

· 药剂学 ·

吡啶美辛—壳多糖小球的制备与
体外溶出初探

周芝芳 周明兴 田伟作* 林志红

(浙江省医学科学院药物研究所, 杭州 310013)

摘要 利用胶凝法制备了含吡啶美辛的壳多糖小球。带阳电荷的壳多糖与带阴电荷的多聚磷酸钠作用, 形成凝胶小球。小球的特性与壳多糖的粘度、多聚磷酸钠的浓度以及吡啶美辛的含量有关。体外溶出试验显示, 吡啶美辛—壳多糖小球的溶出速率明显低于吡啶美辛结晶, 并与 TPP 的浓度及小球中药物的载量有关。

关键词 小球 壳多糖 吡啶美辛 体外溶出

实 验 部 分

1 实验材料和仪器

吡啶美辛: 宁波制药厂生产; 壳多糖: 浙江省技术物理应用研究所提供, 粘度为 600 cps; 多聚磷酸钠(TPP): 临海白毛东风塑料化工厂生产; 78—1型磁力搅拌加热器(杭州仪表电机厂);

lab-line 振荡器(美国 lab-line 仪器公司); Dv-7紫外分光光度计(美国 Beckman 仪器公司)。

2 实验方法

2.1 吡啶美辛—壳多糖小球的制备: 取壳多糖溶于醋酸溶液中, 加入吡啶美辛, 研磨, 混合均匀, 在搅拌下将混悬液滴至多聚磷酸钠溶液中、继续搅拌至小球收缩下沉, 加入甲醛溶液, 固化、过滤, 用蒸馏水洗涤数次, 室温下真空干燥。

2.2 含量测定方法: 取吡啶美辛壳多糖小球研细, 精密称取适量(约相当于吡啶美辛 10 mg), 定量加入 95% 乙醇 50 ml 回流, 过滤、弃去初滤液, 取续滤液稀释后在 230 nm 波长处测定其紫外吸收值。按标准曲线方程 $C = 17.51048A - 0.2308$ ($r = 0.99998$) 计算含量。

2.3 体外溶出测定方法: 精密称取适量小球(相当于吡啶美辛 10 mg), 置于磨口瓶内, 加入 50 ml pH 7.4 磷酸缓冲液, 置于振荡器中, 于 37°C、100 rpm 下

进行药物溶出, 定时取样, 取样时取出全部溶液, 并用滤纸吸干后另加入 pH 7.4 磷酸缓冲液 50 ml, 继续实验。溶出液在 266 nm 波长处测定紫外吸收值 A, 按标准曲线方程 $C = 19.9755A + 0.01955$ ($r = 0.99987$) 计算每次的溶出量。

结果与讨论

由图 1 可见, 吡啶美辛被壳多糖包封后, 其溶出速度明显减慢。由于本实验中称取的小球量为相当于 10 mg 的吡啶美辛, 因而含量较低的小球称取的量较大, 这样总表面积也就较大; 而含药量高的小球的总表面积较小。因此, 吡啶美辛含量较高的小球, 药物溶出较慢。

由于吡啶美辛在盐酸溶液中的溶解度极小(1.9 ug/ml), 因而吡啶美辛—壳多糖小球在人工胃液中几乎不溶出。但在 37°C 的人工胃液中浸泡 2 h 后, 壳多糖制备的小球吸水溶胀成半透明凝胶状, 且有部分破裂。经人工胃液浸泡后的小球中药物的溶出明显加快, 12 h 的累积溶出百分率由未经浸泡的 58% 增加到浸泡后的 72%。侯惠民^[1]曾研究了壳多糖的吡啶美辛颗粒, 发现经戊二醛固化的壳多糖颗粒在人工胃液中溶胀度较小, 浸泡前后的吡啶美辛颗粒差异也较小。在本实验中, 采用甲醛作为固化剂, 壳多糖小球在人工胃液中的溶胀度较高, 因而二者

*现在浙江省缙云县人民医院工作。

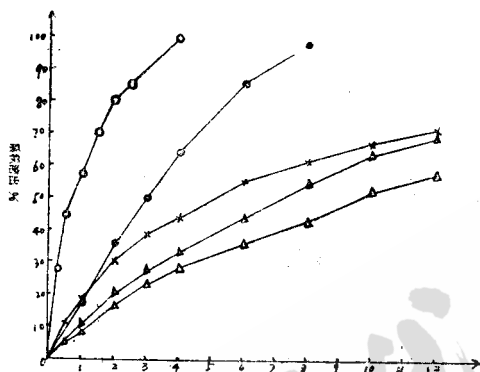


图1 含量不同的消炎痛—壳多糖小球在人工肠液中的溶出曲线。

- 吲哚美辛结晶
- 含6.6%吲哚美辛的壳多糖小球
- ▲—含25.6%吲哚美辛的壳多糖小球
- △—含46.0%吲哚美辛的壳多糖小球
- x—经胃液浸泡后的含46.0%吲哚美辛—壳多糖小球的溶出差异较大。

的溶出差异较大。

TPP浓度对小球中吲哚美辛溶出速率的影响见图2。一般说来,随着TPP浓度的增加,使交联度增加,溶胀度减小,从而使释放速度减慢。Bodmeier^[2]等在研究壳多糖—磺胺嘧啶小球的溶出速率时指出,在人工肠液中,因小球不溶解也不

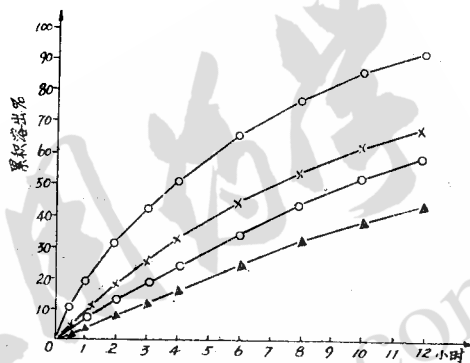


图2 由不同TPP浓度制备的壳多糖小球在人工肠液中的溶出曲线

膨胀,所以TPP的浓度对小球中磺胺嘧啶的溶出速率无明显影响。而本实验中,随着TPP浓度的增加,吲哚美辛从小球中的溶出速度稍有加快,可能与吲哚美辛的溶解度随pH值的升高而增大有关。

参考文献

- 侯惠民等. Chem. Pharm. Bull. 1985,33(9): 3986—3992
- Bodmeier R. et al. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1989,15(9):1475—1494

Preparation and In Vitro Release of Chitosan Beads Containing Indomethacin

Zhou Zhifang, Zhou Mingxing, Tian Weizuo, Lin Zhihong

(Institute of Material Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences,
Hangzhou 310013)

Abstract Indomethacin beads were prepared by dropping drugcontaining solutions of the chitosan into tripolyphosphate (T.P.P.) solutions. The ionic interactions of positively charged chitosan molecules with anionic counterion caused the formation of gelled spheres.

The characteristics of the beads were dependent on the viscosity of the chitosan solution, the concentration of the T.P.P. solution and the content of the indomethacin.

In vitro release rate of the indomethacin from the beads was distinctly slower than that of the indomethacin crystals. The release rate of the indomethacin from the beads was concerned with the concentration of T.P.P. and the loading capacity of the drug in the beads.

Key words Chitosan beads Indomethacin Preparation Release