

相溶解度法研究羟丙基-β-环糊精对黄芪甲苷的增溶效果

王亚静^{1,2}, 高文远^{2*}

(1. 天津药物研究院, 天津 300193; 2. 天津大学药学院, 天津 300193)

黄芪甲苷是黄芪中的主要有效成分, 具有抗应激、抗心衰、抗生物氧化、抗肝损伤、提高机体免疫力以及抗炎和降压等作用。但黄芪甲苷几乎不溶于水, 制成溶液型制剂存在一定的困难, 口服生物利用度较低, 仅为 2.2%^[1]。羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)是近年来国内外开发成功的一种具有广阔前景的优良的药用辅料, 它不仅水溶解度高(>75 g/100 mL), 对热稳定, 对肾无毒, 对肌肉和黏膜几乎无刺激性, 还可显著增加一些难溶性药物的溶解度和溶解速度, 改善药物的生物利用度。为此, 本实验采用相溶解度法研究了 HP-β-CD 对黄芪甲苷的增溶作用, 结果表明 HP-β-CD 可显著改善黄芪甲苷在水中的溶解度, 具有较好的增溶效果。

1 材料与仪器

黄芪甲苷(自制, 质量分数≥98.0%), 黄芪甲苷对照品(中国药品生物制品检定所), HP-β-CD(西安德立生物化工有限公司)。

Waters515 高效液相色谱仪, Alltech500 型 ELSD 检测器, HZH—S 超级恒温水浴振荡器(哈尔滨东联电子仪器有限公司)。

乙腈为色谱纯, 水为重蒸水(自制)。

2 方法与结果

2.1 相溶解度试验: 取 HP-β-CD 适量, 加水配制成浓度分别为 0.025、0.05、0.1、0.132、0.150、0.200 mol/L 的溶液。取上述溶液各 10 mL, 分别置具塞试管中, 加入过量的黄芪甲苷, 于 30 ℃ 水浴振荡 48 h。饱和溶液离心, 取上清液, 作为样品溶液。

2.2 黄芪甲苷的 HPLC-ELSD 测定

2.2.1 色谱条件: 美国 Phenomenex 公司 C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水 (32:68); 体积流量: 0.8 mL/min; 柱温: 30 ℃; ELSD 漂移管温度: 100 ℃; 载气流量: 2.0 L/min。

2.2.2 对照品溶液的配制: 精密称取黄芪甲苷对照品适量, 加流动相溶解配制成 0.15 mg/mL 的溶液, 即得。

2.2.3 标准曲线及线性范围: 精密称取黄芪甲苷对照品适量, 加流动相溶解制成含黄芪甲苷 0.5 mg/mL 的溶液。分别精密吸取 1、2、3、4、5 mL, 加流动相稀释至 10 mL。在上述色谱条件下取 20 μL 进样, 测定峰面积值。以峰面积对质量浓度进行对数回归处理。结果显示回归方程为 $\lg A = 1.77 \lg C + 2.01$, $r = 0.9998$, 线性范围 1.02~5.10 μg。

2.2.4 回收率试验: 精密称取黄芪甲苷对照品适量, 置 25 mL 量瓶中, 加入适量羟丙基-β-环糊精(物质的量比为 1:30), 加流动相超声溶解并稀释至刻度, 摇匀, 进样 20 μL, 测定黄芪甲苷的质量浓度, 计算回收率。结果平均回收率为 97.66%, RSD 为 0.83% ($n=6$)。

2.3 HP-β-CD 的增溶效应: 分别取样品溶液 1 mL 于 25 mL 量瓶中, 加流动相至刻度, 摇匀, 进样 20 μL, 测定, 并计算黄芪甲苷的浓度。结果显示, 随着 HP-β-CD 的浓度增大, 黄芪甲苷的溶解度增大(表 1)。当 HP-β-CD 浓度为 0.2 mol/L 时, 黄芪甲苷的溶解度为原有溶解度的 1 753 倍, 说明羟丙基-β-环糊精可以有效地提高黄芪甲苷在水中的溶解度。

表 1 HP-β-CD 对黄芪甲苷的增溶作用

Table 1 Enhancing solubility of HP-β-CD with astragaloside IV

HP-β-CD 浓度/(mol·L ⁻¹)	黄芪甲苷浓度/(mmol·L ⁻¹)
0	0.005
0.025	1.472
0.050	2.530
0.100	4.369
0.132	5.637
0.150	6.276
0.200	8.767

以黄芪甲苷浓度为纵坐标, HP-β-CD 浓度为横坐标, 绘制相溶解度图, 相溶解度曲线呈 A₁ 型。经线性拟合, 黄芪甲苷浓度与 HP-β-CD 浓度间呈线性相关 ($r=0.997$), 线性方程为 $Y = 3.9076 \times 10^{-4} + 0.04065 X$ 。参照文献报道^[2], 若化合物溶解度与环糊精浓度线性相关, 则可以确定在本实验浓度范围内

HP- β -CD 与黄芪甲苷形成 1:1 的包合物。据线性方程,包合物的形成常数(K_c)推算为 109。

对上述样品溶液进行 60 ℃加速试验考察 15 d,测定黄芪甲苷的浓度比,表明黄芪甲苷-羟丙基- β -环糊精溶液较为稳定。

3 讨论

通过相溶解度法试验可以发现,饱和水溶液中羟丙基- β -环糊精与黄芪甲苷的物质的量比约为 23:1,远大于二者 1:1 的包合比。这样的结果与文献报道^[3,4]中多个难溶性药物与羟丙基- β -环糊精包合试验的结果相似,提示羟丙基- β -环糊精与药物间的包合在水溶液中存在动态平衡,只有通过羟丙基- β -环糊精过量才能维持这种平衡。这也提示可以通过对包合工艺参数和条件的优化,进一步减少羟丙基- β -环糊精的用量。

黄芪甲苷是黄芪的主要有效成分,本身难溶于水,常规增溶方法对其效果较差。而采用 β -环糊精的

衍生物羟丙基- β -环糊精则能较好地将黄芪甲苷的亲脂段包合在其环状筒内,显著增加了黄芪甲苷在水中的溶解度。因此,可采用此方法将黄芪甲苷制成高生物利用度的胶囊、片剂、口服液及注射液。

References:

- [1] Gu Y C, Wang G J, Pan G Y, *et al.* Transport and bioavailability studies of astragaloside N, an active ingredient in *Radix Astragali*. [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2004, 95(6): 295-298.
- [2] Xie J, Zhang C L, He J, *et al.* Compounding of diclofenac sodium with hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志) 2005, 14(1):61-63.
- [3] Yang C Q, Ding L Y, Lin Y L, *et al.* Study on the enhancing solubility of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin with astragaloside N by phase solubility method [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 27(8):888-889.
- [4] Jian L Y, Yang Y H, Xu Y H, *et al.* The solubilization effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on paeonolum [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2005, 30(15): 1154-1156.

半夏泻心汤不同制法对总黄酮的影响

李月梅

(解放军一五五医院 药械科,河南 开封 475000)

半夏泻心汤源自《伤寒论》,是消化道疾病之良方,目前多以汤剂形式应用于临床。本实验采用常压、加压煎药机与传统煎药方法进行对比,以总黄酮为指标,比较三者煎煮效果的差异,为半夏泻心汤煎煮法的研究提供依据。

1 材料与仪器

TU—1800PC 紫外可见分光光度计(北京普析通用公司),YFY13/3A 型煎药机(天津东华集团,简称加压机),BY150K8A 型煎药机(天津三延集团生产,简称常压机);芦丁对照品(中国药品生物制品检定所);试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 半夏泻心汤传统砂锅煎煮汤剂的制备^[1]:称取药材饮片半夏 27 g、黄芩 18 g、干姜 18 g、人参 6 g、炙甘草 18 g、黄连 9 g、大枣 12 枚。根据前期的实验结果,一煎与二煎加水量按 7:3 分配,一煎加水约 760 mL,浸泡 30 min,煎煮保持微沸 25 min,用纱布

滤过,滤渣再加水约 320 mL,煎煮保持微沸 15 min,用纱布滤过。合并两次煎液,药液冷却定容至 400 mL。同法制得 3 份。

2.2 常压机制备半夏泻心汤^[2]:称取药材饮片半夏 81 g、黄芩 54 g、干姜 54 g、人参 18 g、炙甘草 54 g、黄连 27 g、大枣 36 枚,用布包捆,常温浸泡 30 min。根据前期的实验结果,煎煮时间设定为 40 min,预期得药量为 1 200 mL。煎煮后药液冷却至 1 200 mL。同法制得 3 份。

2.3 加压机制备半夏泻心汤^[2]:称取药材饮片半夏 81 g、黄芩 54 g、干姜 54 g、人参 18 g、炙甘草 54 g、黄连 27 g、大枣 36 枚,布包捆,常温浸泡 30 min。根据前期的实验结果和实际操作,设定煎煮时间为 40 min,煎煮温度设为 3 个水平:105、110、115 ℃。煎煮后药液冷却定容至 1 200 mL。每一水平同法制得 3 份。以上药液用小容器分装,100 ℃灭菌 30 min。

2.4 总黄酮的测定^[3]

收稿日期:2006-12-12

作者简介:李月梅,(1970—),女(回族),河南开封人,主管药师,1992 年毕业于河南中医学院中药系,从事药品管理和中药制剂研究。

Tel:(0378)3958758 E-mail:ccdrliyuemei@163.com