黄芩苷固体分散体的制备及体外溶出研究

王健[1], 刘汉清[2*], 李振国[1], 张兴德[2]
(1. 河南省食品药品检验所, 郑州 450003; 2. 南京中医药大学, 南京 210046)

[摘要] 目的: 制备黄芩苷的固体分散体, 并对其体外溶出特性进行考察。方法: 采用熔融法, 制备黄芩苷的固体分散体; 并考察载体的种类和比例对体外溶出的影响。结果: 确定以尿素为载体, 制成黄芩苷-尿素(1∶6) 固体分散体; 与原料药相比, 其溶出度提高了 4 倍, 溶解度提高了 200 倍; 紫外光谱结果表明黄芩苷和尿素之间没有新的物相产生。结论: 黄芩苷-尿素固体分散体极显著地提高了黄芩苷的溶解度和溶出速率。

[关键词] 黄芩苷; 固体分散体; 溶解度; 溶出速率
[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010) 12-0023-02

黄芩苷为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根提取分离得到的黄酮类化合物, 具有清热解毒、抗炎、利胆、降压、利尿、抗变态反应等多方面的药理作用, 临床上在抗氧化、抗肿瘤、抗 HIV 以及治疗心血管疾病等方面具有显著疗效[1]。黄芩苷的水溶性差, 生物利用度低, 有首过效应, 胃肠吸收差。故采用水溶性载体, 将其制成固体分散体, 增大其溶解度和溶出速率。

1 材料

FA 1104 电子天平(上海天平仪器厂); 79-1 磁力加热搅拌器(金坛市瑞华仪器有限公司); 752 型紫外光栅分光光度计(山东高密彩虹分析仪器有限公司); RC610 型药物溶出仪(天津医疗器械研究所), UV-2401PC 型紫外分光光度计(日本岛津)。

黄芩苷(baicalin, 经 UV, lR, ESl-MS 和 HNMR 测试鉴定, TLC 检查为单一斑点, HPLC 检测为单峰, 归一化法计算纯度 98%), 由南京中医药大学中药学院药剂教研室提供; 聚乙二醇 6000(PEG6000)(广州汕头市西陇化工厂)、尿素(urea)(山东鲁洲集团)、葡萄糖(glu)(中国医药上海化学试剂公司); 所有试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄芩苷固体分散体[2]的制备 按不同比例准确称量辅料和黄芩苷, 在一定的温度加热熔融, 立即置于冰盐浴上, 迅速冷却固化, 再放置冰箱(温度为 -20 ℃) 冷冻 2 h 后取出, 放在干燥器内干燥数日, 粉碎, 过 80 目筛, 得到黄芩苷固体分散体(SD)。

2.2 溶解性能的考察

2.2.1 检测波长的选择 称取黄芩苷适量, 溶于无水乙醇中, 在 200 ~500 nm 进行紫外扫描。结果黄芩苷在 280 nm 处有最大吸收, 且辅料在此波长处无吸收。因此选择该波长为黄芩苷的检测波长。

2.2.2 标准曲线的制备 称取干燥至恒重的黄芩苷 2.96 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加无水乙醇溶解并定容, 制成黄芩苷储备液, 再精密量取 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 于 752 型紫外光栅分光光度计 280 nm 处测吸光度(A), 以 A 对药物浓度 C 进行线性回归, 回归方程 $A = 0.499C - 0.012\ 6$, $r = 0.999\ 5$。

2.2.3 溶解度的测定 取黄芩苷 1 mg 及其固体分散体各 10 g, 分别悬浮于 10 mL 蒸馏水中, 用磁力搅拌器搅拌 30 min, 控制温度在(25 ±1) ℃, 过滤, 得饱和水溶液。

取黄芩苷饱和水溶液及其固体分散体饱和水溶液各 1 mL, 用无水乙醇稀释至 10 mL, 用无水乙醇作空白, 于 752 型紫外光栅分光光度计上 280 nm 波长处测定吸光度, 再按标准曲线求算溶解度。

表 1 可知, baicalin 的溶解度为0.087 63 $g \cdot L^{-1}$, baicalin-urea(1∶6) SD 的溶解度为17.525 8 $g \cdot L^{-1}$, 溶解性能提高幅度最大, 约是 baicalin 的 200 倍。

[收稿日期] 20100524(004)
[第一作者] 王健, 硕士研究生, 主管药师, 从事药品检验和新药研发, Tel: 13838376190, E-mail: wangjian816@tom.com
[通讯作者] * 刘汉清, 教授, 博士生导师, 主要从事药物新剂型新制剂研究。Tel: 025-85811517, E-mail: hqliu636@yahoo.com.cn

2.3 体外溶出试验

2.3.1 标准曲线的制备 称取黄芩苷 4.48 mg, 置 25 mL 量瓶中, 用人工胃液溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 再精密量取 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 用人工胃液稀释至刻度, 摇匀, 于 752 型紫外光栅分光光度计上 280 nm 处测吸光度, 用吸光度 A 对药物浓度 C 进行线性回归, 回归方程 $A = 0.403\ 5C - 0.005\ 5$, $r = 0.999\ 8$。

2.3.2 溶出度的测定 按照《中国药典》2005 年版二部附录 X C 溶出度测定第一法, 介质为 900 mL 人工胃液(超声脱气), 维持温度(37 ±1) ℃, 转速 100 r·min^{-1}, 每隔一定时间取溶出液适量(同时补加等体积等温度的新鲜介质), 经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后, 取滤液, 在 280 nm 处测吸光度。再按标准曲线计算药物的溶出量。

2.3.3 体外溶出试验 取黄芩苷及其固体分散体, 装胶囊, 做体外溶出试验。由表 1 可知: 黄芩苷固体分散体的溶出度都有所提高, 其中 baicalin-urea(1∶6) SD 溶出最快, 在 30 min 内溶出 90% 以上, 与原料药相比, 溶出度提高 4 倍。

表 1 黄芩苷及其固体分散体的溶解度测定及体外溶出度测定($\bar{x} \pm s$)

组方	溶解度/g·L^{-1} (n = 3)	累积溶出/% (n = 6)				
		10 min	30 min	120 min	240 min	600 min
baicalin	0.087 63	14.49 ±3.9	23.24 ±1.9	46.57 ±4.8	65.76 ±3.4	78.59 ±2.6
baicalin-urea(1∶2) SD	10.595 2	24.68 ±2.5	72.49 ±5.9	90.16 ±3.4		
baicalin-urea(1∶4) SD	14.242 4	34.29 ±1.4	77.59 ±2.9	94.57 ±2.7		
baicalin-urea(1∶6) SD	17.525 8	45.46 ±4.5	92.58 ±3.2			
Baicalin-PEG6000(1∶2) SD	0.381 9	15.26 ±2.9	25.37 ±1.2	49.16 ±3.4	68.39 ±2.6	82.34 ±3.4
Baicalin-PEG6000(1∶4) SD	0.591 6	17.35 ±1.5	30.57 ±2.7	52.26 ±1.9	72.54 ±4.8	84.49 ±2.7
Baicalin-PEG6000(1∶6) SD	1.140 1	21.46 ±3.4	37.59 ±2.7	62.46 ±4.9	79.29 ±1.4	89.56 ±3.6
Baicalin-PEG6000-glu(1∶1∶2) SD	0.587 8	16.49 ±3.4	35.19 ±1.5	52.46 ±2.1	72.35 ±4.1	86.54 ±2.6
Baicalin-PEG6000-glu(1∶2∶4) SD	0.811 8	20.16 ±2.0	40.19 ±2.4	58.19 ±4.8	76.49 ±3.4	92.46 ±1.7
Baicalin-PEG6000-glu(1∶3∶6) SD	4.732 3	29.58 ±4.7	46.57 ±3.2	67.49 ±1.3	89.26 ±2.1	

2.4 物相鉴定 精密称取黄芩苷 0.8 mg, 黄芩苷 0.8 mg 与尿素 4.8 mg 的物理混合物以及黄芩苷-尿素(1∶6) 固体分散体 5.6 mg, 各加 10 mL 蒸馏水, 超声 30 min, 取上清液, 于 UV-2401PC 型紫外分光光度计上在 200 ~500 nm 进行紫外光谱扫描, 结果见图 1。

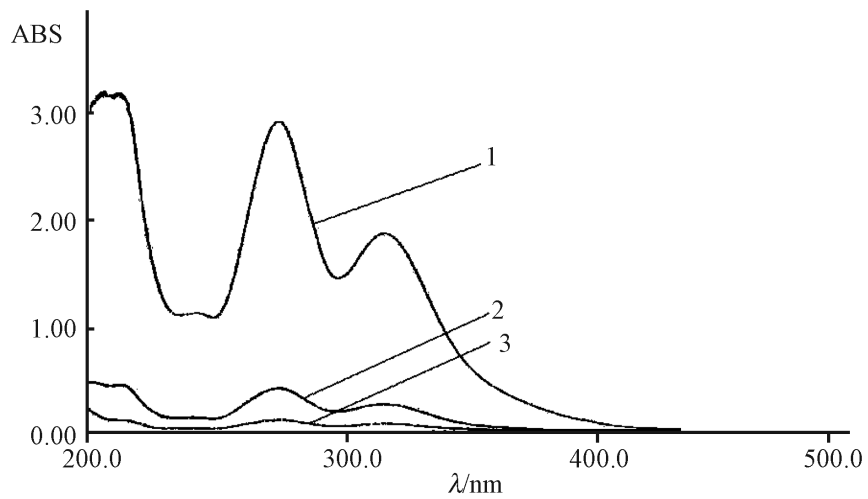

图 1 样品紫外吸收图谱

1. 固体分散体; 2. 黄芩苷; 3. 物理混合物

由图 1 可知: 黄芩苷、黄芩苷和尿素的物理混合物、黄芩苷-尿素固体分散体各自的紫外吸收光谱一致, 黄芩苷的最大吸收波长未发生变化。这表明, 固体分散体中黄芩苷和尿素之间除了物理作用以外, 无其他化学键生成。

2.5 黄芩苷-尿素固体分散体的制备 称取尿素 120 g, 用油浴加热熔融, 再加入黄芩苷 20 g, 搅拌, 使药物充分分散在载体中, 立即置于冰盐浴上, 迅速冷却固化, 再放置冰箱(温度为 - 20 ℃) 冷冻 2 h 后取出, 放在干燥器内干燥数日, 粉碎, 过 80 目筛, 得到黄芩苷固体分散体(SD)。

3 讨论

曾选用 β-环糊精(βCD) 制备黄芩苷的包合物, 以增大它的溶解度。但溶解度测定结果显示, 将其作成包合物后, 溶解度虽有提高, 但幅度不大, 最终舍弃将其作成包合物。

在采用熔融法制备黄芩苷-尿素固体分散体的试验中, 油浴温度过高, 达 135 ~140 ℃时, 尿素会分解, 且形成的固体分散体色泽加深。故操作时一定要小心控制好油浴温度。

[参考文献]

[1] 张喜平, 田华, 程琪辉. 黄芩苷的药理作用研究现状[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(11): 1212.

[2] 宋群亮, 张平, 夏源, 等. 黄芩苷分散片的制备及质量控制[J]. 中国药房, 2007, 18(15): 1144.

[责任编辑 仝燕]