

羟丙基- β -环糊精对人参皂苷 Rg_1 溶解度的影响

缪菊连¹, 黄照昌^{2*}

(1. 大理学院, 云南 大理 671000; 2. 大理药业, 云南 大理 671000)

[摘要] 目的:探讨羟丙基- β -环糊精对人参皂苷 Rg_1 溶解度的影响。方法:用 HPLC 测定人参皂苷 Rg_1 的含量,设计正交试验考察羟丙基- β -环糊精浓度、温度、搅拌时间,单因素考察 pH 对人参皂苷 Rg_1 溶解度的影响,对制备的样品进行冻融稳定性考察。结果:羟丙基- β -环糊精质量浓度 40%,温度 40℃,搅拌时间 12 h,pH 7 时,人参皂苷 Rg_1 溶解度为 353.20 $g \cdot L^{-1}$,样品冻融稳定性好。结论:羟丙基- β -环糊精对人参皂苷 Rg_1 溶解度有很大的提高。

[关键词] 羟丙基- β -环糊精; 人参皂苷 Rg_1 ; 溶解度; 冻融

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0017-03

Influence of Hydroxypropyl- β -cyclodextrin on Solubility of Ginsenoside Rg_1

MIAO Ju-lian¹, HUANG Zhao-chang^{2*}

(1. Dali University, Dali 671000, China; 2. Dali Pharmaceutical Co. Ltd., Dali 671000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on solubility of ginsenoside Rg_1 . **Method:** The content of ginsenoside Rg_1 was determined by HPLC, orthogonal test was used to study on concentration of hydroxypropyl- β -cyclodextrin, temperature and stirring time, single factor test was used to analysis the influence of pH to solubility of ginsenoside Rg_1 , and investigated freeze-thaw stability of samples prepared in these conditions; **Result:** Optimum conditions for hydroxypropyl- β -cyclodextrin improving solubility of ginsenoside Rg_1 were as follows: concentration of hydroxypropyl- β -cyclodextrin 40%, temperature 40℃, stirring time 12 h. When pH was 7, solubility of ginsenoside Rg_1 was 353.20 $g \cdot L^{-1}$. Freeze-thaw stability of samples was good. **Conclusion:** Solubility of ginsenoside Rg_1 had greatly improved by using hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

[Key words] hydroxypropyl- β -cyclodextrin; ginsenoside Rg_1 ; solubility; freeze-thaw

人参皂苷对多种痴呆模型动物的学习记忆功能有保护作用,能显著改善脑缺血、乙醇和 β -淀粉样肽等引起的学习记忆功能损伤^[1-3]。但人参皂苷 Rg_1 易被肠道细菌所产生的酶降解,口服生物利用度仅为 1% ~ 20%,且在血液中消除快,因此口服并非是其最适宜的给药途径^[4],人参皂苷 Rg_1 在蒸馏水中的溶解度为 19.16 $g \cdot L^{-1}$;在甲醇中的溶解度为

96.09 $g \cdot L^{-1}$;在乙醇中的溶解度为 91.06 $g \cdot L^{-1}$ ^[5],在水中的溶解度较低,一定程度上影响了在临床的应用。为克服其溶解度问题,采用羟丙基- β -环糊精水溶液法,通过正交试验,优选羟丙基- β -环糊精提高人参皂苷 Rg_1 溶解度较佳的实验条件,为人参皂苷 Rg_1 的羟丙基- β -环糊精包合物注射剂的制备提供理论参考。

1 材料

1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent),HZS-H 型水浴震荡器(哈尔滨市东联电子技术开发有限公司),人参皂苷 Rg_1 对照品(批号 110754-200421,中国药品生物制品检定所),羟丙基- β -环糊精(西安德立化工有限公司),人参皂苷 Rg_1 样品(自制),所用试剂均为分析纯。

[收稿日期] 20110630(010)

[基金项目] 校企联合研究开发项目(20090402)

[第一作者] 缪菊连, 硕士, 讲师, 从事药物制剂研究, Tel: 15125282836, E-mail: sun007119@sina.com

[通讯作者] * 黄照昌, 学士, 工程师, 从事天然药物的开发与利用研究, Tel: 15125022320, E-mail: hzc@sina.com

2 方法与结果

2.1 人参皂苷 Rg_1 含量测定

2.1.1 色谱条件 Hypersil C_{18} 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μ m), 流动相乙腈-水 (28:72), 检测波长 203 nm, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温 30 °C, 进样量 20 μ L。

2.1.2 标准曲线的绘制 用生理盐水将人参皂苷 Rg_1 配制成 1.024, 2.048, 5.20, 10.240, 20.480, 51.200 mg·L⁻¹ 的溶液, 进样 20 μ L, 以峰面积 (Y) 对浓度 (C) 进行回归分析, 得回归方程 $Y = 55.42C + 542$ ($r = 0.9999$)。结果表明人参皂苷 Rg_1 在 1.024 ~ 51.200 mg·L⁻¹ 呈良好线性关系。

2.1.3 精密度试验 取 10 mg·L⁻¹ 的对照品溶液, 分别于日内 0, 6, 12 h 时各进样 5 次, 并在 0, 3, 5 d 后进样 5 次, 以峰面积考察精密度。结果表明日内 RSD 1.40%, 日间 RSD 2.55%^[5]。

2.1.4 人参皂苷 Rg_1 的测定 精密量取人参皂苷 Rg_1 的羟丙基- β -环糊精包合液 1 mL, 用微孔滤膜过滤, 置 10 mL 量瓶中, 用生理盐水稀释并定容至刻度。进样 20 μ L, 计算人参皂苷 Rg_1 的量。

2.2 包合物的制备 将羟丙基- β -环糊精配成不同浓度的溶液, 在一定的温度下, 加入过量人参皂苷 Rg_1 , 搅拌混合一定时间^[6]。

2.3 正交试验设计 根据参考文献及预试验结果, 以羟丙基- β -环糊精质量浓度、恒温温度、恒温搅拌时间为 3 个考察因素, 按 $L_9(3^4)$ 正交表进行设计。因素水平见表 1, 结果及直观分析见表 2, 方差分析见表 3。

由极差 R 可知, 各因素对人参皂苷 Rg_1 溶解度影响次序为 $A > C > B$, 最佳方案为 $A_3B_2C_3$, 即羟丙基- β -环糊精质量浓度 40%, 温度 40 °C, 搅拌时间 12 h。

表 1 羟丙基- β -环糊精对人参皂苷 Rg_1 溶解度影响正交因素水平

水平	A 羟丙基 β -CD/%	B 温度/°C	C 搅拌时间/h
1	20	30	4
2	30	40	8
3	40	50	12

2.4 pH 对人参皂苷 Rg_1 溶解度的影响 分别用 10% 的盐酸溶液, 10% 的碳酸钠溶液, 配 pH 3, 5, 7, 9 的 40% 羟丙基- β -环糊精溶液, 温度 40 °C, 搅拌时间 12 h, 照 2.1.4 项计算人参皂苷 Rg_1 的量分别为 346.58, 340.37, 352.61, 340.87 g·L⁻¹。结果表明

pH 对人参皂苷 Rg_1 的溶解度影响不大, 溶解度稍大的 pH 为 7。

表 2 羟丙基- β -环糊精对人参皂苷 Rg_1 溶解度影响正交试验结果及直观分析

No.	A	B	C	D	Rg_1 溶解度 /g·L ⁻¹
1	1	1	1	1	217.16
2	1	2	2	2	257.52
3	1	3	3	3	269.05
4	2	1	2	3	245.99
5	2	2	3	1	328.62
6	2	3	1	2	261.36
7	3	1	3	2	344.00
8	3	2	1	3	319.01
9	3	3	2	1	307.48
K_1	247.910	269.050	265.843	284.420	
K_2	278.657	301.717	270.330	287.627	
K_3	323.497	279.297	313.890	278.017	
R	75.587	32.667	48.047	9.610	

表 3 方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	8 669.327	2	60.356	<0.05
B	1 674.762	2	11.660	
C	4 226.086	2	29.422	<0.05
误差	143.637	2		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

2.5 工艺验证试验 为了验证工艺的稳定性, 重复较佳工艺 5 次, 结果 Rg_1 溶解度分别为 340.98, 348.03, 353.36, 365.12, 358.49 g·L⁻¹, RSD 2.63%, 说明该工艺稳定。

2.6 冻融稳定性考察 取工艺验证试验制备的样品 1 份, 用微孔滤膜过滤, 在 -10 ~ -20 °C 条件下放置 2 d, 然后在室温条件下自然解冻, 循环 3 次, 每次循环后观察外观均为无色澄明, 取样测定含量, 计算溶解度分别为 340.98, 336.24, 342.15, 338.43 g·L⁻¹。结果显示没有结晶析出, 溶解度无明显变化, 样品稳定性好。

3 讨论

人参皂苷 Rg_1 在水中的溶解度为 19.16 g·L⁻¹。将其用羟丙基- β -环糊精制备成包合物后, 其溶解度增加到 353.20 g·L⁻¹。溶解度增加约 18 倍。羟丙

过敏试验结合正交试验考察中药橡胶膏剂制备工艺

胡琨¹, 朱静^{2*}

(1. 南京市中医院, 南京 210001; 2. 南京中医药大学, 南京 210046)

[摘要] 目的: 优选中药橡胶膏剂制备工艺的最佳条件。方法: 对中药橡胶膏剂制备工艺导致的安全性、舒适性等共性技术进行研究, 对影响到安全性的溶媒进行了单因素考察; 以剥离强度、柔软性、膏体均匀性为考察指标, 采用正交试验法, 对中药橡胶膏剂制备过程中影响膏体性质的 3 个因素(溶媒、打胶时间、空白基质各部分的添加顺序)进行研究, 优选最佳条件。结果: 制备工艺的最佳条件为正己烷为溶媒, 用量 50 mL, 打胶时间 2 h, 橡胶匀浆先与软化剂混合, 再加入增黏剂和填充剂。结论: 优选后的橡胶膏剂过敏率低, 舒适性好。

[关键词] 中药橡胶膏剂; 制备工艺; 安全性; 舒适性

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)21-0019-04

Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine Adhesive Plaste by Allergy Test and Orthogonal Design

HU Kun¹, ZHU Jing^{2*}

(1. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, China;
2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[收稿日期] 20110331(011)

[第一作者] 胡琨, 硕士, 从事经皮给药制剂的开发研究, Tel: 13851625905, E-mail: 121623986@qq.com

[通讯作者] * 朱静, Tel: 13770824827, E-mail: jingzhz@126.com

基- β -环糊精是环糊精的衍生物, 与环糊精相比较, 其具有溶解度大、不良反应小的特点, 可作为注射用辅料^[7]。郭少三等^[8]研究人参皂苷 Rg₁ 在助溶剂乙醇与丙二醇混合溶液中溶解量为 82.23 g·L⁻¹, 比用羟丙基- β -环糊精优选的实验条件得出的数据低很多, 羟丙基- β -环糊精对人参皂苷 Rg₁ 的溶解度有很大的提高, 为人参皂苷 Rg₁ 的进一步开发提供一定的理论依据。

[参考文献]

[1] 王晓英, 陈霖, 张均田. 人参皂苷 Rg₁ 对 β -淀粉样肽 (25-35) 侧脑室注射所致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制[J]. 药学学报, 2001, 36(1): 1.
[2] Baisong Liao, Harold Newmark, Renping Zhou. Neuroprotective effects of Ginseng totte saponin and ginsenosides Rb₁ and Rg₁ on spinal cord neurons *in vitro* [J]. Exp Neurol, 2002, 173(2), 224.

[3] Shen Lihong, Zhang Juntian. Ginsenoside Rg₁ increases ischemia-induced cell proliferation and survival in the dentate gyrus of adult gerbils [J]. Neurosci Lett, 2003, 344(1): 1.
[4] Xu Q F, Fang X L, Chen D F. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb₁ and Rg₁ from *Panax notoginseng* in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2003, 84(2): 187.
[5] 陈新梅, 朱家璧. 人参皂苷 Rg₁ 的溶解特性与脂质体包封率关系的研究[J]. 中国药房, 2007, 18(1): 41.
[6] 崔福德. 药剂学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 385.
[7] 林东海, 侯茂奇, 陈继永, 等. 人参皂苷 Rg₁ 与羟丙基- β -环糊精包合作用的研究[J]. 中草药, 2006, 37(9): 1328.
[8] 郭少三, 韩大良, 张琼珊, 等. 人参皂苷水相助溶方法的研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(5): 954.

[责任编辑 全燕]