

文章编号: 1674-8085(2021)01-0020-06

大豆素固体分散体的制备及溶解性能研究

*黄雅丽, 林志彬, 郭璐倩

(闽江学院海洋学院, 福建, 福州 350108)

摘 要: 以 PVP 为载体, 利用旋转蒸发法制备了大豆素固体分散体, 通过 XRD 对固体分散体进行表征, 采用紫外-可见分光光度计考察了固体分散体的溶解度。研究表明, 大豆素与 PVP 形成固体分散体后, 以无定形的形式高度分散在 PVP 载体中, 大豆素在水中的溶解度显著提高; 当大豆素与 PVP 的质量比为 1:1 时, 固体分散体中大豆素在水中溶解度与大豆素的相比提高了 32 倍; 加入盐酸水苏碱可以和大豆素、PVP 形成三元固体分散体, 且溶解度进一步提高, 是大豆素的 57 倍, 有利于改善大豆素的生物利用度。

关键词: 大豆素; PVP; 固体分散体; 盐酸水苏碱; 溶解度

中图分类号: O641.3

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2021.01.004

STUDY ON PREPARATION AND DISSOLUTION PROPERTIES OF SOLID DISPERSIONS OF DAIDZEIN

*HUANG Ya-li, LIN Zhi-bin, GUO Lu-qian

(Ocean College, Minjiang University, Fuzhou, Fujian 350108, China)

Abstract: The solid dispersion of daidzein was prepared with PVP as the carrier by rotating evaporation method in this paper. The solid dispersion was characterized by XRD. The solubility of solid dispersion was investigated by UV-Vis spectrophotometer. The results showed that the solubility of daidzein in water was significantly increased when daidzein and PVP formed solid dispersion, and daidzein was highly dispersed in PVP carrier in an amorphous form. When the mass ratio of daidzein to PVP was 1:1, the solubility of solid dispersion in water was 32 times higher than that of daidzein. The ternary solid dispersion could be formed with daidzein and PVP by adding stachydrine hydrochloride, and the solubility of ternary solid dispersion was 57 times higher than that of daidzein, which was beneficial to improve the bioavailability of daidzein.

Key words: daidzein; PVP; solid dispersion; stachydrine hydrochloride; solubility

大豆素是一类异黄酮类化合物, 具有降血脂、抗肿瘤、抑菌、抗氧化、增强免疫机能等多种生物活性作用, 但是其在水中溶解度很差, 溶解度低导致其溶出度和生物利用度均比较低, 在一定程度上制约了它的实际应用^[1-5]。因此, 提高大豆素的溶解度是改善其生物利用度的关键。

采用固体分散体技术将难溶性药物高度分散在水溶性固体材料中形成速释型固体分散体, 是改

善药物溶解度、溶出度及生物利用度的经典策略^[6]。固体分散体由药物和载体构成, 是指药物以微晶态、无定形态、胶体分散态、分子分散态等高度分散在适宜的固体载体材料中形成的一种固态物质。固体分散体最突出的优点是可以提高难溶性药物的溶解度, 提高其溶出度和生物利用度^[7-9]。有研究表明, 将磺胺噻唑与水溶性载体尿素制备固体分散体, 提高了药物的溶解度, 机体对药物的吸收量和

收稿日期: 2020-11-12; 修改日期: 2020-12-12

基金项目: 闽江学院校长基金项目 (103952018140, 103952018139)

作者简介: *黄雅丽(1979-), 女, 福建南安人, 副教授, 硕士, 主要从事药物固态化学研究(E-mail: 158535383@qq.com);

林志彬(1994-), 男, 福建漳州人, 闽江学院海洋学院轻化工程专业 2015 级本科生(E-mail: lzb.567@qq.com);

郭璐倩(1997-), 女, 福建福州人, 闽江学院海洋学院轻化工程专业 2015 级本科生(E-mail: 911924628@qq.com).

排泄量均有大幅增加^[10]。另外白藜芦醇-PVP 固体分散体显著提高了白藜芦醇的溶解度和溶出速率^[11]。

聚乙烯吡咯烷酮(PVP)是具有水溶性的高分子化合物,也是固体分散技术中常用的载体之一,其最大的特点在于它不仅溶解性能优异,而且还具有很好的生理相容性;另外,PVP的合成原料成本低,作为载体具有更大的优点。因此可以选择PVP作为载体制备大豆素固体分散体来提高溶解度。

生物碱是一类含氮杂环的碱性天然有机物,广泛存在于药用植物内,大多数生物碱具有显著的生物活性,可分为亲脂性生物碱、亲水性生物碱和具有特殊官能团的生物碱。研究表明,绝大部分水溶性生物碱不含紫外吸收基团点。因此在大豆素中添加亲水性生物碱,可以利用生物碱的亲水性来提高大豆素的溶解度,而且利用紫外-可见分光光度计测定大豆素溶解度时,加入的亲水性生物碱不会造成干扰^[12-13]。

通过旋转蒸发的方法制备了大豆素与PVP的固体分散体,通过XRD表征固体分散体是否形成,采用紫外-可见分光光度计考察了大豆素与PVP形成固体分散体后大豆素的溶解度是否得到改善,并探讨了大豆素与PVP的比例以及加入亲水性的盐酸水苏碱、甜菜碱对固体分散体中大豆素溶解度的影响。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

大豆素(广州美仑生物科技有限公司,纯度>98%);PVP(广州美仑生物科技有限公司,平均分子量58000);无水乙醇(分析纯);盐酸水苏碱(广州美仑生物科技有限公司,纯度>97%);甜菜碱(广州美仑生物科技有限公司,纯度>98%)。

VCB521型旋转蒸发仪(南京科尔仪器设备有限公司);MiniFlex 600型X射线衍射仪(日本理学株式会社理学公司);SHA-C型水浴振荡仪(南京科尔仪器设备有限公司);UV-2550型双光束紫外-可见分光光度计(日本岛津公司)。

1.2 固体分散体的制备

称取0.10 g的大豆素放入干燥洁净的烧杯中,加入50 mL无水乙醇,将烧杯置于磁力搅拌器上搅拌并加热至大豆素全部溶解后,按照大豆素与PVP的质量比分别为1:0.8、1:1、1:1.2、1:1.5、1:3分别

加入相应质量的PVP高分子化合物后继续搅拌至样品全部溶解。连接好旋转蒸发仪,检查气密性,将上述混合溶液分别倒入旋转蒸发仪的圆底烧瓶,开启冷凝水,加热旋转蒸发至溶剂挥发完,刮下样品,分别制得5个固体分散体样品收集于样品管中,备用。

1.3 X射线粉末衍射(XRD)测定

将待测样品研磨后放入X射线粉末衍射仪中进行测定,扫描速率5°/min,扫描2θ角范围2°~40°。

1.4 溶解度的测定

1.4.1 检测波长的确定

称取1.0 mg大豆素倒入烧杯中,再加入50 mL无水乙醇,使用磁力搅拌器加热并搅拌至全溶,待溶液冷却后转移至100 mL容量瓶中并加蒸馏水定容,配制成一定浓度的大豆素溶液,取一定量的上述溶液放入紫外-可见分光光度计中于200~800 nm波长范围内进行全波扫描,得到大豆素的紫外-可见吸收光谱图。

1.4.2 标准工作曲线的绘制

取上述溶液进行稀释,准确配制10份10 mL浓度分别为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 mg/L的溶液,分别放入紫外-可见分光光度计中于检测波长下测定吸光度,并绘制吸光度-浓度标准工作曲线。

1.4.3 溶解度的测定

取6支编号为1、2、3、4、5、6的带塞刻度管,准确称取3份50 mg的纯大豆素分别装入编号为1、2、3的刻度管中,称取3份50 mg的大豆素固体分散体分别装入编号为4、5、6的刻度管中;用滴管往6支刻度管中分别移入15 mL的蒸馏水,盖好塞子;将6支刻度管放入水浴振荡器中,温度为37℃,震荡48 h后取出,用注射器吸取少量上层清液,经微孔滤膜过滤,得到澄清的溶液;将该溶液稀释后放入紫外-可见分光光度计中于检测波长下测定吸光度,记录3组平行实验所测得的平均吸光度,再根据标准工作曲线换算成溶解度。

2 结果与讨论

2.1 大豆素与PVP的比例对固体分散体的影响

2.1.1 XRD表征结果

对大豆素以及经1.2旋转蒸发法制备的大豆素与PVP的固体分散体进行XRD测定,结果如图

1 至图 6 所示。从图 1 可知,大豆素在 2θ 为 10.42° 、 15.92° 、 17.04° 、 24.62° 、 28.16° 、 29.86° 等位置出现了特征衍射峰。从图 2 至图 6 可以看出,当大豆素与 PVP 的质量比大于等于 1:1 时,所制备的样品的 XRD 衍射图均呈大包峰状,大豆素的特征衍射峰消

失,说明大豆素与载体 PVP 在形成固体分散体时晶型发生了变化^[14],而且大豆素与 PVP 的质量比为 1:1、1:1.2、1:1.5、1:3 通过旋转蒸发法均可以制备得到固体分散体。

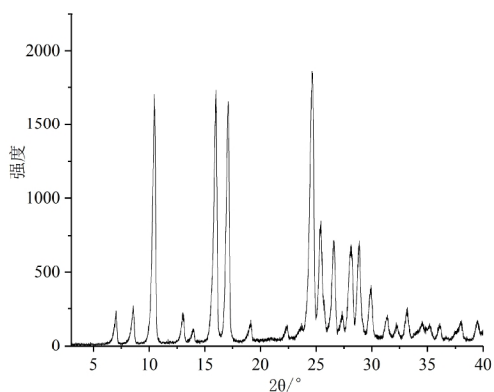


图 1 大豆素的 XRD 衍射图
Fig.1 XRD curve of daidzein

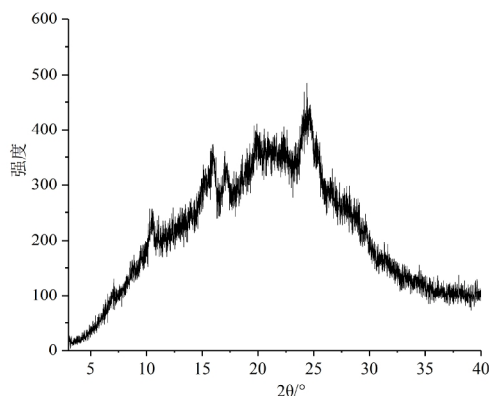


图 2 大豆素与 PVP 固体分散体(质量比 1:0.8)的 XRD 图
Fig.2 XRD curve of the solid dispersion of daidzein and PVP

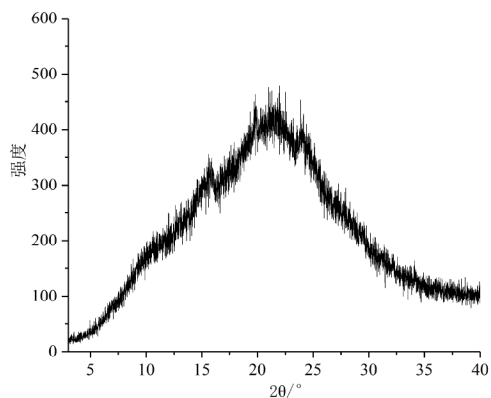


图 3 大豆素与 PVP 固体分散体(质量比 1:1)的 XRD 图
Fig.3 XRD curve of the solid dispersion of daidzein and PVP

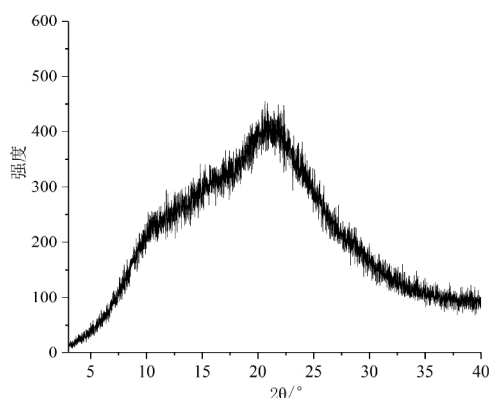


图 4 大豆素与 PVP 固体分散体(质量比 1:1.2)的 XRD 图
Fig.4 XRD curve of the solid dispersion of daidzein and PVP

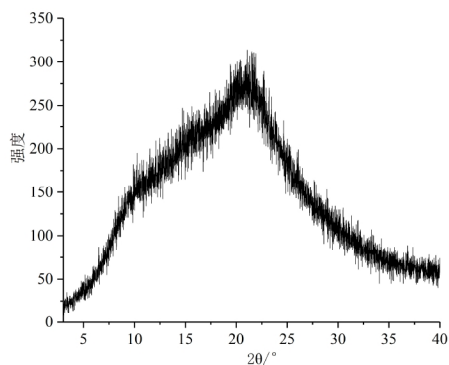


图 5 大豆素与 PVP 固体分散体(质量比 1:1.5)的 XRD 图
Fig.5 XRD curve of the solid dispersion of daidzein and PVP

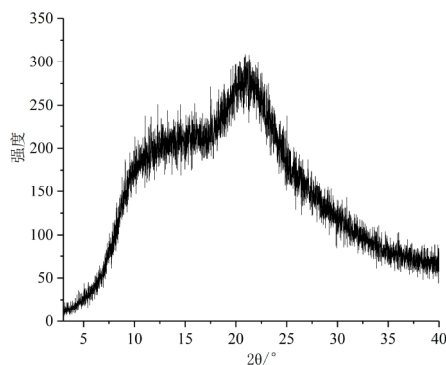


图 6 大豆素与 PVP 固体分散体(质量比 1:3)的 XRD 图
Fig.6 XRD curve of the solid dispersion of daidzein and PVP

2.1.2 溶解度测定

2.1.2.1 检测波长的确定

大豆素和 PVP 水溶液的紫外-可见吸收光谱图如图 7 所示。从图中可以看出,在波长 248 nm 处,

大豆素的吸光度最大,而 PVP 在此波长下的吸光度几乎为零,因此选定波长为 248 nm 作为检测波长,PVP 对大豆素吸光度的测定不会造成影响。

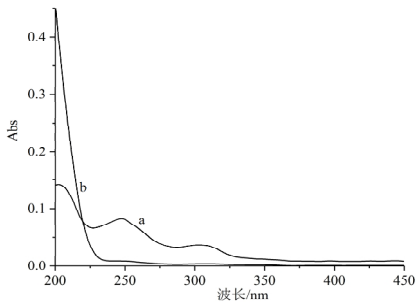


图 7 大豆素 (a) 与 PVP (b) 水溶液的紫外-可见吸收光谱
Fig.7 The UV-Visible spectroscopy of daidzein and PVP aqueous solution

2.1.2.2 标准工作曲线的绘制

按照 1.4.2 所述方法配制溶液，利用紫外-可见分光光度计在波长为 248 nm 下测定溶液的吸光度，绘制得到的大豆素溶液的标准工作曲线（图 8）。

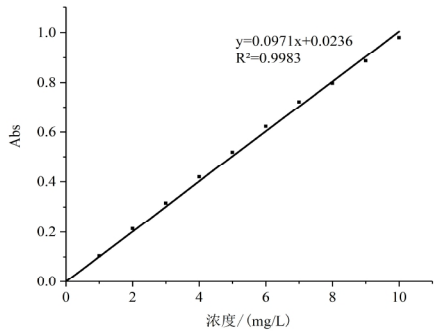


图 8 大豆素溶液的标准工作曲线
Fig.8 The standard working curve of daidzein aqueous solution
图 8 表明，大豆素溶液的标准工作曲线的线性回归方程为 $y=0.0971x+0.0236$ ， $R^2=0.9983$ ，说明大豆素在 1~10 mg/L 浓度范围内线性关系较好，所以此工作曲线可以实现吸光度与溶解度的换算。

2.1.2.3 溶解度数据

把大豆素与 PVP 的质量比分别为 1:0.8、1:1、1:1.2、1:1.5、1:3 的样品按照 1.4.3 的方法分别进行溶解度测定，结果如表 1 所示。

表 1 大豆素和固体分散体的溶解度数据

Table 1 The solubility data of daidzein and the solid dispersion

样品	溶解度/(mg/L)
大豆素	1.48
大豆素与 PVP 的质量比 1:0.8	25.68
大豆素与 PVP 的质量比 1:1	48.86
大豆素与 PVP 的质量比 1:1.2	24.55
大豆素与 PVP 的质量比 1:1.5	4.47
大豆素与 PVP 的质量比 1:3	5.40

由表 1 可知，当大豆素与 PVP 的质量比为 1:0.8 时，溶解度为 25.68 mg/L；当大豆素与 PVP 的质量比为 1:1 时，溶解度为 48.86 mg/L 达到最高，约是大豆素在水中溶解度的 33 倍；当大豆素与 PVP 的质量比为 1:1.2 时溶解度为 24.55 mg/L；当大豆素

与 PVP 的质量比为 1:1.5 和 1:3 时溶解度明显下降。因此，将大豆素与 PVP 制备得到固体分散体可以有效提高其在水中的溶解度。从表中还可以看出，大豆素与 PVP 的质量比对大豆素的溶解度有很显著的影响，当大豆素与 PVP 的质量比为 1:1 时，形成的固体分散体在水中的溶解度，与纯大豆素的溶解度相比提高幅度最大。

2.2 加入水溶性生物碱对固体分散体的影响

2.2.1 XRD 表征结果

按照 1.2 所述的方法，待加入质量比为 1:1 的大豆素和 PVP 均完全溶解后，往混合溶液中加入与大豆素的摩尔比为 1:1 的盐酸水苏碱和甜菜碱进行制备，所得的样品进行 X 射线粉末衍射，结果如图 9 和图 10 所示。

从图 9 和图 10 可知，按照大豆素：PVP：盐酸水苏碱的比例为 1:1:1 进行制备，得到的样品的 XRD 图呈大包峰状，形成了固体分散体；而按照同样比例制备得到的大豆素和 PVP 以及甜菜碱样品的 XRD 图在 2θ 为 12.92° 、 24.62° 等位置存在明显的特征衍射峰，由此推断大豆素与 PVP 和甜菜碱样品未形成固体分散体。

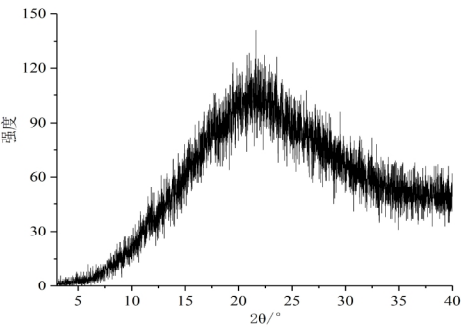


图 9 大豆素和 PVP、盐酸水苏碱经旋转蒸发法制得的产物的 XRD 图
Fig.9 XRD curve of the sample prepared by rotating vaporation method with daidzein, PVP and stachydrine hydrochloride

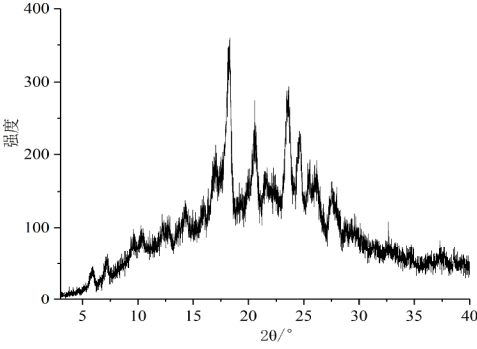


图 10 大豆素和 PVP、甜菜碱经旋转蒸发法制得的产物的 XRD 图
Fig.10 XRD curve of the sample prepared by rotating evaporation method with daidzein, PVP and betaine

2.2.2 溶解度测定

2.2.2.1 检测波长的确定

图 11 是大豆素、PVP、盐酸水苏碱和甜菜碱水溶液的紫外-可见吸收光谱。图 11 表明,大豆素在波长 248 nm 处存在明显的吸收,而盐酸水苏碱、甜菜碱、PVP 在该波长均无吸收,因此可选择 248 nm 作为大豆素溶解度测定的检测波长。

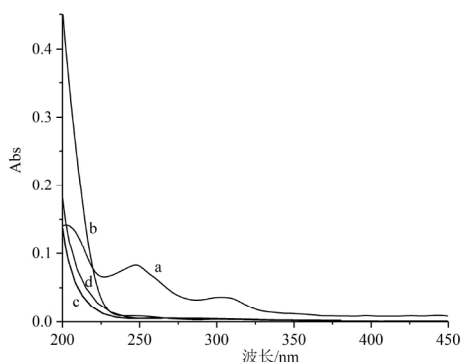


图 11 大豆素 (a)、PVP (b)、甜菜碱 (c)、盐酸水苏碱 (d) 的紫外-可见吸收光谱

Fig.11 The UV-Visible spectroscopy of daidzein(a), PVP(b), betaine(c) and stachydrine hydrochloride(d)

2.2.2.2 溶解度数据

对 2.2.1 中制备的样品进行溶解度测定,并与大豆素、大豆素与 PVP 固体分散体的溶解度数据进行对比,如表 2 所示。

表 2 大豆素与 PVP、生物碱经旋转蒸发法制得的样品的溶解度

Table 2 The solubility data of the sample prepared by rotating evaporation method with daidzein, PVP and alkaloid

样品	溶解度/(mg/L)
大豆素	1.48
大豆素与 PVP 的质量比 1:1	48.86
大豆素+PVP+盐酸水苏碱 1:1:1	84.70
大豆素+PVP+甜菜碱 1:1:1	28.26

从表 2 中可以看出,大豆素与 PVP、盐酸水苏碱形成的固体分散体在水中的溶解度为 84.70 mg/L,与大豆素、大豆素与 PVP 固体分散体的溶解度相比均有明显的提高,约是大豆素溶解度的 57 倍,表明加入盐酸水苏碱进一步增加大豆素与 PVP 固体分散体在水中的溶解度。大豆素与 PVP、甜菜碱混合制备后得到的产物不形成固体分散体,且该样品在水中的溶解度仅为 28.260 mg/L,

比大豆素与 PVP 固体分散体在水中的溶解度明显降低,表明加入甜菜碱破坏了大豆素与 PVP 固体分散体的形成,溶解度也随之下降。

综合 2.1、2.2 的研究结果可知,大豆素与 PVP 的比例对固体分散体中大豆素的溶解度有显著的影响,当大豆素与 PVP 的质量比为 1:1 时,形成的固体分散体在水中的溶解度约是大豆素的 33 倍。加入水溶性的盐酸水苏碱能够和大豆素、PVP 形成固体分散体,可以进一步提高大豆素的溶解度,约是大豆素在水中的溶解度的 57 倍。因此,固体分散体的形成有助于提高药物的溶解度,大豆素的溶解度得以提高的原因:一方面是由于形成固体分散体以后,大豆素的晶型发生了改变,大豆素由高度结晶状态转变成无定型状态;另一方面可能是由于加入水溶性良好的 PVP 载体和盐酸水苏碱在水中可以起到增溶作用^[15]。大豆素具有许多优良的药理学活性,通过固体分散技术可以改善其溶解性能差的局限性,有望进一步提高大豆素的生物利用度。

3 小结

选择 PVP 作为载体,采用旋转蒸发法制备了大豆素与 PVP 的固体分散体。研究表明,大豆素以无定型的形式高度分散在 PVP 载体中。大豆素与 PVP 形成固体分散体后有效地提高了大豆素在水中的溶解度,而且大豆素与 PVP 的比例对大豆素的溶解度有很显著的影响,当大豆素与 PVP 的质量比为 1:1 时,溶解度为 48.86 mg/L,达到最高,比大豆素在水中溶解度提高了 32 倍。加入水溶性良好的盐酸水苏碱,可以和大豆素、PVP 形成固体分散体,进一步提高大豆素的溶解度。当大豆素:PVP:盐酸水苏碱的比例为 1:1:1 时,三者形成的固体分散体在水中的溶解度可以达到 84.70 mg/L,约是大豆素的溶解度的 57 倍。因此通过固体分散技术可以提高大豆素的溶解度,有望改善大豆素的生物利用度。

参考文献:

- [1] 刘志强,王博龙. 基于 TCMSP 抗肿瘤中药小分子 EGFR-TKI 的研究[J]. 井冈山大学学报:自然科学版, 2018,39(2):87-92.

- [2] 胡珀,金华. 超高效液相色谱串联质谱法快速测定保健食品中大豆异黄酮含量[J]. 食品工业科技,2019,40(13):193-196,201.
- [3] 周凯,翁莹,侯青青,等. 黄连素-染料木素有机盐水合物的制备、晶体结构及溶解性[J]. 应用化学,2019,36(2):230-235.
- [4] 黄小流,刘元苹. 不同地域马齿苋总黄酮测定及抗氧化活性比较研究[J]. 井冈山大学学报:自然科学版,2017,38(6):105-109.
- [5] 王文君,孙志勇,向灿辉,等. 芹菜籽中总黄酮提取工艺条件的研究[J]. 井冈山大学学报:自然科学版,2010,31(3):61-64.
- [6] 陆彬. 有关药物溶解度的研究现状与进展[J]. 中国药师,2008,11(5):523-529.
- [7] 陈优生,张健泓. 提高难溶性药物溶解度的研究[J]. 海峡药学,2008,20(7):25-27.
- [8] 曾庆云,祝婧云,赵国巍,等. 固体分散体中药物分散状态测定方法的研究进展[J]. 中成药,2019,41(1):146-150.
- [9] 张鸿,吕行,宋艳玲,等. 不同工艺制得非洛地平固体分散体的溶解度比较研究[J]. 吉林医药学院学报,2017,38(1):32-35.
- [10] 雷华平,张珂榕,汪杰,等. 葛根素固体分散体制备方法的比较[J]. 中国医药工业杂志,2018,49(3):354-357.
- [11] 焦艳,任红暖,袁堂娟,等. 白藜芦醇固体分散体的制备及其性质研究[J]. 中药材,2014,37(3):517-520.
- [12] 周新波,吴素香,孙梦莹,等. 中药难溶性有效成分共晶的研究进展[J]. 中草药,2016,47(2):336-343.
- [13] 罗春梅,夏燕莉,黄志芳,等. 附子水溶性生物碱含量测定与道地性相关分析[J]. 天然产物研究与开发,2019,(31):1704-1711.
- [14] 俞迪佳,朱纓,陆丹玉. 白藜芦醇固体分散体的制备及溶出特性研究[J]. 食品与药品,2015,17(3):166-169.
- [15] 陈巧巧,董爽,王东凯. 固体分散体技术的研究进展[J]. 中国药剂学杂志,2019,17(4):127-134.