

姜黄提取物固体分散体的制备及体外评价

蒲丽丽¹, 高洁¹, 赖先荣^{2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学民族医药学院, 四川 成都 611137

摘要: 目的 制备共聚维酮-泊洛沙姆姜黄提取物固体分散体 [PVP/VA-Poloxamer-*Curcumae Longae Rhizoma* extract (CLRE) solid dispersion (SD), PAP-CSD]、共聚维酮姜黄提取物固体分散体 (PVP/VA CLRE solid dispersion, PA-CSD)、泊洛沙姆姜黄提取物固体分散体 (Poloxamer-CLRE solid dispersion, P-CSD), 增加 CLRE 在水中的溶解度和体外溶出度, 改善 SD 的稳定性和吸湿性。方法 应用溶剂法制备 3 种 SD; 采用体外溶出度、吸湿性、稳定性、物相表征考察等方法对 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 进行体外评价。结果 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 3 种 SD 制备工艺成熟, CLRE 均匀分散在 SD 中。体外评价结果显示, 当 CLRE 与载体比值为 1:10 时, 制得的 SD 体外溶出度最好, 且混合载体的体外溶出度比泊洛沙姆-188 的效果好, 混合载体的吸湿性小于共聚维酮单个载体的吸湿性。结论 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 能提高 CLRE 的溶解度和溶出度, 且 2 个载体的联合使用优于单一载体。

关键词: 姜黄提取物; 固体分散体; 共聚维酮; 泊洛沙姆; 体外评价

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)01-0099-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.013

Preparation and *in vitro* evaluation of solid dispersion of *Curcumae Longae Rhizoma* extract

PU Li-li¹, GAO Jie¹, LAI Xian-rong²

1. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. School of Ethnic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To prepare PVP/VA-Poloxamer-Jianghuang (*Curcumae Longae Rhizoma*) extract (CLRE) solid dispersion (SD) (PAP-CSD), PVP/VA CLRE solid dispersion (PA-CSD), Poloxamer CLRE solid dispersion (P-CSD), increase the solubility of CLRE in water and the dissolution rate of CLRE *in vitro*, and improve the stability and hygroscopicity of solid dispersions. **Methods** For three SDs prepared by solvent method, *in vitro* evaluation of CLRE, PAP-CSD, PA-CSD and P-CSD were achieved by investigation of *in vitro* dissolution, hygroscopicity, stability, and phase characterization. **Results** Three solid dispersion systems: PAP-CSD, PA-CSD and P-CSD were prepared successfully, the CLRE was evenly dispersed in the SD. The results of *in vitro* evaluation showed that when the ratio of CLRE to carrier was 1:10, the dissolution of the SD was the best. And the dissolution of the mixed carrier was better than that of Poloxamer-188, the hygroscopicity of the mixed carrier was lower than that of the single carrier of PVP/VA. **Conclusion** PAP-CSD, PA-CSD and P-CSD could improve the solubility and dissolution rate of CLRE, the combination of the two carriers was better than the single carrier.

Key words: *Curcumae Longae Rhizoma* extract; solid dispersion; PVP/VA; Poloxamer; *in vitro* evaluation

姜黄为姜科姜黄属植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎, 常用来治疗胸胁刺痛、闭经等疾病。姜黄提取物 (*Curcumae Longae Rhizoma* extract, CLRE) 是从姜黄中分离得到的 β -二酮类多酚提取

物, 其中主要包括姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素^[1]。有研究表明 CLRE 可以通过抑制代谢途径改善肾纤维化症状, 保护肾功能, 改善肾损伤, 治疗糖尿病肾病^[2-4]。但 CLRE 水溶性差, 生

收稿日期: 2021-07-30

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473427)

作者简介: 蒲丽丽 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药及民族药创新药物研究。Tel: 17797539581 E-mail: 1633841537@qq.com

*通信作者: 赖先荣 (1971—), 男, 教授, 硕士生导师, 从事中药及民族药创新药物研究。Tel: 13880078303 E-mail: 105114018@qq.com

物利用度低, 成为限制其临床应用的主要因素^[5]。因此, 提高 CLRE 溶解度及生物利用度的研究有利于 CLRE 的利用和临床使用。近几年, 不少研究者通过把姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素制备成其他剂型来解决溶解度差的问题^[6-8]。

固体分散技术是固体分散在固体中的新技术。通常是一种难溶性药物以分子、胶态、微晶或无定形状态分散在另一种水溶性材料中呈固体分散体 (solid dispersion, SD), 或分散在难溶性、肠溶性材料中呈 SD。SD 具有较多优点, 它能够明显改善难溶性药物的溶出速率和溶出度, 从而提高药物的生物利用度, 近年来备受欢迎^[9]。目前, 对 SD 的制备多使用单一载体, 但单一载体制成的 SD 仍然存在吸湿性大、稳定性差等问题。在 SD 的制备中, 聚乙烯吡咯烷酮 (聚维酮, polyvinylpyrrolidone, PVP) 的应用最为广泛, 但聚维酮易吸湿而析出药物结晶。共聚维酮 (PVP/VA) 在聚维酮的基础上改善了其吸湿性, 具有较好的稳定性, 是一个有较好应用前景的载体^[10]。且已有研究证明, 共聚维酮作为一种安全载体, 能够改善难溶性药物的体外溶出度^[11]。泊洛沙姆 188 (Poloxamer 188, P188) 是一种非离子型表面活性剂, 因其具有良好的特性, 是泊洛沙姆类载体中应用前景很好的一种载体^[12]。本实验采用制备 SD 的方法来提高 CLRE 的溶出速率, 且在 PVP/VA 的基础上加入 P188, 使用联合载体来制备 SD, 以解决 CLRE 中姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素在水中难以溶解的状态, 改善 SD 的稳定性和吸湿性。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC-2010A 型高效液相色谱仪, 日本岛津公司; Nicolet-IS5 型傅里叶变换红外光谱仪, 美国 Thermo 公司; BSA124S 型电子分析天平 (万分之一)、CPA225D 型电子分析天平 (十万分之一), 赛多利斯科学仪器有限公司; HTP-312 型电子天平, 上海花潮电器有限公司; LHZW001 型微型蠕动泵, 联合众为科技有限公司; MS-H-Pro⁺ LCD 型数控加热磁力搅拌器, 北京大龙兴创实验仪器有限公司; TGL-16M 型台式高速离心机, 长沙高新技术产业开发区湘仪离心机仪器有限公司; MSC-100 型恒温混匀仪, 杭州奥盛仪器有限公司; DZKW-4 型电子恒温水浴锅, 北京中兴伟业仪器有限公司; KQ-50B 型超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; UPH-I-

10T 型优普纯水制造系统, 成都超纯科技有限公司; pHHS-3C 型酸度计, 成都世纪方舟科技有限公司。

1.2 试药与试剂

CLRE (姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素质量分数分别为 44.82%、10.98%、2.99%, 符合药典标准), 批号 20012021, 购自河北神威药业有限公司。对照品姜黄素 (质量分数 $\geq 98\%$, 批号 DST200412-014)、去甲氧基姜黄素 (质量分数 $\geq 98\%$, 批号 DST190910-030)、双去甲氧基姜黄素 (质量分数 $\geq 98\%$, 批号 DST191009-021), 均购自成都德思特生物科技有限公司。共聚维酮 S-630 (S-630), 批号 0002396173, 购自上海临辰医药科技有限公司; P188, 批号 YK121003, 购自南京本草益康生物科技有限公司。无水乙醇、冰醋酸、甲醇为分析纯, 购自成都市科隆化学品有限公司。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备

2.1.1 共聚维酮-泊洛沙姆-CLRE 固体分散体 (PVP/VA-Poloxamer-CLRE SD, PAP-CSD) 的制备 采用均匀设计, 设计 3 因素 5 水平实验, 共得到 5 种 PAP-CSD, 每种 SD 做 3 批样品, 以保证实验的准确性。共聚维酮与泊洛沙姆以 5 种比例 1:1、1:2、1:3、2:1、3:1 分别制备混合载体。称取 CLRE 2 g, 按照 CLRE 与混合载体 5 个比例 1:2、1:4、1:6、1:8、1:10, 分别称取相应的共聚维酮-泊洛沙姆混合载体, 均置于 500 mL 烧杯, 加入 200 mL 无水乙醇, 整个体系在磁力搅拌器下依次搅拌 10、20、30、40、50 min。最后, 65 °C 旋转蒸发除去无水乙醇, 真空干燥 24 h, 研细过 5 号筛, 即得 PAP-CSD, 置于密封袋中备用。

2.1.2 共聚维酮 CLRE 固体分散体 (PVP/VA CLRE SD, PA-CSD) 的制备 采用均匀设计, 设计 2 因素 5 水平实验, 共得到 5 种 PA-CSD, 每种 SD 做 3 批样品, 以保证实验的准确性。CLRE 和共聚维酮 5 种比例 1:2、1:4、1:6、1:8、1:10; SD 5 个搅拌时间 10、20、30、40、50 min。具体制备方法同“2.1.1”项下一致。

2.1.3 P188 CLRE 固体分散体 (Poloxamer-CLRE SD, P-CSD) 的制备 采用均匀设计, 设计 2 因素 5 水平实验, 共得到 5 种 P-CSD, 每种 SD 做 3 批样品, 以保证实验的准确性。CLRE 和泊洛沙姆 5 个比例 1:2、1:4、1:6、1:8、1:10; SD 5 个搅拌时间 10、20、30、40、50 min。具体制备方法

同“2.1.1”项下一致。

2.2 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 的含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Swell Chromplus™ C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-2%冰醋酸水溶液 (45:55); 检测波长 428 nm; 体积流量为 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。

2.2.2 对照品溶液制备 取对照品适量,精密称定,加甲醇制成含姜黄素 19.84 μg/mL、去甲氧基姜黄素 4.77 μg/mL、双去甲氧基姜黄素 1.41 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液制备 精密称取 CLRE 5 mg、SD (含有相当于等量 5 mg CLRE 的各比例 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD) 适量,分别置于 10 mL 量瓶中,加适量甲醇,先超声使固体粉末溶解,加甲醇至刻度,摇匀,用移液管精密移取 2 mL 溶液,置于 25 mL 量瓶中,再加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.4 专属性试验 取甲醇空白溶剂、混合对照品溶液、CLRE 和 PAP-CSD 供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件测定,记录色谱图,结果见图 1。姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的出峰时间分别为 16.0、18.0、20.0 min 左右。指标峰的峰形及分离度良好,样品与对照品中的指标成分保留时间基本相同,说明该色谱条件专属性良好。

2.2.5 标准曲线的制备 精密吸取“2.2.2”项下混合对照品溶液,稀释成不同质量浓度的对照品溶液,按照“2.2.1”项色谱条件进样测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标 (X),绘制标准曲线,得各标准曲线回归方程分别为姜黄素 $Y=1.244 5 X-0.553 5$, $R^2=0.998 6$, 线性范围 7.94~79.40 μg/mL; 去甲氧基姜黄素 $Y=1.299 X-0.165 3$, $R^2=0.999 1$, 线性范围 1.90~19.00 μg/mL; 双去甲氧基姜黄素 $Y=1.095 6 X+0.173 2$, $R^2=0.998 8$, 线性范围 0.56~5.60 μg/mL, 结果表明,姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.6 精密度试验 精密吸取混合对照品溶液 10 μL,按照“2.2.1”项色谱条件连续进样 6 次,测得姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的 RSD 值分别为 0.74%、0.47%、2.83%,说明仪器精密度良好。

2.2.7 重复性试验 按“2.2.3”项下方法平行制备 6 份 CLRE 供试品溶液,精密吸取各供试品溶液 10 μL,在“2.2.1”项色谱条件下测定。结果显示姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的 RSD 分

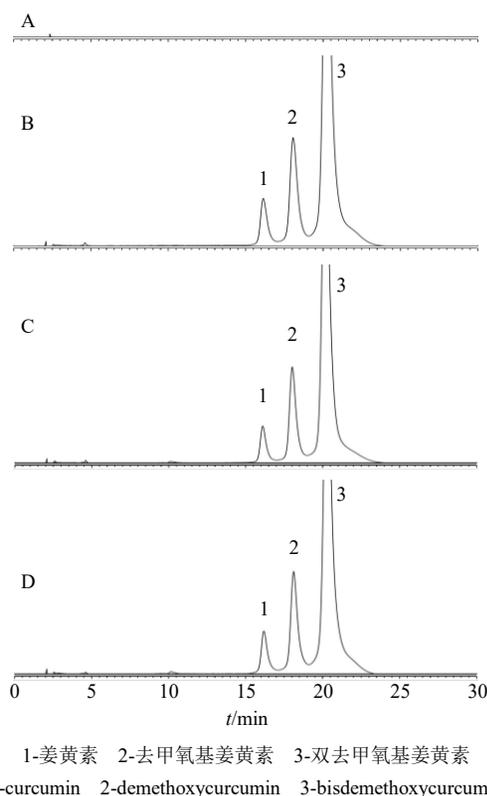


图 1 空白溶剂 (A)、混合对照品 (B)、CLRE 样品 (C) 和 PAP-CSD 样品 (D) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of blank solvent (A), mixed reference substances (B), CLRE sample (C), and PAP-CSD sample (D)

别为 3.87%、3.09%、3.93%, 说明该法重复性良好。

2.2.8 稳定性试验 精密吸取 CLRE 供试品溶液 10 μL,在“2.2.1”项色谱条件下,分别于 0、1、2、3、4、5、6 h 取样测定。结果显示,姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的 RSD 分别为 1.35%、2.03%、0.60%,表明试验稳定性良好。

2.2.9 加样回收试验 精确称取 CLRE 5 mg,共 6 份,分别置于 10 mL 量瓶中,然后加入等量姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素对照品溶液,加适量甲醇超声溶解,甲醇定容至刻度,在“2.2.1”项色谱条件下进样检测。结果显示,姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素平均回收率分别为 101.9%、104.4%、104.3%,RSD 分别为 4.89%、3.76%、1.28%,表明试验准确度良好。

2.2.10 3 种 SD 的含量测定 按“2.2.3”项下方法制备 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 5 种配比样品的供试品溶液,每种配比制备 3 批,在“2.2.1”项色谱条件下进行含量检测,结果如表 1 所示。结果表明每种配比姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量稳定。

表1 3种SD的含量检测结果 ($n=3$)Table 1 Content test results of three kinds of SD ($n=3$)

样品	配比	姜黄素/ %	去甲氧基 姜黄素/%	双去甲氧基 姜黄素/%
PAP-CSD	1:2	9.49	2.25	0.75
	1:4	4.94	1.07	0.38
	1:6	13.41	2.97	0.96
	1:8	6.22	1.41	0.48
	1:10	3.88	0.89	0.30
PA-CSD	1:2	13.45	2.90	1.05
	1:4	8.92	22.23	0.74
	1:6	5.60	1.20	0.45
	1:8	4.50	0.97	0.34
	1:10	3.64	0.75	0.28
P-CSD	1:2	12.79	2.61	0.95
	1:4	8.64	21.23	0.72
	1:6	5.72	1.20	0.42
	1:8	4.56	0.92	0.33
	1:10	3.60	0.74	0.27

2.3 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 在水中溶解度测定

称取过量 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD，分别加入适量超纯水，形成过饱和溶液， $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ 下匀速搅拌，直至达到平衡。将所得悬浮液通过微孔膜过滤器 ($0.45 \mu\text{m}$) 滤过，用 HPLC 法测定质量浓度，方法与“2.2”项下一致。通过测定得出，CLRE 在水中检测不到姜黄素，PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 中姜黄素在水中的溶解度分别为 0.230、0.971、0.103 g/L。结果表明，SD 的制备提高了 CLRE 在水中的溶解度。

2.4 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 溶出度测定

采用《中国药典》2020 年版溶出度第二法，以 900 mL 0.5% SDS 溶液为溶出介质，转速 100 r/min，水浴温度 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。精密称取 CLRE 约 50 mg，以及含有相当于等量 CLRE 的各比例 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD，均匀分散到溶出介质中，分别于 5、15、30、45、60、90、120 min 取样 5.0 mL，同时补充等量和等温的溶出介质^[13]， $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过，然后在“2.2.1”项色谱条件下分析。结果见图 2。图 2-A、B、C 显示 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 都是配比 5 (1:10) 溶出度最好 ($P < 0.05$)，

其中，30 min 时效果最好。图 2-D 显示不同 SD 的溶出度效果都优于 CLRE 的溶出度，其中 PAP-CSD 和 PA-CSD 的溶出度能达到 100%，且 PAP-CSD 和 PA-CSD 的溶出度高于 P-CSD 的溶出度。

2.5 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 最佳比例的筛选

由“2.4”项结果筛选出最佳比例。结果筛选出 3 种 SD 都是以 CLRE 与载体比例为 1:10 (配比 5) 时的溶出度最好，所以在后面 SD 的检测中，都采用该配比进行检测。

2.6 药物引湿性考察

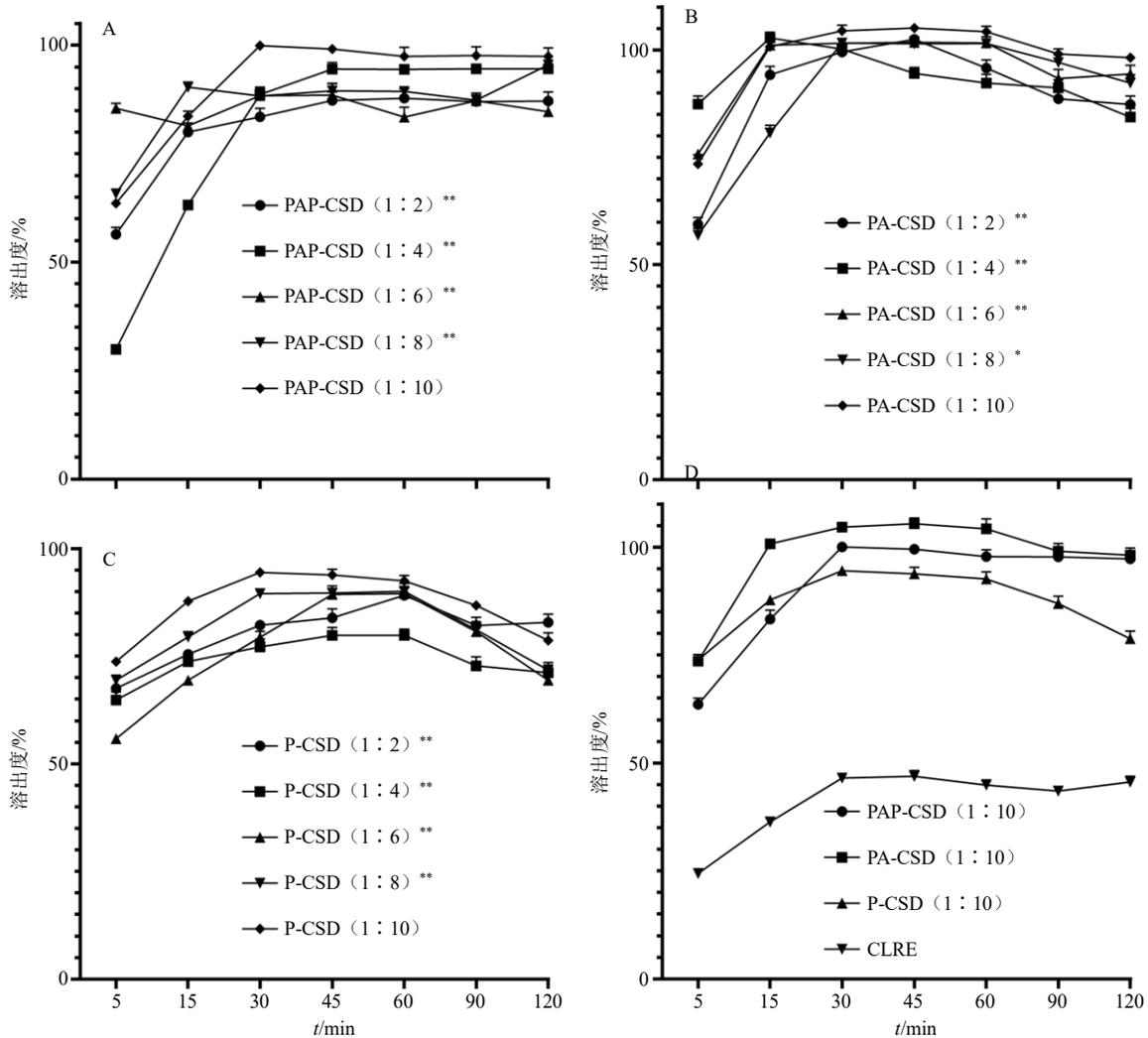
药物引湿性考察具体方法按《中国药典》2020 年版四部“药物引湿性试验指导原则”项下方法进行考察^[14]。由最佳配比的 SD 进行引湿性考察，结果如表 2 所示。用单因素方差分析对组间差异进行分析， $P < 0.05$ 表示差异有显著性。结果显示 PAP-CSD 的引湿性小于 PA-CSD 和 CLRE，且有显著性差异。

2.7 SD 物相表征 (最佳比例 SD)

以 CLRE 与载体最佳比例为 1:10 的 SD，采用差示扫描量热 (DSC) 分析和红外光谱 (FT-IR) 检测物相表征^[15-16]。

2.7.1 DSC 分析 选取 PAP-CSD、CLRE、共聚维酮、P188 及三者的物理混合物，分别取适量的样品于坩埚中，通入高纯氮气，体积流量为 50 mL/min，设置温度参数为升温 $30 \sim 300^\circ\text{C}$ ，降温 $300 \sim 30^\circ\text{C}$ ，速率均为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 进行测试，结果如图 3 所示。由图可知，共聚维酮无明显吸热峰，P188 的吸热峰为 58.9°C ，CLRE 的吸热峰为 175.64°C ；由于共聚维酮无明显特征峰，因此在物理混合物与 PAP-CSD 出现相似的特征峰，即 P188 的特征峰；测得 PAP-CSD 的吸热峰为 53.7°C ，但 175.64°C 位置上的 CLRE 吸热峰消失，表明 CLRE 可能以分子或无定形态分散于载体中。

2.7.2 FT-IR 分析 选取 PAP-CSD、CLRE、共聚维酮、P188 及三者的物理混合物，在 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$ 进行 FT-IR 测试，结果如图 4 所示。由图可知，SD 图谱中，CLRE 的-OH 从 3425 cm^{-1} 移到 3441 cm^{-1} ，共聚维酮的吡咯烷酮环中 C=O 的从 1675 cm^{-1} 移到 1667 cm^{-1} ，泊洛沙姆的-CH₃ 从 2888 cm^{-1} 移到 2890 cm^{-1} 。且有些特征峰消失了：姜黄提取物中脂肪酮 C=O 1627 cm^{-1} 的伸缩振动，共聚维酮中 1290 cm^{-1} 酰胺的特征峰，泊洛沙姆中 1149 cm^{-1} C-O 的伸缩振动。



A-PAP-CSD 的 5 种配比溶出度图 B-PA-CSD 的 5 种配比溶出度图 C-P-CSD 的 5 种配比溶出度图 D-PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD、CLRE 溶出度比较图; 30 min 时, 与各自 SD (1:10) 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
 A-dissolution diagram of five ratios of PAP-CSD B-dissolution diagram of five ratios of PA-CSD C-dissolution diagram of five ratios of P-CSD
 D-comparison diagram of dissolution of PAP-CSD, PA-CSD, P-CSD and CLRE; at 30 min, ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ vs respective SD (1:10)

图 2 PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD、CLRE 的溶出度图

Fig. 2 Dissolubility diagram of PAP-CSD, PA-CSD, P-CSD, CLRE

表 2 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 引湿性考察结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Investigation results of hygroscopicity of CLRE, PAP-CSD, PA-CSD, P-CSD ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	引湿率/%	样品	引湿率/%
CLRE	$8.39 \pm 0.10^{\#}$	PA-CSD	$9.21 \pm 0.10^{*\#}$
PAP-CSD	$7.47 \pm 0.10^*$	P-CSD	$1.28 \pm 0.10^{*\#}$

与 CLRE 比较: * $P < 0.05$; 与 PAP-CSD 比较: $\#P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs CLRE; $\#P < 0.05$ vs PAP-CSD

2.8 加速稳定性考察

将制得的最佳比例的 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD (由于吸湿性太强, 后期结块严重无法称量, 未做稳定性考察)、P-CSD 于 40°C 、相对湿度为

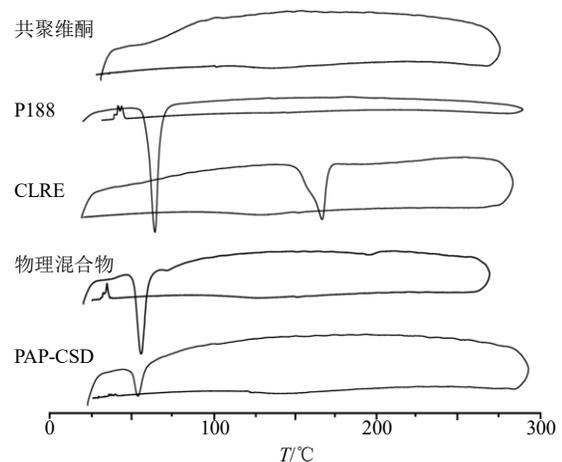


图 3 DSC 分析

Fig. 3 DSC analysis

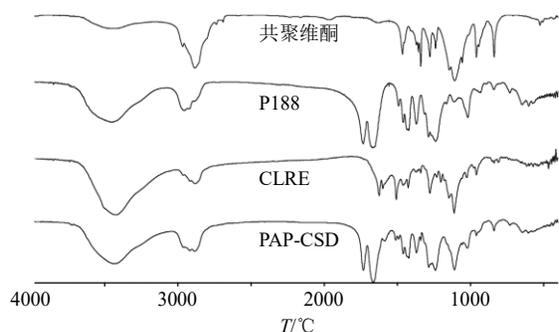


图4 FTIR 图谱

Fig. 4 FTIR spectra

表3 CLRE、PAP-CSD、P-CSD 的稳定性考察结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Stability results of CLRE, PAP-CSD, P-CSD ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

放置时间/月	PAP-CSD			P-CSD			CLRE		
	姜黄素/%	去甲氧基姜黄素/%	双去甲氧基姜黄素/%	姜黄素/%	去甲氧基姜黄素/%	双去甲氧基姜黄素/%	姜黄素/%	去甲氧基姜黄素/%	双去甲氧基姜黄素/%
0	3.88±0.11	0.89±0.07	0.30±0.02	3.60±0.09	0.74±0.08	0.27±0.05	44.82±0.15	10.98±0.13	2.99±0.16
1	3.84±0.09	0.82±0.08	0.30±0.03	3.58±0.05	0.70±0.10	0.19±0.04	44.74±0.28	10.88±0.19	2.89±0.09
2	3.81±0.16	0.80±0.12	0.30±0.01	3.55±0.18	0.69±0.09	0.19±0.03	44.71±0.25	10.84±0.21	2.91±0.08
3	3.78±0.11	0.79±0.09	0.28±0.03	3.50±0.25	0.64±0.07	0.16±0.03	44.68±0.16	10.70±0.25	2.75±0.10

表4 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 高温实验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 High temperature test results of CLRE, PAP-CSD, P-CSD ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	放置时间/d	外观	姜黄素/%	去甲氧基姜黄/%	双去甲氧基姜黄/%
CLRE	0	姜黄色粉末	44.82±0.15	10.89±0.13	2.99±0.16
	5	姜黄色粉末	44.73±0.18	10.88±0.17	2.98±0.11
	10	姜黄色粉末	44.62±0.26	10.83±0.12	2.97±0.08
PAP-CSD	0	淡黄色粉末	3.88±0.11	0.89±0.07	0.30±0.02
	5	淡黄色粉末	3.81±0.09	0.87±0.05	0.29±0.03
	10	淡黄色粉末	3.78±0.07	0.87±0.09	0.29±0.03
PA-CSD	0	淡黄色粉末	3.64±0.08	0.75±0.06	0.28±0.03
	5	淡黄色粉末	3.53±0.09	0.73±0.07	0.27±0.04
	10	淡黄色粉末	3.46±0.04	0.71±0.06	0.26±0.02
P-CSD	0	淡黄色粉末	3.60±0.09	0.74±0.08	0.27±0.05
	5	淡黄色粉末	3.51±0.07	0.72±0.09	0.26±0.04
	10	淡黄色粉末	3.48±0.08	0.72±0.06	0.26±0.07

外观和含量无明显影响。

2.10 高湿实验

取 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 样品置于洁净干燥的开口安瓿瓶中,铺成约 5 mm 厚薄层,在湿度为 75%条件下放置 10 d, 分别在第 5、10 天取样观察外观及含量(以姜黄素含量为标示量)变化,结果见表 5。结果表明,高湿对 PAP-CSD 和 PA-CSD 外观有影响,PAP-CSD 和 PA-CSD 易结块,但

75%的条件下放置 3 个月,在“2.2.1”色谱条件下分析检测,结果见表 3。检测结果表明姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素含量无明显变化。

2.9 高温实验

取 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 样品置于洁净干燥的开口安瓿瓶中,铺成约 5 mm 厚薄层,40 °C(考虑泊洛沙姆熔点低于 60 °C)温度下放置 10 d, 分别在第 5、10 天取样观察外观及含量(以姜黄素含量为标示量)变化^[17],结果见表 4。结果表明,高温对 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD

高湿对 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 含量无明显影响。

2.11 光照实验

取姜黄提取物、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 样品置于洁净干燥的开口安瓿瓶中,铺成约 5 mm 厚薄层,在光照强度为(4500±500) lx 条件下放置 10 d, 分别在第 5、10 天取样观察外观及含量(以姜黄素含量为标示量)变化,结果见表 6。结果表明,光

表5 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 高湿实验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 5 High humidity test results of CLRE, PAP-CSD, PA-CSD, P-CSD ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	放置时间/d	外观	姜黄素/%	去甲氧基姜黄/%	双去甲氧基姜黄/%
CLRE	0	姜黄色粉末	44.82±0.15	10.89±0.13	2.99±0.16
	5	姜黄色粉末	44.73±0.17	10.88±0.15	2.98±0.10
	10	姜黄色粉末	44.72±0.14	10.88±0.12	2.98±0.08
PAP-CSD	0	淡黄色粉末	3.88±0.11	0.89±0.07	0.30±0.02
	5	淡黄色粉末	3.78±0.13	0.87±0.07	0.29±0.05
	10	淡黄色粉末	3.89±0.09	0.89±0.09	0.30±0.04
PA-CSD	0	淡黄色粉末	3.64±0.08	0.75±0.06	0.28±0.03
	5	淡黄色粉末	3.56±0.11	0.73±0.08	0.27±0.04
	10	淡黄色粉末	3.44±0.07	0.71±0.04	0.26±0.03
P-CSD	0	淡黄色粉末	3.60±0.09	0.74±0.08	0.27±0.05
	5	淡黄色粉末	3.50±0.09	0.72±0.07	0.26±0.04
	10	淡黄色粉末	3.45±0.05	0.71±0.05	0.26±0.08

表6 CLRE、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 光照实验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 6 Light test results of CLRE, PAP-CSD, PA-CSD, P-CSD ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	放置时间/d	外观	姜黄素/%	去甲氧基姜黄/%	双去甲氧基姜黄/%
CLRE	0	姜黄色粉末	44.82±0.15	10.89±0.13	2.99±0.16
	5	姜黄色粉末	44.67±0.12	10.87±0.14	2.98±0.10
	10	姜黄色粉末	44.56±0.17	10.84±0.15	2.97±0.09
PAP-CSD	0	淡黄色粉末	3.88±0.11	0.89±0.07	0.30±0.02
	5	淡黄色粉末	3.78±0.12	0.87±0.08	0.29±0.04
	10	淡黄色粉末	3.75±0.10	0.86±0.09	0.29±0.05
PA-CSD	0	淡黄色粉末	3.64±0.08	0.75±0.06	0.28±0.03
	5	淡黄色粉末	3.54±0.06	0.73±0.05	0.27±0.06
	10	淡黄色粉末	3.56±0.08	0.73±0.07	0.27±0.04
P-CSD	0	淡黄色粉末	3.60±0.09	0.74±0.08	0.27±0.05
	5	淡黄色粉末	3.54±0.11	0.73±0.06	0.27±0.07
	10	淡黄色粉末	3.55±0.10	0.73±0.05	0.27±0.09

照对姜黄提取物、PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 外观和含量无明显影响。

3 讨论

SD 作为一种新型技术,它能够有效提高难溶性药物的溶出度和生物利用度,且作为一种制剂中间体,通过添加适宜的辅料可进一步制成片剂、丸剂等其他多种剂型,近年来在药物制剂方面应用广泛。由于 SD 技术较其他操作简单、易于产业化,是目前提高难溶性药物溶解度的主要手段之一^[18]。高等中医药院校教材《中药药剂学》记载多个载体的联合使用优于单一载体的效果,还指出高分子聚合物和表面活性剂的联合使用^[19]。共聚维酮是高分

子聚合物中常用的载体,但其存在吸湿性问题,使其制成的 SD 不稳定。P188 是一种新型的安全无毒辅料,具有独特的理化性质和良好的生物相容性,在药物制剂领域应用广泛^[20-21]。因此,本研究使用 P188 作为混合载体来减弱共聚维酮的吸湿性。

研究结果显示,SD 中 CLRE 以分子或无定形态均匀分散于载体中。PAP-CSD、PA-CSD、P-CSD 均提高了 CLRE 的溶出度,且 PAP-CSD 的溶出度效果强于 P-CSD, PAP-CSD 的引湿率低于 PA-CSD,说明共聚维酮和 P188 联合使用的溶出度效果优于单个载体,且 2 种载体的联合使用能够降低单一载体的引湿性。综上所述,本研究在制备 SD 时采用

2种载体联合使用,不局限于以往的单一载体SD,泊洛沙姆与共聚维酮联合载体制成的SD较单一载体SD具有较高的溶出度和较低的引湿率,阐明了联合载体使用的优势,为联合载体的使用提供了实验基础。

本实验虽然证实了共聚维酮与P188联合使用制成的SD可以提高CLRE的溶出度,并降低共聚维酮单一载体和CLRE的吸湿性。但其引湿问题并没有得到完全解决,高湿条件下PAP-CSD仍会出现结块的现象,故需要进一步考虑如何降低SD的吸湿性。由于泊洛沙姆具有良好的特性且高湿对其无影响,因此在以后的研究中,可以通过改变混合载体中泊洛沙姆的比例等方法来降低SD的吸湿性。此外,在SD储存使用的过程中应干燥保存以防吸湿。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姜红,张定堃,柯秀梅,等.姜黄提取物二氧化硅固体分散体的制备与表征[J].中成药,2018,40(2):320-325.
- [2] Kim B H, Lee E S, Choi R, *et al.* Protective effects of curcumin on renal oxidative stress and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetic nephropathy [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3): 664-673.
- [3] Marquardt J U, Gomez-Quiroz L, Camacho L O, *et al.* Curcumin effectively inhibits oncogenic NF- κ B signaling and restrains stemness features in liver cancer [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 661-669.
- [4] Liu T, Li C, Sun H, *et al.* Curcumin inhibits monocyte chemoattractant protein-1 expression and enhances cholesterol efflux by suppressing the c-Jun N-terminal kinase pathway in macrophage [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(10): 841-850.
- [5] 仲明远.姜黄固体分散体及其复方胶囊剂的研究[D].上海:第二军医大学,2006.
- [6] 林巧平,郭仁平,许向阳,等.注射用姜黄素脂质体的制备及其质量评价[J].中国天然药物,2007(3):207-210.
- [7] 赵琳琳,韩刚,宋树美,等.姜黄素壳聚糖微球的制备及体外药物释放研究[J].中药材,2007,30(2):230-232.
- [8] 陈进,陈卫东,崔玉杰.姜黄素滴丸制备工艺的研究[J].中国药物与临床,2007(2):135-137.
- [9] 陈周全,张宁.固体分散体技术在中药制剂中的应用概况[J].中国药房,2012,23(15):1427-1429.
- [10] 李金丰,陆振举,顾王文,等.依非韦伦固体分散体的制备及其体内评价[J].中国医药工业杂志,2019,50(5):530-538.
- [11] 李淑坤,汪晶,仝萌,等.姜黄色素-共聚维酮共研磨粉体性质及溶出度研究[J].中草药,2020,51(23):5949-5955.
- [12] Fan W L, Xu Y, Zhang X Y, *et al.* Study on solubility improvement of lidocaine by ternary solid dispersion [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2020, 29(1): 55-65.
- [13] 徐德锋,刘亚林,王文杰,等.二甲基姜黄素固体分散体的制备及表征[J].中国医药工业杂志,2019,50(2):210-215.
- [14] 中国药典[S].四部.2020:485.
- [15] 李金丰,陆振举,顾王文,等.依非韦伦固体分散体的制备及其体内评价[J].中国医药工业杂志,2019,50(5):530-538.
- [16] 乔井会,郭建鹏,马艳,等.阿托伐他汀钙泊洛沙姆188固体分散体的制备及表征[J].中国药房,2015,26(1):103-106.
- [17] 张力凡.黄芩苷磷脂复合物固体分散体制备及口服生物利用度研究[D].武汉:湖北中医药大学,2020.
- [18] 林瑞来.难溶性药物溶解度的提高方法[J].中国医药指南,2010,8(3):32-33.
- [19] 杨明.中药药剂学[M].第3版.北京:中国中医药出版社,2012:431.
- [20] 都暖,张师愚.姜黄固体分散体制备工艺研究及含量测定方法的建立[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(8):49-51.
- [21] 冯译萱.泊洛沙姆188在大鼠体内的药代动力学研究[D].长春:吉林大学,2020.

[责任编辑 郑礼胜]