:5:1) 物理混合物、槲皮素、木糖醇和 PVP K₃₀ 进行 XRPD 测定分析。工作条件: 铜靶, 管压 45 kV, 管流 40 mA, 扫描角度 (2 θ) 5°~40°, 扫描速度 0.013°/s。XRPD 图谱如图 4 所示。槲皮素在 2 θ 角 10.8°、12.5°、15.9°、16.2°、23.9°、27.4° 和木糖醇在 2 θ 角 17.6°、19.9°、22.2°、22.6°、24.7°、31.7° 有其特征晶体衍射峰; PVP K₃₀ 没有晶体衍射峰, 只有 2 个无定形衍射晕; 槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇物理混合物的图谱中依然可见槲皮素和木糖醇的特征峰, 说明在物理混合物中槲皮素和木糖醇仍然以晶体状态存在; 槲皮素-

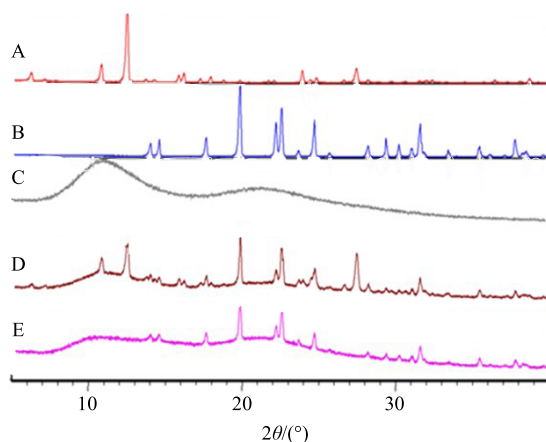


图4 槲皮素 (A)、木糖醇 (B)、PVP K₃₀ (C)、物理混合物 (槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 1:5:1, D) 和 QSD (槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 1:5:1, E) 的 XRPD 图谱

Fig. 4 XRPD spectra of quercetin (A), xylitol (B), PVP K₃₀ (C), physical mixture (quercetin-PVP K₃₀-xylitol 1:5:1, D), and QSD (quercetin-PVP K₃₀-xylitol, 1:5:1, E)

PVP K₃₀-木糖醇制备的 QSD 图谱中槲皮素的特征峰消失, 但木糖醇的特征峰依然存在, 表明在 QSD 中槲皮素以无定形存在, 而木糖醇仍然是晶体状态。

2.6 大鼠体内药动学实验

2.6.1 实验方案 雄性 Wistar 大鼠 12 只, 体质量约 250 g, 随机分为 2 组, 每组 6 只, 按 40 mg/kg 剂量, 分别 ig 给予 QSD (槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 1:5:1) 或槲皮素原料药的水混悬液, ig 体积为 1 mL (含槲皮素 10 mg)。QSD 组的取血时间为 5、10、15、20、35、60、75、85、95、110、180、300、480 min, 槲皮素原料药的取血时间为 5、10、15、30、45、60、75 min。大鼠眼眶取血 0.5 mL, 置于肝素化 EP 管中, 4 000 r/min 离心 5 min, 分离血浆, -20 °C 保存。

2.6.2 血浆样品处理方法 取待测血浆 100 μL 置 1.5 mL 离心管中, 加入磺胺甲噁唑内标溶液 (3 μg/mL) 5 μL, 涡旋 30 s, 加入醋酸乙酯 400 μL (2 次, 共 800 μL), 涡旋 1 min, 2 500 r/min 离心 10 min, 取上清液至离心管中, 氮气流下吹干, 残留物于 100 μL 甲醇中复溶, 涡旋 30 s, 15 000 r/min 离心 8 min, 取上清液 20 μL 进样。

2.6.3 样品测定

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Hypersil BDS C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.05%甲酸水溶液; 0~14.00 min: 20%~80%乙腈梯度洗脱; 14.01~24.00 min: 20%乙腈平衡色谱柱; 体积流量

1 mL/min; 进样量 20 μL。理论塔板数为 4 797。

(2) 质谱条件: 离子源为电喷雾离子源 (ESI); 多反应离子监测 (MRM) 进行定量分析; 采用负离子检测模式; 源喷射电压 (IS) 为 -4 500 V; 离子源温度为 650 °C; 雾化气 (Gas1, N₂) 压力为 275.80 kPa (40 psi); 辅助气 (Gas2, N₂) 压力为 344.75 kPa (50 psi); 气帘气 (N₂) 压力为 172.40 kPa (25 psi)。用于定量分析的离子对和分析条件为槲皮素: m/z 301.0→150.9, 去簇电压 (DP) 为 -70 V, 碰撞能 (CE) 为 -30 eV; 磺胺甲噁唑 (内标): m/z 251.9→155.8, DP 为 -37 V, CE 为 -22 eV。

2.6.4 分析方法验证

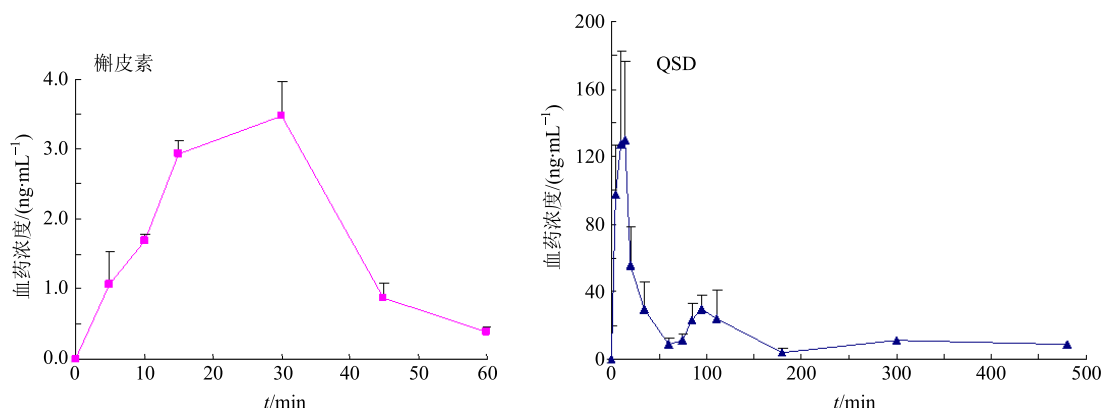
(1) 标准曲线与线性范围: 配制槲皮素质量浓度分别为 0.165、0.275、0.550、2.750、5.500、27.500、55.000、165.000、275.000 ng/mL 的系列血浆样品, 按“2.6.2”和“2.6.3”项下操作, 以槲皮素质量浓度为横坐标 (X), 槲皮素与内标的峰面积比值为纵坐标 (Y), 用最小二乘法进行线性回归分析, 得标准曲线方程为 $Y=0.023\ 3\ X+0.059\ 7$, $R^2=0.998\ 4$, 结果表明, 槲皮素在 0.165~275.000 ng/mL 线性关系良好。

(2) 专属性: 在本实验条件下, 槲皮素和内标的保留时间分别为 10.39 min 和 8.88 min, 空白血浆中内源性物质不干扰槲皮素和内标的测定。

(3) 精密度与准确度: 配制槲皮素低、中、高 3 种质量浓度 (0.275、27.500、165.000 ng/mL) 血浆样品, 每种质量浓度 6 份平行样品, 按“2.6.2”和“2.6.3”项下操作, 连续制备 3 d 并测定。计算得到日内精密度 RSD 在 2.23%~7.10%; 日间精密度 RSD 在 2.50%~6.46%。槲皮素低、中、高 3 种质量浓度血浆样品的相对回收率分别为 102.4%、104.8%、99.00%。

(4) 稳定性: 配制槲皮素低、中、高 3 种质量浓度 (0.275、27.5、165 ng/mL) 血浆样品, 分别于以下条件保存: 室温放置 4 h、室温放置 24 h、-20 °C 至室温反复冻融 3 次、-20 °C 冻存 40 d。按“2.6.2”和“2.6.3”项下操作, 测定样品中槲皮素质量浓度, 其 RSD 均小于 10%, 表明血浆中槲皮素在上述条件下稳定性良好。

2.6.5 数据处理 大鼠体内槲皮素血药浓度-时间曲线见图 5。根据所测槲皮素血药浓度-时间数据, 利用《DAS 实用药代动力学程序》进行非房室模型拟合, 计算药动学参数, 结果见表 1。由图 5 和表 1

图 5 槲皮素和 QSD 大鼠体内血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)Fig. 5 Plasma concentration-time curves in rats of quercetin and QSD ($\bar{x} \pm s, n = 6$)表 1 槲皮素和 QSD 大鼠体内药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)Table 1 Pharmacokinetic parameters of quercetin and QSD in rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

样品	$t_{\max}/\text{min}$	$C_{\max}/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	$\text{MRT}_{0-\infty}/\text{min}$	$\text{AUC}_{0-\infty}/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min})$
槲皮素	30.18 ± 0.11	3.46 ± 0.03	38.42 ± 9.20	132.95 ± 30.92
QSD	11.67 ± 2.89	164.22 ± 44.65	167.20 ± 58.42	8131.35 ± 1276.88

结果可见, 槲皮素原料药在大鼠体内的血药浓度非常低, 制成 QSD 后能显著提高药物吸收速度和程度, 达峰时间 ($t_{\max}$) 缩短, 峰浓度 ($C_{\max}$) 提高, 体内滞留时间 ($\text{MRT}_{0-\infty}$) 延长, 药-时曲线下面积 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 增大。以槲皮素原料药为对照制剂, QSD 的相对生物利用度为 6116.10%。

3 讨论

在用桨法测定槲皮素原料药和固体分散体的溶出度时, 溶出介质选用蒸馏水而没有选用水-有机溶剂混合溶液、不同 pH 值溶液或者含有表面活性剂的溶液, 是因为本实验主要考察固体分散体对提高槲皮素水溶解度的作用, 以水为溶出介质的测定结果区分度更大。

DSC 和 XRPD 是对 QSD 进行物相鉴定的常用手段。本实验对槲皮素和载体的物理混合物测定时, DSC 图谱中未出现槲皮素的熔融峰, 说明槲皮素以无定形态存在, 而 XRPD 检测结果与 DSC 不一致, 物理混合物中依然存在槲皮素的晶体特征峰。这可能是因为在 DSC 测试的加热过程中, 槲皮素溶解于熔融的 PVP 中, 使药物形成无定形, 因此熔融峰消失, 而使用 XRPD 检测时样品没有加热过程, 所以在物理混合物中依然存在槲皮素的晶体特征峰。本实验说明单独使用 DSC 有时不能准确鉴定药物在 QSD 中的存在状态, 还应结合其他检测手段, 综合分析测定结果。

XRPD 结果证明槲皮素在 QSD 中以无定形态存在, 可以认为 QSD 显著提高溶出率的机制是槲皮素高度分散在载体中, 增加了溶出表面积, 降低了溶解晶格能, 同时水溶性载体 PVPK₃₀ 使药物容易被水润湿, 因此提高了药物的溶解能力。

PVP K₃₀ 是制备 QSD 常用的水溶性载体, 但是存在产品黏度较大, 不易粉碎的问题。文献报道^[13] 木糖醇可在 QSD 中作为增塑剂, 本实验制备的 QSD (槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 1:5:1) 脆性较大, 易于粉碎, 与只用 PVP K₃₀ 制备的 QSD (槲皮素-PVP K₃₀ 1:6) 相比, 累积溶出率没有显著性差异, 而单独以木糖醇为载体制备的 QSD (槲皮素-木糖醇 1:6) 的溶出度显著降低, 可见在 QSD (槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇 1:5:1) 中对提高累积溶出率起主要作用的是 PVP K₃₀, 木糖醇的作用是增加 QSD 的脆性。DSC 和 XRPD 的测定结果都表明木糖醇在 QSD 中仍以晶体状态存在, 因此推断木糖醇的微晶状态可能是 QSD 脆性增加的原因。

由于槲皮素在大鼠体内的血药浓度非常低, 本实验采用了 HPLC-MS 法, 其具有较高的灵敏度, 能够准确检测血药浓度, 满足体内测定要求。在色谱条件方面采用乙腈-甲酸-水系统, 加入甲酸可使槲皮素的峰形更加尖锐, 但内标磺胺甲噁唑是两性化合物, 甲酸比例过大会扩大其峰宽, 经实验筛选后最终确定甲酸的比例为 0.05%。

槲皮素溶解度小,吸收差,在体内迅速代谢,导致其生物利用度很低^[8]。本实验制备的 QSD 能够显著提高药物溶解度,因此可以增加药物吸收。QSD 的药-时曲线出现 2 个吸收峰,第 1 个吸收峰浓度较大为主峰,是 QSD 中的药物在肠道内迅速溶解后吸收进入血液循环形成的吸收峰;第 2 个吸收峰浓度较小为次峰,可能是槲皮素在血中的代谢产物以结合物的形式分泌到肠腔,水解成槲皮素后被重吸收形成的^[14]。

本实验制备的槲皮素-PVP K₃₀-木糖醇(1:5:1) QSD 可以显著提高槲皮素的溶出度和大鼠体内生物利用度,5 min 溶出度是原药料的 156 倍,生物利用度是原药料的 61 倍,DSC 和 XRPD 证明药物以无定形态存在于固体分散体中。

参考文献

- [1] 翟广玉,颜子童,渠文涛,等. 槲皮素——有益于健康的天然化合物 [J]. 食品研究与开发, 2015, 36(7): 118-122.
- [2] 陈红君,干志彬,刘霞,等. 黄酮类成分黄芩素、槲皮素、丹参素钠对吸烟致细胞毒性和 DNA 损伤的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 21-26.
- [3] 胡庆华,缪明星,卢国,等. 槲皮素对尿酸性肾病大鼠肾脏 NLRP3 和 TLRs 表达的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3496-3502.
- [4] Gabriele D A. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications [J]. *Fitoterapia*, 2015, 106: 256-271.
- [5] 牟丽秋,杜俊,胡旖耘,等. 杜仲中槲皮素、京尼平苷及桃叶珊瑚苷对小鼠成骨样细胞系 MC3T3-E1 增殖和分化的影响 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 165-169.
- [6] 付丽娜,刘维红,徐爱军,等. 槲皮素对人胃癌 MKN45 细胞的抑制作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 983-986.
- [7] Russo G L, Russo M, Spagnuolo C, et al. Quercetin: A pleiotropic kinase inhibitor against cancer [J]. *Cancer Treat Res*, 2014, 159(1): 185-205.
- [8] Cai X, Fang Z, Dou J, et al. Bioavailability of quercetin: Problems and promises [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(20): 2572-2582.
- [9] 崔福德. 药剂学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [10] 王宁,蒋燕平,牛丽娜,等. 芦丁胶态二氧化硅固体分散体的制备及其生物利用度研究 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1139-1145.
- [11] Savjani K T, Gajjar A K, Savjani J K. Drug solubility: Importance and enhancement techniques [J]. *ISRN Pharm*, 2012(3): 195727.
- [12] 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.
- [13] 刘珊珊,赵会英,侯振兴. 热熔挤出法制备槲皮素固体分散体 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(7): 748-755.
- [14] 曾诚,宓穗卿,罗颂平,等. 菟丝子中槲皮素药代动力学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(1): 37-40.