

吲哚美辛包合物微球的制备和释放研究

王飞, 梁文权(浙江大学药学院, 浙江 杭州 310031)

摘要:目的 以吲哚美辛为模型药物研究采用包合物来改善难溶性药物在微球中的释放。方法 吲哚美辛用 β -环糊精制成包合物后,再用海藻酸钠与明胶用复凝聚法制备成微球,观察其形态,测定粒径,包封率,并以磷酸缓冲液为释放介质,研究微球的体外释放,同时以吲哚美辛微球,吲哚美辛与 β -环糊精混合物微球作对照。结果 吲哚美辛- β -环糊精包合物微球药物释放速率为 0.25 min^{-1} ,而其他两种微球分别为 $0.14, 0.16 \text{ min}^{-1}$ 。结论 β -环糊精包合物可以改变吲哚美辛在微球中的释放行为。

关键词:微球; β -环糊精; 包合物; 吲哚美辛; 海藻酸钠; 明胶

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)06-0483-03

Studies on preparation of indomethacin β -cyclodextrin inclusion complex in microspheres and its release *in vitro*

WANG Fei, LIANG Wenquan(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the β -cyclodextrin(β -CD) inclusion complex regulating the release rate of poorly water soluble drugs in the microsphere. **METHOD** The inclusion complex composed of indomethacin and β -CD was prepared and characterized by differential thermal analysis(DTA). Indomethacin alone, indomethacin inclusion complex or indomethacin with β -CD as physical mixture were incorporated into alginate-gelatin microspheres by complex coacervation technique. microspheres were characterized for morphology, diameter, encapsulation efficiency, and release kinetics. **RESULTS** The release of indomethacin in inclusion complex from the microspheres is faster and more complete. **CONCLUSION** The microsphere encapsulating β -CD inclusion complex has a great potential as controlled release system because it can improve the release behavior of poorly water soluble drugs.

KEY WORDS: microsphere; β -cyclodextrin; inclusion; indomethacin; alginate; gelatin

微球作为微粒给药系统已有较多的研究,常用于水溶性药物的控制释放。对于难溶性药物,由于药物具有水溶性差的性质,难以控制其在微球中的释放,而且造成释放不完全。 β -环糊精能与难溶性药物形成包合物,改善溶解度和提高溶出速度^[1-3]。本实验以吲哚美辛为模型药物,研究难溶性药物形成包合物后在微球中的释放行为。

1 材料

1.1 药品与试剂

吲哚美辛(宁波制药厂); β -环糊精(广东省郁南县环糊精厂);海藻酸钠(上海化学试剂分装厂);明胶(中国医药上海化学试剂公司);戊二醛(生化试剂);其余试剂均为分析纯。

1.2 仪器

TS-1800 紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);CDR-4P 差动热分析仪(上海天平仪器厂);THZ-82 型-恒温振荡仪(上海跃进医疗器械四厂)。

2 方法和结果

2.1 包合物的制备

按摩尔比 1:1 称取 β -环糊精和吲哚美辛, β -环糊精于 45°C 配成饱和水溶液,将吲哚美辛用无水乙醇微热溶解,缓

慢注入 β -环糊精的饱和溶液中,维持 45°C ,搅拌 30 min,停止加热,再继续搅拌 5 h,得到白色混悬物,冷藏过夜后抽滤,沉淀物经无水乙醇,蒸馏水洗涤后, 60°C 干燥 2 h, P_2O_5 真空干燥后即得。

2.2 包合物的鉴定

2.2.1 差示热分析 分别取少量吲哚美辛, β -环糊精,吲哚美辛与 β -环糊精摩尔比 1:1 的混合物及包合物 4 种物质进行差示热分析。起始温度 10°C ,终止温度 400°C ,升温速度为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$,参比气体为空气,其结果见图 1。图中吲哚美辛在 160.7°C 有一个吸热峰; β -环糊精在 78.2°C 和 293.6°C 各有一个吸热峰,混合物则为两组分热分析曲线图型的叠加,表明混合物为机械混合;包合物在 154.2°C 有一个新的吸热峰,这表明吲哚美辛与 β -环糊精已形成包合物。

2.3 微球的制备

2.3.1 吲哚美辛包合物微球的制备 分别称取等量的海藻酸钠,明胶和适量吲哚美辛包合物,将海藻酸钠和明胶分别加蒸馏水溶解,然后将两者混匀,将少量混合溶液倒入研钵中与吲哚美辛包合物研匀,再加入全部混合溶液研匀后,转移至烧杯,在 50°C 水浴中加热,并滴加 20% 醋酸至 pH 为

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39970879)

4.0, 停止加热, 再加入适量蒸馏水稀释, 搅拌冷至 10℃ 以下, 滴加适量 5% 戊二醛固化, 继续搅拌 2h, 静置过夜, 抽滤, 并用蒸馏水洗至无戊二醛, 再用少量无水乙醇洗涤, 最后用蒸馏水洗, P₂O₅ 真空干燥即得。取与包合物等量的吲哚美辛及等量的吲哚美辛与 β-环糊精混合物, 同法制备微球作为对照。

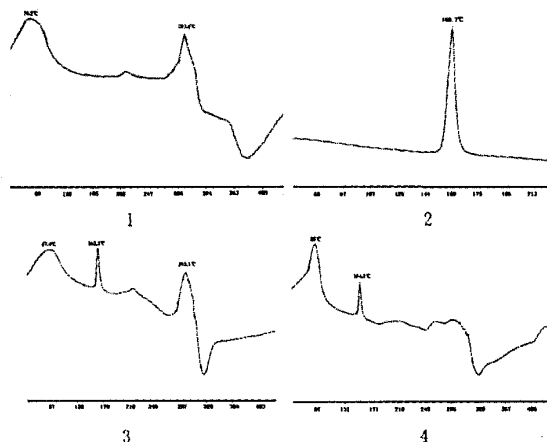


图 1 包合物及其各组分的差示热分析图

Fig 1 Differential thermal analysis

1. β-环糊精; 2. 吲哚美辛; 3. 混合物; 4. 包合物

1. β-CD; 2. indomethacin; 3. physical mixture of β-CD and indomethacin; 4. indomethacin-β-CD complex

2.3.2 微球的形态及粒径的测定 取固化后的微球, 在光学显微镜下观察其形态及测定微球的粒径。吲哚美辛环糊精包合物微球呈椭圆形, 平均粒径为 $(160 \pm 31) \mu\text{m}$, 吲哚美辛环糊精混合物微球与吲哚美辛微球均呈圆形, 平均粒径分别为 $(38 \pm 7) \mu\text{m}$, $(42 \pm 6) \mu\text{m}$ 。

2.4 吲哚美辛含量的测定:

2.4.1 标准曲线的绘制 精密称取约 10 mg 吲哚美辛置于 100 mL 量瓶中, 加 50% 的乙醇至刻度, 分别精密吸取 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 4.5 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加 50% 的乙醇至刻度, 摇匀, 在 320 nm 波长处测定吸收度, 将浓度 (C) 与吸收度 (A) 进行回归得到标准曲线方程:

$$A = 0.02038C - 0.03147 \quad r = 0.9991 \quad (C = 5.2 \sim 46.8 \mu\text{g/mL})$$

2.4.2 微球中吲哚美辛含量测定 称取微球适量, 在研钵中研碎, 用适量无水乙醇浸泡, 超声 1h, 37℃ 恒温振荡 24h, 取上清液用适量 50% 的乙醇稀释后, 在 320 nm 波长处测定吸收度 A, 代入标准曲线计算出浓度 C, 求得吲哚美辛的含量及包封率, 结果见表 1。

表 1 微球中吲哚美辛含量的测定结果

Tab 1 Content assay results of microspheres

样 品	含 量	包封率
吲哚美辛微球	23.71 %	51.67 %
吲哚美辛-β-环糊精混合物微球	26.37 %	70.56 %
吲哚美辛-β-环糊精包合物微球	25.07 %	68.72 %

2.5 微球的释放测定

2.5.1 标准曲线的绘制 精密称取约 10 mg 吲哚美辛置于 100 mL 量瓶中, 加磷酸缓冲液 (含 5% 乙醇) pH 7.4 至刻度,

分别吸取 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mL 至 10 mL 量瓶, 加磷酸缓冲液 (含 5% 乙醇) pH 7.4 至刻度, 在 320 nm 波长处测定吸收度 A, 将浓度 (C) 对吸收度 (A) 进行回归得标准曲线方程:

$$A = 0.0225C - 0.0013 \quad r = 0.9994 \quad (C = 1.02 \sim 40.8 \mu\text{g/mL})$$

2.5.2 微球释放的测定 分别称取吲哚美辛含量相同的吲哚美辛微球, 吲哚美辛-β-环糊精混合物微球, 吲哚美辛-β-环糊精包合物微球适量, 装入透析袋中, 以 pH 7.4 的磷酸缓冲液 (含 5% 乙醇) 250 mL 为介质, 在 37℃, 振荡速度为 100 r/min 的恒温振荡仪中, 每隔一定时间取样 5 mL, 于 320 nm 波长处测吸收度 A, 并随时补充相同体积的介质, 计算累计释放量 F(t) %。

2.5.3 测定结果 三种吲哚美辛微球的释放曲线见图 2。吲哚美辛-β-环糊精包合物微球在整个释放过程中是最快的, 在释放 80% 之前是一条直线, 9h 基本释放完全; 吲哚美辛-β-环糊精混合物微球和吲哚美辛微球的释放情况较为类似, 并且在 10h 仍未完全释放。将累计释放量与时间回归后, 得到吲哚美辛-β-环糊精包合物微球的释放速率为 0.25 min^{-1} , 吲哚美辛-β-环糊精混合物微球的释放速率为 0.16 min^{-1} , 吲哚美辛微球的释放速率为 0.14 min^{-1} 。

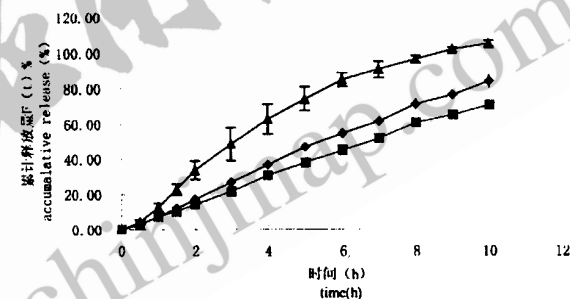


图 2 吲哚美辛微球释放曲线

Fig 2 Indomethacin release from microspheres *in vitro* (PBS pH = 7.4) (n = 4)

- - ◆ - - 吲哚美辛环糊精混合物微球; - - ■ - - 吲哚美辛微球; - - ▲ - - 吲哚美辛环糊精包合物微球

- - ◆ - - mixture of indomethacin and β-CD in microspheres; - - ■ - - indomethacin in microspheres; - - ▲ - - indomethacin-β-CD complex in microspheres

3 讨论

3.1 明胶和海藻酸钠 是天然高分子材料, 具有无毒, 稳定, 成囊成膜好的性质, 明胶为蛋白质, 带有 NH_4^+ 和 COO^- , 当 pH 调节到 4 左右时, 它所带有的正电荷最多, 而海藻酸钠带有 COO^- , 可与明胶发生复凝聚反应形成微球。在相同的条件下制备微球, 发现吲哚美辛-环糊精包合物微球的粒径大于吲哚美辛微球和吲哚美辛环糊精混合物微球, 而且后两种微球的粒径接近。

3.2 经差示热分析鉴定, 包合物为一个新的热分析图, 而物理混合物为两组分的曲线叠加, 说明吲哚美辛与 β-环糊精已形成包合物, 从而构成新的物相。

3.3 虽然吲哚美辛-环糊精包合物微球的粒径要大于吲哚美辛微球和吲哚美辛环糊精混合物微球, 但从体外释放结果

可知,从一开始吡啶美辛-环糊精包合物微球就比其他两种微球释放快得多,并且在9h释放完全,而另两种微球虽然粒径较小,但释放却慢,可见形成包合物可以提高难溶性药物吡啶美辛的溶解度和溶出速度,从而改变其在微球中的释放。

参考文献

- [1] Becket G, Schep LJ, Tan MY. Improvement of the *in vitro* dissolution of praziquantel by complexation with α , β and γ -cy-

clodextrins[J]. Int. J. Pharm. 1999(179):65.

- [2] Pedersen M, Bjerregaard S, Jacobsen J, *et al.* AM. An econazole-cyclodextrin inclusion complex: an unusual dissolution rate, supersaturation, and biological efficacy example[J]. Int J Pharm, 1998(165):57.

- [3] Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins, 1. Drug solubilization and stabilization[J]. J Pharm Sic, 1996(85):1017.

收稿日期:2002-04-20