

黄芩苷固体分散体的制备及差示扫描量热研究

邬瑞光^{1*}, 罗俊杰², 高晓燕³, 赵保胜³, 王秀丽¹, 刘永刚¹

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 清华大学化学系, 生命有机磷化学与化学生物学教育部重点实验室, 北京 100084; 3. 北京中医药大学科研实验中心, 北京 100102)

[摘要] 目的: 制备黄芩苷-PEG 4000 固体分散体并研究黄芩苷的分散状态及其溶解过程的热力学性质。方法: 采用熔融法制备黄芩苷-PEG4000 固体分散体, 用差示扫描量热法确定黄芩苷-PEG 4000 物理混合物及固体分散体中黄芩苷溶解过程的热力学参数。结果: 与物理混合物相比, 固体分散体中黄芩苷的溶解焓较小, 溶解过程的相变协同性较大。随着 PEG 4000 比例增大, 固体分散体中黄芩苷的溶解温度、溶解焓和溶解相变协同性都逐渐增大。结论: 黄芩苷在固体分散体中以微晶的形态存在, 增大 PEG 4000 的比例将使黄芩苷在微观形态上更加均一。

[关键词] 黄芩苷; 固体分散体; 差示扫描量热; 溶解焓; 相变协同性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0025-03

Preparation and Differential Scanning Calorimetry Study of Solid Dispersions of Baicalin

WU Rui-guang^{1*}, LUO Jun-jie², GAO Xiao-yan³, ZHAO Bao-sheng³, WANG Xiu-li¹, LIU Yong-gang¹

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;
2. Key Laboratory of Bioorganic Phosphorous Chemistry and Chemical Biology (Ministry of Education), Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China;
3. Center of Scientific Experiment, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare solid dispersions of baicalin-PEG 4000 and investigate dispersed state and thermodynamic properties in melting process of baicalin. **Method:** Solid dispersions of baicalin-PEG 4000 was prepared by melting method, thermodynamic parameters in melting process of baicalin in solid dispersions and physical compound were determined by differential scanning calorimetry method. **Result:** Melting enthalpy of baicalin in solid dispersions was smaller than that in physical compounds, but phase transition cooperativity of melting process in solid dispersions was larger than that in physical compounds. All thermodynamic parameters of melting process in solid dispersions including melting temperature, melting enthalpy, and melting phase transition cooperativity increased with increasing the concentration of PEG 4000. **Conclusion:** Baicalin existed as minicrystal in solid dispersions and increasing the concentration of PEG4000 will make baicalin more homogeneous.

[Key words] baicalin; solid dispersions; differential scanning calorimetry; melting enthalpy; phase transition cooperativity

固体分散体是指药物以分子、胶态、微晶等状态

均匀分散在某一固态载体中所形成的固体分散体系。其主要特点是使药物高度分散在载体中, 从而增加药物的溶解度和溶出速率, 提高药物的生物利用度, 目前已被广泛用于改善难溶药物的溶解性能^[1]。

黄芩苷为黄酮类化合物, 是从唇形科植物黄芩的干燥根提取分离得到的, 具有清热解毒、抗炎、利

[收稿日期] 20120314(016)

[基金项目] 北京中医药大学基本科研业务费项目(2011-JYBZZ-JS050)

[通讯作者] * 邬瑞光, 博士, 讲师, 从事物理药剂学研究, Tel: 010-84738669, E-mail: wurg@bucm.edu.cn

尿、抗变态反应等药理作用,临床上主要用于抗氧化、抗肿瘤、抗 HIV 及治疗心血管疾病等^[2-5]。黄芩苷由于水溶性较差、胃肠吸收差,故而生物利用度低^[3,6]。将其制成固体分散体,可增大其溶解度和溶出速率,提高药物的生物利用度。目前有一些关于黄芩苷固体分散体的研究报道^[3],但未见采用差示扫描量热法(DSC)研究固体分散体相变过程热力学参数的报道。本试验以聚乙二醇 4000 (PEG 4000)为载体,制备黄芩苷-PEG 4000 固体分散体,采用 DSC 研究黄芩苷及其在固体分散体、物理混合物中聚集状态及溶解温度、溶解焓和溶解相变协同性等热力学性质。

1 材料

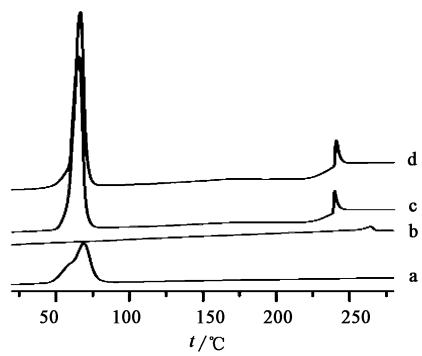
DSC 821[°] 型差示扫描量热仪(瑞士梅特勒-托利多公司,采用高灵敏度传感器 HSS7,温度误差为 $\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$,热功率误差为 $\pm 0.01\text{ mW}$),FA1104 型电子天平(上海天平仪器厂),79-1 型磁力加热搅拌器(金坛市瑞华仪器有限公司),黄芩苷(自制,含量 97.9%),PEG 4000(武汉益利精细化学品有限公司)。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备 采用熔融法制备固体分散体。精密称取 PEG 4000 于蒸发皿中,置于 95 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热,搅拌至完全熔融。加入精密称取黄芩苷粉末,搅拌 1 h,使黄芩苷充分分散于 PEG 4000 中,迅速倾倒在预冷的不锈钢板上,涂成薄层,在冰箱冷却一定时间,粉碎过 80 目筛得固体分散体。

2.2 物理混合物的制备 取黄芩苷、PEG 4000,分别研细过 80 目筛,按 1:12 比例混合,即得。

2.3 DSC 研究 试验气氛为氮气,以空白坩埚做参比,升温速率 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,结果见图 1。



a. PEG4000; b. 黄芩苷; c. 物理混合物; d. 固体分散体
(黄芩苷-PEG4000 1:12)

图 1 黄芩苷固体分散体及物理混合物 DSC 曲线

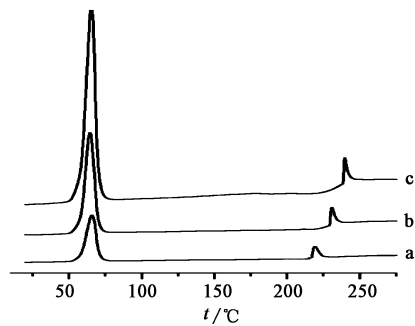
体均在 50 $^{\circ}\text{C}$ (吸热峰的起始温度由 DSC 分析软件给出,下同)附近有吸热峰(本试验所用 DSC 规定向上的峰为吸热峰),即为 PEG 4000 的溶解峰。说明黄芩苷对 PEG 4000 的溶解无影响。黄芩苷在 256 $^{\circ}\text{C}$ 附近的吸热峰为其溶解峰^[7],而在物理混合物和固体分散体中黄芩苷的溶解温度均降低到 238 $^{\circ}\text{C}$ 左右,说明 PEG 4000 对黄芩苷溶解过程的影响较大。图 1 中各曲线的纵坐标已由原始曲线的功率值换算为比热值,故各吸热峰的面积数值上等于溶解过程的焓变。DSC 曲线吸热峰的半峰宽(峰高一半处峰的宽度)可作为相变协同性大小的指标,半峰宽越大,相变协同性越小^[8-9]。各样品中黄芩苷溶解过程的热力学参数见表 1(半峰宽数值由 Origin 软件分析得出)。

表 1 黄芩苷溶解过程的热力学参数

样品	溶解温度/ $^{\circ}\text{C}$	溶解焓/ $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$	半峰宽/ $^{\circ}\text{C}$
黄芩苷	256.1	38.1	5.9
物理混合物	238.6	135.8	4.1
固体分散体	239.3	105.7	2.5

由表 1 结果可知,物理混合物和固体分散体中黄芩苷的溶解温度很接近,但二者的溶解焓及溶解协同性(与半峰宽成反比)的差别却较大。在固体分散体中黄芩苷溶解的相变协同性要明显大于其在物理混合物中的相变协同性,而固体混合物中黄芩苷的相变焓值要明显小于物理混合物中黄芩苷的相变焓值。

2.4 不同质量比黄芩苷-PEG 4000 固体分散体的 DSC 研究 为进一步研究 PEG 4000 对黄芩苷溶解过程的影响,本试验对黄芩苷-PEG4000 质量比分别为 1:6, 1:3 的固体分散体的相变过程进行 DSC 研究,并与质量比 1:12 的固体分散体的 DSC 结果进行比较。结果见图 2。



a. 1:3; b. 1:6; c. 1:12

图 2 不同质量比黄芩苷-PEG 4000 固体分散体 DSC 曲线

由图 1 可知,PEG 4000、物理混合物和固体分散

图2中各曲线在50℃附近的吸热峰即为PEG 4000的溶解峰。各曲线在230℃附近的吸热峰为黄芩苷的溶解峰,各溶解峰的热力学参数见表2。

表2 不同比例的固体分散体中黄芩苷溶解过程的各热力学参数

黄芩苷-PEG4000	溶解温度/℃	溶解焓/ $J \cdot g^{-1}$	半峰宽/℃
1:3	217.4	71.4	4.0
1:6	228.7	79.9	3.1
1:12	239.3	105.7	2.5

由表2结果可知,固体分散体中随着PEG 4000比例的增大,黄芩苷的溶解温度、溶解焓和溶解相变协同性均逐渐增大。说明PEG 4000有利于提高固体分散体中黄芩苷的热稳定性,可提高黄芩苷溶解过程的相变协同性。

3 讨论

固体分散技术的原理是通过提高药物在载体中的分散度从而提高难溶性药物的溶解度,以提高药物生物利用度。如果药物以晶态存在,则在DSC曲线中在溶解温度附近出现由晶态到液态的溶解吸热峰;如果药物以微晶态存在,则在溶解温度附近也出现溶解吸热峰,但溶解焓要比晶态的溶解焓小;如果药物以分子水平分散到载体中,则在溶解温度附近不出现溶解吸热峰。溶解过程的相变协同性越大(吸热峰的半峰宽越小)说明药物分散的越均一。本试验通过比较黄芩苷药粉、黄芩苷-PEG4000物理混合物及固体分散体的DSC曲线中黄芩苷溶解焓及溶解相变协同性来分析药物在载体中的分散状态及分散均一性,以期黄芩苷-聚乙二醇滴丸(利用固体分散技术)的制备提供理论和实验基础。

林瑶等^[10]研究表明黄芩苷-PEG固体分散体中黄芩苷的溶出速率显著优于物理混合物,陈晓燕等^[11]研究表明物理混合物中的PEG载体对药物的溶出有一定提高,但效果不显著,基本可忽略,而固体分散体的增溶效果则显而易见。因此与物理混合相比,采用固体分散技术可显著提高黄芩苷的溶出度,进而提高生物利用度,增大疗效。

由图1可知,在固体分散体中检测到了黄芩苷的溶解峰,说明在固体分散体中黄芩苷以微晶的形式存在,没有达到单个分子级别的分散水平。推测可能由于黄芩苷分子体积较大,空间位阻使得黄芩苷分子较难以单个分子分散到PEG 4000中。表1结果表明与物理混合物相比,固体分散体中黄芩苷的溶解相变协同性要大,说明通过固体分散技术可

改善黄芩苷的微观形态,使黄芩苷在微观形态上更加均一。图2和表2结果表明随着PEG4000比例的增大,固体分散体中黄芩苷的溶解相变协同性逐渐增大,而陈晓燕等^[11]研究结果表明固体分散体中黄芩苷的溶出速率随着PEG 4000比例的增大而增大。综合可推测随着PEG 4000比例的增大,固体分散体中黄芩苷的溶出速率逐渐增大,黄芩苷的溶解相变协同性也逐渐增大。这可能是随着PEG 4000比例的增大,黄芩苷在微观形态上的均一程度逐渐增大,从而溶出性能越来越好。但关于黄芩苷微观形态与溶出性能的关系还需做更深入的研究。

[参考文献]

[1] 王展,韩立炜,任天池. 葛根素-聚乙二醇6000固体分散体的制备及其溶解性能的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(5):346.

[2] 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.

[3] 王健,刘汉清,李振国. 黄芩苷固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 23.

[4] 洪怡,何伟,李丹,等. 黄芩苷脂质体的制备及体外抗肿瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 29.

[5] 李朝霞,倪健,尹兴斌,等. 黄芩苷对连翘苷在家兔体内药动学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 196.

[6] 朱铁梁,张磊,张莉,等. 黄芩苷柔性纳米脂质体的制备[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 1.

[7] 邓毅,赵爱华,尹龙萍,等. 黄芩苷-铬配合物的合成与表征[J]. 中国天然药物, 2007, 5(1):38.

[8] WU R G, WANG Y R, WU F G, et al. DSC study of paeonol-encapsulated liposomes, comparison of the effect of cholesterol and stigmasterol on the thermotropic phase behavior of liposomes[J]. J Therm Anal Calorim, 2012, DOI: 10.1007/s10973-012-2331-5.

[9] CONG W J, LIU Q F, LIANG Q L, et al. Investigation on the interactions between pirarubicin and phospholipids[J]. Biophys Chem, 2009, 143(3):154.

[10] 林瑶,顾宜,严筱楠,等. 热熔挤出技术提高安宫牛黄固体分散体中黄芩苷溶出速率的研究[J]. 中成药, 2012, 34(1): 38.

[11] 陈晓燕,熊富良,许沛虎,等. 固体分散技术提高黄芩提取物溶出度的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(22): 1927.

[责任编辑 仝燕]