

甲基-β-环糊精对香叶木苷的增溶作用

艾凤伟¹, 佟雷², 杨开勇¹, 周静¹, 牡丹^{1*}

(1. 徐州医学院药学院, 江苏 徐州 221004; 2. 牡丹江医学院药学院, 黑龙江 牡丹江 157011)

[摘要] 目的: 建立香叶木苷的紫外含量测定方法, 考察甲基-β-环糊精(RM-β-CD)对香叶木苷的增溶作用。方法: 绘制香叶木苷紫外含量测定的标准曲线, 进行方法学考察, 采用相溶解度法考察 RM-β-CD 对香叶木苷的增溶作用, 计算包和稳定常数。结果: 香叶木苷紫外测定波长 372 nm, 在 8 ~ 32 mg·L⁻¹ 线性关系良好, 溶解度随着 RM-β-CD 浓度的增加而成线性增加, 相溶解度曲线属于 A_L 型, 包含稳定常数 111.09 mol·L⁻¹。结论: RM-β-CD 对香叶木苷具有良好的增溶作用。

[关键词] 包合物; 甲基-β-环糊精; 增溶作用; 香叶木苷

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0041-03

Solubilization Effect of Methyl-β-cyclodextrin on Diosmin

AI Feng-wei¹, TONG Lei², YANG Kai-yong¹, ZHOU Jing¹, DU Dan^{1*}

(1. College of Pharmacy, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China;

2. College of Pharmacy, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, China)

[Abstract] **Objective:** To establish the content determination of diosmin by UV-Vis spectrophotometry, and investigate solubilization of methyl-β-cyclodextrin (RM-β-CD) on diosmin. **Method:** Standard curve of content determination for diosmin by UV-Vis spectrophotometry was drew, and methodology was studied, Phase solubility method was adopted to investigate solubilization of RM-β-CD on diosmin, apparent stability constant (*K_c*) was calculated. **Result:** UV detection wavelength of diosmin was 372 nm, and there was a good linear relationship among 8-32 mg · L⁻¹, solubility of diosmin increased linearly with improving of RM-β-CD concentration, phase solubility curve was classified as AL type, *K_c* was 111.09 mol · L⁻¹. **Conclusion:** RM-β-CD could obviously increase solubility of diosmin.

[Key words] inclusion; methyl-β-cyclodextrin; solubilization; diosmin

香叶木苷为一个血管保护剂, 作用于静脉、微循环和淋巴 3 个血管回输系统, 治疗慢性静脉功能不全、痔疮、淋巴水肿、静脉曲张等, 具有抗炎、自由基清除、抗诱变等多种生物活性^[1-4]。但由于其水溶性差导致生物利用度非常低, 因此临床应用受到很大限制。近年来, 包合技术广泛应用于药物制剂, 它可增加药物溶解度、掩盖药物异味、提高生物利用度、提高患者依从性。

1 材料

UV-2450 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司), EL104 型电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司), 香叶木苷(陕西慧科植物开发有限公司, 含量 >95%, 101106), 甲基-β-环糊精(RM-β-CD, DS = 0.71, 山东新大精细化工有限公司)。

2 方法与结果

2.1 测定波长的选择 精密称取香叶木苷 0.05 g, 加 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶解定容至 50 mL, 为储备液。精密量取 0.3 mL 储备液置 25 mL 量瓶中, 分别用 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶液、含 20% 的 RM-β-CD 的 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 稀释至刻度, 在波长 200 ~ 500 nm 进行紫外扫描, 测得香叶木苷的最大吸收波长为 372 nm, 且 RM-β-CD 在此无吸收, 故选择 372 nm 为检测波长。

[收稿日期] 20111108(006)

[第一作者] 艾凤伟, 实验师, 从事药物新剂型研究, Tel: 0516-83262141, E-mail: afew@163.com

[通讯作者] * 牡丹, 从事中药药效物质基础研究, Tel: 0516-83262141, E-mail: dudan19830701@sohu.com

2.2 标准曲线的绘制 精密量取 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8 mL 储备液于 25 mL 量瓶中,用 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶液定容至刻度,在波长 372 nm 处测定吸光度。以吸光度(A)对质量浓度(C)进行线性回归,得回归方程为 $Y = 0.02X + 0.0076$ ($R^2 = 0.9999$),在 8 ~ 32 mg·L⁻¹ 线性关系良好。

2.3 稳定性试验 取 0.002 2 g 香叶木苷加到 25 mL 量瓶中,用 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶液定容至刻度,室温中放置 1, 2, 4, 8, 12, 24 h,在波长 372 nm 处测定吸光度。结果表明香叶木苷的 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶液在 24 h 内吸光度相对稳定。

2.4 精密度试验

2.4.1 日内精密度 精密量取 0.2, 0.4, 0.8 mL 储备液到 25 mL 量瓶中,用 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶液定容至刻度,配制低、中、高不同质量浓度溶液,1 d 内测定其吸光度 5 次,结果 RSD 分别为 0.04%, 0.05%, 0.10%。说明日内精密度良好。

2.4.2 日间精密度 精密量取 0.2, 0.4, 0.8 mL 储备液到 25 mL 量瓶中,用 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶液定量到刻度,配制成低、中、高不同质量浓度的溶液,每天测定 3 种不同质量浓度的溶液吸光度 1 次,连续测 5 d,结果 RSD 分别为 0.86%, 0.49%, 0.47%。表明日间精密度良好。

2.5 加样回收率试验 精密量取香叶木苷储备液 0.3, 0.5, 0.8 mL,分别置 25 mL 量瓶中,加入适量的 RM-β-CD(按香叶木苷与 RM-β-CD 物质的量比 1:1),用 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶液稀释到刻度。过滤,取续滤液,在波长 372 nm 处测定吸光度,根据标准曲线计算溶液中香叶木苷含量,回收率符合要求。结果见表 5。

表 5 香叶木苷加样回收率试验

加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD /%
12.0	11.9	99.17	100.48	0.93
12.0	12.2	101.67		
12.0	12.1	100.83		
20.0	19.9	101.00		
20.0	20.2	99.50		
20.0	20.3	101.50		
32.0	32.3	100.94		
32.0	31.8	99.38		
32.0	32.1	100.31		

2.6 RM-β-CD 对香叶木苷的增溶作用考察 精密

称取 0, 0.250, 0.625, 1.250, 1.875, 2.500, 3.750, 5.000 g 的 RM-β-CD 适量蒸馏水溶解转移到 25 mL 量瓶中定容至刻度,移至具塞试管中,将过量的香叶木苷粉末加入各个溶液中,37 °C 下恒温振荡 3 d,使溶液达到平衡^[5],上清液过 0.45 μm 微孔滤膜,滤液加入适量 NaOH 使其质量浓度为 0.1 mol·L⁻¹,于 372 nm 处测定吸光度,计算香叶木苷质量浓度(C₀)0.0018 mmol·L⁻¹,即 37 °C 下未加入甲基-β-环糊精时 Diosmin 的溶解浓度,通过计算 C_{Diosmin}/C₀ 得到增溶倍数。见表 6。

表 6 RM-β-CD 对香叶木苷的增溶试验

C _{RM-β-CD} /mmol·L ⁻¹	C _{Diosmin} /mmol·L ⁻¹	C _{Diosmin} /C ₀
8.3	2.8	1.57
20.7	5.3	2.94
41.5	9.6	5.32
62.2	11.4	6.32
83.0	14.3	7.97
124.5	21.4	11.90
166.0	28.7	15.90

2.7 RM-β-CD 包合物表观常数的计算 以 RM-β-CD 浓度为横坐标,香叶木苷为纵坐标,绘制平衡相溶解度图并进行线性回归,表观稳定常数(K_c)由直线的斜率和截距求得 $K_c = \text{斜率} / \text{截距} \times (1 - \text{斜率})$,线性回归方程 $Y = 0.0002X + 0.0018$ ($R^2 = 0.9954$); $K_c = 111.09 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3 讨论

香叶木苷几乎不溶于水、甲醇、乙醇等溶剂,可溶解于二甲基亚砷和稀碱溶液,已有报道的香叶木苷的含量测定多采用 HPLC^[6],本试验中建立的紫外分光光度法香叶木苷在 8 ~ 32 mg·L⁻¹ 有良好线性关系,相比高效液相色谱法更为简单易行,试验成本低廉,可操作性更强。

本研究采用相溶解度法考察了 RM-β-CD 对香叶木苷的增溶作用。香叶木苷被甲基-β-糊精包合后,香叶木苷的溶解度显著提高,37 °C 下 20% 的 RM-β-CD 可使香叶木苷的溶解度增大 15.92 倍, RM-β-CD 包合香叶木苷后,表观稳定常数达 111.09 mol·L⁻¹,表明包合物的稳定性较好^[7]。香叶木苷的溶解度随着 RM-β-CD 浓度的增加而成线性增加。根据 Higuchi 等的分类,该体系属于 A_L 型,表明 RM-β-CD 与香叶木苷以物质的量比 1:1 包合^[8]。RM-β-CD 作为一种新型药用辅料,可以更好地增加药物的溶解度和稳定性,从而提高药物的生物利用度。

龙血竭结肠定位片包衣处方优化

黄韵然, 梁美宜, 周毅生*, 易荆丽, 张嘉家
(广东药学院, 广州 510006)

[摘要] 目的: 制备龙血竭结肠定位片, 并评价其体外释药情况。方法: 制备龙血竭含药片芯, 采用 HPMC, EC 与丙烯酸 II 号树脂等制备龙血竭结肠定位片。单因素试验考察药物释放的影响因素, 确立处方组成, 采用正交设计对包衣液处方进行优化。结果: 最佳包衣处方为溶胀层增重 3%, 肠溶层增重 2%, 丙烯酸 II 号树脂与 EC 比值 1:10, 结肠定位片的时滞 6 h, 时滞 5 h 后累积释药达 80%。结论: 龙血竭结肠定位片在体外具有结肠定位释放的特性, 能达到治疗结肠部位疾病的目的。

[关键词] 龙血竭; 结肠定位片; 薄膜包衣法; 正交设计; 丙烯酸 II 号树脂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0043-05

Optimization for Coating Formulation of Longxuejie Colon-target Tablet

HUANG Yun-ran, LIANG Mei-yi, ZHOU Yi-sheng*, YI Jing-li, ZHANG Jia-jia
(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** Longxuejie colon-target tablet were prepared and investigated its *in vitro* release property. **Method:** Prepared core tablet containing *Dranaena cochinchinensis*, this colon-target tablet was prepared by hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose and polyacrylic resin II. Coating formulation was established with investigating drug release by single factor test, and orthogonal design was used to optimized coating

[收稿日期] 20111025(008)

[第一作者] 黄韵然, 硕士研究生, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:020-39352168, E-mail:lavinia923@yahoo.com.cn

[通讯作者] *周毅生, 本科, 教授, 从事药物新剂型与新技术研究, Tel:020-39352168, E-mail:yishzhou@yahoo.com.cn

[参考文献]

- [1] Ramelet A A. Clinical benefits of daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency [J]. *Angiology*, 2001, 52 (1): 49.
- [2] Garner R C, Garner J V, Gergory S, et al. Comparison of the absorption of micronized diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 9 (1): 32.
- [3] Seyed J H, Amirhossein A, Asia M, et al. Radioprotective effects of daflon against genotoxicity induced by gamma irradiation in human cultured lymphocytes [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2009(50):749.
- [4] Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, et al. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg [J]. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1997, (17):27.
- [5] 周细红, 曾清如, 刘嫦娥, 等. 甲基化-β-环糊精的制备及其对甲基对硫磷和呋喃丹的增溶作用 [J]. *精细化工中间体*, 2003, 33(6):43.
- [6] Azza M, El-Shafae, Maher M El-Domiaty. Improved LC methods for the determination of diosminand/or hesperidin in plant extracts and pharmaceutical formulations [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2001(26): 539.
- [7] K Vijaya Sri, A Kondaiah A, J Vijaya Ratna A, et al. Preparation and characterization of quercetin and rutin cyclodextrin inclusion complexes [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33:245.
- [8] Higuchi T, Connors K A. Phase-solubility techniques [J]. *Adv Anal Chem Instr*, 1965(4):117.

[责任编辑 全燕]