

姜黄色素-共聚维酮共研磨粉体性质及溶出度研究

李淑坤^{1,2,3}, 汪晶^{1,2,3}, 仝萌^{1,2,3}, 于翔羽^{1,2,3}, 胡子奇^{1,2,3}, 黄一平^{1,2,3*}, 张振海^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028

2. 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028

3. 南京中医药大学, 江苏 南京 210028

摘要: **目的** 以姜黄色素为模型药物, 考察辅料共聚维酮在共研磨过程中的应用特性及共研磨产物提高难溶性药物姜黄色素体外溶出方面的可行性。 **方法** 采用共研磨法, 在姜黄色素粉末中分别加入 0%、1%、3% 共聚维酮, 制成不同比例的共研磨物, 通过激光粒度仪及扫描电子显微镜 (SEM) 对其粒径形态进行考察; 运用差示扫描量热法 (DSC)、SEM 和 X 射线粉末衍射法 (XRPD) 鉴别药物在共研磨物中的物相状态; 测定姜黄色素原料药、物理混合物和共研磨物在 2 种溶出介质中的体外溶出度, 并考察其加速稳定性。 **结果** 与原料药相比, 共聚维酮共研磨物粉末粒径减小, 吸湿性和 DSC 无明显变化; XRPD 中姜黄色素主要峰强度有所减弱, 结晶度降低; 共研磨物中姜黄色素的主要成分溶出度显著提高, 在加速条件下放置 3 个月后溶出未发生变化, 稳定性较好。 **结论** 共聚维酮作为新型辅料, 其与姜黄色素共研磨后得到的产物能有效改善难溶性药物姜黄色素的溶出度, 且稳定性较好; 为提高难溶性药物的溶解度和口服生物利用度提供了一种可行的策略。

关键词: 姜黄色素; 共聚维酮; 共研磨法; 体外溶出; 稳定性; 加速稳定性; 吸湿性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)23-5949-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.23.006

Properties and dissolution of curcumin-PVP co-grinding powder

LI Shu-kun^{1,2,3}, WANG Jing^{1,2,3}, TONG Meng^{1,2,3}, YU Xiang-yu^{1,2,3}, HU Zi-qi^{1,2,3}, HUANG Yi-ping^{1,2,3}, ZHANG Zhen-hai^{1,2,3}

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Province Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: **Objective** To investigate the application characteristics of excipient copovidone in co-grinding process and the feasibility of co-grinding products for improving the dissolution of curcumin, using curcumin as a model drug *in vitro*. **Methods** The prepared products were obtained by curcumin and various proportions (0%, 1%, 3%) of copovidone in co-grinding process, which were characterized by laser particle size analyzer, differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM), and X-ray powder diffraction (XRPD). The *in vitro* dissolution of milled products was evaluated in two media, and their accelerated stability was investigated. **Results** In comparison with pure curcumin, the particle size of milled products decreased with the lower crystallinity by XRPD analysis, but the hygroscopicity and DSC thermograms showed no significant difference. Moreover, compared with pure curcumin, the products exhibited significant improvement of *in vitro* dissolution. Also, there was no significant difference in the dissolution behavior of products placed under the accelerated conditions (40 °C, RH 75%) for three months, indicating their good stability. **Conclusion** As a new excipient, copovidone could effectively enhance the dissolution of curcumin via co-grinding process. This study provided a feasible strategy for improving the solubility and even oral bioavailability of poorly soluble drugs.

收稿日期: 2020-07-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803756); 江苏省六大人才高峰计划 (SWYY-010); 江苏省中医药研究院自主科研项目 (BM2018024-2019006); 江苏省重点学科组中药工程学 (ZDXK003)

作者简介: 李淑坤 (1995—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药学研究。E-mail: 20181694@njucm.edu.cn

*通信作者 黄一平, 男, 研究员, 主要从事中药学研究。E-mail: yipinh@163.com

张振海, 男, 研究员, 主要从事药剂学研究。E-mail: david23932@163.com

Key words: curcumin; copovidone; co-grinding method; extracorporeal dissolution; stability; accelerated stability; hygroscopicity

姜黄色素作为一种天然药物,有着多种药理作用和广阔的应用前景,近年来倍受关注。其主要成分为姜黄素和去甲氧基姜黄素。姜黄色素具有良好的抗炎^[1-2]、治疗烧伤创面^[3]、免疫调节^[4-5]、抗癌^[6-8]、诱导细胞凋亡^[9]、抗氧化剂^[10-11]、抗纤维化^[12-13]等药理作用。然而姜黄色素在酸性和中性条件下不溶于水,在碱性和光照条件下不稳定,易分解^[11];其口服不易吸收、生物利用度低等情况,限制了其在医药产业中的应用^[14]。

共聚维酮(PVP VA64)是 *N*-乙基吡咯烷酮(NVP)与乙酸乙烯酯(VA)的线性共聚结构,因此其兼具了聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙酸乙烯酯(PVAC)的性质,保留了 PVP 良好的水溶性、黏结性和成膜性,又比 PVP 具有更为宽广的溶解性能、更好的塑性和更强的表面活性。共聚维酮中的吡咯烷酮结构使得其在水、乙醇和二氯甲烷等诸多溶剂中具有较好的溶解性,乙酸乙烯酯基团则降低了其玻璃化转变温度^[15]。

共研磨技术是一项将细粉碎技术与包合技术或固体分散技术等结合起来的技术,该技术无须使用任何有机溶剂,形成的共研磨物具有更小的粒径、更大的表面积,降低药物结晶度的同时亦改善了药物的可润湿性;且操作简便、效果明显。本课题组在先前姜黄色素微粉化研究过程中发现,经微粉化处理后的姜黄色素粒径明显减小,溶出度明显提高,但其稳定性较差,在加速条件下放置 3 个月后的微粉化样品,溶出度显示出了不同程度的下降;在此基础上,本实验考虑采用共研磨微粉化技术进行进一步改善。

本研究选择以水溶性载体共聚维酮为共研磨辅料,通过与姜黄色素共研磨,考察共研磨产物的粉体粒径、溶出速率等因素,以期提高姜黄色素的溶出度并改善其稳定性。本研究为提高难溶性药物的溶解度和口服生物利用度提供了可行的策略,旨在促进合理的制剂开发。

1 材料

XQM-KL-8 低温行星球磨机,长沙天创粉末技术有限公司;ZRS-8 GD 型智能溶出试验仪,天津市天大天发科技有限公司;Agilent 1100 型高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司;LS 13320/ULM 2 激光粒度分析仪,美国贝克曼库尔特公司;200 F3 型示

差扫描量热仪,德国 Netzsch 科技有限公司;ZEISS-SUPRA 40 型扫描电镜,德国蔡司公司;Bruker-D8 型 X 射线粉末衍射仪,德国布鲁克公司;XP-6 型百万分之一精密天平,瑞士梅特勒-托利多国际股份有限公司。

姜黄色素原料药(批号 JZ18042917,质量分数>98%,其中主要成分姜黄素质量分数为 82.02%、去甲氧基姜黄素质量分数为 14.40%)、去甲氧基姜黄素对照品(批号 JZ18032202,质量分数>98%),南京景竹生物科技有限公司;姜黄素对照品,批号 A1917105,质量分数>98%,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;共聚维酮,批号 Ords 0304180005,上海昌为医药辅料技术有限公司;甲醇、乙腈均为色谱纯,美国天地公司;水为超纯水,由 Milli-Q 型超纯水系统制备,美国 Millipore 公司;其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 样品制备

2.1.1 研磨参数 将待研磨粉末投入低温球磨机中,设定转速为 200 r/min,温度为 5 ℃,大球、中球、小球的质量比为 2:5:3,研磨 100 min 后过 80 目筛,置于干燥器内避光保存。

2.1.2 物理混合物的制备 将姜黄色素原粉(10 g)或共聚维酮分别投入到低温行星式球磨机中按照上述参数,单独研磨 100 min 后过 80 目筛,按照姜黄色素原粉与 3%共聚维酮比例 10:0.3 混匀,过 80 目筛,置于干燥器内避光保存。

2.1.3 共研磨物的制备 在未研磨的姜黄色素原粉(10 g)中分别加入 0%、1%、3%共聚维酮,投入到低温行星式球磨机中,按照上述参数共研磨 100 min 后过 80 目筛,制成不同比例的共研磨物(其中,未添加共聚维酮的姜黄色素经单独研磨后的微粉均简称为“0%共聚维酮”、1%比例共聚维酮与姜黄色素原粉的共研磨物均简称为“1%共聚维酮”、3%比例共聚维酮与姜黄色素原粉的共研磨物均简称为“3%共聚维酮”),置于干燥器内避光保存。

2.2 粒径与粒度分布

分别取适量姜黄色素原粉、共聚维酮、物理混合物和不同比例的共研磨物于专用塑料量杯中,放置于激光粒度分析仪内,开启真空状态,测定其粒径及粒径分布,结果见表 1。粒径分布测定结果表

表 1 粒径分布测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 1 Determination of size distribution ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	平均粒径/ μm
姜黄色素原粉	3.59 ± 2.16	38.80 ± 14.64	142.97 ± 13.47	57.20 ± 4.92
共聚维酮	25.49 ± 1.89	85.40 ± 1.99	157.77 ± 6.44	49.40 ± 0.42
物理混合物	2.04 ± 1.72	18.03 ± 2.54	95.61 ± 0.68	32.95 ± 2.51
0%共聚维酮	0.78 ± 0.02	6.64 ± 0.54	28.45 ± 1.32	10.58 ± 0.82
1%共聚维酮	2.16 ± 1.08	14.00 ± 1.65	74.63 ± 3.84	26.53 ± 1.75
3%共聚维酮	2.05 ± 1.03	16.59 ± 1.31	78.50 ± 0.75	28.44 ± 1.08

D 为粉体颗粒粒径, D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 分别指粒径累积分布图中 10%、50%、90%处所对应的粒径

D is The particle size of powder, D_{10} , D_{50} and D_{90} refer to the corresponding particle size of 10%, 50% and 90% in the cumulative distribution diagram of particle size

明, 姜黄色素原粉及共聚维酮粒径较大, 研磨技术可以有效的降低其粒径; 姜黄色素中加入共聚维酮共研磨后, 平均粒径有所增大, 但是共聚维酮的比例对其粒径没有显著性影响。

2.3 吸湿性考察

根据《中国药典》2015 年版药物引湿性试验指导原则, 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入恒温培养箱中 (25 °C) 恒温 24 h, 此时干燥器内的相对湿度为 75%, 将干燥至恒定质量的 6 种姜黄色素粉末适量分别放入已恒定质量的称量瓶中, 准确称重后置于干燥器内 25 °C 恒温保存, 于 0、2、4、6、8、24、48 h 精密称定, 记录各个时间点的质量。吸湿率 = (吸湿后的粉末质量 - 吸湿前的粉末质量) / 吸湿前的粉末质量^[16], 结果见图 1。根据结果可知, 姜黄色素原粉几乎不吸湿, 辅料共聚维酮具有一定的引湿性, 单独辅料的吸湿率达到 15%; 物理混合物中加入水溶性载体共聚维酮后, 引湿性略有增大; 经共研磨处理后的姜黄色素粉末吸湿性与原粉基本无差异, 吸湿率均低于 0.5%, 可能是由于姜黄色素粉末分散于共聚维酮表面, 减少了共聚维酮与水分的接触面积。

2.4 微观结构研究

2.4.1 电子扫描显微镜 (SEM) 观察 采用喷金法观察表面结构, 加速电压为 25 kV。将姜黄色素原粉、共聚维酮、物理混合物和不同比例的共研磨物 (0%共聚维酮、1%共聚维酮、3%共聚维酮) 分别放置于玻璃皿内, 离子溅射后用 SEM 观察样品表面结构, 结果见图 2。由图 2-A 可见, 未研磨的姜黄色素原粉多为大块颗粒状, 粒径较大; 辅料共聚维酮 (图 2-B) 粒径较大, 呈块状, 表面平整; 姜黄色素原粉经单独研磨后 (图 2-D) 粒径减小, 颗粒

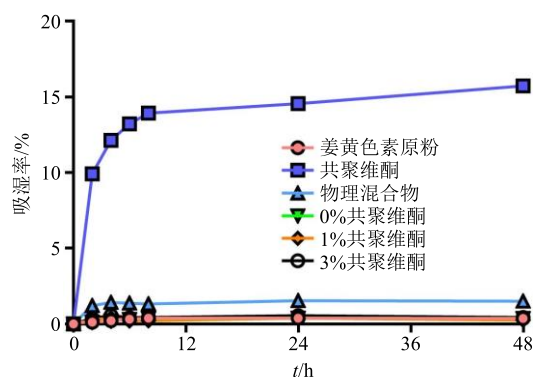
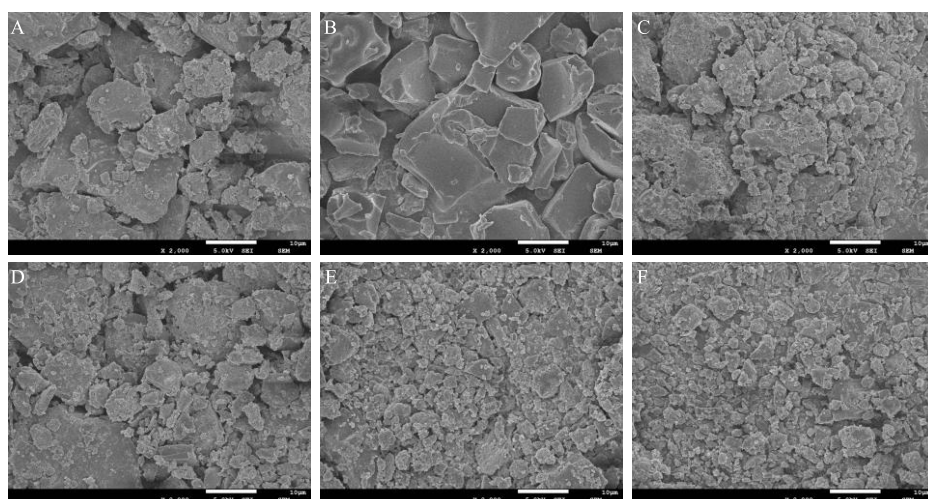


图 1 不同姜黄色素粉末吸湿速率曲线

Fig. 1 Curves of hygroscopic rate of different curcumin powder

表面积增大, 均匀度较差; 物理混合物 (图 2-C) 中可见姜黄色素原粉和辅料共聚维酮二者的共同特征, 表明是简单的物理混合。姜黄色素与共聚维酮经共研磨处理后 (图 2-E、F), 微粒呈不规则多面体, 微粒间存在轻微的吸附聚集现象, 颗粒较均匀, 部分姜黄色素以不规则小颗粒状粘附在共聚维酮上, 部分粒径较小的姜黄色素自身聚集, 黏附成团。

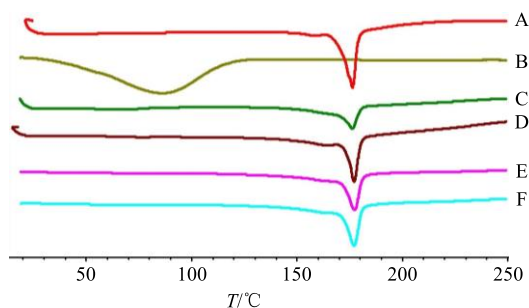
2.4.2 差示扫描量热法 (DSC) 测试条件为铝坩埚; 气氛为氮气; 升温速率 10 °C/min; 升温范围 20~250 °C; 分别对姜黄色素原粉、共聚维酮、物理混合物 (3%共聚维酮) 和不同比例的共研磨物 (0%共聚维酮、1%共聚维酮、3%共聚维酮) 进行分析, 结果见图 3。姜黄色素原粉在 178 °C 有一明显的吸热峰, 该峰为其特征熔点峰; 辅料共聚维酮在 95 °C 处有一吸热峰; 物理混合物在 178 °C 有明显的吸热峰, 为姜黄色素特征峰, 共聚维酮添加量较少, 故物理混合物中共聚维酮的特征峰未能较好体现; 3 种不同比例的共研磨物熔点与姜黄色素原粉基本一致, 表明共研磨未引起姜黄色素晶型的改变。



A-姜黄素原粉 B-共聚维酮 C-物理混合物 D-0%共聚维酮 E-1%共聚维酮 F-3%共聚维酮
A-curcumin powder B-co-povidone C-physical mixture D-0% co-povidone E-1% co-povidone F-3% co-povidone

图 2 不同姜黄素粉末 SEM 图

Fig. 2 SEM images of different curcumin powder



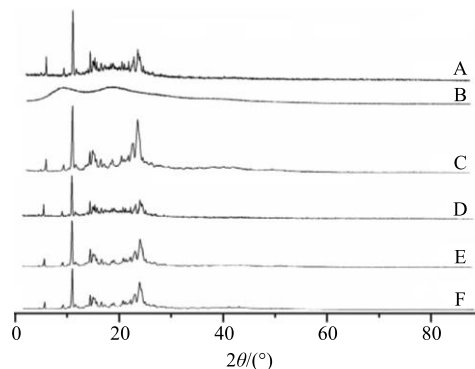
A-姜黄素原粉 B-共聚维酮 C-物理混合物 D-0%共聚维酮
E-1%共聚维酮 F-3%共聚维酮
A-curcumin powder B-co-povidone C-physical mixture D-0%
co-povidone E-1% co-povidone F-3% co-povidone

图 3 不同姜黄素粉末 DSC 图

Fig. 3 DSC curves of different curcumin powder

2.4.3 X 射线粉末衍射法 (XRPD) 测试条件为 Cu 靶 (40 kV, 40 mA); 步长扫描范围 $5^{\circ}\sim 90^{\circ}$; 扫描速度 $4^{\circ}/\text{min}$ 。分别对姜黄素原粉、共聚维酮、物理混合物 (3% 共聚维酮) 和不同比例的共研磨物 (0% 共聚维酮、1% 共聚维酮、3% 共聚维酮) 进行分析, 观察结晶衍射峰及其强度变化, 结果见图 4。

姜黄素原粉在 $5^{\circ}\sim 45^{\circ}$ 有多个强的结晶衍射峰; 共聚维酮为非结晶化合物, 没有明显的衍射峰; 物理混合物中仍有姜黄素结晶衍射峰存在, 说明药物仍以结晶形式存在于其中; 不同比例姜黄素-共聚维酮的共研磨物中药物的晶体峰均存在, 与原料药基本保持一致, 可确定研磨过程基本未造成晶型转化。在共研磨物中, 药物的衍射峰被削弱, 并未完全消失, 大部分原料药的结晶态未被破坏。



A-姜黄素原粉 B-共聚维酮 C-物理混合物 D-0%共聚
维酮 E-1%共聚维酮 F-3%共聚维酮
A-curcumin powder B-co-povidone C-physical mixture
D-0% co-povidone E-1% co-povidone F-3% co-povidone

图 4 不同姜黄素粉末 XRPD 图

Fig. 4 XRPD patterns of different curcumin powder

2.5 溶出度考察

2.5.1 色谱条件 色谱柱为 Waters X-Bridge 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.3%冰醋酸水溶液 (55 : 45), 等度洗脱; 检测波长 430 nm; 体积流量 1 mL/min; 柱温 25°C ; 进样量 10 μL 。色谱图见图 5。

2.5.2 对照品溶液的制备 精密称取去甲氧基姜黄素对照品 3.573 mg、姜黄素对照品 6.235 mg 置于 25 mL 量瓶中, 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得到含去甲氧基姜黄素 142.92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和姜黄素 249.40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品储备液。

2.5.3 线性关系考察 精密吸取混合对照品储备液, 稀释成不同质量浓度的对照品溶液。按照 “2.5.1”

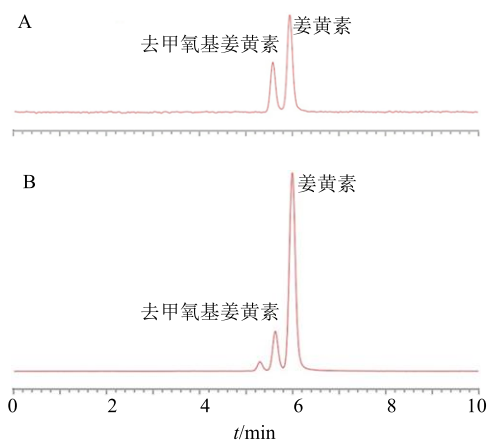


图 5 混合对照品 (A) 和 1% 共聚维酮样品 (B) HPLC 图
Fig. 5 HPLC chart of mixed reference substance (A) and 1% co-povidone sample (B)

项色谱条件进样测定, 记录其对应的峰面积, 以对照品溶液的进样质量浓度为横坐标 (X), 峰面积积分为纵坐标 (Y), 绘制去甲氧基姜黄素标准曲线 $Y=795\ 815\ X-35\ 870$, $r=0.999\ 9$, 线性范围为 $0.714\ 6\sim142.92\ \mu\text{g/mL}$, 姜黄素标准曲线 $Y=71\ 474\ X+4\ 285.5$, $r=0.999\ 8$, 线性范围为 $1.247\sim249.40\ \mu\text{g/mL}$, 表明去甲氧基姜黄素和姜黄素在各自质量浓度范围内线性关系良好。

2.5.4 精密度试验 精密吸取对照品溶液 $10\ \mu\text{L}$, 按照“2.5.1”项色谱条件连续进样 6 次进行测定, 记录峰面积, 结果去甲氧基姜黄素及姜黄素峰面积的 RSD 分别为 0.51%、0.37%;

2.5.5 重复性试验 取同一共研磨物 (3% 共聚维酮) 的供试品溶液 6 份, 精密吸取供试品溶液各 $10\ \mu\text{L}$, 按照“2.5.1”项色谱条件进行测定, 记录峰面积, 结果去甲氧基姜黄素及姜黄素质量分数的 RSD 分别为 0.28%、0.87%。

2.5.6 稳定性试验 精密吸取供试品溶液, 分别在 0、2、4、6、8、12、24 h 进样, 结果去甲基姜黄素及姜黄素峰面积的 RSD 分别为 0.51%、0.61%, 表明供试品溶液在 24 h 内测定结果稳定。

2.5.7 加样回收率试验 取共研磨物 (3% 共聚维酮) $5\ \text{mg}$ (其中姜黄素、去甲氧基姜黄素的含量分别为 82.02%、14.40%) 共 6 份, 至 $50\ \text{mL}$ 容量瓶中, 分别加入等量去甲氧基姜黄素、姜黄素的对照品溶液, 加适量甲醇超声 30 min ($300\ \text{W}$ 、 $40\ \text{kHz}$), 稀释至刻度线, 进样测定, 结果去甲氧基姜黄素、姜黄素平均回收率分别为 99.89%、100.10% ($n=6$), RSD 分别为 1.20%、0.74%。

2.5.8 溶出度测定 按照《中国药典》2015 年版溶出度测定第二法 (桨法), 分别取一定量的姜黄色素原粉和 3 种不同比例的共研磨物; 溶出介质为 $900\ \text{mL}$ 含 0.5% 聚山梨酯 80 的 pH 1.2 的盐酸溶液和含 0.5% 聚山梨酯 80 的 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 (PBS); 转速 $100\ \text{r/min}$, 温度 $(37.0\pm0.5)\ ^\circ\text{C}$, 于 5、10、15、30、45、60、90 min 取样 $2\ \text{mL}$ (同时补加同温度等量溶出介质), 以 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 取续滤液 $10\ \mu\text{L}$ 按“2.5.1”项下色谱条件进行测定, 测定结果代入标准曲线计算质量浓度, 并换算成累积溶出率。以横坐标为时间 t , 纵坐标为累积溶出率作图, 结果见图 6。

溶出结果显示, 在含 0.5% 聚山梨酯 80 的 pH 1.2 的盐酸溶液溶出介质中, 90 min 内姜黄色素原

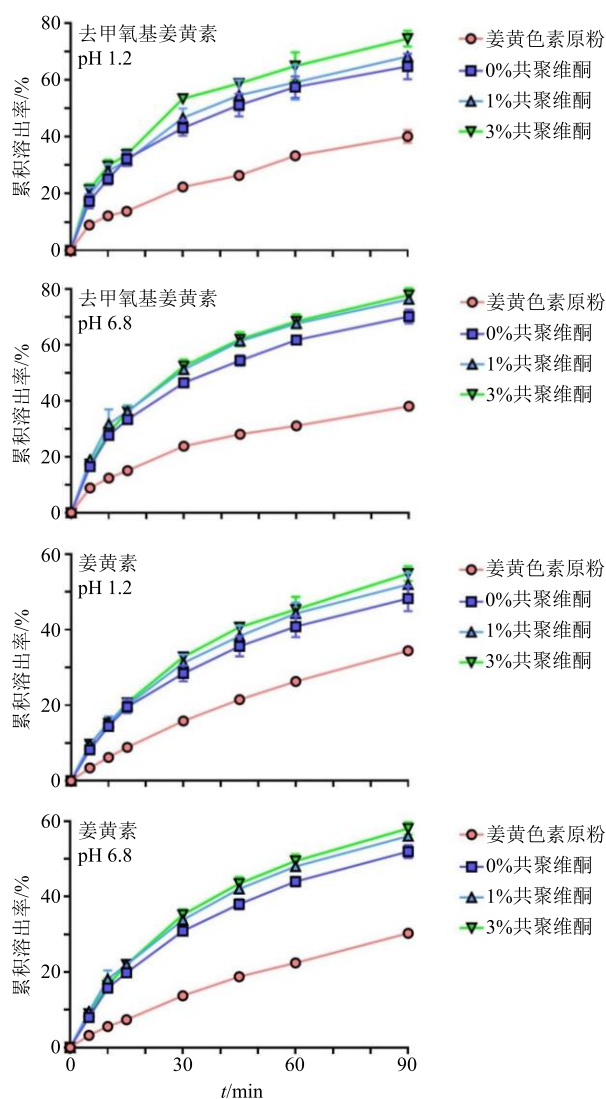


图 6 去甲氧基姜黄素和姜黄素溶出曲线

Fig. 6 Dissolution curves of demethoxycurcumin and curcumin

粉中 2 种主要成分的溶出率均不足 40%；未加共聚维酮的姜黄色素粉末中，去甲氧基姜黄素 5 min 内溶出率为 17.26%，90 min 内累积溶出率为 64.73%；姜黄素 5 min 内溶出率为 8.25%，90 min 内累积溶出率为 48.22%。随着共聚维酮的加入，溶出效率提高，研究发现当辅料共聚维酮用量添加为 3% 时，90 min 内去甲氧基姜黄素累积溶出达 74.46%，姜黄素累积溶出 54.82%，溶出效率分别提高 9.73%、6.60%。在含 0.5% 聚山梨酯 80 的 pH 6.8 PBS 中，姜黄色素原粉在 90 min 内累积溶出度约为 30%，未加共聚维酮的姜黄色素粉末中去甲氧基姜黄素 5 min 内溶出度为 16.52%，90 min 内累积溶出 70.10%，姜黄素 5 min 内溶出 7.95%，90 min 内累积溶出 51.93%；当共聚维酮用量为 3% 时，90 min 内去甲氧基姜黄素溶出度可达 77.76%，姜黄素可达 58.01%，溶出效率分别提高 7.66%、6.08%。

2.6 稳定性考察

将姜黄色素原粉、不同比例的共研磨物（0% 共聚维酮、1% 共聚维酮、3% 共聚维酮）放置于稳定性箱中，置加速条件下考察其稳定性（40 °C，RH 75%），放置 3 个月后按“2.5.1”项下色谱条件测定其体外溶出度（90 min），结果见图 7。

由表 2 可见，经 3 个月的加速试验后，姜黄色素原粉和经单独研磨后的姜黄色素微粉（即“0% 共聚维酮”）中的去甲氧基姜黄素、姜黄素溶出度表现出了一定程度的下降。然而共聚维酮-姜黄色素共研磨物（1% 共聚维酮、3% 共聚维酮）却展现了良好的稳定性，姜黄色素中 2 种主要成分的溶出度均未明显降低，与之前溶出结果基本保持一致。

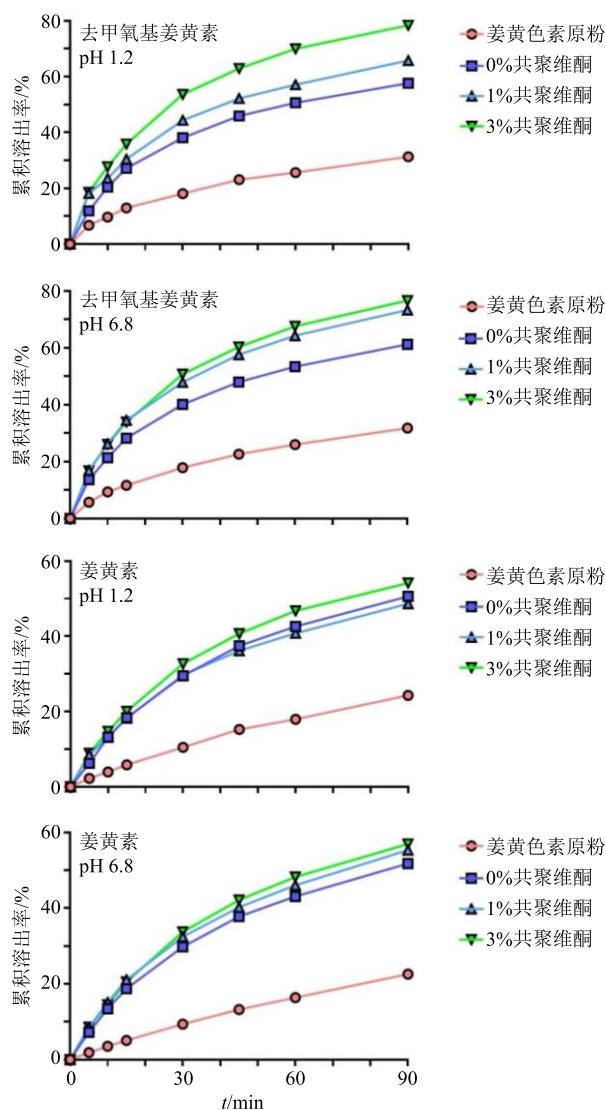


图 7 加速条件下姜黄色素中 2 种主要成分溶出曲线
Fig. 7 Dissolution curve of two main components in curcumin under accelerated conditions

表 2 不同姜黄色素粉末中 2 种主要成分经加速试验后在 pH 1.2、6.8 条件下溶出度变化 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Dissolution changes of two main components in different curcumin powders at pH 1.2 and 6.8 after accelerated conditions ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

成分	时间/月	pH 1.2 时溶出度/%				pH 6.8 时溶出度/%			
		姜黄色素 原粉	0%共聚 维酮	1%共聚 维酮	3%共聚 维酮	姜黄色素 原粉	0%共聚 维酮	1%共聚 维酮	3%共聚 维酮
去甲氧基 姜黄素	0	40.13 ± 5.60	64.73 ± 6.90	68.22 ± 1.90	77.70 ± 3.79	38.06 ± 1.53	70.10 ± 3.56	76.25 ± 1.99	77.75 ± 3.10
	3	31.28 ± 0.64	57.61 ± 3.03	65.78 ± 1.15	78.35 ± 1.73	31.81 ± 7.31	61.23 ± 0.72	74.57 ± 1.70	77.66 ± 1.53
	溶出度变化	8.85 ↓	7.12 ↓	2.44 ↓	0.65 ↑	6.25 ↓	8.87 ↓	1.68 ↓	0.09 ↓
姜黄素	0	34.43 ± 3.29	48.22 ± 6.88	51.94 ± 5.92	54.83 ± 3.52	30.29 ± 2.99	51.93 ± 3.29	56.03 ± 1.88	58.00 ± 2.77
	3	24.31 ± 0.80	49.62 ± 2.70	48.94 ± 0.75	54.19 ± 3.60	22.58 ± 6.92	51.77 ± 1.43	55.31 ± 1.41	56.93 ± 2.29
	溶出度变化	10.12 ↓	1.40 ↑	3.00 ↓	0.64 ↓	7.71 ↓	0.16 ↓	0.72 ↓	1.07 ↓

↓ 为溶出度下降，↑ 为溶出度上升

↓ the degree of dissolution decreased, ↑ the degree of dissolution increased

3 讨论

在本课题组前期微粉化研究过程中,经加速试验后的姜黄色素微粉均有不同程度的聚集。本研究通过添加不同比例共聚维酮与姜黄色素共研磨后,发现共聚维酮的加入对姜黄色素微粉化体系具有较好的辅助作用:首先共聚维酮作为一种安全的载体,在研磨过程中可以起到良好的缓冲作用;此外3个月加速实验研究结果显示,共研磨产物中姜黄色素的2种主要成分去甲氧基姜黄素和姜黄素溶出基本保持稳定,可能是共聚维酮的分散并与姜黄色素微粉结合,姜黄色素微粉黏附于共聚维酮表面,从而抑制了部分姜黄色素微粉的聚集,使得姜黄色素-共聚维酮体系保持在相对稳定的状态。最后,共聚维酮的加入可以提高姜黄色素的溶出度,可能系共研磨物接触溶出介质后,亲水性的共聚维酮迅速吸收水分,分散于水中,使得姜黄色素能够完全地接触溶出介质,从而提高姜黄色素的溶出速率^[17-18],共聚维酮结构中的羰基与药物形成的氢键被认为是实现难溶性药物增溶甚至抑制重结晶的一个重要因素^[19-20]。共聚维酮作为一种新型安全辅料,与姜黄色素共研磨后对于改善难溶性药物姜黄色素的体外溶出效果较好,为中药提取物共研磨制备技术提供了新的实践基础,具有较好的应用价值。

参考文献

- [1] Hasanzadeh S, Read M I, Bland A R, *et al.* Curcumin: An inflammasome silencer [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104921.
- [2] Peng K T, Chiang Y C, Huang T Y, *et al.* Curcumin nanoparticles are a promising anti-bacterial and anti-inflammatory agent for treating periprosthetic joint infections [J]. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 469-481.
- [3] Kianvash N, Bahador A, Pourhajibagher M, *et al.* Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: Biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, 7(5): 654-663.
- [4] Mollazadeh H, Cicero A F G, Blesso C N, *et al.* Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10 [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(1): 89-101.
- [5] Liu Y, Chen L Y, Shen Y, *et al.* Curcumin ameliorates ischemia-induced limb injury through immunomodulation [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2035-2042.
- [6] Sun M D, Zhang Y, He Y, *et al.* Green synthesis of carrier-free curcumin nanodrugs for light-activated breast cancer photodynamic therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 180: 313-318.
- [7] Patel B B, Majumdar A P. Synergistic role of curcumin with current therapeutics in colorectal cancer: Minireview [J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(6): 842-846.
- [8] 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.
- [9] Chen Y, Hong C J, Chen X C, *et al.* Demethoxycurcumin increases the sensitivity of cisplatin-resistant non-small lung cancer cells to cisplatin and induces apoptosis by activating the caspase signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5): 209.
- [10] Ouyang J P, Li R, Shi H Q, *et al.* Curcumin protects human umbilical vein endothelial cells against H₂O₂-induced cell injury [J]. *Pain Res Manag*, 2019, 2019: 1-7.
- [11] Wei W J, Peng J, Li J. Curcumin attenuates hypoxia/reoxygenation-induced myocardial injury [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 4821-4830.
- [12] 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.
- [13] 张少波,孔艳玲,赵云峰.姜黄素对肺纤维化小鼠的保护作用及其机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(11): 2141-2146.
- [14] Zhang Q H, Polyakov N E, Chistyachenko Y S, *et al.* Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 198-209.
- [15] 毛华,许小红.新型制剂技术提高姜黄素生物利用度的研究进展 [J]. *成都医学院学报*, 2014, 9(5): 632-635.
- [16] 姜文雅,刘怡.共聚维酮在药物制剂中应用的研究进展 [J]. *中国医药工业杂志*, 2015, 46(8): 898-903.
- [17] 严红梅,丁冬梅,孙娥,等.微粉化对黄芩苷粉体学性质的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(4): 653-656.
- [18] 侯延婷,孔庆靓,刘泽华,等.盐酸依福地平共研磨物的制备及其溶出特性的考察 [J]. *中国药剂学杂志:网络版*, 2015, 13(5): 162-172.
- [19] 鲍佳音.塞来昔布固体分散体的制备及质量评价 [D]. 杭州:浙江工业大学,2018.
- [20] Matsumoto T, Zografi G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinylacetate) in relation to indomethacin crystallization [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(11): 1722-1728.