

· 药剂学 ·

Vitamin D₂ β 环糊精包合物的制备及稳定性研究

张企兰 蒋惠娣 梁文权 (浙江医科大学药理学系, 杭州 310006)

李云芬 (杭州市第三人民医院, 杭州 310009)

摘要 用共溶法及研磨法制备了VD₂ β 环糊精包合物, 并测定其在室温(20—25℃)及80℃加速试验时的稳定性, 结果表明, VD₂经β 环糊精包合后稳定性大大提高。

关键词 Vitamin D₂ β 环糊精包合物 制备 稳定性

1 仪器与试剂

751G紫外分光光度计(上海分析仪器厂); 磁力搅拌器; βCD (苏州味精厂); VD₂ (江西赣南制药厂, 批号920831); 其余试剂均为国产分析纯。

2 方法

2.1 共溶法^[1]

将βCD溶于60%乙醇, 60℃水浴搅拌使溶, 迅速加入VD₂, 继续于60℃水浴搅拌3h (自加入VD₂后, 反应体系通N₂, 以防VD₂氧化), 冷却至室温, 静置, 抽滤, 滤饼用无水乙醚洗涤, 得VD₂-βCD, 真空干燥。

2.2 研磨法^[2]

βCD加适量水, 研磨至糊状, 加入VD₂乙醇溶液, 研磨2h, 以无水乙醚洗去未包合VD₂, 真空干燥即得。

2.2 VD₂含量测定及稳定性研究

2.2.1 标准曲线的制作

精密称取25 mg VD₂标准品, 以95%乙醇溶解, 并定容至50.0 ml, 准确移取该溶液0.40, 0.60, 0.80, 1.00, 1.50 ml, 以60%乙醇定容至25.0 ml, 以60%乙醇为空白, 在265 nm处, 测定上述稀释液的吸收度(A), 并以VD₂浓度C(μg/ml)对A进行回归, 方程为:

$$C = -0.34 + 21.87A \quad r = 0.9999$$

2.2.2 VD₂-βCD中VD₂含量及VD₂-βCD制备中VD₂包合率测定

精密称取VD₂-βCD 6mg于棕色磨口瓶中, 加入60%乙醇15.00 ml, 密闭, 搅拌至溶, 测定265 nm处吸收度, 并计算VD₂含量, 由VD₂含量及VD₂-βCD产量计算VD₂包合率。该法CV = 0.8% n = 7。

2.2.3 回收率试验

精密称取6 mg βCD于棕色磨口瓶中, 加入含VD₂ 0.5 mg/ml的乙醇液0.50 ml, 及60%乙醇14.50 ml, 待溶解后, 测吸收度, 算得其回收率为100.2 ± 0.8%, n = 6。

2.2.4 VD₂-βCD稳定性研究

精密称取VD₂+βCD (含VD₂ 5.5%), VD₂-βCD 6 mg于棕色磨口瓶, 于80℃加热6, 12, 20 h及室温(20—25℃)放置30, 60 d, 按2.2.2法测VD₂含量, 以未加热时VD₂含量为100%, 计算各样品中VD₂的相对含量。

3 结果与讨论

3.1 VD₂-βCD在60%乙醇中有较大的溶解度, 而且溶解后薄层层析行为与标准VD₂相同(图1), 似可认为VD₂-βCD溶于乙醇后, 将以VD₂形式存在。由于VD₂在265 nm处有最大吸收, 而βCD无吸收, 因而可测定其在265 nm处的吸收度来计算VD₂-βCD中VD₂含量。

3.2 图2为VD₂, βCD, VD₂-βCD, VD₂+βCD (含VD₂ 5.5%)的DSC曲线, 从该图可看出, 在120℃左右VD₂及VD₂+βCD均出现VD₂的熔



Fig 1. TLC results of VD_2 and VD_2 - β CD dissolved in 60% ethanol.

Solid phase, silica GF254, Detector; UV (254 nm) detector, Developing solvent, petroleum ether, acetone (4:1)

融分解峰(吸收峰), 而 VD_2 - β CD 却无此峰出现, 说明 VD_2 因形成了稳定的环糊精包合物而提高了分解温度。由表 1 结果也可看出, 采用共溶液法和研磨法制得的 VD_2 - β CD 均比 VD_2 + β CD 稳定得多。表 1 中似可看出, 采用研磨法制得的包合物, 加热或室温放置后, 含量也有所下降, 但程度远不及 VD_2 + β CD, 而且经 80°C 不同时间后, 其含量相近。似可推测, 研磨法制得的 VD_2 - β CD 加热或放置后含量下降, 是由于研磨法制备 VD_2 - β CD 时包含率较低, 游离 VD_2 较多, 虽经乙醚洗涤, 仍有少量混于产品中所致。

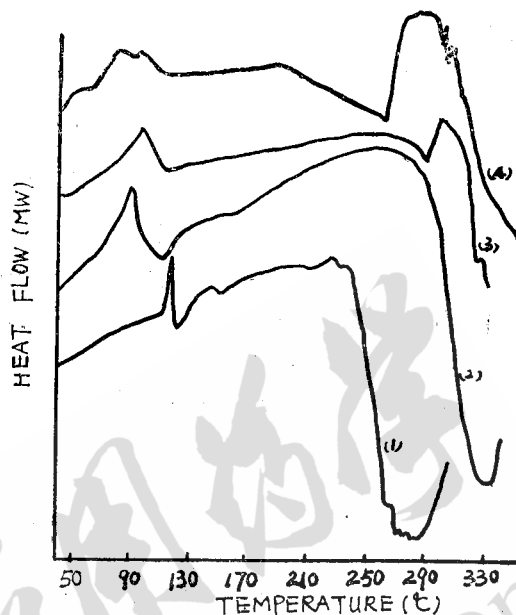


Fig 2. DSC curves of Vitamin D_2 (1), β CD(3), VD_2 + β CD(2) and VD_2 - β CD(4).

VD_2 (1), β CD(3), VD_2 + β CD(2)以及 VD_2 - β CD(4)的DSC曲线,

Gas, O_2 , scanning rate, $10.0^\circ\text{C}/\text{min}$

3.3 由表 2 知, 用共溶液法制备 VD_2 - β CD 时, β CD 与 VD_2 投料的摩尔比为 6.4:1, 而文献报道,

表 1 VD_2 - β CD, β CD + VD_2 经室温(20 — 25°C)及 80°C 一定时间后 VD_2 含量

Compounds 化合物	Preparation 制 备	VD2 contents% (80°C)				VD2 contents% (R.T.)	
		Oh	6h	12h	20h	30d	60d
VD_2 + β CD	Mechanically mixed (混合)	100.0 (5.5%)*	26.4	18.8	16.9	88.6	69.2
VD_2 - β CD	Homogeneous solution (共溶液法)	100.0 (5.6%)*	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
VD_2 - β CD	Grinding (研磨 5:1)	100.0 (5.0%)*	98.3	98.1	98.1	99.2	99.0
VD_2 - β CD	Grinding (研磨 3:1)	100.0 (8.2%)*	96.6	95.2	N.T.	N.T.	N.T.

N.T. means not tested, R.T. means room temperature, *, the actual contents of VD_2 at 0hr; We treated contents of VD_2 at 0h as 100%, all other dates got by comparing with it.

(N.T. 即没有测定, R.T. 即室温, *, 0h 时 VD_2 实际含量, 以 0h VD_2 含量为 100%, 其余数据均与此比较得到。)

(下转 16 页)

Table 2. The results comparison of two methods to prepare VD₂- β CD表2 两种方法制备 VD₂- β CD 的结果比较

Preparation 制 备	Input rate (β CD: VD ₂) 投入 mol 比 (β CD: VD ₂)	Inclusive rate VD ₂ 包合率(%)	VD ₂ % in VD ₂ - β CD VD ₂ - β CD 中 VD ₂ %
Homogeneous solution (共溶液法)	6.4:1	95.6	5.6
Grinding (研磨法)	5.0:1	72.5*	4.9*
	3.0:1	72.1*	7.8*

*: means that the decomposed part of VD₂ was reduced.

*: 即已扣除降解的VD₂

VD₂ 这样一类分子较大的化合物形成 β CD 包合物时, β CD:VD₂ = 2:1(摩尔比), 因此, 实际投料中 β CD 大大过量。在研磨法中, 我们采用两种不同的投料比, VD₂ 包合率相近。

3.4 虽然研磨法制备 VD₂- β CD, 其包合率不及共溶液法(表2), 但研磨法制备过程简单, 消耗的溶剂又少。如果能适当改进研磨方法, 提高研磨效果,

有希望提高包合率。因此, 与共溶液法相比, 研磨法具有较大的实用价值。

参 考 文 献

- 1 J. Szejtli, et al. Pharmazie, 1980, 35(12): 729
- 2 沈建民等. 药物结构与制剂. 第一版, 北京: 中国医药科技出版社, 1989, 399

收稿日期: 1993-06-02

Preparation and Stability Investigation of Vitamin D₂- β -cyclodextrin Inclusion Complex

Zhang Qilan, Jiang Huidi, Liang Wenquan

(School of Pharmacy, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

Abstract Vitamin D₂- β -cyclodextrin inclusion complex was prepared by way of homogeneous solution and grinding, and its stability was tested at room temperature (20—25℃) and 80℃. The results showed that VD₂- β -cyclodextrin complex was more stable than the mechanical mixture containing vitamin D₂ and β -cyclodextrin.

Key words Vitamin D₂ β -cyclodextrin inclusion complex Stability