

文章编号 1006-8147(2014)06-0486-04

论 著

## 羟丙基- $\beta$ -环糊精对积雪草酸增溶作用的研究

张 博<sup>1,2</sup>, 赵永亮<sup>3</sup>

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市南开医院药剂科,天津 300100;3.国家纳米技术与工程研究院纳米粒子药物实验室,天津 300457)

**摘要** 目的:通过积雪草酸与羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)的络合作用来提高积雪草酸在水中的溶解度。方法:用红外光谱(FTIR)、X-射线衍射(XRD)、差示扫描量热仪(DSC)和扫描电镜(SEM)对积雪草酸/HP- $\beta$ -CD络合物的性质进行测试。结果:研究发现当积雪草酸:HP- $\beta$ -CD为1:2时,积雪草酸在水中的溶解度达到2 100  $\mu\text{g/mL}$ ,是积雪草酸在水中溶解度的17倍。红外光谱图和X-射线衍射图谱证实了积雪草酸/HP- $\beta$ -CD络合物以固体状态存在。扫描电镜、差示扫描量热和X-射线衍射图谱表明积雪草酸以无定形形态存在于络合物中。结论:羟丙基- $\beta$ -环糊精通过与积雪草酸络合,能有效增加积雪草酸的溶解度。

**关键词** 积雪草酸;羟丙基- $\beta$ -环糊精;溶解度;络合物

中图分类号 R9

文献标志码 A

### Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin improving the solubility of asiatic acid

ZHANG Bo<sup>1,2</sup>, ZHAO Yong-liang<sup>3</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Pharmacy, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China; 3. China National Academy of Nanotechnology Engineering, Tianjin 300457, China)

**Abstract Objective:** To improve the solubility of asiatic acid, a poorly water soluble drug, by combining with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD). **Methods:** The asiatic acid/HP- $\beta$ -CD solid complex system was characterized by fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC) and scanning electron microscopy (SEM). **Results:** The effect of asiatic acid: HP- $\beta$ -CD feed ratio by molar on the aqueous solubility was investigated and the aqueous solubility of asiatic acid reached 2 100  $\mu\text{g/mL}$  when the molar ratio of asiatic acid to HP- $\beta$ -CD was 1:2. The aqueous solubility of asiatic acid was increased by 21-fold in asiatic acid/HP- $\beta$ -CD solid complex. The FTIR and XRD spectra of asiatic acid/HP- $\beta$ -CD solid complexes showed that asiatic acid could form inclusion complex with HP- $\beta$ -CD in solid status. The SEM, DSC and XRD spectra of asiatic acid/HP- $\beta$ -CD solid complexes indicated asiatic acid was in amorphous status. **Conclusion:** Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin can effectively increase the solubility of asiatic acid by combining with asiatic acid.

**Key words** asiatic acid; hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin; solubility; complex

积雪草具有清热利湿、解毒消肿等功效<sup>[1]</sup>。积雪草酸是积雪草的三萜类提取物的组成成分之一<sup>[2]</sup>。积雪草酸具有治疗皮肤创伤、抗抑郁、抗阿尔茨海默病以及保肝、保护心脑血管和诱导肿瘤细胞凋亡等多种作用<sup>[3]</sup>。然而阻碍积雪草酸利用的一个比较大的问题就是它在水中和油相介质较低的溶解度,溶解度低会阻碍药物的溶出速率从而减小药物的生物利用度。利用环糊精增大亲脂性药物的水溶性或溶出速率,提高药物的生物利用度是近年来一个研究热点<sup>[4-5]</sup>。目前市面上商业化的环糊精中,羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)已被成功用于提高许多化合物的水溶性<sup>[6]</sup>。它是一个含有7个D-(+)-葡萄糖单元的环状低聚糖,每个单元平均含有一个羟丙基基团。这种环形的葡萄糖单元构造产生了环形的

分子结构,由亚甲基和分子内醚键所构造的空穴结构形成了空穴内部非极性和外部极性结构。当一个化合物以适当的计量比与HP- $\beta$ -CD共存于溶液中,化合物的非极性芳香结构趋向于进入HP- $\beta$ -CD的非极性结构中。这种络合作用使分子的芳香部分和杂环部分与水分子隔离开来,从而增加了水溶性。积雪草酸在水中的溶解度仅有0.1  $\text{mg/mL}$ <sup>[7]</sup>。有文献报道采用阳离子和阴离子表面活性剂可以使积雪草酸的溶解度得到极大地提高<sup>[8]</sup>。然而,至今未见有文献报道采用HP- $\beta$ -CD提高积雪草酸在水中的溶解度。因此,本研究采用HP- $\beta$ -CD通过络合作用来提高积雪草酸在水中的溶解度。

### 1 材料与方法

**1.1 仪器与试剂** 积雪草酸对照品和药用级积雪草酸购于广西昌洲天然药物有限公司;HP- $\beta$ -CD购于山东新大化学有限公司;色谱纯乙腈、分析纯

作者简介 张博(1984-),女,药师,硕士在读,研究方向:中药学;  
E-mail: pinklavender1984@aliyun.com。

乙醇均购于天津康科德化学试剂有限公司。

场发射扫描电子显微镜 (SEM) (德 LEO 1530VP); X 射线多晶衍射仪 (XRD) (德 Bruker D8 Advance); 傅立叶变换红外光谱 (FTIR) (美 Nicolet Nexus870); 分析型液相色谱仪 (美 Agilent 1100); 差示扫描量热仪 (DSC) (Mettler Toledo 822e)。

## 1.2 方法

**1.2.1 积雪草酸/HP- $\beta$ -CD 络合物的制备** 积雪草酸/HP- $\beta$ -CD 络合物的制备方法参考文献[9]所用的溶剂蒸发法进行制备。积雪草酸/HP- $\beta$ -CD 物理混合物溶于乙醇中进行充分地搅拌使其完全溶解。积雪草酸/HP- $\beta$ -CD 变化范围从 1:10 到 2:1。溶液在 40  $^{\circ}\text{C}$ ~45  $^{\circ}\text{C}$  于旋转蒸发器中蒸干, 并于真空干燥器中放置过夜, 然后过 80 目筛放置待用。

**1.2.2 色谱条件** 色谱柱: Extend-C18 (4.6 mm $\times$ 250 mm $\times$ 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相: 乙腈-水; 梯度: 0~40 min 乙腈由 5%~100%; 检测波长: 205 nm; 流速: 0.6 mL/min; 柱温: 30  $^{\circ}\text{C}$ ; 灵敏度: 2 Aufc。

**1.2.3 溶解度测定** 取足量的药物 3 份分别置于 50 mL 锥形瓶中, 分别加入 20 mL 蒸馏水中, 室温下搅拌 24 h。当达到平衡后, 过滤, 滤液于 205 nm 处进行检测, 从而计算溶解度。

**1.2.4 红外光谱分析** 样品采用溴化钾压片后于 400~4 000  $\text{cm}^{-1}$  进行测定得到光谱图。

**1.2.5 X-射线多晶衍射图谱** 样品于 0~60 $^{\circ}$  进行扫描, 扫描速率为 1  $^{\circ}/\text{min}$ , 电压 40 kV, 电流 30 mA。

**1.2.6 差示扫描量热分析** 称取样品 5 mg 于 25 $^{\circ}\text{C}$ ~350  $^{\circ}\text{C}$  进行加热, 加热速率 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。

**1.2.7 扫描电镜图分析** 在样品台上贴一小块导电胶, 取少量样品撒到导电胶上, 再用洗耳球吹吹, 将没有沾牢的样品去掉, 便可直接装样观察。

## 2 结果

**2.1 溶解度研究** 环糊精络合物中积雪草酸溶解度的变化结果见表 1。随着络合物中 HP- $\beta$ -CD 的增加, 络合物中积雪草酸的溶解度也随之增加。当积雪草酸/HP- $\beta$ -CD 比达到 1:2 时, 积雪草酸的溶解度达到了 (2 100 $\pm$ 50.63)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 是积雪草酸水中溶解度的 17 倍。

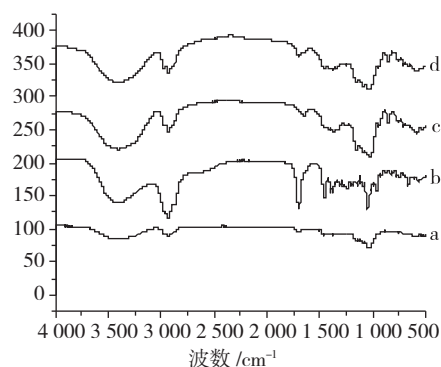
**2.2 红外光谱分析** 如图 1 所示, 积雪草酸的特征峰为 2 926.14  $\text{cm}^{-1}$  (C-H aliphatic asymmetric)、2 869.57  $\text{cm}^{-1}$  (C-H aliphatic symmetric)、1 694.12  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)、3 404.61  $\text{cm}^{-1}$  (O-H)、1 049.28  $\text{cm}^{-1}$  (C-O); HP- $\beta$ -CD 的特征峰为 3 397.22  $\text{cm}^{-1}$  (O-H)、2 930.03  $\text{cm}^{-1}$  (C-H)、1 652.17  $\text{cm}^{-1}$  (H-O-H bending); 物理混合物的特征峰, 强度均有所减小, 除了

表 1 络合物中积雪草酸的溶解度 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 The solubility of asiatic acid complexes ( $\bar{x}\pm s$ )

络合物比例	在 25 $^{\circ}\text{C}$ 水中的溶解度 $^{*}/(\mu\text{g}/\text{mL})$	S $\bar{x}$ .M
积雪草酸	120 $\pm$ 11.01	6.34
2:1 KN	870 $\pm$ 29.87	17.25
1:1KN	1 100 $\pm$ 40.67	23.48
1:2KN	2 100 $\pm$ 50.63	29.23
1:3KN	2 077 $\pm$ 51.02	29.46
1:5KN	2 109 $\pm$ 49.99	28.86
1:8KN	2 104 $\pm$ 50.07	28.91
1:10KN	2 083 $\pm$ 52.31	30.20

\*3 次数据的均值; S $\bar{x}$ .M: 均值的标准误差; KN: 络合物; 表中的比例表示积雪草酸与 HP- $\beta$ -CD 的摩尔比



(a) 物理混合物; (b) 积雪草酸; (c) HP- $\beta$ -CD; (d) 络合物

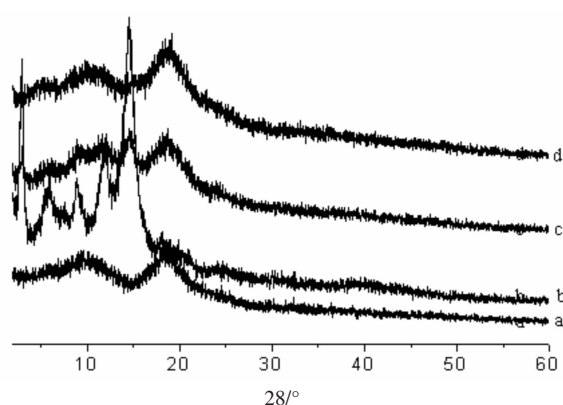
图 1 样品的红外光谱图

Fig 1 Infrared spectra of samples

2 869.57  $\text{cm}^{-1}$  处的峰消失外, 其余的峰的位置均发生了转移, 这说明物理混合过程中积雪草酸与 HP- $\beta$ -CD 发生了很强的相互作用。在络合物的红外光谱图中, 2 869.57  $\text{cm}^{-1}$  处的峰消失了, 其他的峰位置转移的同时强度也降低了。这些变化说明络合物中积雪草酸的非极性部分已经被包埋于 HP- $\beta$ -CD 的非极性空穴中, 显示积雪草酸已经形成固态的络合物。

**2.3 X-射线衍射研究** 如图 2 所示, 积雪草酸在 2.952 $^{\circ}$ 、5.920 $^{\circ}$ 、8.901 $^{\circ}$ 、11.724 $^{\circ}$ 、14.531 $^{\circ}$  显示出高强度又尖锐的峰, 说明其良好的结晶性。物理混合物的图谱显示积雪草酸的峰强降低的幅度比较大, 说明结晶度降低了。络合物中积雪草酸的结晶度也降低了, 但与混合物相比, 2.952 $^{\circ}$  处的峰几乎消失了, 说明络合物的形成。

**2.4 差示扫描量热分析** 如图 3 所示, 积雪草酸在 241.37  $^{\circ}\text{C}$  处出现了一个很强的单峰, 在 236.73  $^{\circ}\text{C}$  和 334.32  $^{\circ}\text{C}$  处出现了两个放热峰。HP- $\beta$ -CD 在 150  $^{\circ}\text{C}$  到 310  $^{\circ}\text{C}$  之间出现了一个宽度很大的放热峰, 络合物的曲线与 HP- $\beta$ -CD 的基本相似表明积雪草酸以无定形态存在于络合物中。

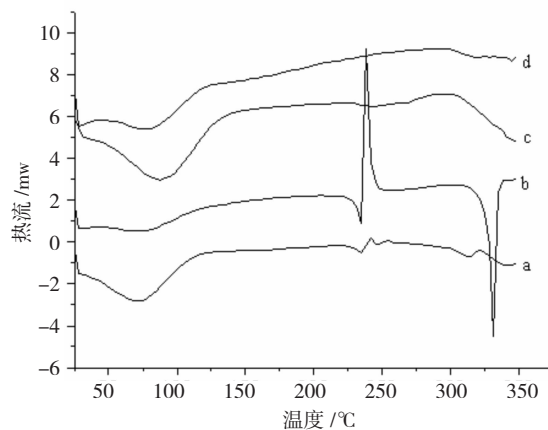


(a)积雪草酸;(b)HP-β-CD;(c)物理混合物;(d)络合物

图 2 样品的 X-射线衍射图谱

Fig 2 X-ray diffraction patterns of the samples

2.5 扫描电镜研究 如图 4 所示,HP-β-CD 呈现圆整型的球形结构,积雪草酸类似于针状样的结晶

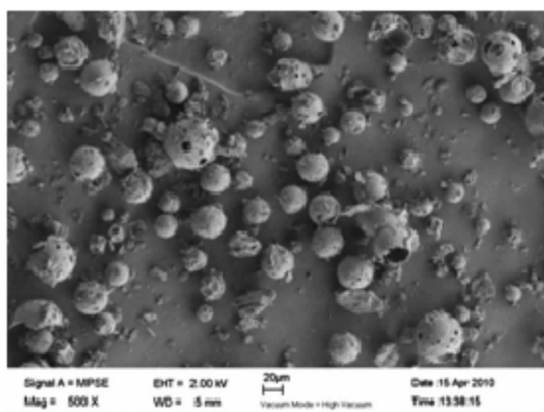


(a)物理混合物;(b)积雪草酸;(c)HP-β-CD;(d)络合物

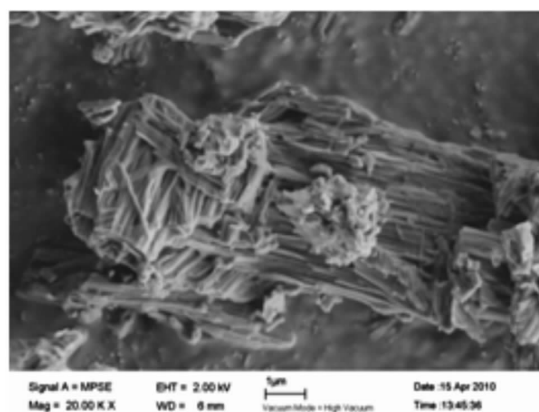
图 3 样品的差示扫描量热图

Fig 3 Differential scanning calorimetry patterns of samples

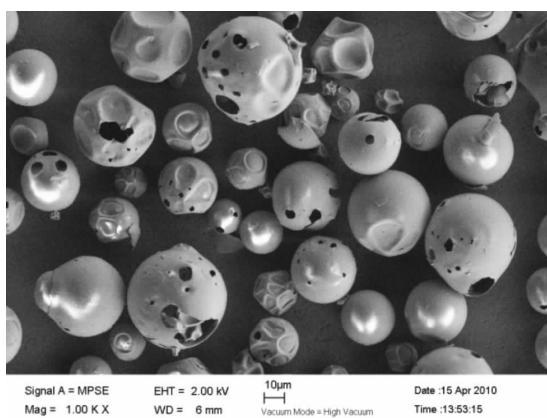
结构。物理混合物也是圆整型的球形结构,络合物呈现无规则的颗粒状。



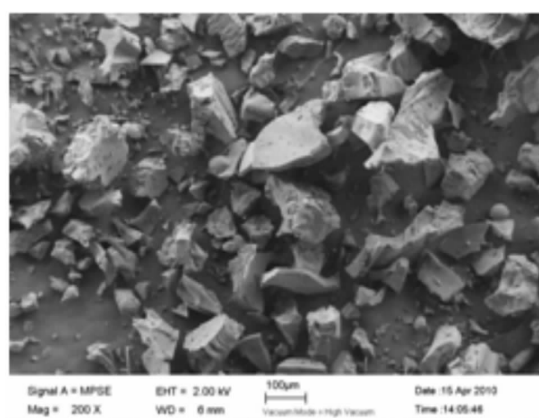
(a)物理混合物



(b)积雪草酸



(c)HP-β-CD



(d)络合物

图 4 样品的扫描电镜图

Fig 4 Scanning electron microscope of the samples

### 3 讨论

自从 1971 年发现积雪草酸具有治疗皮肤创伤作用以后,积雪草酸及其衍生物的药理作用成为关注的热点,但由于其溶解度小、生物利用度低、难透

过血脑屏障等缺点从而限制了其应用<sup>[10]</sup>。本研究成功采用 HP-β-CD 运用络合技术实现了对积雪草酸溶解度的提高。络合物中积雪草酸溶解度增加的原因是由于在络合物形成的过程中,HP-β-CD 的润



湿性和亲水性性质以及能够使药物的结晶度降低的缘故<sup>[11]</sup>。积雪草酸络合物的溶解度在积雪草酸/HP- $\beta$ -CD 的比例达到 1:2 时,达到了(2 100 $\pm$ 50.63)  $\mu$ g/mL,是积雪草酸水中溶解度的 17 倍。这可能是由于当积雪草酸/HP- $\beta$ -CD 比达到 1:2 时,相对于积雪草酸中的非极性部分,环糊精结构中的非极性空穴刚好达到饱和状态。络合物中积雪草酸的相对比例过高,超过环糊精的饱和量时,HP- $\beta$ -CD 没有足量的非极性空穴去容纳积雪草酸的非极性部分,当积雪草酸/HP- $\beta$ -CD 比例低于 1:2 时,环糊精结构中的非极性空穴相对又增加了,络合物中积雪草酸的溶解度变化不大。

积雪草酸络合物的红外光谱图和 X-射线衍射图谱表明积雪草酸与 HP- $\beta$ -CD 以固体形态形成了络合物;扫描电镜图、差示扫描量热曲线和 X-射线衍射图谱表明积雪草酸是以无定形态存在于络合物中的,这也就解释了积雪草酸溶解度增加的现象。本实验利用差示扫描量热分析和 X-射线衍射分析证明了积雪草酸络合物是以无定形态存在的,这与 Calabrò<sup>[12]</sup>,Pralhad<sup>[13]</sup>,Sri 等<sup>[14]</sup>的研究结果相一致。

#### 参考文献:

- [1] 夏彬彬,李伊莎,徐唯哲,等.积雪草中积雪草酸的分离、纯化及其含量测定[J].首都医科大学学报,2011,32(4):538
- [2] 肖培根.新编中药志[M].北京化学工业出版社,2002:260-260
- [3] 陈军,华维一,孙宏斌.积雪草酸及其衍生物的生物活性研究概况[J].中草药,2006,37(3):458
- [4] Loftsson T, Hreinsdóttir D, Másson M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs[J]. Int J Pharm, 2005, 302(1/2): 18
- [5] Brewster M E, Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2007, 59(7): 645
- [6] Loftsson T, O'Free R. Cyclodextrins in solid dosage forms[R]. Business, 2003: 176-80
- [7] Kim C K, Kim J H, Wang S J. Preparation and evaluation of a titrated extract of centella asiatica injection in the form of an extemporaneous OUS micellar solution[J]. Int J Pharm, 1997, 146: 63
- [8] Soon-Sun H, Jong-Ho K, Hong L, et al. Advanced formulation and pharmacological activity of hydrogel of the titrated extract of C. asiatics[J]. Arch Pharm Res, 2005, 28(4): 502
- [9] Rao N R, Ravi K K, Setty C M, et al. Formulation and evaluation of fast dissolving chlorthalidone tablets[J]. Int J Pharm Pharm Sci, 2009, 1(1): 79
- [10] 冯旭,郭飞飞,赵龙,等.积雪草草药理作用及其结构修饰的研究进展[J].中草药,2014,45(7):1037
- [11] Liu L X, Zhu S Y. Preparation and characterization of inclusion complexes of prazosin hydrochloride with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40(1): 122
- [12] Calabrò M L, Tommasini S, Donato P, et al. Effects of alpha- and beta-cyclodextrin complexation on the physico-chemical properties and antioxidant activity of some 3-hydroxyflavones[J]. J Pharm Biomed Anal, 2004, 35(2): 365
- [13] Pralhad T, Rajendrakumar K. Study of freeze-dried quercetin-cyclodextrin binary systems by DSC, FT-IR, X-ray diffraction and SEM analysis[J]. J Pharm Biomed Anal, 2004, 34(2): 333
- [14] Sri K V, Kondaiah A, Ratan J V, et al. Preparation and characterization of quercetin and rutin cyclodextrin inclusion complexes[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(3): 245

(2014-04-11 收稿)

## 《天津医科大学学报》编辑部网络采编办公系统开通运行

各位作者您好!为提高稿件处理和办公效率,《天津医科大学学报》编辑部已从2014年2月开始使用网络采编办公系统。

作者投稿采用新的网络平台(<http://tyxb.tmu.edu.cn/>),不再使用纸质投稿,望作者们予以支持与合作。

在使用网络投稿系统中您有任何疑问、意见和建议,请您电话 022-83336719;022-83336803 或者发邮件到 [xuebao@tjmu.edu.cn](mailto:xuebao@tjmu.edu.cn)。

注意:投稿作者请详细阅读网站首页——左侧栏目——作者园地相关说明,谢谢!

(本刊编辑部)