

盐酸川芎嗪瓜环包合物的溶出度考察

徐剑,张永萍*,缪艳燕

(贵阳中医学院药物制剂实验室,贵阳 550002)

[摘要] 目的:考察盐酸川芎嗪瓜环包合物的溶出度。方法:以盐酸川芎嗪为指标,采用紫外分光光度法考察盐酸川芎嗪瓜环包合物在不同时间的累积溶出率。结果:盐酸川芎嗪在 2.0~10.0 mg·L⁻¹ 线性关系良好,盐酸川芎嗪及其包合物的溶出度在 5 min 时相差最大,包合物的累积溶出率约为盐酸川芎嗪 1.33 倍。结论:盐酸川芎嗪瓜环包合物可提高盐酸川芎嗪的溶出度,从而提高其生物利用度。

[关键词] 盐酸川芎嗪;瓜环;包合物;溶出度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0040-02

Investigation of Dissolution of Ligustrazine Hydrochloride Cucurbituril Inclusion Compound

XU Jian, ZHANG Yong-ping*, MIAO Yan-yan

(Laboratory of Pharmaceutical Preparation, GuiYang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate dissolution of ligustrazine hydrochloride cucurbituril inclusion compound (LHCIC). **Method:** With ligustrazine hydrochloride as index, accumulated dissolution rate at different time of LHCIC was determined by UV spectrophotometry. **Result:** Ligustrazine hydrochloride showed good linear relationship of 2.0-10.0 mg·L⁻¹, accumulated dissolution rate of LHCIC was 1.33 times that of ligustrazine hydrochloride in 5 min, this was maximum difference of them. **Conclusion:** LHCIC could improve dissolution of ligustrazine hydrochloride and enhance its bioavailability.

[Key words] ligustrazine hydrochloride; cucurbituril; inclusion complex; dissolution

瓜环是由胍单元通过亚甲基桥联起来的具有特殊的疏水性笼体和亲水性端口的大环笼状化合物,是 1 种新型包合材料^[1]。盐酸川芎嗪具有扩张血管、抗血小板聚集、改善微循环等作用,临床用于心绞痛、脑血管疾病及肺动脉高压等呼吸系统疾病的治疗。研究盐酸川芎嗪与瓜环的包合行为及其包

合物的性能,可为瓜环在药剂学领域的应用提供实验参考。本试验通过对盐酸川芎嗪瓜环包合物的溶出度进行考察,为盐酸川芎嗪瓜环包合物可提高盐酸川芎嗪溶出度的观点提供依据。

1 材料

UV-300 型紫外-可见分光光度(日本岛津),CL-4 型磁力搅拌器(郑州市上街区仪器厂),METTLER AE240 型电子分析天平(梅特勒脱利多仪器[上海]有限公司),7312 型电动搅拌机(上海标本模型厂),BCD-236YH 型电冰箱(海尔公司)。

盐酸川芎嗪原料药(TMPH,贵州益佰制药股份有限公司,纯度>98%),盐酸川芎嗪对照品(中国药品生物制品检定所,批号 0871-9803),瓜环(贵州大学陶朱教授课题组提供,纯度>98%),水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

[收稿日期] 20120624(009)

[基金项目] 贵州省中药现代化专项(黔科合中药字[2009]5035号)

[第一作者] 徐剑,硕士,副教授,从事中药制剂研究,Tel: 0851-5652056, E-mail:tw8489@126.com

[通讯作者] *张永萍,教授,硕士研究生导师,从事药物新制剂新技术与新剂型研究,Tel: 0851-5652704, E-mail:gyzhyp@yahoo.com.cn

2 方法与结果

2.1 盐酸川芎嗪包合物及其混合物的制备

2.1.1 盐酸川芎嗪包合物制备 称取 TMPH 适量,用少量 95% 乙醇溶解;将适量瓜环置研钵中,加入足量 95% 乙醇,边研磨边缓缓加入 TMPH 溶液,研磨一定时间后,置冰箱中冷藏 12 h,抽滤,用少量 95% 乙醇快速洗去未包合的 TMPH,滤渣于 60 °C 烘箱中干燥,研细即得^[2-3]。

2.1.2 盐酸川芎嗪混合物制备 称取一定量的盐酸川芎嗪和瓜环,将二者制成两相物理混合物^[4]。

2.2 盐酸川芎嗪包合物含量测定

2.2.1 检测波长的选择 取瓜环、盐酸川芎嗪、盐酸川芎嗪-瓜环包合物,分别加水配制成一定质量浓度溶液在波长 200 ~ 400 nm 进行紫外扫描,根据扫描结果,发现在 295 nm 处盐酸川芎嗪和盐酸川芎嗪-瓜环包合物吸收最大,而瓜环在此处无吸收,故选择 295 nm 作为盐酸川芎嗪-瓜环包合物检测波长。

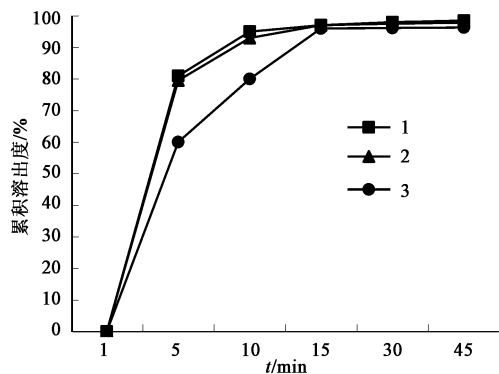
2.2.2 标准曲线的制备 精密称盐酸川芎嗪 10 mg,溶于 100 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,配成 100 mg·L⁻¹ 储备液。分别精密吸取上述储备液 1.0,2.0,3.0,4.0,5.0 mL,分别置于 50 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,其中盐酸川芎嗪质量浓度分别为 2.0,4.0,6.0,8.0,10.0 mg·L⁻¹。以吸光度(A)对质量浓度做线性回归,得回归方程 $A = 0.0406C + 0.0126$ ($r = 0.9997$),表明盐酸川芎嗪在 2.0 ~ 10.0 mg·L⁻¹ 与 A 呈线性关系良好。

2.2.3 精密度试验 配制 6.0 mg·L⁻¹ 的盐酸川芎嗪溶液,进行日内和日间精密度试验,结果日内精密度 RSD 1.41% ($n = 5$),日间精密度 RSD 1.10% ($n = 5$),说明仪器精密度良好。

2.2.4 回收率试验^[4] 精密吸取 100 mg·L⁻¹ 盐酸川芎嗪对照品溶液 5.0,8.0,10.0 mL,分别置于 100 mL 量瓶中,平行制备 3 份,各加入处方量的辅料,加水稀释至刻度,摇匀。于 295 nm 波长处测定 A,按标准曲线法计算,结果平均回收率 99.61%,RSD 0.77%,说明该方法可行。

2.3 溶出度测定 精密称取盐酸川芎嗪及其混合物、包合物一定量,各 6 份,以滤纸包裹后置于溶出杯内。水为介质,温度 (37 ± 5) °C,转速 100 r·min⁻¹,采用桨法测定^[5-6],分别于第 1,5,10,15,30,45 min 取样 10 mL,并立即补加同温等量的 10 mL

新鲜介质。样液于 295 nm 处测定 A,代入标准曲线计算浓度。以时间为横坐标,盐酸川芎嗪的累计溶出度作为纵坐标,绘制溶出曲线,结果见图 1。



1. TMPH-瓜环包合物;2. TMPH 与瓜环物理混合物;
3. TMPH 原料药

图 1 盐酸川芎嗪不同时间下累计溶出度

结果表明在 1 ~ 15 min,盐酸川芎嗪包合物的累积溶出率优于盐酸川芎嗪,在 5 min 时,两者的累积溶出率达到最大差值,约为 1.33 倍;而在 15 ~ 45 min 时,累积溶出率无差异,而相同配比的物理混合物此时与盐酸川芎嗪包合物的溶出率相近。

3 讨论

采用研磨法制备盐酸川芎嗪包合物,其包封率达 85%,含药量 28%,通过盐酸川芎嗪及其混合物、包合物的溶出度比较,说明瓜环可使药物迅速溶出,具有一定的速释效果。

[参考文献]

- [1] 黄英,陶朱,薛赛凤,等.瓜环类超分子药物载体的研究进展[J].高等学校化学学报,2011,32(9):2022.
- [2] 杜鹏,张永萍.正交试验设计法优选盐酸川芎嗪-瓜环包合工艺的研究[J].贵阳中医学院学报,2009,31(4):73.
- [3] 梁旭霞,刘莉,张文新,等.甘草黄酮- β -CD 包合物的制备及增溶作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):1.
- [4] 金燕,吉翔,刘永琼,等.维生素 E- β -环糊精包合物溶出度研究及 Weibull 模型分析[J].数理医药学杂志,2010,23(3):344.
- [5] 中国药典.二部[S].2010:附录 XC.
- [6] 赵晓霞,张瑞峰,吴涛.胆宁分散片溶出度研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):22.

[责任编辑 仝燕]