

β -环糊精甲硝基羟乙唑包合物的研究

孔晓龙(南宁 530027 广西医科大学第一附属医院药剂科)

摘要 目的:以 β -环糊精(β -CD)对甲硝基羟乙唑进行包合。方法:采用饱和溶液法制备甲硝基羟乙唑- β -CD包合物,应用差示扫描量热法(DSC)对包合物进行定性分析,用溶出仪考察其溶出度与原药粉的区别。结果:甲硝基羟乙唑- β -CD包合物主、客分子比为1:2,平均包药量为 $23.00\% \pm 0.26\%$,平均回收率为 $99.24\% \pm 0.90\%$ 。溶出速度10min中包合物已溶出98.0%,比原药粉快3.7倍。结论:甲硝基羟乙唑- β -CD包合物可完全掩盖甲硝基羟乙唑的不良嗅味,并加速了甲硝基羟乙唑的溶出。

关键词 甲硝基羟乙唑;包合物; β -环糊精

Study on metronidazole - β -cyclodextrin complex

Kong Xiaolong (Kong XL) (Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital, Guangxi University of Medical Sciences, Nanning 530027)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To prepare the inclusion compound of metronidazole- β -Cyclodextrin (M- β -CD). **METHOD:** The inclusion compound of M- β -CD was prepared by saturated solution method, then it was proved by structure examination of differential scanning calorimetry (DSC) and it was distinguished from the powder of metronidazole by testing their dissolution. **RESULTS:** The molecular rate of metronidazole to β -CD in the inclusion compound was 1:2, its average drug content was $23.00\% \pm 0.26\%$, and its average rate of recovery was $99.24\% \pm 0.90\%$, it dissolved 98.0% in 10min, 3.7 times faster than the powder of metronidazole. **CONCLUSION:** The inclusion compound of M- β -CD can mask the bad smell of metronidazole, and it can improve the speed of its dissolution.

KEY WORDS metronidazole, complex, β -Cyclodextrin

甲硝基羟乙唑(metronidazole)为抗厌氧菌药物,临床上对厌氧菌感染、肠道阿米巴及阴道滴虫病有较高疗效,但该药具有不良嗅味,国内多采用装胶囊的方法,但仍不能较好地解决。另外,甲硝基羟乙唑对胃肠道还具有一定的刺激作用。本实验将甲硝基羟乙唑制成 β -环糊精(β -CD)包合物,以掩盖其不良嗅味和刺激作用。

1 材料与仪器

甲硝基羟乙唑(天津市河北制药厂,符合B.P.), β -环糊精(广东省郁南县环状糊精厂,纯度为96%),其余试剂为分析纯。

UV-2201紫外分光光度计(日本岛津),ZRS-6型智能溶出仪(天津大学),CRS-1型差示扫描热分析仪(上海)。

2 方法

2.1 包合物的制备

采用饱和溶液法^[1],称取甲硝基羟乙唑5.0g,加适量无水乙醇微热使之溶解,保持75℃,滴入400ml搅拌

中的 β -CD饱和水溶液中,继续加热搅拌1h,得白色混悬物,趁热过滤,放入冰箱静置,然后过滤,用蒸馏水洗滌沉淀物,60℃干燥即得。

2.2 包合物的含量测定

精密称取包合物0.5g置于100ml量瓶中,加0.1mol/L盐酸溶液适量,使其溶解后再加0.1mol/L盐酸溶液至刻度,摇匀,过滤。精密量取续滤液1ml置10ml量瓶中,加0.1mol/L盐酸溶液至刻度,摇匀。用紫外分光光度计于 $277 \pm 1\text{nm}$ 波长处测定吸收值(A),按甲硝基羟乙唑的吸收系数 $[E]_{1\text{cm}}^{1\%}$ 为377计算含量及包合率。

2.3 包合物的溶出度测定^[2]

精密称取甲硝基羟乙唑原药粉200mg、包合物(相当于甲硝基羟乙唑200mg),以及二者物理混合物(相当于甲硝基羟乙唑200mg)分别装入透析袋中,依法测定(中国药典1995年版附录66页第1法),pH6.8磷酸盐缓冲液500ml为溶出介质,温度为 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$,转速为100r/min,间隔2,4,6,8,10,15,30,45min定时取样,每次取样5ml,过滤,随补加等量溶出介质,在277

$\pm 1\text{nm}$ 处测定吸收度,计算溶出度。

3 结果

3.1 对制备的三批包合物测定其平均包药量为 23.00% $\pm$ 0.26%。分子比为 1:2,平均收率为 99.24% $\pm$ 0.90%,证明主客分子包合完全,结果见表 1。

表 1 包合物中甲硝基羟乙唑含量及包合率的测定结果($n=3$)

批号	甲硝基羟乙唑 投入量(g)	包合物收 得量(g)	甲硝基羟乙唑		包合率 (%)
			理论含量 (%)	实际含量 (%)	
961104	5.00	18.32	23.17	22.98	99.17
961105	5.00	18.14	23.17	23.26	100.38
961106	5.00	18.52	27.17	22.75	98.18

3.2 对甲硝基羟乙唑原药粉及包合物用上述方法测定溶出度,包合物 10min 累积溶出达 98.0%,原药粉为 26.8%,两者相差 3.7 倍。原药粉 45min 溶出也仅为 72.8%。而原药粉与 β -CD 的物理混合物在 10min 时累积溶出为 28.6%,45min 时为 78.9%。实验结果表明包合物明显较原药粉溶出速度快,结果见表 2。

表 2 包合、原药粉以及物理混合物溶出度的测定结果($n=3$)

样 品	时间(min)								
	2	4	6	8	10	15	30	45	
包合物(%)	70.6	82.4	90.7	96.9	98.0	99.2	99.4	99.7	
原药粉(%)	6.9	9.6	12.0	14.1	26.8	37.8	52.6	72.8	
物理混合物(%)	8.1	10.2	12.9	16.7	28.6	40.0	59.8	78.9	

3.3 包合物的鉴定

3.3.1 外观:分别按相同方法制备含药包合物及空白包合物。含药包合物为白色或淡黄色粉末,而空白包合物为半透明块状物。

3.3.2 紫外光谱:分别将甲硝基羟乙唑、 β -CD 和包合物用 50% 乙醇配成溶液,在 350~200nm 范围内进行紫外扫描。结果 β -CD 无紫外吸收,甲硝基羟乙唑和包合物紫外扫描图谱一致,说明包合物无化学键存在,仅为物理包合作用(见图 1)。

3.3.3 差示热分析法:用差示扫描量热法(DSC)^[3],对甲硝基羟乙唑、 β -CD、 β -CD 和甲硝基羟乙唑的混合物、包合物四种物质进行差示热分析。扫描速度为 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$,范围为 50~300 $^{\circ}\text{C}$ 。结果表明:甲硝基羟乙唑在 163 $^{\circ}\text{C}$ 处有一吸热峰,为熔点峰。在 118 $^{\circ}\text{C}$ 处有一吸热峰,为水份蒸发峰。物理混合物在 94 $^{\circ}\text{C}$ 和 156 $^{\circ}\text{C}$ 处分别有一吸热峰,说明物理混合物虽有微弱的相互作用,但只是简单的混合而未形成新物质。包合物的 DSC 曲线

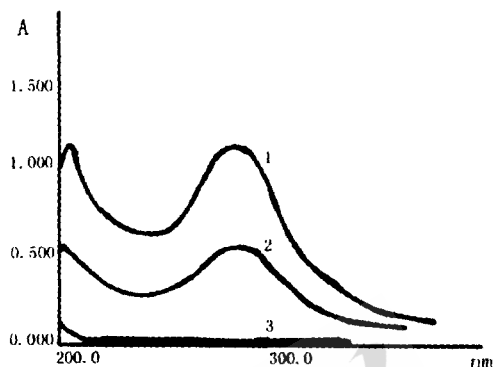


图 1 样品紫外扫描图

1-甲硝基羟乙唑;2-包合物;3- β -CD

中甲硝基羟乙唑熔点峰消失,说明包合物中已不存在甲硝基羟乙唑结晶,而形成了一种新物质(图 2)。

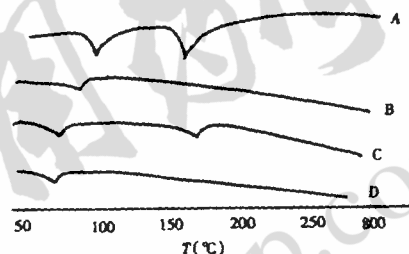


图 2 样品差示扫描量热曲线

A-甲硝基羟乙唑;B- β -CD;C-混合物;D-包合物

4 讨论与小结

4.1 本实验选用了饱和溶液法制备了甲硝基羟乙唑- β -CD 包合物。经测定包合物主客分子比为 1:2,三批制品平均回收率为 99.24% $\pm$ 0.90%。此法简便易行,利于工业化生产。

4.2 紫外光谱测定结果表明,包合物形成后紫外吸收并无变化,说明包合物只是物理包合作用,对其含量分析并无影响。

4.3 包合物形成后完全掩盖了甲硝基羟乙唑的不良嗅味,将其制成口服剂型后,可提高病人用药的顺从性。

参考文献

- 1 朱盛山.药物新剂型.北京:人民卫生出版社,1993:132.
- 2 关家彦,等.布洛芬包结物的研制.中国药学杂志,1993,28(6):360.
- 3 吴琼珠,等.诺氟沙星- β -环糊精的研究.中国医药工业杂志,1994,25(10):445.

收稿日期:1997-07-04