

# 相溶解度法研究环糊精对异槲皮苷的增溶效果

朱伶俐\* 熊 翠 陈卢宜 满 航

1. 武汉软件工程职业学院 湖北武汉 430205

2. 武汉市药物增溶工程技术研究中心 湖北武汉 430205

**摘 要:** 利用相溶解度法研究  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)、羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)、二-甲基- $\beta$ -环糊精(DM- $\beta$ -CD) 分别对异槲皮苷(IQ)的增溶作用,结果表明,异槲皮苷的溶解度随着环糊精浓度的增加而呈比例增大。通过比较  $\beta$ -环糊精及其衍生物对异槲皮苷的增溶效应发现,DM- $\beta$ -CD 对异槲皮苷的增溶效果最好。

**关键词:** 环糊精; 异槲皮苷; 增溶效果

## The solubilization effect of cyclodextrin on isoquercitrin was studied by phase solubility method

Lingli Zhu\*, Cui Xiong, Luyi Chen, Hang Man

1.Wuhan Vocational College of software of Engineering,2.Wuhan Drug Solubilization and Delivery Technology Research Center, Wuhan 430205, China)

**Abstract:** This study investigated the solubilization effects of  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD), hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD), and dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin (DM- $\beta$ -CD) on isoquercitrin (IQ) using the phase-solubility method. The results showed that the solubility of IQ increased proportionally with the concentration of cyclodextrins. A comparison of the solubilization effects of  $\beta$ -CD and its derivatives on IQ revealed that DM- $\beta$ -CD exhibited the highest solubilization effect on IQ.

**Keywords:** Cyclodextrin; Isoquercitrin; Solubilization effect

异槲皮苷(isoquercitrin), 又称陆地棉苷(Hirsutine)<sup>[1]</sup>, 属于黄酮类化合物, 在自然界中分布十分广泛。异槲皮苷具有许多重要的生理活性<sup>[2]</sup>, 如具有抗氧化、抗癌、抗炎抗病毒、降压<sup>[3]</sup>、祛痰止咳等多种药理作用, 以及减少药物不良气味、刺激性与不良反应, 常常被用作辅助药物或药物有效成分。

尽管国内针对异槲皮苷的生物活性的研究显示, 异槲皮苷的药理作用显著, 其相关制剂开发前景广阔。然而和大多数黄酮类似, 它极大的疏水性导致它在水中的溶解度极低, 严重限制了其在药品和食品中的使用<sup>[4]</sup>。环糊精包合物的出现为提高溶解度开辟了一条道路, 其中包括对药物、维他命及食品着色剂等的增溶<sup>[5]</sup>。为了增加环糊精的溶解度及提高其对客体分子的包合能力, 目前已经合成出了一系列的亲水、疏水和离子型的环糊精衍生物。例如将其中糖环上羟基分别用羟丙基和甲基取代, 形成羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)和二甲基- $\beta$ -环糊精(DM- $\beta$ -CD)。这些经过化学修饰的环糊精, 因具有更柔性的分子空腔、更大的溶解性及更低的毒性而在医药方面有着更广阔的用途。

因此, 本研究运用相溶解度法研究  $\beta$ -环糊精、HP- $\beta$ -环糊精、DM- $\beta$ -环糊精对异槲皮苷的增溶效果, 结果表明,  $\beta$ -环糊精及其衍生物对提高异槲皮苷的溶

解度有很好的效果。

### 一、仪器与试剂

U-3900 型紫外-可见分光光度计(日本日立), 超声波清洗机(深圳洁盟清洗设备有限公司)。

异槲皮苷(IQ, 四川维克奇生物科技有限公司, 含量 $\geq 98\%$ );  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD, 上海源叶生物科技有限公司); 羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD; 上海迈瑞尔生化科技有限公司); 2, 6-二-O-甲基- $\beta$ -环糊精(DM- $\beta$ -CD, 上海迈瑞尔); 甲醇(分析纯); 实验用水为二次蒸馏水。

### 二、方法与结果

#### 2.1 制备标准溶液。

精密称取 10mg IQ 于 50mL 容量瓶中, 加 50% 甲醇溶液(甲醇:水=1:1)溶解定容( $C=0.2\text{mg/mL}$ ), 即得标准溶液。分别精密移取上述标准溶液 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7mL 于 10mL 比色管中, 用 50% 甲醇溶液定容。以 50% 甲醇溶液为空白, 分别于 356nm 处测定吸光度。以异槲皮苷浓度  $C$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) 为横坐标, 吸光度  $A$  为纵坐标, 绘制标准曲线(结果见图 1)。线性回归方程为  $Y=0.0463X+0.0007$  ( $R^2=0.9994$ ,  $n=5$ )。

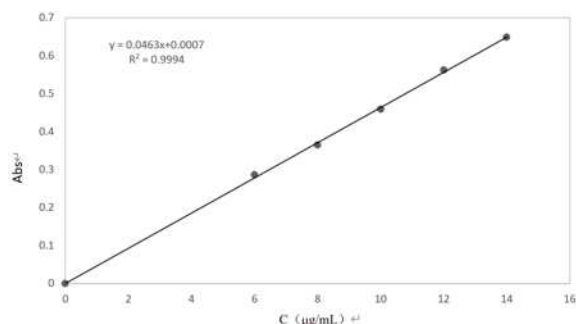


图1 异槲皮苷的标准曲线

## 2.2 精密度实验

分别移取上述标准溶液 0.3、0.6、0.9mL 于 10mL 的比色管中，用 50% 甲醇溶液定容，配置成浓度分别为 6, 12, 18  $\mu\text{g/mL}$  的低、中、高三种样品溶液。以 50% 甲醇溶液为空白，在 356nm 处测定其吸光度值，1 日内平行测定 5 次，计算日内相对标准偏差 (RSD) 分别为 0.801%、0.613%、0.336% ( $n=5$ )；再连续测 5 天，每天测 1 次，计算日间相对标准偏差 (RSD) 分别为 1.51%、1.88% 和

1.97% ( $n=5$ )。

## 2.3 回收率实验

精密称取 10mg IQ 和 25mg  $\beta$ -环糊精 (摩尔比 1:1)，用 50% 甲醇溶液定容至 50mL，制备浓度为 6, 12, 18  $\mu\text{g/mL}$  的样品溶液，于 356nm 处测定吸光度。每天测定 1 次，连续测定 5 天，计算异槲皮苷的回收率分别为  $99.88 \pm 0.19\%$ 、 $96.84 \pm 0.59\%$ 、 $96.04 \pm 0.61\%$ ，回收率 RSD 为 1.27%，符合中国药典规定<sup>[6]</sup>。

## 2.4 相溶解度的测定

### (1) 相溶解度曲线的绘制

称取过量的异槲皮苷约 5mg 共 5 份，分别置于 10mL 比色管中，加入 10mL 不同浓度 ( $0-1.0 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ ) 的  $\beta$ -CD 溶液、HP- $\beta$ -CD 溶液、DM- $\beta$ -CD 溶液，密闭，在超声仪上振荡 30min，于室温一周，待固液平衡后，经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤，取续滤液用 50% 甲醇溶液稀释至适当倍数，在 356nm 处测定吸光度，按 IQ 含量测定方法，计算 IQ 的浓度 (即溶解度，见表 1)。

| IQ 溶解度 (mmol/L)                  | 0     | 2     | 4     | 6     | 8     | 10    |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $[\beta\text{-CD}]S_1$           | 0.052 | 0.14  | 0.21  | 0.26  | 0.33  | 0.38  |
| $[\text{HP-}\beta\text{-CD}]S_2$ | 0.055 | 0.186 | 0.282 | 0.415 | 0.516 | 0.598 |
| $[\text{DM-}\beta\text{-CD}]S_3$ | 0.054 | 0.303 | 0.472 | 0.708 | 0.954 | 1.165 |

表 1 相溶解度实验结果

$S_1$ : IQ 在  $\beta$ -CD 中的溶解度；

$S_2$ : IQ 在 HP- $\beta$ -CD 中的溶解度；

$S_3$ : IQ 在 DM- $\beta$ -CD 中的溶解度。

由表 1 可得，在三种不同的  $\beta$ -CD 体系中，IQ 的固有溶解度分别为  $5.2 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 、 $5.5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 、 $5.4 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 。根据表 1 数据，以环糊精浓度为横坐标，IQ 溶解度为纵坐标，绘制相溶解度曲线 (见图 2)，判断其包含类型，并计算稳定常数。

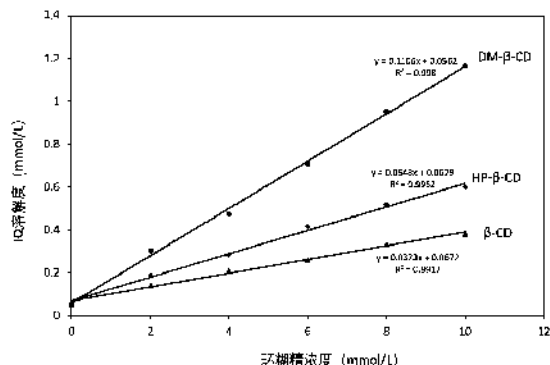


图 2 IQ 在三种  $\beta$ -环糊精中的相溶解度图

由图 2 可知，在三种环糊精体系中，IQ 的溶解度

均随环糊精浓度的增加而成线性增加，表明环糊精浓度在  $0-1.0 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$  时，体系中 IQ 和  $\beta$ -CD、HP- $\beta$ -CD、DM- $\beta$ -CD 均形成了 1:1 型包合物。根据相溶解度图<sup>[7]</sup>，三种体系相溶解度属于  $A_L$  型，回归方程分别为： $Y_{[\beta\text{-CD}]} = 0.0323X + 0.0672$  ( $R^2 = 0.9917$ ,  $n=6$ )； $Y_{[\text{HP-}\beta\text{-CD}]} = 0.0548X + 0.0679$  ( $R^2 = 0.9952$ ,  $n=6$ )； $Y_{[\text{DM-}\beta\text{-CD}]} = 0.1106X + 0.0562$  ( $R^2 = 0.9980$ ,  $n=6$ )；根据下列公式，算得稳定常数分别为： $K_{[\beta\text{-CD}]} = 642 \text{ L/mol}$ ； $K_{[\text{HP-}\beta\text{-CD}]} = 1054 \text{ L/mol}$ ； $K_{[\text{DM-}\beta\text{-CD}]} = 2303 \text{ L/mol}$ 。可见，在 DM- $\beta$ -CD 溶液中，包含常数 K 值最大，说明 IQ 与 DM- $\beta$ -CD 形成的包合物溶解度最大，包和性能更好。

$$K = \frac{\text{slope}}{S_0(1 - \text{slope})}$$

### (2) $\beta$ -CD 及其衍生物的增溶效应

表 2 列出了  $\beta$ -CD 及其衍生物在三种不同浓度的溶液中，IQ 的增溶效应。研究发现，在  $0-1.0 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的浓度范围内，随着  $\beta$ -CD 浓度的增加，IQ 的溶解度增大，最大增溶倍数为 7.31 倍。在 HP- $\beta$ -CD 和 DM- $\beta$ -CD 溶液中，IQ 的溶解度同样随着溶液浓度的增

加而增大, 最大增溶倍数分别为 10.87 倍和 21.54 倍。 的增溶效果最佳。  
由此可见, 相对于其他两种环糊精, DM-β-CD 对 IQ

表 2 三种环糊精对 IQ 的增溶效应

| 环糊精浓度 (mmol/L)            | 0 | 2    | 4    | 6     | 8     | 10    |
|---------------------------|---|------|------|-------|-------|-------|
| [β-CD]S/S <sub>0</sub>    | - | 2.69 | 4.04 | 5     | 6.35  | 7.31  |
| [HP-β-CD]S/S <sub>0</sub> | - | 3.38 | 5.13 | 7.55  | 9.38  | 10.87 |
| [DM-β-CD]S/S <sub>0</sub> | - | 5.61 | 8.74 | 13.11 | 17.67 | 21.54 |

S/S<sub>0</sub> 表示增溶因子

三、讨论

通过相溶解度法研究, 发现异槲皮苷与 β-CD 及其衍生物都形成了 1:1 型包合物, 环糊精衍生物比母体更好的增溶效果, 尤其是 DM-β-CD 对异槲皮苷的增溶效果最明显, 可能是由于 β-CD 经修饰以后, 结构更柔性的空间结构有利于其包合行为。因此, 可采用此方法将异槲皮苷制成 DM-β-CD 固体包合物, 提高其稳定性和生物利用度, 为异槲皮苷的制剂开发奠定基础。

参考文献:

[1] 王克军, 李化军, 赵毅民. 相转移催化合成陆地棉苷和金丝桃苷 [J]. 解放军药学学报, 2005, 21(2): 85-87.  
[2] Da Ma, Gaya Hettiarachchi, Duc Nguyen, Ben Zhang, James B. Wittenberg, Peter Y. Zavalij, Volker Briken and Lyle Isaacs. Acyclic cucurbit[n]uril molecular containers enhance the solubility and bioactivity of poorly soluble pharmaceuticals[J]. Nature Chemistry, 2012(10):1038.

[3] Peng Y, Fu XL, Tao CY, et al. Research progress in chemical modification and in vivo transit process of quercetin [J]. Nat Prod Res Dev, 2012, 24(3): 398-405.

[4] 朱伶俐. 难溶性药物增溶方法的研究进展 [J]. 云南化工, 2021, 48(9): 8

[5] 库尔班江·巴拉提. 槲皮素环糊精包合物的制备工艺及溶解性研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(06):2426-2434.

[6] 国家药典委员会, 中国药典 2015 四部 [S]. 北京: 化学工业出版社, 2020.

[7] 金小江, 周建平. 环糊精包合特性及包合常数的测定和预测 [J]. 药学进展, 2005, 29(11):491-497.

作者简介: 朱伶俐, 女, 1982 年 5 月生, 湖北随州人, 讲师, 主要从事生物制药研究。

基金项目: 湖北省教育厅科研计划项目。课题名称: β-环糊精及其衍生物对异槲皮苷的增溶效果研究。课题编号: B2020406