



大豆苷元-水溶性壳聚糖固体分散体的制备

葛月宾*, 王旭彬, 郭伟林, 谢晓敏

(中南民族大学药学院, 湖北武汉430074)

[摘要] 目的:制备大豆苷元-水溶性壳聚糖固体分散体。方法:溶剂法制备不同比例的大豆苷元-水溶性壳聚糖固体分散体,进行体外溶出试验,差示扫描量热法、X-射线粉末衍射法、红外光谱法物相鉴别固体分散体的形成。结果:制备的1:5和1:9比例固体分散体中,60 min时药物的累积溶出百分率高达90%以上,而对应的物理混合物累积溶出仅约40%,原药溶出仅34.8%。物相鉴定表明,大豆苷元一部分形成低共熔物,以微晶状态分散在固体分散体中。结论:以水溶性壳聚糖为载体制备的固体分散体,有效地提高了难溶性药物大豆苷元的溶出速率。

[关键词] 大豆苷元;水溶性壳聚糖;固体分散体;溶出速率

壳聚糖是甲壳素的N-脱乙酰基产物,是以 β -1,4苷键结合而成的一种胺基多糖,其在食品、农业、环境及医药等领域有着广泛的应用。在药物制剂方面,壳聚糖因其良好的缓释、黏附、促进吸收等作用,而成为重要的药物载体^[1-2]。目前开发应用的壳聚糖衍生物种类繁多,通过改变壳聚糖的理化和生物性能,大大扩展了应用范围。其中,水溶性壳聚糖因其溶解性能好,应用价值不断得到研究与开发^[3]。

大豆苷元为黄酮类化合物,能有效的预防和抑制白血病、骨质疏松、结肠癌、肺癌、胃癌、乳腺癌和前列腺癌等^[4]。但大豆苷元的溶解度较小,溶出速度慢,其在肠道的吸收速率受到影响,表现出生物利用度差,因此必须通过有效的方法提高溶出速率。本课题组在过去的研究中展开了大豆苷元的抗骨质疏松、壳聚糖微球、羟丙基- β -环糊精包合物的研究^[5-7],而在药物制剂技术中,固体分散技术是一种使药物高度分散并且生产简单可行的技术^[8]。此外,水溶性壳聚糖的制剂应用较少,作为水溶性载体在制备固体分散体方面未见报道,因此本实验的研究目的是以水溶性壳聚糖为载体制备大豆苷元固体分散体,并进行物相鉴别,期待能有效地提高药物的溶出速率和生物利用度。

1 材料

大豆苷元(陕西慧科植物开发有限公司,批号

Dd2004127,质量分数98.79%);水溶性壳聚糖(山东金湖甲壳制品有限公司,脱乙酰度89.8%,自测特性黏度 $0.253\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$);无水乙醇(分析纯,上海振兴化工一厂);甲醇(分析纯,汕头市光华化学厂);羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD,江苏一鸣精细化工有限公司)。其他化学试剂均为分析纯。

电子分析天平(AL 204,梅特勒-托利多上海有限公司);智能溶出试验仪(ZRS-8G,天津大学无线电厂);紫外-可见分光光度仪(SP-2102,上海光谱仪器有限公司);X-射线衍射仪(X Pert-Pro,荷兰帕纳科公司);差示扫描量热仪(DSC 8ZZ,梅特勒-托利多上海有限公司);傅立叶变换红外-拉曼光谱(E-QUIINOX 55,德国BRUKER公司)。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备

取大豆苷元适量,置于量瓶中,加入适量的无水乙醇,振荡使其完全溶解;再按质量比例(1:1,1:3,1:4,1:5,1:7,1:9)加入水溶性壳聚糖的水溶液,搅拌均匀。将混合液置于80℃水浴上,不断搅拌使其蒸发,得略带淡黄色的黏稠物。放置冷却至室温,置于40℃的真空干燥烘箱中干燥过夜,粉碎,过80目筛,置于干燥器中保存。

2.2 物理混合物的制备

分别称取大豆苷元和水溶性壳聚糖适量,按1:1,1:3,1:4,1:5,1:7,1:9质量比例,混合均匀,制得不同比例的物理混合物。

2.3 药物的含量测定

2.3.1 最大吸收波长的选择 分别称取大豆苷元

[收稿日期] 2009-04-11

[基金项目] 中南民族大学自然科学基金项目(YZZ06030)

[通信作者] *葛月宾, Tel: (027) 67841196, E-mail: geyuebin@mail.scuec.edu.cn

和水溶性壳聚糖适量,用甲醇配成一定浓度的稀溶液,在波长 200~400 nm 扫描。结果表明,大豆苷元的最大吸收波长为 250 nm,辅料水溶性壳聚糖在此波长下无吸收,对测定无干扰。

2.3.2 标准曲线的制备 称取大豆苷元约 10 mg,精密称定,置于 10 mL 量瓶中,加入甲醇适量溶解,定容,配置成母液;精密移取母液 1.0 mL,以甲醇稀释定容至 10 mL;分别精密移取稀释液 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mL 置于 10 mL 量瓶中,以甲醇稀释定容。以甲醇为空白,在 250 nm 处测定吸收度。以浓度(C)对吸收度(A)进行线性回归,得标准曲线方程 $C = 9.2739A - 0.6116$, $r = 0.9998$ 。结果表明,大豆苷元在 $0.5 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好。

2.3.3 含量测定 精密称取固体分散体约 10 mg,置于 10 mL 量瓶中,加入少量的甲醇溶液,超声,以甲醇定容。经 $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液 0.1 mL,用甲醇稀释定容至 10 mL,在 250 nm 处测定吸光度,由 2.3.2 项中标准曲线方程计算大豆苷元的含量。结果表明,1:1, 1:3, 1:4, 1:5, 1:7, 1:9 比例的固体分散体中,大豆苷元质量分数分别为 40.95%, 22.80%, 14.77%, 12.93%, 8.11%。

2.4 药物的溶出度测定

2.4.1 最大吸收波长的选择 精密量取 2.3.2

项中母液 0.1 mL 置于 10 mL 量瓶中,用含 0.1% HP- β -CD 的蒸馏水稀释,定容。以含 0.1% HP- β -CD 的蒸馏水为空白,在波长 200~400 nm 扫描。结果表明,大豆苷元的最大吸收波长为 250 nm,辅料水溶性壳聚糖在此波长下无吸收,对测定无干扰。

2.4.2 标准曲线的制备 精密量取 2.3.2 项中母液 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mL 置于 10 mL 量瓶中,用含 0.1% HP- β -CD 的蒸馏水稀释,定容;以含 0.1% HP- β -CD 的蒸馏水为空白,在 250 nm 处测定吸收度。以浓度(C)对吸收度(A)进行线性回归,得标准曲线方程 $C = 9.4095A - 0.3569$, $r = 0.9998$ 。结果表明,大豆苷元在 $1 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好。

2.4.3 溶出度的测定 溶出条件为浆法,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,温度 $37.0 \text{ }^\circ\text{C}$,溶出介质为含 0.1% HP- β -CD 的蒸馏水。精密称取大豆苷元、不同比例的物理混合物和固体分散体(约含大豆苷元 9 mg),置于溶出杯中。在上述溶出条件下,分别于 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 min 时取样 5 mL(同时补充同温同体积的新鲜介质),立即用 $0.8 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤,取续滤液,以溶出介质为空白,在 250 nm 测定吸光度,根据 2.4.2 项中标准方程,计算不同时间点的累积溶出百分率,见图 1。

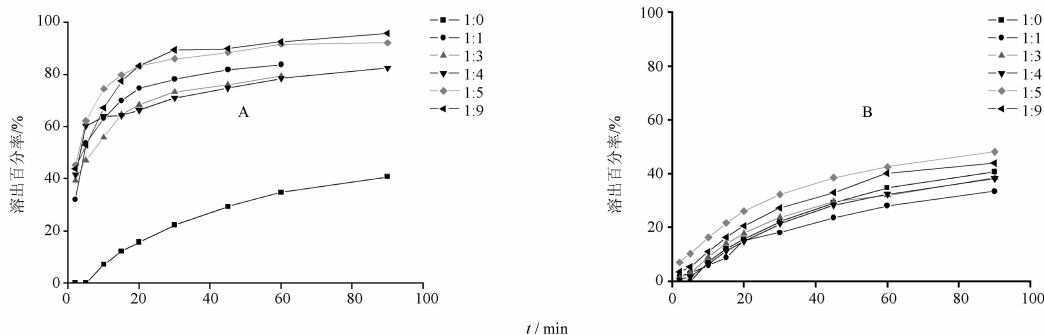


图 1 不同比例大豆苷元-水溶性壳聚糖固体分散体(A)和物理混合物(B)的溶出曲线

结果表明,大豆苷元溶出速率较慢,60 min 时累积溶出百分率仅 34.8%。与原药相比,60 min 时 1:5 和 1:9 比例的固体分散体中,大豆苷元的累积溶出百分率分别为 91.6% 和 92.5%。而 60 min 时 1:5 和 1:9 比例的物理混合物中,大豆苷元的累积溶出百分率分别为 48.2% 和 44.0%。制备的固体分散体能显著加快其在溶出介质中的溶出速率,并且

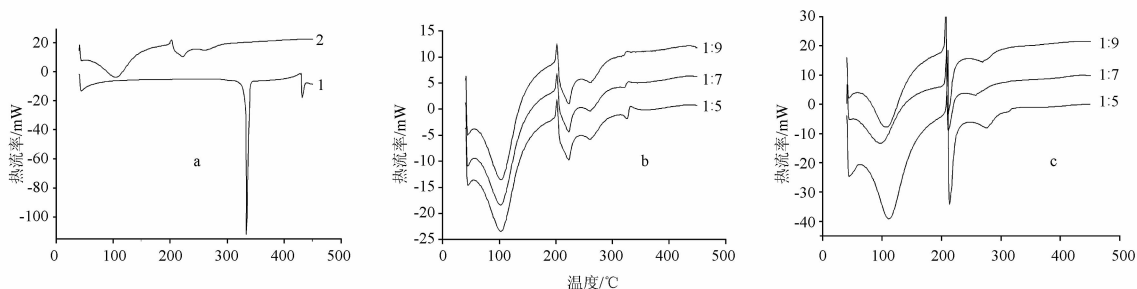
载体比例越大,药物溶出越快。

2.5 固体分散体的物相鉴定

2.5.1 热分析法 采用差示扫描量热法(DSC)进行样品分析,测试条件为铝坩埚,参比物 Al_2O_3 ,气氛氮气,升温速率 $10.00 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$,见图 2。由图 2 可见,大豆苷元在 $333 \text{ }^\circ\text{C}$ 有一尖锐的熔融吸热峰,水溶性壳聚糖在 $103 \text{ }^\circ\text{C}$ 有一失水吸热峰,而不同配比

的物理混合物在 105 °C 有一失水吸热峰,在 320 °C 左右对应药物的吸热峰位置有一较小的吸热峰,并随药物比例变小,峰面积越小;而固体分散体中,对应药物的熔融峰位置无吸热峰,在 210 °C 左右有明

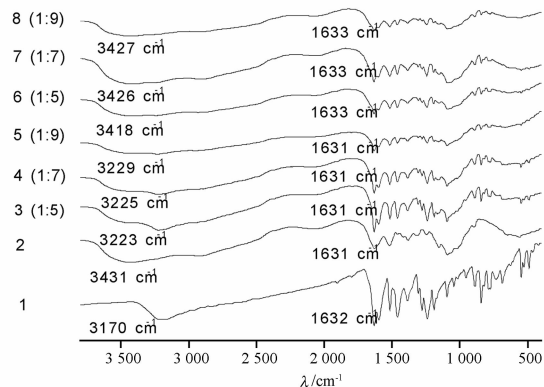
显的吸热峰,并且与辅料 DSC 图相比,峰型变得十分尖锐,随药物比例变小,峰面积越小。这表明固体分散体的 DSC 图谱与物理混合物相比,发生了明显的变化,初步推测固体分散体中形成了低共熔物。



1. 大豆苷元; 2. 水溶性壳聚糖。

图 2 大豆苷元和水溶性壳聚糖(a),不同比例物理混合物(b)和固体分散体(c)的 DSC 图

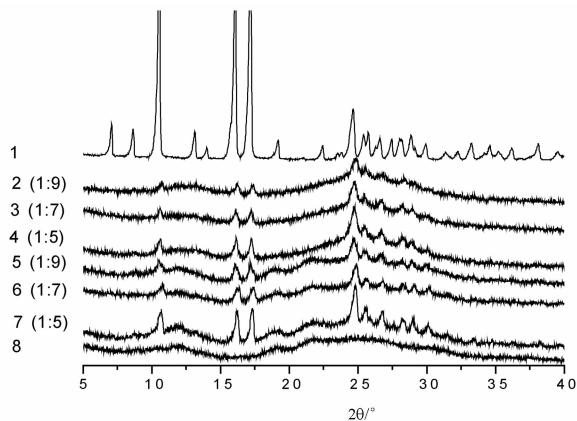
2.5.2 红外光谱法 样品采用溴化钾压片,进行红外光谱分析,见图 3。由图 3 可见,不同配比的物理混合物与固体分散体的图谱都呈现大豆苷元与水溶性壳聚糖的叠加峰形特征,在物理混合物中-OH 峰位(3 223 ~ 3 229 cm^{-1})与原药(3 170 cm^{-1})峰位基本一致,C = O 峰位(1 631 cm^{-1})与原药(1 631 cm^{-1})一致。在固体分散体中其-OH 峰位(3 418 ~ 3 427 cm^{-1})与水溶性壳聚糖的-OH 峰位一致,但其峰变宽,则说明形成了低共熔物中-OH 与水溶性壳聚糖之间发生了相互作用(形成氢键),使吸收峰向高波数位移,而 C = O 峰位(1 633 cm^{-1})与大豆苷元(1 631 cm^{-1})基本一致,这表明固体分散体中呈现大豆苷元的特征峰。



1. 大豆苷元; 2. 水溶性壳聚糖; 3 ~ 5. 不同比例物理混合物; 6 ~ 8. 固体分散体。

图 3 大豆苷元,水溶性壳聚糖,不同比例物理混合物和固体分散体(6 ~ 8)的红外光谱图

2.5.3 粉末 X-射线衍射法 测试条件 Cu 靶(50 kV, 100 mV); 波长 1.540 56 Å; 扫描 5° ~ 40°; 扫描速度 4° · min⁻¹, 见图 4, 由图 4 可见,不同配比的物理混合物与固体分散体的衍射图谱呈现的都是大豆苷元的晶体衍射图谱与水溶性壳聚糖的无定形衍射图谱的叠加。而对应比例固体分散体的峰比物理混合物的弱,表明固体分散体中大豆苷元一部分以微晶状态分散。



1. 大豆苷元; 2 ~ 4. 固体分散体; 5 ~ 7. 不同比例物理混合物; 8. 水溶性壳聚糖。

图 4 大豆苷元,水溶性壳聚糖,不同比例物理混合物和固体分散体的 X-射线衍射图

3 讨论

大豆苷元溶解度较小,溶出速度慢,推测其在肠道的吸收速率将会受到影响,因而生物利用度差。为了提高大豆苷元的体外溶出速率满足制剂的设计



要求,有必要将大豆苷元制成固体分散体,以增加其溶解度和溶出速率。药物的吸收速率取决于溶出速率,根据 Noyes-Whitney 方程,溶出速率随分散度的增加而增加。因此,以易溶于水的材料为载体,可以提高药物的可润湿性,保证药物的高度分散性和载体材料对药物的抑晶性而大大改善药物的溶出与吸收。

通过溶解度测定,大豆苷元在水中的平衡溶解度为 $8.57 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,在 0.1% HP- β -CD 溶解度为 $103.82 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。为了在体外释药试验中满足漏槽条件,选择 0.1% HP- β -CD 为溶出介质,该增溶剂较乙醇、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、十二烷基硫酸钠相比,具有用量小、增溶效果明显、表面活性弱的特点,而且表面活性很弱。

本实验选择水溶性壳聚糖作为载体材料,采用溶剂法制备大豆苷元的固体分散体。结果表明制备的 1:5,1:9(大豆苷元-水溶性壳聚糖)比例的固体分散体,溶出速率显著增加。结合红外光谱、X-射线粉末衍射、热分析 3 种方法进行固体分散体的物相鉴定,表明大豆苷元一部分形成低共熔物,以微晶状态分散在固体分散体中。水溶性壳聚糖作为一种新型药用辅料,近年来被广泛应用于促进吸收、生物黏

附、靶向制剂等方面,但作为固体分散体的载体研究得较少。本实验的研究结果证实了以水溶性壳聚糖为载体制备固体分散体从而提高药物溶出的可行性,为难溶性药物的制剂前处理提供了新的途径。

[参考文献]

- [1] 阳元娥,罗发兴. 壳聚糖及其衍生物在医药中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2002,33(8):408.
- [2] 蒋挺大. 甲壳素[M]. 北京:化学工业出版社,2003:299.
- [3] 万荣欣,顾汉卿. 水溶性壳聚糖的研究进展[J]. 透析与人工器官,2005,16(1):26.
- [4] Kurzer M S, Xu X. Dietary phytoestrogens[J]. Annu Rev Nutr, 1999,17:353.
- [5] Ge Yuebin, Chen Dawei, Xie Liping, et al. Optimized preparation of daidzein-loaded chitosan microspheres and in vivo evaluation after intramuscular injection in rats[J]. Int J Pharm, 2007,338(1/2):142.
- [6] Ge Yuebin, Dawei Chen, Xie Liping, et al. Enhancing effect of daidzein on the differentiation and mineralization in mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells[J]. Yakugaku Zasshi, 2006,126(8):651.
- [7] 葛月宾,陈大为,谢丽萍,等. 大豆苷元-羟丙基- β -环糊精包合物的研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(24):2039.
- [8] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 2版,北京:人民卫生出版社,1998:16.

Preparation of water-soluble chitosan solid dispersion of daidzein

GE Yuebin*, WANG Xubin, GUO Weilin, XIE Xiaomin

(School of Pharmacy, South-central University For Nationalities, Wuhan 430074, China)

[Abstract] **Objective:** To enhance the dissolution rate of daidzein with solid dispersion technique. **Method:** Solid dispersions were prepared by the solvent method using water-solubility chitosan as a hydrophilic carrier. DSC, IR and X-ray methods were used to verify the formation of solid dispersion. **Result:** Dissolution percentages of solid dispersions were more than 90 percent in the drug-carrier ratio of 1:5 and 1:9. But dissolution percentages of physical mixtures and pure drug were 40 and 38.4 percent respectively. Part of daidzein dispersed in solid dispersion in the form of microcrystalline. **Conclusion:** Water-soluble chitosan solid dispersion can significantly increase dissolution rate of daidzein.

[Key words] daidzein; water-soluble chitosan; solid dispersion; dissolution rate

doi: 10.4268/cjcmm20100308

[责任编辑 周驰]