

红霉素可湿性的研究

南通生物化学制药厂 袁 试 胡怀修*

提 要 本文研究了影响红霉素可湿性的因素及改进红霉素可湿性的方法。结果表明,提高晶粒密度和控制干燥温度提高了红霉素的水化程度,使可湿性明显提高,红霉素无水物的可湿性相当低,同时,红霉素的溶解速度与可湿性之间存在一定关系,提高可湿性可以加速红霉素的溶解,提高药物的生物利用度。

关键词: 可湿性 红霉素

红霉素是大环内酯类抗生素中发现最早的抗生素,其抗菌作用最强,研究和应用也最普遍。迄今为止,研究并证明了各种药物的生物利用度受其溶解速度、溶解度、颗粒大小、可湿性和水化程度等影响^{[1][2]}。关于红霉素可湿性,近年来未见报导,英美药典对该项均无规定。主要是澳大利亚等国对红霉素可湿性则有要求。本文就红霉素水化程度与可湿性、溶解速度之间的关系报告研究情况。

红霉素具有多种不同形态,根据x-光粉末衍射图测得至少有二种水化物和一种无水物。^[2]

国产红霉素样品有两个熔点过程,前一个熔点过程在129°—140°,后一个熔点过程在183°—185℃,符合研究所报导的情况,即红霉素的第一个熔点过程是双水化物和单水化物形成无定形相的温度,第二个熔点过程是无水化物晶体的熔点。^[3]

实验部分

一、仪器和材料

1. 仪器

特制5 ml容量玻璃柱(见图一)(内径1.46cm,刻高度2.43 cm,出口内径0.28cm)两端开口的玻璃管或塑料管(直径2—3 cm,高3cm)数支5ml容量的玻璃柱将松散的棉花或滤纸塞于玻璃柱底部。



图一

2. 材料

(1) 蒸馏水 所使用的蒸馏水符合中国药典1985年版要求同时必须贮存于玻璃器皿中,避免使用刚用洗涤剂洗刷过的玻璃器皿。

(2) 样品

①红霉素831 001、840 305、E 840 601及其分别用55℃蒸馏水处理后于75℃烘箱干燥3小时之样品。

②离心机甩出未经车间干燥之红霉素840 612、840 618于75℃烘箱干燥3小时的样品及其分别用55℃蒸馏水处理后于75℃烘箱干燥3小时之样品。

③红霉素841 005晶粒密度不同的结晶(经离心机甩干),置烘箱85℃烘干,烘干时间分别为4、16、24、43小时。

*、该同志现在南通市化工医药经营技术开发公司工作。

④红霉素840 305及其用55℃蒸馏水处理后分别于75℃和105℃烘箱干燥3小时之样品。

⑤红霉素E 840 601及其用55℃蒸馏水处理后于75℃、85℃、95℃烘箱干燥3小时之样品。

⑥红霉素E 840 601及其经55℃蒸馏水处理后的干燥,样品分别置于真空干燥器105℃、98.67 kPa真空干燥7天。

以上样品水份均在5%以下。

每批最少抽出符合质量控制的样品5g。

二、实验方法

1. 可湿性测定

(1) 原理

本试验目的旨在提供一种测定红霉素盐基可湿性的半定量方法。测定过程包括几个步骤,首先装填一个红霉素柱,然后用蒸馏水通过柱层,记录在重力作用下蒸馏水通过柱层高度所需要的时间。

(2) 操作

按要求装填玻璃柱 称取一定量红霉素样品(1.5g ± 0.01g)。将样品放入玻璃柱,反复将玻璃柱从两端开口的玻璃管上口,从3cm左右高度向桌面(硬平面)自然打落,将粉末轻轻敲下并转动玻璃柱以保证柱面水平,完成整个装柱过程应自然打落70次,记录每只玻璃柱中填装粉末所占的体积,该体积必须为2.4~3.0 ml,将洗过的棉花置于填料柱顶部。

用5 ml或10 ml吸管吸取4 ml蒸馏水从填料柱顶部加入(注意保持填料柱顶部平面水平),记录蒸馏水浸没到第一个毫升刻度所需要的时间和每个毫升刻度以及达到玻璃柱底部所需时间。

(3) 计算

计算蒸馏水浸没第一个毫升刻度所需时间和浸没第二个毫升刻度所需时间,最后求出平均时间,如发现浸没第一个毫升刻度所

需时间超过3 000秒,则在该抽样报告上只需写上>3 000秒。

2. 溶解速度测定

先按照中国药典1985年版方法测定溶解度^[4],因红霉素性状系在水中极微溶解,即溶质一份能在溶剂1 000~不到10 000份中溶解,在测定溶解度的过程中观察红霉素达到全部溶解的时间以相对比较可湿性不同的几种红霉素样品溶解的快慢。

溶解度测定法:准确称取(或量取)供试品一定量(准确度为±2%,固体供试品应先研细)加入一定量的溶剂,在25°±2℃每隔5分钟振摇30秒,30分钟内观察溶解情况,一般看不到溶质颗粒或液滴时,即认为已完全溶解。

3. 红霉素密度测定

(1) 红霉素所占容积的测定

称取1.5g红霉素,按1、(2)步骤装填玻璃柱,记录1.5g粉末所占据的容积。

(2) 红霉素的密度计算

红霉素密度 ρ_E (g/cm³)按下式计算

$$\rho_E = \frac{m_E}{V_E}$$

式中 m_E 为称取的红霉素质量(g)

V_E 为红霉素所占容积(cm³)

结果与讨论

1. 提高晶粒密度对红霉素可湿性的影响

红霉素用1.5倍左右(w/w)蒸馏水处理并干燥后其晶粒密度提高,同一批红霉素结晶液在不同结晶条件下也出现密度不同的晶粒,测定其可湿性如表1。晶粒密度对可湿性影响见表2。

实验结果表明,红霉素含有双水化物和单水化物,当其中单水化物的比例较大,双水化物的比例较小时可湿性较低,往往在

表1 红霉素用蒸馏水处理前后晶粒密度与可湿性之比较

样品编号	样品批号	水 处 理 前 晶粒密度 (g/cm ³) 可湿性 (sec/cm ³)	水 处 理 后 晶粒密度 (g/cm ³) 可湿性 (sec/cm ³)
(一)	831 001	0.33 28 800	0.42 498
	840 305	— 10 800	— 246
	E 840 601	0.36 16 200	0.48 340
(二)	840602	0.36 5 520	0.50 180
	840618	0.38 2 550	0.50 228

表2 晶粒密度对可湿性的影响

样品编号	样品批号	烘干时间 (hr)	可 湿 性 (sec/cm ³) 重 粒 (ρ _E = 0.58g/cm ³) 轻 粒 (ρ _E = 0.27g/cm ³)
(三)	841 005	4	180 2 000
		16	240 10 000
		24	240 10 000
		43	420 10 000

10 000 sec/cm³ 以上。在同一干燥温度条件下,红霉素经水处理后的水化程度比不经水处理的要高,双水化合物的比例增加,其可湿性明显提高,一般均小于 500 sec/cm³,同时,晶粒密度不同的结晶可湿性亦有明显区别,结果表明,重粒(ρ_E = 0.58 g/cm³)比轻粒(ρ_E = 0.27 g/cm³)的可湿性高得多,中间有一明显界限。晶粒密度大的红霉素即使延长干燥时间由 4 小时至 16、24、43 小时其可湿性均在 500 sec/cm³ 以下,而晶粒密度小的红霉素干燥 4 小时可湿性为 2 000 sec/cm³,干燥 16 小时以上则可湿性超过 10 000 sec/cm³。

2. 干燥温度对可湿性的影响

红霉素经水处理并用不同温度干燥后测定可湿性见表 3 和表 4。

840 305 批红霉素水 处 理 前 可 湿 性 为 10 800 sec/cm³ (见表 1),经水处理后通过 75℃ 和 105℃ 两种不同温度干燥测定其可湿性分别为 127 sec/cm³ 和 1 396 sec/cm³,说明干燥温度对可湿性有一定影响,于 75℃ 干

表3 红霉素于75℃和105℃干燥后可湿性之比较

样品编号	样 品 批 号	可湿性 (sec/cm ³)
(四)	840 305 经水处理后 75℃ 干燥	127
	840 305 经水处理后 105℃ 干燥	1396

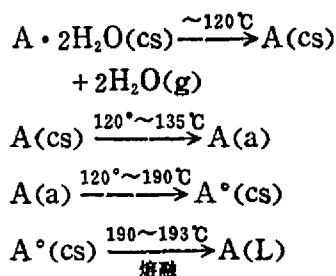
表4 红霉素于75℃、85℃、95℃干燥后可湿性之比较

样品编号	样 品 批 号	可湿性 (sec/cm ³)
(五)	E 840 601 经水处理后 75℃ 干燥	14
	E 840 601 经水处理后 85℃ 干燥	31
	E 840 601 经水处理后 95℃ 干燥	125
	(干燥后水份 1.3%)	

燥的红霉素其水化程度比 105℃ 干燥的红霉素高,其可湿性程度亦高,一般在 500 sec/cm³ 以下,红霉素水化物经 105℃ 干燥后产生一定程度的脱水现象,使水化程度降低,其可湿性随之降低。红霉素 E 840 601 经水处理并干燥后可湿性比处理前大大提高,由 16 200 sec/cm³ 变为 500 sec/cm³ 以下,而三种不同干燥温度(75℃、85℃、95℃)又略有区别,说明可湿性与干燥温度有相关关系。

实验结果表明,干燥温度对可湿性有一定影响,随着干燥温度提高,可湿性降低。

资料表明,红霉素双水化物在干燥氮气中从 25℃ 加热到 220℃ 时,红霉素的双水化物经由一种非晶状中间体转化为无水物,反应式图解如下:



式中 A 为红霉素 a 无定形结晶
cs 红霉素晶形固体 L 均质液体

A°(cs)无水化物结晶

3. 红霉素无水物的可湿性

红霉素经真空干燥器105℃, 98.67 kPa真空干燥7天后转化为无水物, 其可湿性测定结果见表5。

表5 红霉素水化物与无水物的可湿性比较

样品 编号	样 品 批 号	可 湿 性 (sec/cm ³)
	E 840 601原样	16 200
(六)	E 840 601原样无水物	与水不浸润
	E 840 601经水处理	340
	E 840 601经水处理后之无水物	与水浸润程度极小

上述实验结果表明, 红霉素转化成无水物后可湿性明显降低, 红霉素经水处理后可湿性提高, 而转化为无水物后可湿性又降低。

近代 IR 及 x-射线资料表明, 红霉素双水化物, 单水化物和无水物的晶形固体可以相互转化, 红霉素水化物经由非晶状中间体转化为无水物。

4. 溶解速度与可湿性的关系

各种药物的生物利用度受其溶解速度、颗粒大小等影响, 红霉素的表面积对其溶解速度无显著影响, 红霉素的溶解速度可能和粒子与粒子之间的相互关系、各结晶物质的

可湿性有关。现按照中国药典1985年版测定溶解度的方法来观察达到全部溶解的时间, 以相对比较可湿性不同的几种红霉素样品溶解速度, 结果见表6。

表6 可湿性不同样品的溶解速度比较

样品 编号	样 品 批 号	可 湿 性 (sec/cm ³)	溶 解 速 度 比 较
①	840 305经水处理	246	<30min
①	840305经水处理(重复样)	127	<30min
①	E 840 601经水处理	340	<30min
②	840 612经水处理	180	<30min
①	840 305水处理前	10 800	>30min
①	E 840 601水处理前	16 200	>30min
②	840 612水处理前	5 520	>30min
③	E 840 601无水物	与水不浸润	几乎不溶

实验结果表明, 可湿性不同的红霉素其溶解速度亦有明显差异, 可湿性高的红霉素比可湿性低的溶解速度要快, 而无水物几乎不溶。

参 考 文 献

- [1] 那丽筠《抗生素》第四卷第五期1979 P60
 - [2] 齐藤胜等《药学杂志》第103卷昭和58年3月 P336
 - [3] P. V. Allen等《J. Pharm. Sci》67(8) 1087—1093, 1978
 - [4] 中国药典1985年版
- 本文部分测定承吴桂林同志协助, 谨致谢意。

Research of the Wettability of Erythromycin

Yyan Shi Hu Huai-shiu.

(Nantong Biochemical Pharmaceutical Plant, Nantong)

Abstract

The factors and mechanism which affect Erythromycin wettability and its improving methods have been researched. By means of increasing the specific density of crystalline grains and controlling the drying temperature, the hydration degree of erythromycin has been improved, so that the wettability of erythromycin may be increased. The wettability of anhydrous erythromycin is rather low. Since the soluble velocity of erythromycin is related to the wettability, therefore, We may improve the soluble velocity and bioavailability of erythromycin with the aid of increasing its wettability.

KEY WORDS: Wettability Erythromycin