

文章编号: (2006)02-0051-04

## 黄芩苷乳糖共研磨混合物的制备

王玉秀<sup>1</sup>, 陈大为<sup>1</sup>, 秦雪梅<sup>2</sup>

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 山西大学 化学化工学院, 山西 太原 030025)

**摘要:** **目的** 制备黄芩苷乳糖共研磨混合物并对其加以鉴定。**方法** 采用共研磨法, 制成了不同比例的共研磨混合物, 借助红外光谱的方法进行鉴别, 并与黄芩苷进行溶解度、溶出速率的比较。**结果** 通过制备方法的优选, 得到了黄芩苷乳糖共研磨混合物最佳的制备方法; 通过红外鉴别, 表明黄芩苷和乳糖形成了固体分散体; 通过溶解度与溶出速率的测定, 说明黄芩苷乳糖共研磨混合物可以改善黄芩苷的溶解度和增加黄芩苷的溶出速度。**结论** 黄芩苷乳糖共研磨混合物的溶解性能不仅与乳糖的质量有关, 而且还与黄芩苷和乳糖共研磨的时间有关系。

**关键词:** 药剂学; 黄芩苷; 乳糖; 共研磨混合物

**中图分类号:** R944.2      **文献标志码:** A

黄芩苷是唇形科黄芩属植物黄芩中所含的黄酮类有效成分, 药理学实验研究证实, 黄芩苷具有抗病毒、抗菌、保肝利胆、解热降压和免疫抑制等作用。目前, 临床主要用来治疗肺炎、肝炎、高血压、化脓性感染等疾病<sup>[1]</sup>。有文献报道黄芩苷在水中的溶解度为  $160 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 在乙醇中的溶解度为  $1458 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 在氯仿中的溶解度为  $122 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[2]</sup>。不仅如此, 在溶解黄芩苷的实验中我们还发现其溶解速度也很慢, 往往要借助加热或超声来加速溶解。由于这些原因导致了黄芩苷口服吸收缓慢, 达峰时间为 7~16 h, 生物利用度低 (22%~36%)<sup>[3]</sup>, 这些缺点都极大的影响了黄芩苷在临床上的应用效果及范围。

为了能更好的改善黄芩苷的溶解性能, 进而增加它在体内的生物利用度, 扩大其在临床上的应用, 我们进行了大量的实验, 得到了一种黄芩苷乳糖共研磨混合物。这种共研磨混合物制备方法简单可行, 不仅能很好的改善黄芩苷的溶出速率和溶解度, 而且由于主药的含量较大, 非常有利于黄芩苷后期成型工艺的研究。

### 1 仪器与材料

TU-1901 双光束紫外-可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司), 岛津 IR-408 型红外光谱仪 (日本岛津公司), RC-8 型溶出仪 (天津市国铭医药设备有限责任公司)。

黄芩苷标准品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 110715-200212), 黄芩苷原料药 (山西省药物研究所), 乳糖 (分析纯, 北京奥博星生物技术责任有限公司)。

### 2 方法与结果

#### 2.1 黄芩苷乳糖共研磨混合物的制备

收稿日期: 2006-06-19

**作者简介:** 王玉秀 (1978-), 女 (汉族), 山西太原人, 讲师, 硕士研究生, 主要从事药剂学教学与研究, Tel. 0351-2215863, E-mail wangyubi770217@126.com; 陈大为 (1959-), 男 (汉族), 辽宁海城人, 教授, 主要从事现代给药系统设计及评价研究, Tel. 024-23986308。

将黄芩苷、乳糖分别粉碎,过 250  $\mu\text{m}$  筛,按照黄芩苷和乳糖质量比为 1:3、1:4、1:5、1:9 的比例(含黄芩苷的质量分数分别为 25.00%、20.00%、16.67%、10.00%)置于研钵中,研磨混匀 0~30 min,即得共研磨混合物。取各比例混合物适量(相当于黄芩苷 10 mg)及黄芩苷 10 mg 分别溶于 50 mL 纯化水中,用玻璃棒搅拌,观察溶解情况,结果见表 1。

Table1 The study of preparation method of baicalin-lactose trituration mixture

Sample	$m(\text{baicalin}) :$ $m(\text{lactose})$	$t/ \text{min}$	The effect of solubility	Sample	$m(\text{baicalin}) :$ $m(\text{lactose})$	$t/ \text{min}$	The effect of solubility	
Baicalin		0	-	Trituration mixture	1:4	20	++	
		5	-			25	++	
		10	-			30	++	
		15	-			1:5	0	-
		20	-				5	-
		25	-				10	-
		30	-				15	++
Trituration mixture	1:3	0	-			20	+++	
						5	+++	
						10	+++	
						15	-	
						20	+	
						25	+	
						30	+	
	1:4	0	-			1:9	20	+++
							5	+++
							10	+++
							15	+

- —Insolubilization; + — Partial solution; ++ — Mostly solution, a little remnant; +++ —Dissolution

以下实验均以  $m(\text{黄芩苷}):m(\text{乳糖})=1:5$  的共研磨混合物为例对本研磨混合物的质量进行考察。

## 2.2 黄芩苷乳糖共研磨混合物的红外光谱分析

分别取适量的黄芩苷、乳糖、黄芩苷乳糖共研磨混合物以 KBr 压片法在 400~4 000  $\text{cm}^{-1}$  内测定红外光谱。

红外光谱的数据表明,黄芩苷与乳糖所形成的物理混合物的红外光谱为黄芩苷与乳糖红外光谱的叠加;而黄芩苷与乳糖形成固体混合物后所形成的红外光谱与黄芩苷本身及单独的乳糖所形成的光谱有显著的不同:黄芩苷 3 300  $\text{cm}^{-1}$  的游离-OH 在混合物中消失;而 1 710  $\text{cm}^{-1}$  结合-OH, 1 500~1 700  $\text{cm}^{-1}$  吸收峰发生向左偏移;1 400~1 500  $\text{cm}^{-1}$  特征峰消失, 800~650  $\text{cm}^{-1}$  指纹区峰消失。

## 2.3 黄芩苷乳糖共研磨混合物溶解度与溶出速度的测定

### 2.3.1 标准曲线的绘制

精密称取黄芩苷标准品适量，用体积分数为 50 % 的乙醇溶液配制成  $0.2 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的标准溶液，分别精密吸取上述溶液 1.0、1.5、2.0、3.0、3.5、4.0、4.5 mL 置于 50 mL 容量瓶中，用体积分数为 50 % 的乙醇稀释至刻度，摇匀，在波长 278 nm 处测定吸光度  $A$ ，以  $A$  对质量分数  $\rho$  进行线性回归，得标准曲线方程为  $A = 59.56\rho + 0.1119$ ， $r = 0.9999$ ，表明黄芩苷质量分数在  $4 \sim 18 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  内线性关系良好。

### 2.3.2 溶解度的测定

取少量样品溶于 50 mL 烧杯中，加水适量，在磁力搅拌器上，于  $(37 \pm 5)$  水浴中搅拌 2 h，配成过饱和溶液，静置，取滤液，以质量分数为 50 % 乙醇为溶剂，定容，摇匀，于  $\lambda_{\text{max}} 278 \text{ nm}$  测定其吸光度，代入回归方程，求出黄芩苷在水中的溶解度，结果见表 2。

Table 2 Solubility of baicalin and baicalin-lactose trituration mixture in water ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

Sample	Solubility / ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )
Baicalin	$58.12 \pm 5.53$
Baicalin-lactose trituration mixture	$263.2 \pm 0.77$

### 2.3.3 溶出速率的测定

参照《中华人民共和国药典》2000 版第二法—浆法，分别将黄芩苷及其黄芩苷乳糖共研磨混合物适量（相当于黄芩苷 200 mg），分别均匀分散于  $(37 \pm 5)$  的 900 mL 蒸馏水（溶出介质）中，转速为  $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，分别在 5、15、30、40、50、60 min，通过玻璃管过滤器（ $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜）定位定时吸取滤液 5 mL，同时补充同温度的蒸馏水 5 mL，置于 50 mL 容量瓶中，室温放置，用体积分数为 50 % 乙醇稀释至刻度，测定吸光度，计算累积溶出百分率，并以累积溶出百分率对时间作图，见图 1。

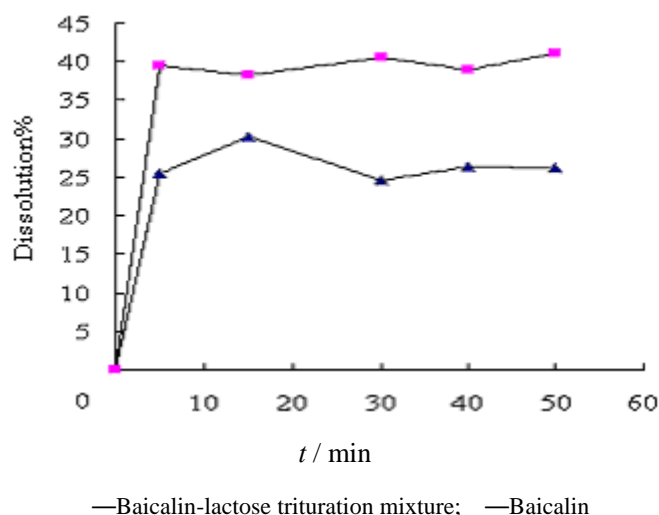


Fig.1 Dissolution profiles of baicalin and baicalin-lactose trituration mixture

## 3 讨论

### 3.1 黄芩苷乳糖共研磨混合物制备方法的研究

从表 1 中可以看出黄芩苷乳糖共研磨混合物可以提高黄芩苷的溶解度。当黄芩苷与乳糖的质量比为 1:4~1:9 时, 研磨时间 20 min, 就能达到大部分溶解的效果。从实验的结果可以看出黄芩苷与乳糖的质量比为 1:5 和 1:9, 研磨时间 20~30 min 所达到的效果相同。黄芩苷乳糖共研磨混合物的最佳制备方法为药物与载体的质量比为 1:5, 研磨时间 20 min。

### 3.2 黄芩苷乳糖共研磨混合物的红外光谱分析

红外光谱的扫描结果说明黄芩苷和乳糖在混合物中产生了作用力, 可能是由于乳糖的存在部分包埋了黄芩苷分子, 而使黄芩苷高度分散在乳糖中, 才出现某些特征峰消失的现象。证明黄芩苷与乳糖在研磨混匀的过程中形成了固体分散体。

### 3.3 黄芩苷乳糖共研磨混合物溶解度及溶出速率的测定

从表 2 中数据看, 黄芩苷乳糖共研磨混合物的溶解度大于黄芩苷的溶解度近 5 倍。由图 1 可见, 黄芩苷乳糖共研磨混合物溶出速度远高于黄芩苷本身, 5 min 时共研磨混合物溶出了 39.46%, 而黄芩苷溶出了 25.59%。

### 参考文献:

- [1] 延卫东, 王瑞军, 何琰, 等. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 陕西中医, 2002, 23(12): 1127-1129.
- [2] WANG Hong, CHEN Ji-min, ZHANG Qing-min. Determination of the physical chemistry constants of Baicalin[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University(沈阳药科大学学报), 2000, 17(2): 105-106.
- [3] MAO Feng-fei, TU Xi-de, ZHU Jia-bi, et al. Absorption of Baicalin in human [J]. Nanjing College of Traditional Chinese Medicine(南京药学院学报), 1983, 14(1): 61.

## Preparation of baicalin-lactose trituration mixture

WANG Yu-xiu<sup>1</sup> CHEN Da-wei<sup>1</sup> QIN Xue-mei<sup>2</sup>

(1.School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2.School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030025, China)

**Abstract: Objective** To prepare the baicalin-lactose trituration mixture **Method** The different ratios of baicalin-lactose solid dispersion were prepared with the trituration method; the mixture were analysed by the infrared spectrum and were compared the dissolution and solubility of baicalin with them. **Result** The best preparing method was obtained by the optimum; the analyses of the infrared spectrum of baicalin-lactose trituration mixture at 1:5 (W/W) indicated that the baicalin was dispersed in the carriers. The prepared mixture improved the dissolution significantly and enhanced solubility of baicalin **Conclusion** The solubility property of trituration mixture was not only relative to the amount of lactose, but also the time of trituration.

**Key words** : pharmaceutics; baicalin; lactose; trituration mixture

本篇责任编辑: 吕向一