

# 根皮素固体分散体的制备和表征

韩雷<sup>1</sup>, 马诗经<sup>2</sup>, 江森<sup>2</sup>, 张玉<sup>1</sup>, 何燕<sup>2</sup>, 杜志云<sup>2</sup>, 张焜<sup>1,2\*</sup>

(1. 五邑大学 化学与环境工程学院, 广东 江门 529020;

2. 广东工业大学 轻工化工学院, 广州 510006)

**[摘要]** 目的:将根皮素制备成固体分散体,以提高其水溶性,并对其进行物理性质表征,为根皮素的产业推广提供参考。方法:以聚维酮(PVP K-30)为载体材料,采用溶剂法制备根皮素固体分散体,考察其载药率与溶解度。利用差示扫描量热法(DSC),X射线衍射法(XRD),傅里叶红外光谱法(FT-IR)对根皮素固体分散体进行物性表征。结果:根皮素与PVP K-30的质量比为1:9时,根皮素固体分散体载药率95.99%,溶解度 $0.42\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,与根皮素对照品相比,溶解度提高了14倍。DSC和XRD分析结果显示根皮素可能以分子或无定形态均匀分散于PVP K-30中,FT-IR结果表明根皮素与PVP K-30之间可能以氢键形式缔合。结论:根皮素制成固体分散体后能够显著提高药物的溶解度。

**[关键词]** 根皮素;聚维酮K-30;固体分散体;溶解度;载药率;表征

**[中图分类号]** R283.6;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0010-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.sjfx.2015240010

**Preparation and Characterization of Phloretin Solid Dispersions** HAN Lei<sup>1</sup>, MA Shi-jing<sup>2</sup>, JIANG Sen<sup>2</sup>, ZHANG Yu<sup>1</sup>, HE Yan<sup>2</sup>, DU Zhi-yun<sup>2</sup>, ZHANG Kun<sup>1,2\*</sup> (1. School of Chemistry and Environment Engineering, Wuyi University, Jiangmen 529020, China; 2. Faculty of Chemistry Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare phloretin solid dispersions by improving solubility of phloretin in water and characterize physical properties of this preparation for providing a reference for industrial promotion of phloretin. **Method:** Taking povidone K-30 (PVP K-30) as carrier material, drug-loading rate and solubility as indexes, phloretin solid dispersions were prepared by solvent method. Physical properties characterization of phloretin solid dispersions were analyzed by DSC, XRD and FT-IR. **Result:** When the mass ratio of phloretin to PVP K-30 was 1:9, drug-loading rate of phloretin solid dispersions was 95.99%; solubility of phloretin was  $0.42\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , compared with reference substance of phloretin, solubility improved 14 times. Analysis result of DSC and XRD showed phloretin probably dispersed in PVP K-30 in the form of molecules or amorphous state. FT-IR result showed phloretin and PVP K-30 maybe associated in the form of hydrogen bond. **Conclusion:** After being prepared to solid dispersion, solubility of phloretin can significantly improve.

**[Key words]** phloretin; PVP K-30; solid dispersion; solubility; drug-loading rate; characterization

根皮素是国外新近研究开发出来的一种新型天然皮肤美白剂<sup>[1]</sup>,主要分布于苹果、梨等多汁水果的果皮及根皮。根皮素能激活蜂窝蛋白激酶,对细胞无序增生有疗效,是食品中的抗诱变因子,可用于皮肤癌及其他肿瘤的治疗。另外,根皮素能抑制黑色素细胞活性,对各种皮肤色斑有淡化作用,可应用

于面膜、护肤膏霜、乳液和精华素中。除此之外,根皮素还拥有抗氧化性<sup>[2-4]</sup>、抗炎免疫<sup>[5-7]</sup>、抗癌<sup>[8-9]</sup>、抗诱变、抗糖尿病及抗心血管疾病等药理活性。但由于根皮素的水中溶解度低,仅 $0.02\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,使其应用范围受到了极大限制。

固体分散体技术是将药物高度分散于固体载体

**[收稿日期]** 20150511(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(21272043);广东省教育部产学研结合项目(2012B091000170)

**[第一作者]** 韩雷,在读硕士,从事药剂学研究,Tel:13826909860,E-mail:489449170@qq.com

**[通讯作者]** \*张焜,教授,博士生导师,从事化学化工研究,Tel:13822330019,E-mail:kzhang@gdut.edu.cn

中,从而大大提高药物的溶解能力,此技术已在多种难溶性药物上得到应用<sup>[10-12]</sup>。目前国内外学者对根皮素研究主要集中在根皮素的化学修饰上<sup>[13-14]</sup>,迄今为止尚无采用固体分散体技术对其进行应用的报道。聚维酮是一种无定型高分子聚合物,稳定性好,溶于水和多种有机溶剂,常用于固体分散体的制备。本实验以聚维酮 K-30 为载体材料,采用溶剂法制备根皮素固体分散体,并对根皮素固体分散体进行物性表征,为根皮素的开发与临床应用提供参考。

## 1 材料

ML204 型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司),JB-409 型数显恒温磁力搅拌器(上海一恒科学仪器有限公司),DZF-6090 型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司),Lambda25 型紫外-可见分光光度计(美国珀金埃尔默公司),Sorvall Legend Micro 21R 型微量离心机(美国 Thermo 公司),Ultima III 型 X-射线衍射仪(日本理学公司);LC-20A 型高效液相色谱仪,DSC-60 型差示扫描量热仪,FTIR-8400S 型红外光谱仪均购自日本岛津公司。根皮素对照品(佛山市金骏康健康科技有限公司,批号 GH-140711-1,纯度 99.9%),聚维酮(PVP K-30,亚什兰辅料公司),甲醇、乙腈为色谱级,水为纯化水,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 根皮素固体分散体的制备<sup>[15]</sup>** 精密称取处方量根皮素 0.5 g,分别与不同质量(0.5, 1.5, 3.0, 4.5 g)的 PVP K-30 置于烧杯中,加入适量无水乙醇使其完全溶解,室温磁力搅拌 3 h,于 50 °C 减压旋转蒸发除去乙醇,真空干燥 24 h,粉碎过 5 号筛,得根皮素固体分散体 I, II, III, IV,置于干燥器内保存备用。

### 2.2 根皮素含量测定方法学的建立

**2.2.1 检测波长的确定** 分别制备 0.01 g·L<sup>-1</sup> 根皮素溶液,PVP K-30 和根皮素固体分散体(处方 IV)无水乙醇溶液,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取滤液在 200~800 nm 进行紫外扫描。结果表明根皮素在 286 nm 处有最大吸收峰,且辅料 PVP K-30 在此波长处无吸收,故选择检测波长 286 nm。见图 1。

**2.2.2 根皮素的含量测定** Lunar C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相乙腈-水(30:70),流速 1 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 286 nm,进样量 20 μL,柱温为室温。准确称取根皮素对照品 20 mg,加甲醇溶解并定容至 100 mL,配制成 200 mg·L<sup>-1</sup> 根皮素母液,低温避光保存。将对照品溶液分别稀释成 2.5,

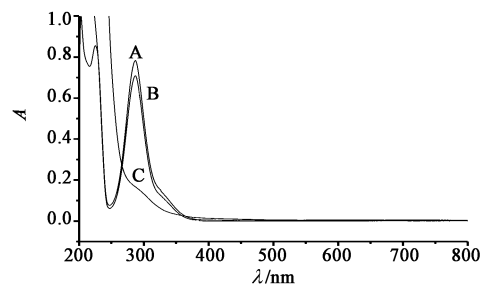


图 1 根皮素(A),根皮素固体分散体(B)和 PVP K-30(C)的紫外吸收

Fig.1 UV absorption of phloretin (A), phloretin solid dispersions (B) and PVP K-30 (C)

5, 10, 20, 40, 80 mg·L<sup>-1</sup> 系列质量浓度。按上述色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程  $Y = 71\ 926X + 2\ 202.7$  ( $r = 0.999\ 9$ ),线性范围 2.5~80 mg·L<sup>-1</sup>。

**2.2.3 精密度试验** 精密量取根皮素母液 10 mL,置于 100 mL 量瓶中,加甲醇定容,得 0.02 g·L<sup>-1</sup> 对照品溶液,按 2.2.2 项下色谱条件连续进样 6 次,计算峰面积的 RSD 0.1%,表明仪器精密性良好。

**2.2.4 重复性试验** 精密量取根皮素母液适量,加入甲醇溶解并稀释成 0.01 g·L<sup>-1</sup> 溶液 6 份,按 2.2.2 项下色谱条件进样,计算峰面积的 RSD 1.6%,表明本方法重复性良好。

**2.2.5 回收率试验** 精密吸取根皮素固体分散体(处方 IV) 3 份,每份 10 mg,分别置于 50 mL 量瓶中,各精密加入根皮素母液适量,加甲醇定容,制成低、中、高质量浓度的供试品溶液,按 2.2.2 项下色谱条件测定,计算平均回收率 99.85%,RSD 2.7%,表明本方法回收率良好,不受载体 PVP K-30 的影响。

**2.3 载药率的测定** 准确称取不同处方的根皮素固体分散体适量,分别置于 100 mL 量瓶中,加甲醇定容,得样品溶液。取该样品溶液按 2.2.2 项下色谱条件测定,记录峰面积,代入回归方程计算根皮素质量浓度和载药率。结果显示不同处方根皮素固体分散体的载药率均在 93%~96%,说明处方中载体材料的质量变化对根皮素固体分散体的载药率无显著影响。

**2.4 溶解度的测定<sup>[16]</sup>** 将过量的根皮素、不同处方的根皮素固体分散体分别放入盛有 10 mL 水的试管中,超声至不再溶解,放入振荡器(100 r·min<sup>-1</sup>)中,25 °C 振荡 24 h,待溶解平衡后,取出饱和溶液,于 10 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min。精密吸取上清液用甲醇稀释至 5 mL,按 2.2.2 项下色谱条件测定,计

算根皮素、根皮素固体分散体 I, II, III, IV 的溶解度分别为 0.030, 0.048, 0.053, 0.190, 0.420  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结果显示处方中在根皮素质量不变的情况下,根皮素的水中溶解度随着 PVP K-30 质量的增加而增大。

## 2.5 固体分散体的表征

### 2.5.1 差示扫描量热(DSC)分析

取根皮素、根皮素固体分散体(处方 IV)及 PVP K-30 适量,进行 DSC 分析,测试条件为气氛  $\text{N}_2$ ,气流  $20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,以空铝坩埚为参比,升温速度  $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ ,扫描范围  $30 \sim 300 \text{ }^\circ\text{C}$ ,见图 2。结果显示根皮素在  $273.798 \text{ }^\circ\text{C}$  处有一吸热峰,该峰为根皮素的熔点;PVP K-30 在  $50 \sim 100 \text{ }^\circ\text{C}$  有吸收峰,为蒸发辅料中水分的吸收峰(或者是辅料的熔融峰);而根皮素固体分散体在  $50 \sim 100 \text{ }^\circ\text{C}$  有吸收峰, $273.798 \text{ }^\circ\text{C}$  处吸热峰消失,说明此固体分散体中药物以分子状态存在,药物均匀分散在载体 PVP K-30 中。

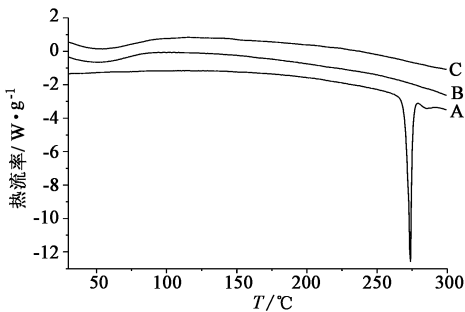


图 2 根皮素(A),PVP K-30(B)和根皮素固体分散体(C)的 DSC  
Fig.2 DSC curves of phloretin (A),PVP K-30 (B) and phloretin solid dispersions (C)

### 2.5.2 X 射线衍射(XRD)分析

测试条件为 Cu-K $\alpha$  靶,管电压 40 kV,管电流 30 mA,扫描速度 8 度/min,步长 0.02,衍射角度扫描范围  $5 \sim 50$  度,发散狭缝 1 度,防散射狭缝 1 度,接收狭缝 0.03 mm。分别对根皮素、根皮素固体分散体(处方 IV)及 PVP K-30 进行 XRD 分析,见图 3。结果显示根皮素在  $6.810, 9.463, 13.871, 16.435, 17.829, 19.016, 20.773, 25.144, 27.052, 27.820$  度有数个强衍射峰,表明根皮素为晶体;载体 PVP K-30 为无定形物,故在  $5 \sim 50$  度未检测到特征衍射峰;在根皮素固体分散体中,药物的结晶衍射峰消失,表明根皮素在形成固体分散体后,PVP K-30 对药物有抑晶作用,使药物以无定型状态或分子状态高度分散于载体材中。

### 2.5.3 傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR)分析

IR 能测定化合物分子中化学键或官能团可发生的震动吸收,不同化学键或官能团的吸收频率不同,在 IR

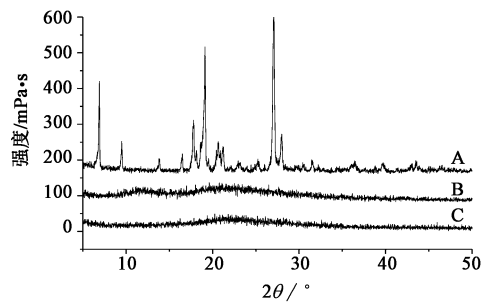


图 3 根皮素(A),PVP K-30(B)和根皮素固体分散体(C)的 XRD 分析

Fig.3 XRD analysis of phloretin (A),PVP K-30 (B) and phloretin solid dispersions (C)

上将处于不同的位置,从而可获得分子中所含有化学键或官能团的信息。采用 KBr 压片法,在  $400 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$  进行红外扫描,测定根皮素、根皮素固体分散体(处方 IV)及 PVP K-30 的 IR,见图 4。结果显示在根皮素 IR 中, $3259.33 \text{ cm}^{-1}$  处为 O-H 伸缩振动吸收峰, $1638.39 \text{ cm}^{-1}$  处为根皮素的 C=O 伸缩振动吸收峰;根皮素固体分散体与 PVP K-30 的主要伸缩振动吸收峰相似,而在  $3259.33 \text{ cm}^{-1}$  处的根皮素 O-H 伸缩振动吸收峰和  $1638.39 \text{ cm}^{-1}$  处的根皮素 C=O 伸缩振动吸收峰减弱或基本消失。表明根皮素与 PVP K-30 之间可能以氢键的形式缔合。

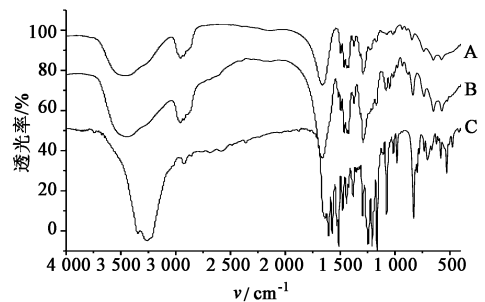


图 4 根皮素(A),PVP K-30(B)和根皮素固体分散体(C)的 FT-IR  
Fig.4 FT-IR of phloretin (A),PVP K-30 (B) and phloretin solid dispersions (C)

## 3 讨论

根皮素拥有广泛的药理活性,但是由于其在水中的溶解度低,使其应用范围受到了限制,故而进一步扩大根皮素应用的关键在于提高根皮素的溶解度。固体分散体可以将难溶性药物高度分散在载体中,大大提高药物的溶解能力。在固体分散体制备过程中,药物与载体之间由于氢键、络合等作用,使药物晶核的形成和生长受到抑制,药物以无定型状态存在于载体材料中。因此,将药物制备成固体分散体可以改善根皮素的溶解度。

鉴于以上理论,本文选取 PVP K-30 作为载体材料,将根皮素制备成固体分散体可显著提高其在水中的溶解度。PVP K-30 在制备前后均以无定形态存在,药物由多晶态转变为无定形态,根皮素与 PVP K-30 之间可能以氢键的形式缔合。采取固体分散技术解决了根皮素溶解度低的特点,为该成分的深入研究开发提供参考。

[参考文献]

[ 1 ] 王建新,周忠,王建国. 根皮素抑酪氨酸酶活性研究[J]. 香料香精化妆品,2002(2):4-5.

[ 2 ] Vasantha R H P, Yasmin A. Inhibition of oxidation of aqueous emulsions of omega-3 fatty acids and fish oil by phloretin and phloridzin[J]. *Molecules*, 2010, 15(1): 251-257.

[ 3 ] Rezk B M, Haenen G R, Bast A, et al. The antioxidant activity of phloretin; the disclosure of a new antioxidant pharmacophore in flavonoids[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 295(1):9-13.

[ 4 ] Oresajo C, Stephens T, Hino P D, et al. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2008, 7(4):290-297.

[ 5 ] Jung M, Triebel S, Erkel G, et al. Influence of apple polyphenols on inflammatory gene expression[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(10):1263-1280.

[ 6 ] 陆晓宇,曾耀英,肇静娴,等. 根皮素对小鼠 T 淋巴细胞体外活化、周期、Ca<sup>2+</sup> 离子内流以及凋亡的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25(12): 1199-1201.

[ 7 ] 陆晓宇,曾耀英,赵晓慧,等. 根皮素的抗炎和免疫抑制作用(英文)[J]. *药学学报*, 2009, 44(5):480-485.

[ 8 ] Yang K C, Tsai C Y, Chen J H, et al. Apple polyphenol phloretin potentiates the anticancer actions of paclitaxel through induction of apoptosis in human hep G2 cells[J]. *Mol Carcinog*, 2009, 48(5):420-431.

[ 9 ] 罗辉,汪亚君,张海涛,等. 根皮素诱导肝癌 BEL-7402 细胞凋亡[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(7): 1249-1251.

[ 10 ] 严红梅,丁冬梅,张振海,等. 胶态二氧化硅和多孔二氧化硅作为黄芩苷固体分散体载体的比较[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(13):2484-2488.

[ 11 ] 董雅芬,胡滨,娄月芬,等. 固体分散体在提高难溶性药物口服生物利用度中的应用[J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(1):51-54.

[ 12 ] 谈唯,丁冬梅,张振海,等. 黄芩苷固体分散体的制备及其体外溶出行为考察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(9):12-15.

[ 13 ] 许宾宾,曹树稳,余燕影. 根皮素缩氨基硫脲合成及其抑制酪氨酸酶活性作用[J]. *南昌大学学报:理科版*, 2013, 37(1):51-54.

[ 14 ] 万平红,余燕影,曹树稳,等. 根皮素蛋氨酸希夫碱的合成及其性质研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(12):1907-1911.

[ 15 ] 孙磊,马晓兰,吴洋,等. 芦丁固体分散体的制备及其溶出特性考察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(6):23-26.

[ 16 ] 畅敏,王庆伟,刘新友,等. 反相高效液相色谱法测定根皮素的溶解度[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(32): 33-34.

[责任编辑 刘德文]