

• 药剂与工艺 •

热熔挤出技术制备热敏性姜黄素固体分散体的研究

徐 艳^{1,2}, 张心怡^{1,2}, 狄留庆^{1,2}, 樊文玲^{1,2,3*#}

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

3. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

摘要: **目的** 采用热熔挤出技术制备姜黄素固体分散体, 以提高姜黄素的溶解度和溶出度。**方法** 以姜黄素为模型药物, 丙烯酸树脂 Eudragit E PO (EPO) 为载体, 溶解度参数法评价药物与载体的相容性。以姜黄素的含量、结晶度和溶出度为评价指标, 单因素实验筛选热熔挤出过程中的机筒温度、螺杆转速和冷却速率, 优化制备工艺, 并与溶剂法和熔融法比较。结合差示扫描量热法、X 射线衍射法、傅里叶变换红外光谱法、饱和溶解度测定和体外溶出度试验等对热熔挤出最佳工艺制备的固体分散体进行表征与评价。**结果** 最佳制备工艺: 螺杆转速为 100 r/min, 机筒温度为 130~160 °C, 冷却方式为液氮冷却。此条件下制备的姜黄素固体分散体, 药物以无定形态分散在载体中, 药物与载体间形成较强的相互作用。**结论** 热熔挤出技术可制备热敏性姜黄素分散体, 为采用热熔挤出技术制备热敏性药物固体分散体的研究提供了一定的实验参考。

关键词: 姜黄素; 固体分散体; 热熔挤出技术; 热敏性; 溶出度

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)17-4014-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.008

Preparation of thermosensitive curcumin solid dispersions by hot-melt extrusion technique

XU Yan^{1,2}, ZHANG Xin-yi^{1,2}, DI Liu-qing^{1,2}, FAN Wen-ling^{1,2,3}

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

2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization of Jiangsu Province, Nanjing 210023, China

Abstract: **Objective** Hot-melt extrusion technique was applied to prepare curcumin solid dispersions, which can improve the solubility and dissolution of curcumin. **Methods** Using curcumin as a model drug and Eudragit E PO (EPO) as a carrier, the solubility parameter method was used to evaluate the miscibility between the drug and the carrier. Taking the content, crystallinity, and dissolution of curcumin as evaluation indicators, the single-factor test was used to select the barrel temperature, screw speed, and cooling rate in the hot-melt extrusion process. The preparation process was optimized and compared with the solvent method and the fusion method. By means of differential scanning calorimetry, X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy, saturated solubility measurement and *in vitro* dissolution test, the solid dispersions prepared by the best hot-melt extrusion process were characterized and evaluated. **Results** The best preparation process were as follow: screw speed 100 r/min, barrel temperature 130—160 °C, and cooling mode of liquid nitrogen cooling. Under such condition, the drug was dispersed in the carrier in an amorphous state, and a strong molecular interaction occurred between the drugs and the carriers. **Conclusion** Hot-melt extrusion technique can be applied for the preparation

收稿日期: 2018-03-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30801552, 81274095); 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心第三批立项资助重点项目 (012092002006-10); 第 55 批博士后课题 (021062001001)

作者简介: 徐 艳 (1993—), 女, 江苏盐城人, 在读硕士, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: 15150512254 E-mail: xuzhou56784@qq.com

*通信作者 樊文玲 (1976—), 女, 山东聊城人, 硕士生导师, 副研究员, 从事中药新剂型与新技术研究。

Tel: (025)83511317 E-mail: fanwL.happy@163.com

#为共同第一作者

of heat-sensitive curcumin dispersions, which provides a certain experimental reference for the preparation of heat-sensitive drug solid dispersions by hot-melt extrusion.

Key words: curcumin; solid dispersion; hot-melt extrusion; heat-sensitive; dissolution

姜黄素 (curcumin, Cur) 是从姜黄的根茎中提取得到的一种多酚类化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗胆固醇、抗高血压、调血脂、护肝等广泛的生理和药理活性^[1-7]。Cur 作为第 3 代癌症预防的化学药物, 因其显著的优势, 成为国内外学者研究的热点^[7-8]。但由于溶解度低、生物利用度低, 限制其在临床的使用^[9-12]。固体分散技术是提高难溶性药物的有效方式之一, 由于 Cur 的熔点较高, 约 183 °C, 研究者们以纤维素衍生物 (HPMC、HPMCAS、CMCAB 和 CAApP)、聚维酮 K90 (PVP K90)、聚乙二醇 8000 (PEG 8000)、聚丙烯酸树脂 Eudragit E PO (EPO)、介孔二氧化硅等为载体, 采用溶剂法制备 Cur 固体分散体 (SD), 均提高 Cur 的溶出度, 但都存在溶剂残留的问题^[13-17]。

热熔挤出技术 (HME) 是近年来应用于制备 SD 的新型技术, 因其无溶剂使用, 药物分散效果好、适合于工业化生产等优势而广泛应用^[18-19]。但热熔挤出过程中存在加热的环节, 适合于热稳定性药物的制备, 对于热敏性药物如 Cur 则存在一定的挑战。本实验拟采用 HME 制备热敏性姜黄素固体分散体 (Cur-EPO SD), 以药物质量分数、结晶度和溶出度为评价指标, 通过单因素实验考察机筒温度、螺杆转速和冷却速率, 筛选最优制备工艺, 并研究 Cur-EPO SD 的增溶机制, 为 Cur SD 的工业化生产提供一定参考。

1 仪器与材料

Process 11 双螺杆热熔挤出机, 机筒有 2~8 区控温段, 可独立控温, 美国 Thermo Scientific 公司; 立式行星磨粉机, 长沙天创粉末技术有限公司; DZF-6050 真空干燥箱, 上海申贤恒温设备厂; HY-45 气浴恒温生物摇床, 江苏金坛金城国胜实验仪器厂; Pyris 1 DSC 热重分析仪, 美国 PerkinElmer

公司; 200 F3 差示扫描量热仪, 德国 NETZSCH 公司; Waters e2695 高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; ZRS-8GD 智能溶出试验仪, 天津天大天发公司; NEXUS870 傅里叶变换红外光谱仪, 美国 NICOLET 公司。

Cur 对照品 (批号 R25M6S1, 质量分数 ≥ 98%)、Cur 原料药 (批号 R03M8S30565, 质量分数 ≥ 95%), 上海源叶生物科技有限公司; EPO, 德国 EVONIK 公司; 甲醇、乙腈为色谱纯, 其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 处方前研究

2.1.1 相容性研究 药物与载体相容是形成稳定 SD 的前提。溶解度参数 (δ) 是判断体系相容性的常用指标之一^[20]。一般认为, 溶解度参数差值 ($\Delta\delta_i$) 小于 7 MPa^{1/2} 时, 药物与载体相容, 当 $\Delta\delta_i$ 大于 10 MPa^{1/2} 时, 药物与载体则不相容^[21]。基团贡献法是计算溶解度参数的一种简便方法, Hansen 将溶解度参数划分为 3 个部分, 即色散力部分参数、极性力部分参数和氢键部分参数, 其表达式为 $\delta_t = (\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2)^{1/2}$, 其中 δ_d 、 δ_p 和 δ_h 分别为色散力、极性力和氢键溶解度参数。实验中以 3 种溶解度参数计算方法计算药物与载体间的溶解度参数, 结果见表 1。3 种溶解度参数法得到的 $\Delta\delta_i$ 均小于 7 MPa^{1/2}, 这说明 Cur 与 EPO 之间具有较好的相容性。

2.1.2 热力学分析 精密称定样品适量, 分别置于差示扫描量热 (DSC) 仪和热重分析 (TGA) 仪的坩埚内, 以空白氧化铝坩埚为参比, 氮气为保护气体, 进行升温扫描, 升温速率均为 10 °C/min, TGA 的升温范围是 30~250 °C, DSC 的升温范围是 30~210 °C, 分别测定 Cur、EPO 和不同载药量 Cur-EPO 物理混合物的热分解温度 (T_d), Cur 熔点 (T_m) 以及 EPO 玻璃化转变温度 (T_g), 结果见图 1、2。由

表 1 不同基团贡献法计算得到的 Cur、载体 EPO 和 Cur-EPO 体系的溶解度参数

Table 1 Solubility parameters for Cur, EPO, and Cur-EPO systemes calculated by different group contribution methods

计算方法	Cur				EPO				Cur-EPO			
	δ_d	δ_p	δ_h	δ_t	δ_d	δ_p	δ_h	δ_t	δ_d	δ_p	δ_h	δ_t
Hofsteyzer/van Krevelen	20.09	4.80	12.97	24.39	17.35	2.02	8.81	19.56	2.74	2.78	4.16	4.83
Hoy	14.83	12.94	12.82	23.49	13.36	7.99	7.29	17.17	1.47	4.95	5.53	6.32
Just	15.26	7.11	12.13	20.75	12.19	1.89	10.26	16.04	3.07	5.22	1.87	4.71

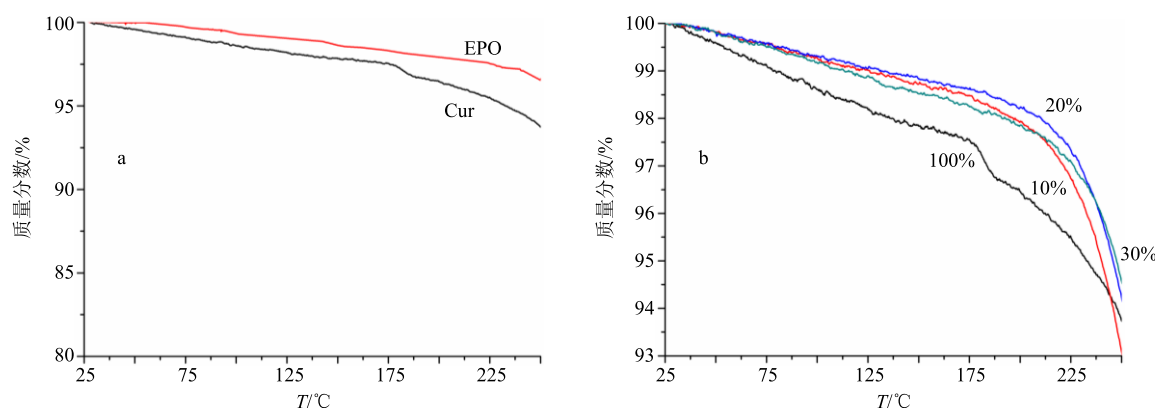


图 1 Cur 原料药与载体 EPO (a) 和不同比例的 Cur-EPO 物理混合物的 TGA 图谱

Fig. 1 TGA curves of pure Cur and EPO (a) and Cur-EPO physical mixture with different drug loadings (b)

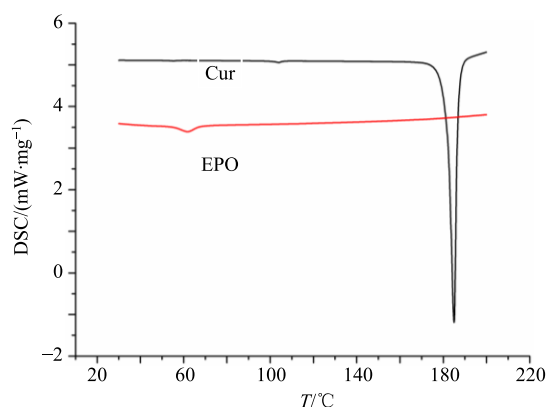


图 2 Cur 与载体 EPO 的 DSC 图谱

Fig. 2 DSC curves of curcumin and EPO

图可知, 纯 Cur 未达到熔点, 在 174 °C 就开始发生显著降解, 加入载体 EPO 后, Cur-EPO 体系的热稳定性提高, 其热降解温度提高, 利于 HME 操作, 且载药量为 20% 时, 体系的热稳定性最佳。因此, 选择以 EPO 为载体, 载药量为 20%, 制备 Cur-EPO SD, 且操作温度不得高于 174 °C。

2.1.3 药物含量分析方法

(1) 色谱条件: Hedera ODS-2 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; 流动相为乙腈-0.3% 磷酸水溶液 (6:4), 柱温 35 °C; 体积流量为 1.0 mL/min; 检测波长 423 nm; 进样体积 10 μL。

(2) 标准曲线的绘制: 精密称定 Cur 对照品 1.098 mg, 置 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇溶解, 稀释至刻度, 配制成质量浓度为 109.8 μg/mL 的储备液。分别精密量取储备液适量, 加甲醇稀释, 配成一系列质量浓度为 1.373、2.745、5.490、10.980、21.960、43.920、87.840 μg/mL 的对照品溶液。以 Cur 峰面积为纵坐标 (Y), 对照品的质量浓度为横坐标 (X), 绘制标准曲线, Cur 的回归方程为 $Y=$

$92\ 345\ X-42\ 693$, $r=0.999\ 8$, Cur 在 1.373~87.840 μg/mL 线性关系良好。

2.2 热熔挤出技术制备 Cur-EPO SD

2.2.1 评价指标

(1) 药物的含量: 当 Cur 发生热降解时, 含量降低。因此, 测定药物的含量, 可判断药物是否发生热降解。精密称取样品适量, 置于 10 mL 棕色量瓶内, 加甲醇溶解, 定容至刻度, 配成待测溶液。适当稀释后, 14 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, HPLC 法测定 Cur 的峰面积, 计算 Cur 的含量。

(2) 药物的溶出度: 参照《中国药典》2015 年版中的桨法, 以 900 mL 含 0.5% 聚山梨酯 80 pH 1.2 盐酸溶液作为溶出介质, 转速 100 r/min, 温度 (37.0±0.5) °C, 分别于 5、10、15、20、30、45 min 时间点取样 1 mL, 14 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 并同时补给同体积等温的新鲜溶出介质, HPLC 法测定上清液中 Cur 的含量, 计算 Cur 的累积溶出度。

(3) 结晶度: DSC 法测定 Cur 的结晶度, 其温度范围为 30~250 °C, 升温速率为 10 °C/min。

2.2.2 热熔挤出技术制备 Cur-EPO SD 工艺单因素考察 按药物与载体质量比为 1:4, 称取 Cur 与 EPO 适量, 研钵混匀。将混匀后的物料从加料口缓慢加入到预先设定好机筒温度和螺杆转速的热熔挤出机内 (具体参数见表 2), 物料经挤出后, 冷却, 研磨, 过筛 (5 号筛), 将粉末状 SD 置于干燥器内备用。

(1) 机筒温度的考察: 分别设定 2~8 区机筒温度为等温 140 °C (机筒 2-3-4-5-6-7-8 区温度分别为 120-130-140-140-140-140-140 °C)、等温 160 °C (机筒 2-3-4-5-6-7-8 区温度分别为 140-150-160-160-

160-160-160 ℃) 和梯度温度 130~160 ℃ (机筒 2-3-4-5-6-7-8 区温度分别为 130-135-140-145-150-155-160 ℃) (No.1、2、3), 考察温度的影响, 结果见表 2 和图 3、4。由表 2 可知, 温度对药物热稳定性影响较大, 原料药中 Cur 的质量分数为 95%, 当 2~8 区机筒温度为等温 160 ℃时, 药物热降解较多, Cur 的质量分数仅为 80%, 当 2~8 区温度为等温 140 ℃或者梯度温度 130~160 ℃时, 药物的热降解较少, Cur 的质量分数在 92%~95%。2~8

区机筒温度为梯度温度 130~160 ℃和等温 160 ℃时, SD 中 Cur 以无定形态存在, 但由于等温 160 ℃制备过程中药物出现热降解, 故其溶出度相对低一点; 机筒温度为等温 140 ℃时, 药物仍以微晶形式存在, 药物的溶出度偏低。因此, 2~8 区机筒温度最终定为梯度温度 130~160 ℃, 即机筒 2-3-4-5-6-7-8 区温度分别为 130-135-140-145-150-155-160 ℃。

(2) 螺杆转速的考察: 分别设定螺杆转速为 50、100、150 r/min (No.3、4、5), 考察转速的影响,

表 2 不同的工艺参数下制备 Cur-EPO SD 中 Cur 的含量

Table 2 Different operation parameters used in curcumin production of extrudates

编号	机筒温度/℃	螺杆转速/(r·min ⁻¹)	冷却速率	Cur 含量/%
1	120-130-140-140-140-140-140	100	高	95
2	140-150-160-160-160-160-160	100	高	80
3	130-135-140-145-150-155-160	100	高	95
4	130-135-140-145-150-155-160	50	高	92
5	130-135-140-145-150-155-160	150	高	94
6	130-135-140-145-150-155-160	100	低	95
7	130-135-140-145-150-155-160	100	中	95

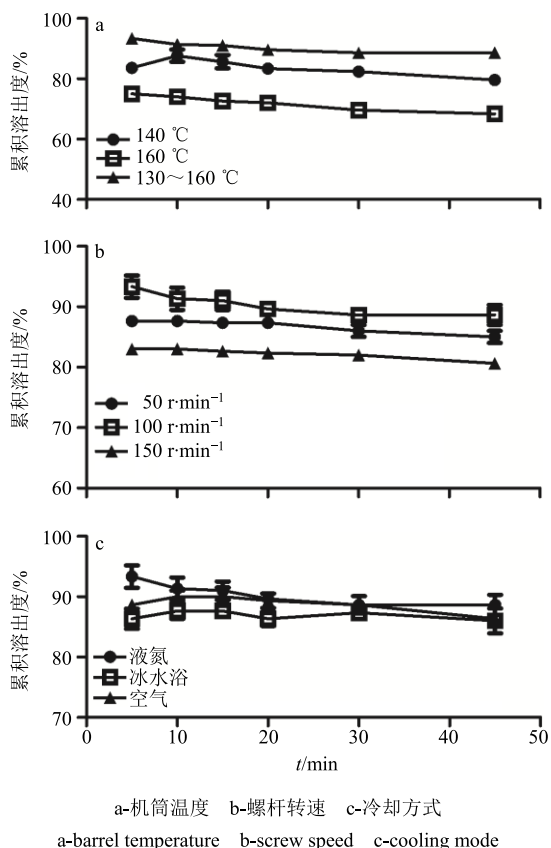


图 3 不同工艺参数下制备 Cur-EPO SD 溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of Cur-EPO SD under different parameters

结果见表 2 和图 3、4。由表 2 可知, 转速为 50 r/min 时, 药物的热降解最多, 含量最低, 这可能是因为转速低时, 滞留时间长, 药物受热时间长, 出现热降解的机会高。转速为 50、100 r/min 时, Cur 均以由晶体转化为无定形态, 而转速为 150 r/min 时, Cur 以微晶形式存在, 这是因为转速过高时, 滞留时间短, 机筒提供的热能与螺杆提供的强剪切力不足以完全打破 Cur 的晶格。溶出度试验表明, 转速为 100 r/min 时, Cur 的累积溶出度最佳, 这是因为此时药物以无定形态存在, 药物溶出所需能量降低, 且药物热降解少。因此, 最终设定螺杆转速为 100 r/min。

(3) 冷却方式的考察: 分别在空气、冰水浴和液氮环境中冷却, 考察冷却方式 (液氮-高冷却速率、冰水浴-中冷却速率、空气-低冷却速率) 对 Cur-EPO SD 的影响, 结果见表 2 和图 3、4。当机筒温度和螺杆转速一定时, 冷却方式对 Cur-EPO SD 的影响较小, 3 种冷却方式下 Cur 的质量分数均在 95% 左右, 几乎不存在热降解现象, 且均以无定形态存在载体中, 溶出度无明显差异。因此, 最终选择冷却方式为液氮冷却。

2.2.3 验证试验 根据单因素实验结果, Cur-EPO SD 最佳制备工艺如下: 称取质量比为 1:4 的 Cur

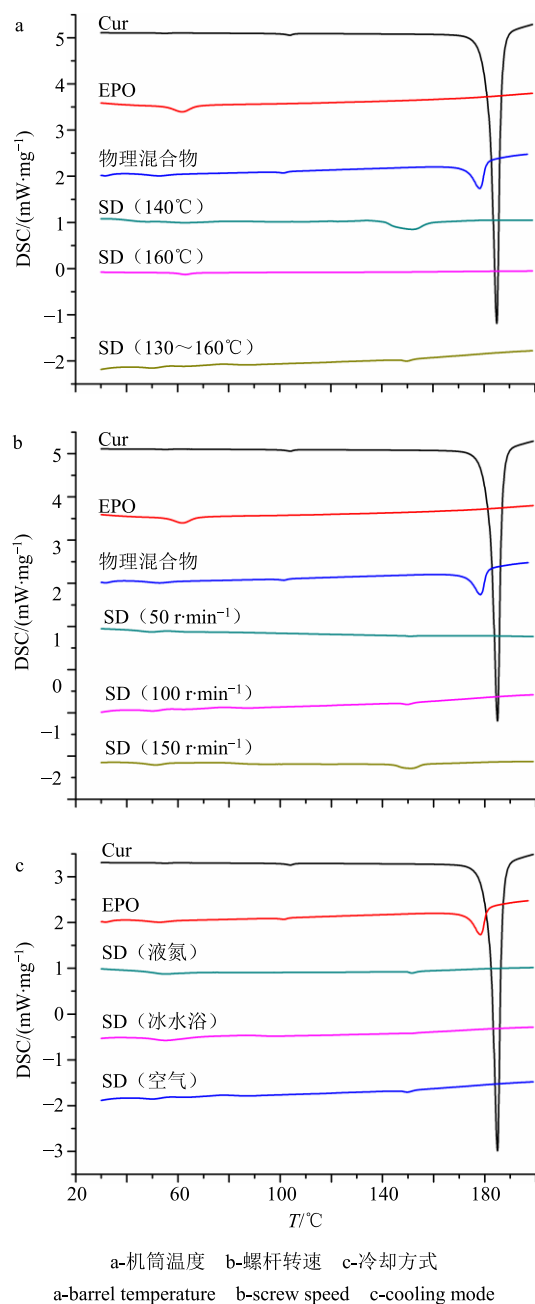


图 4 不同工艺参数下制备 Cur-EPO SD 的 DSC 图谱
Fig. 4 DSC thermograms of Cur-EPO SD under different parameters

与载体 EPO 适量，混合均匀。将混合物从加料口加入到预先设定机筒温度 130~160 °C 和螺杆转速 100 r/min 的热熔挤出机内。挤出物在液氮环境中快速冷却，研磨，过筛（5 号筛），将粉末状 SD 置于干燥器内备用。平行制备 3 批 Cur-EPO SD，进行最佳工艺的验证。由图 5 可知，此方法制备的 SD 间溶出差异小，相对于原料药和物理混合物，SD 的溶出度显著提高。3 批 SD 中 Cur 的质量分数均为 95%，无热降解现象发生。

2.3 理化性质的研究

2.3.1 X-射线粉末衍射法 (XRD) XRD 法测定样品中有无晶体存在。试验条件：Cu K α 靶石墨单色器衍射束单色比，高压 40 kV，电流 100 mA，扫描 2θ 角度为 $3^\circ\sim 40^\circ$ ，扫描速度为 $0.2^\circ/\text{min}$ 。由图 6 可知，在最佳工艺条件下制备的 Cur-EPO SD，无晶体的特征衍射峰，Cur 以无定形态存在于载体 EPO 中。

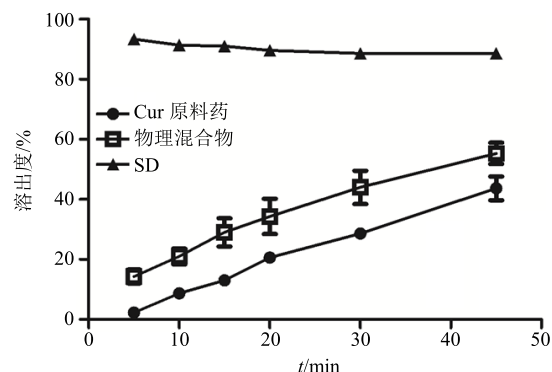


图 5 Cur 原料药、物理混合物和 SD 的溶出曲线 ($n=3$)
Fig. 5 Dissolution curves of raw Cur, physical mixture, and solid dispersion ($n=3$)

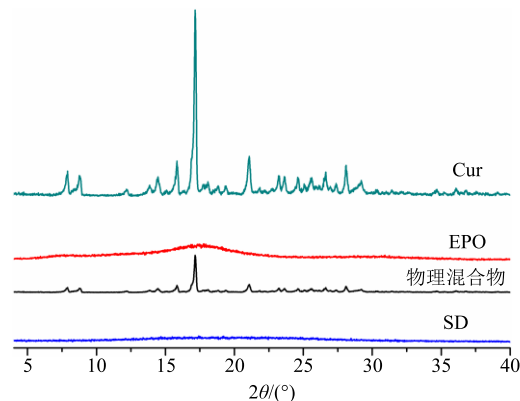


图 6 Cur、EPO 和 SD 的 X 射线粉末衍射图谱
Fig. 6 X-ray diffraction patterns of Cur, EPO, and solid dispersion

2.3.2 药物与载体间相互作用的测定

(1) 傅里叶变换红外光谱法 (FTIR): 取样品适量，与溴化钾混合进行压片，对样品进行红外光谱测定，波数范围 $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ ，分辨率 4 cm^{-1} 。由图 7 可知，Cur 原料药在 3510 cm^{-1} 有酚羟基的伸缩振动峰，EPO 在 1680 cm^{-1} 处有羰基伸缩振动，SD 中 EPO 在 1680 cm^{-1} 处的峰向低频移动，这可能是因为 Cur 与 EPO 间形成氢键；此外，SD 中载体 EPO 在 2770 、 2820 cm^{-1} 的二甲基伸缩振动峰强度也变弱，这可能是 Cur 的酚羟基与

EPO 二甲氨基间形成酸碱反应。

(2) 药物相溶解度的测定：将过量的样品加入含不同质量浓度 EPO pH 1.2 盐酸溶液，使其呈过饱和状态，于 37 ℃ 恒温摇床振摇，24 h 后取出，14 000 r/min 离心 10 min，取上清液，稀释，HPLC 法测定 Cur 的峰面积，根据回归方程计算 Cur 的饱和溶解度，结果见图 8。随着 EPO 质量浓度的增加，Cur 的饱和溶解度也增加，这说明 EPO 对 Cur 具有增溶作用。相溶解度图中曲线斜率大于 1，因此，Cur-EPO 体系属于 A_L 型，这说明载体与药物间可形成化学计量比为 1 : 1 的分子间作用^[22]。

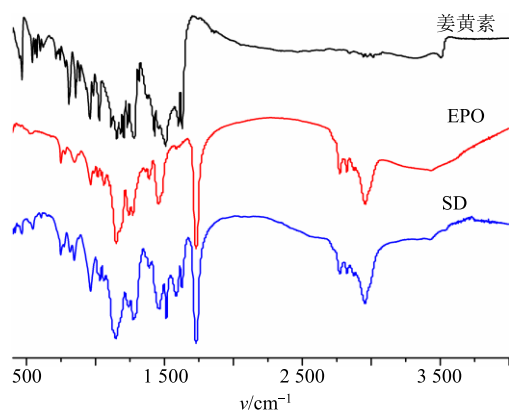


图 7 Cur、EPO 和 SD 的红外光谱

Fig. 7 FTIR spectra of curcumin, EPO, and solid dispersion

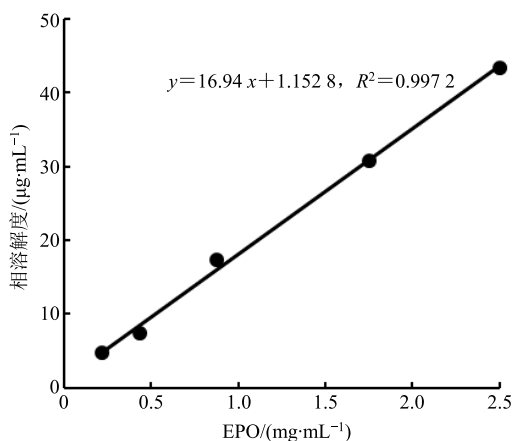


图 8 Cur 的相溶解度

Fig. 8 Phase solubility of curcumin

2.3.3 药物饱和溶解度的测定 分别将过量的 Cur、物理混合物以及 SD 加入到含 0.5% 聚山梨酯 80 的 pH 1.2 盐酸溶液中，使其呈过饱和状态，置于 37 ℃ 恒温摇床中，振荡 24 h 后，取出，14 000 r/min 离心 10 min，取上清液，HPLC 法测定峰面积，计算 Cur 的饱和溶解度。结果 Cur 原料药、物理混合物、SD 中 Cur 的饱和溶解度分别为 (39.03 ± 0.63) 、

(152.94 ± 1.45) 、 (234.20 ± 2.33) $\mu\text{g/mL}$ ($n=3$)。

相对于原料药，物理混合物和 SD 的饱和溶解度均提高，分别为 2.9、5 倍。

2.3.4 加速稳定性试验 将 Cur-EPO SD 置于温度为 40 ℃、相对湿度 (RH) 75% 的恒温恒湿箱中，分别于 0、1、3 个月取样，进行 DSC 测定，观察 SD 中药物是否重结晶。由图 9 可知，3 个月内 Cur-EPO SD 无显著变化，无重结晶现象发生，稳定性好。

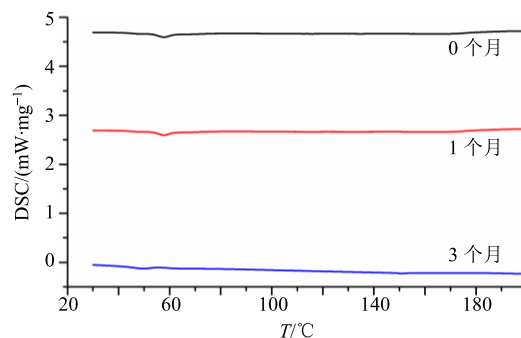


图 9 贮存 0、1、3 个月后 Cur-EPO SD 的 DSC 图谱

Fig. 9 DSC curves of Cur-EPO SD stored after 0, 1, and 3 months

2.4 其他制备方法

2.4.1 物理混合物的制备 称取质量比为 1 : 4 的 Cur 和载体 EPO 适量，置于研钵内，研磨混合，过 5 号筛，粉末置干燥器内备用。

2.4.2 溶剂法制备 Cur-EPO SD 称取质量比为 1 : 4 的 Cur 和载体材料适量，加入无水乙醇-二氯甲烷 (1 : 1) 适量，超声使其完全溶解，45 ℃ 旋转蒸发除去有机溶剂，40 ℃ 真空干燥 24 h，过 5 号筛，粉末置干燥器内备用。

2.4.3 熔融法制备 Cur-EPO SD 称取质量比为 1 : 4 的 Cur 和载体材料适量，置于玻璃试管内，放置在 160 ℃ 油浴中加热至融化，室温下冷却，研磨粉碎，过 5 号筛，粉末置干燥器内备用。

含量测定结果表明，溶剂法制备的 Cur-EPO SD，药物含量约 95%；而熔融法制备的 Cur-EPO SD，药物的含量仅为 67%，药物发生显著的热降解现象。由图 10 可知，溶剂法和熔融法制备的 SD，药物均由晶体转化为无定形态，但由于熔融法制备的 SD 存在严重的热降解现象，因此，熔融法制备的 SD 中 Cur 的溶出度也偏低。由图 11 可知，溶剂法与 HME 制备的 Cur-EPO SD 的溶出相似，HME 制备的 Cur-EPO SD 可达到溶剂法制备的 Cur-EPO SD 的溶出效果。

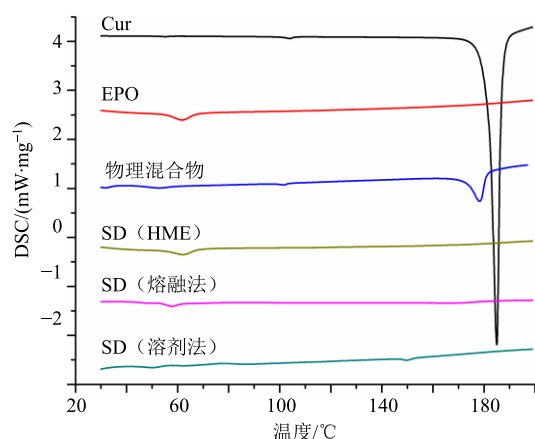


图10 不同制备方法制备的Cur-EPO SD的DSC图谱

Fig. 10 DSC curves of Cur-EPO SD prepared by different methods

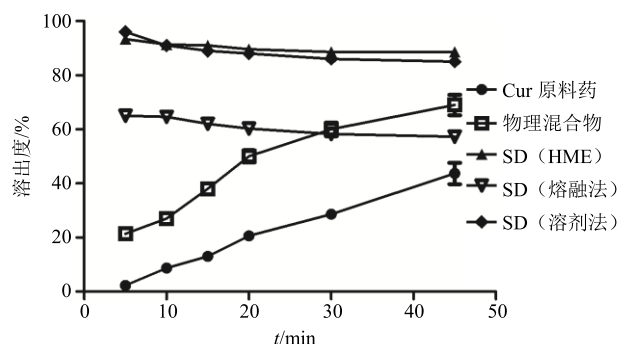


图11 不同制备方法制备的Cur-EPO SD的溶出曲线 ($n=3$)

Fig. 11 Dissolution curves of curcumin solid dispersions prepared by different methods ($n=3$)

3 讨论

Cur的热稳定性差,为熔融法和HME制备Cur-EPO SD增加了难度。本实验曾尝试使用增塑剂(Poloxamer188和RH40),降低操作温度,从而降低Cur发生热降解的可能性,但增塑剂的引入,未达到预期效果,且提高了体系的吸湿性。因此,不考虑采用添加增塑剂来降低药物的热降解。药物热分解主要取决于温度和暴露时间,调节机筒温度和螺杆转速,可控制药物受热程度和时间^[23]。热熔挤出机具有独立的温控筒,可设定不同的温度,控制药物的受热程度。热熔挤出机还具有双螺杆结构,设定螺杆转速,控制药物的受热时间。因此,热熔挤出技术能否成功制备热敏性药物SD,主要取决于2个关键因素,即机筒温度和螺杆转速。与传统热熔挤出技术的温度设定方式不同,本实验中采用梯度温度设定机筒温度,调节螺杆转速,控制受热程度与时间,减少药物热降解的概率,从而制备出无热降解的无定形Cur-EPO SD。单因素实验筛选制

备工艺参数,最终确定制备工艺参数为梯度温度130~160℃(2~8区温度分别为130-135-140-145-150-155-160℃),螺杆转速100 r/min和冷却方式为液氮冷却。

相对于原料药,最佳条件下制备的Cur-EPO SD的饱和溶解度提高5倍,45 min溶出度提高1倍。由DSC和XRD结果可知,Cur以无定形态存在于载体EPO中,由于无定形态药物溶出所需的能量低于晶体药物,更易溶出;根据FTIR和相溶解度分析可知,Cur与载体EPO间存在较强的相互作用,Cur更易地分散在载体中,且载体EPO具有增溶作用。

熔融法、溶剂法和热熔挤出技术均可制备无定形Cur-EPO SD,热熔挤出技术更具优势,这是因为①相对于熔融法,热熔挤出技术无热降解;②相对于溶剂法,热熔挤出技术无溶剂使用和溶剂残留。

参考文献

- [1] 牛余萌. 姜黄素脂质体的制备及性质研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2012.
- [2] 杨雪梅, 邱红梅, 田蜜, 等. 姜黄素对人过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 1$ 激活作用的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(15): 3122-3126.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [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 D, Luo J Y, Yan D, et al. Effects of two curcuminoids on *Candida albicans* [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(3): 205-212.
- [8] 吴雪梅. 姜黄素新剂型: 自乳化和亚微乳给药系统的研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2010.
- [9] 童晓东, 范永春, 严玮. 姜黄素维生素E聚乙二醇琥珀酸酯-聚乙二醇硬脂酸酯15胶束对姜黄素溶解度和口服生物利用度的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 902-906.
- [10] Pawar Y B, Shete G, Popat D, et al. Phase behavior and oral bioavailability of amorphous curcumin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(1): 56-64.

- [11] 刘碧林, 石明芯, 朱照静, 等. 星点设计-效应面法优化姜黄素正负离子纳米结构脂质载体处方 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3401-3406.
- [12] 冉 娅, 张良珂. 难溶性药物姜黄素作为纳米晶稳定剂制备 Pickering 乳剂的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1773-1777.
- [13] Li B, Konecke S, Wegiel L A, *et al.* Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 98(1): 1108-1116.
- [14] Wegiel L A, Zhao Y, Mauer L J, *et al.* Curcumin amorphous solid dispersions: the influence of intra and intermolecular bonding on physical stability [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 19(8): 976-986.
- [15] Chuah A M, Jacob B, Jie Z, *et al.* Enhanced bioavailability and bioefficacy of an amorphous solid dispersion of curcumin [J]. *Food Chem*, 2014, 156: 227-233.
- [16] Meng F, Trivino A, Prasad D, *et al.* Investigation and correlation of drug polymer miscibility and molecular interactions by various approaches for the preparation of amorphous solid dispersions [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 71: 12-24.
- [17] 何黎黎, 袁志翔, 郑 云, 等. 姜黄素-介孔二氧化硅纳米粒固体分散体的制备与表征 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2283-2287.
- [18] 刘娉娉, 高 署, 柯 学, 等. 难溶性药物固体分散体研究新进展 [J]. 药学进展, 2013, 37(4): 166-173.
- [19] 徐 艳, 张心怡, 狄留庆, 等. 基于热熔挤出技术的虎杖提取物速释固体分散体制备研究 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4865-4871.
- [20] Thakral S, Thakral N K. Prediction of drug-polymer miscibility through the use of solubility parameter based Flory-Huggins interaction parameter and the experimental validation: PEG as model polymer [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(7): 2254-2263.
- [21] Greenhalgh D J, Williams A C, Timmins P, *et al.* Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(11): 1182-1190.
- [22] Xu M, Zhang C, Luo Y, *et al.* Application and functional characterization of POVACOAT, a hydrophilic co-polymer poly(vinyl alcohol/acrylic acid/methyl methacrylate) as a hot-melt extrusion carrier [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 40(1): 126-135.
- [23] Guo Z, Lu M, Li Y, *et al.* The utilization of drug-polymer interactions for improving the chemical stability of hot-melt extruded solid dispersions [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(2): 285-296.