

对乙酰氨基酚- β -环糊精包合物胶囊的制备和溶出度测定

方顺干,赵荣伟,袁川龙,商国美(浙江省人民医院,浙江 杭州 310014)

摘要:目的 研究对乙酰氨基酚(扑热息痛)- β -环糊精包合物(PA- β -CD)的制备方法和胶囊的溶出度。方法 用正交法实验设计优选出的 β -环糊精包合扑热息痛工艺包含最佳条件;采用饱和溶液法制备PA- β -CD,并用PA- β -CD和PA分别制成胶囊进行体外溶出度测定。结果 PA- β -CD和PA的 t_{50} 、 t_d 分别为 (5.05 ± 1.60) min、 (7.16 ± 1.50) min($P < 0.05$)和 (6.21 ± 1.20) min、 (12.56 ± 1.30) min($P < 0.01$)。结论 PA- β -CD的溶出速度明显快于PA,具有一定的速释作用。

关键词:对乙酰氨基酚; β -环糊精; 胶囊; 溶出度

中图分类号: R944.5; R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)02-0148-02

Preparation and dissolution rate determination of paracetamol- β -cyclodextrin inclusion complex

FANG Shun-gan, ZHAO Rong-wei, YUAN Chuan-long, SHANG Guo-mei(People's Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the preparation technique and the dissolution rate determination of the paracetamol- β -cyclodextrin inclusion complex(PA- β -CD). **METHOD** The PA- β -CD was prepared from saturated solution and identified by differential scanning calorimeter; the dissolution rate *in vitro* was determined by UV spectrophotometer. **RESULTS** Dissolution parameters t_{50} and t_d of PA- β -CD and PA were (5.05 ± 1.6) min, (6.21 ± 1.2) min and (7.16 ± 1.5) min, (12.56 ± 1.3) min($P < 0.05$). **CONCLUSION** The dissolution rate of PA- β -CD is rapider than paracetamol(PA).

KEY WORDS: paracetamol; β -cyclodextrin; capsule; dissolution-rate

环糊精包合物用于药剂领域在近20多年来取得了长足的进展,我们试用 β -环糊精(β -CD)包合临床常用的解热镇痛药对乙酰氨基酚(扑热息痛,PA),并将其制成胶囊,试图提高扑热息痛的溶解度和溶出速度^[1],取得了一定的进展。现报道如下。

1 仪器与材料

1.1 仪器

UV-754型紫外分光光度计(上海第三分析仪器厂); ZRS-6智能溶出实验仪(天津大学无线电厂);热差示扫描仪(Differential Scanning Calorimeter美国PE公司)。

1.2 材料

β -CD(广东郁南县环状糊精厂,纯度>98%);PA(药用,杭州华东制药厂)。

2 方法与结果

2.1 PA- β -CD的制备和含量测定^[2]

2.1.1 PA- β -CD的制备 运用正交法实验设计^[3],优选出的 β -CD包合PA工艺包含最佳条件(PA与 β -CD比例为1:3,搅拌时间为6h,包合温度为40℃)并采用饱和溶液法来制备。取42g的 β -CD溶于近1000mL纯化水中(保持温度约55℃左右),再称量14g PA溶于其中,在40℃,200 r/min条件下,不断搅拌6h后,置冰箱中静置过夜,次日减压抽滤,过滤物用少许纯化水冲洗,并用减压干燥器干燥24h以上,得包合物53g左右。

2.1.2 吸收波长的选择 按文献^[4]方法操作,PA包合物在稀碱性溶液中,在 (257 ± 1) nm波长处有最大吸收峰,与文献报道相符,而 β -CD同法测定在紫外210~320nm波长扫描几

乎没有吸收。结果： β -CD对 PA在 (257 ± 1) nm 波长处没有干扰,可以用 (257 ± 1) nm 波长为测定 PA和 PA- β -CD的测定波长。

2.1.3 PA- β -CD含量测定方法 取供试品 80mg置 250mL量瓶中,加 0.4%氢氧化钠溶液 50mL溶解,加水至刻度,精密量取 5mL与 100mL量瓶中,加 0.4%氢氧化钠溶液 10mL,加水至刻度,摇匀,以溶剂为空白,在 (257 ± 1) nm 波长处测定吸收度($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)并计算 PA- β -CD含量。结果 PA- β -CD的实测含量为 26.13% ($n=6$),产率为 105.3%。

2.1.4 包合物的鉴定 对 PA, β -CD, PA和 β -CD混和物、PA- β -CD分别采用热差示扫描分析。结果显示:PA与 β -CD混合物具有两个明显的吸收峰 $(108^{\circ}\text{C}, 173^{\circ}\text{C})$,而 PA- β -CD只有一个明显的吸收峰 (173°C) ,另一个吸收峰 (90°C) 位置前移且平坦而不明显,说明包合物的形成。

2.2 PA和 PA- β -CD的胶囊制备

取适量干燥至恒重的 PA- β -CD(含量为 26.13%)的粉末分装到 2号胶囊中;另取适量干燥至恒重的 PA粉末用适量干燥至恒重的 β -CD稀释成同体积的粉末分装到 2号胶囊中,备用。

2.3 PA- β -CD体外溶出度测定

量取经脱氢处理的纯化水 900mL,注入每个操作容器内,加热使溶剂温度保持在 $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$,转速 100 r/min;取 PA和 PA- β -CD的胶囊各 6个,分别加入 6个操作容器内,以表 1 间隔时间定点、定时取样 5mL,随时补充同温度溶剂,取样液经 0.8 μm 微孔滤膜滤过,续滤液按含量测定方法项下分别进行含量测定^[5]。结果见表 1。

表 1 PA和 PA- β -CD的胶囊的累计溶出度 (%) ($n=6$)

Tab 1 Commulative dissolution rate of paracetamol (PA) and PA- β -CD capsules(%) ($n=6$)

时间 (min)	PA- β -CD	PA
3	24.16 $\pm$ 1.32	12.35 $\pm$ 1.75
6	68.52 $\pm$ 0.94	19.95 $\pm$ 1.36
10	81.65 $\pm$ 1.68	56.29 $\pm$ 2.12
15	96.45 $\pm$ 3.21	79.97 $\pm$ 1.93
25	98.84 $\pm$ 1.35	86.01 $\pm$ 2.62
35	100.16 $\pm$ 1.06	89.63 $\pm$ 1.32
45		93.45 $\pm$ 3.10

2.4 数据处理

2.4.1 提取参数 两种制剂的体外溶出度参数值见表 2。

表 2 PA和 PA- β -CD胶囊的体外溶出度参数 ($n=6$)

Tab 2 The parameters of dissolution rate for PA and PA- β -CD capsules

类别	t_{50}	t_d	t_{80}	m
PA- β -CD	5.05 $\pm$ 1.60	6.21 $\pm$ 1.20	7.67 $\pm$ 2.80	0.1178
PA	7.16 $\pm$ 1.50	12.56 $\pm$ 1.30	22.88 $\pm$ 3.40	0.0253

2.4.2 两组差异性比较 我们将两种制剂的 t_{50} , t_d 作 t 检验,得 t_{50} 经 t 检验 $P < 0.05$,有显著性差异。

t_d 经 t 检验 $P < 0.01$,有极显著性差异。

3 讨论

表 1,表 2 结果表明,PA- β -CD胶囊比 PA胶囊具有明显的速释作用。 t_{50} , t_d 比较有显著性差异 ($P < 0.05$)和极显著性差异 ($P < 0.01$)。说明 PA- β -CD胶囊释放 PA的作用快于 PA。

PA- β -CD的制备按 PA: β -CD包合物投量比为 1: 3,搅拌时间为 6h,包合温度为 40°C 经 $n=6$ 次制备,含量为 $(26.13 \pm 2.15)\%$,主客分子重量比为得率为 1: 3,其中纯化水冲洗过滤物时的量对含量变化有一定的影响。

PA为临床常用的解热镇痛药,如果用包合物制备其胶囊,可以起到快速解热镇痛效果,是今后值得研究的一种新思路。

参考文献

[1] 陆彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1998: 34.
[2] 方顺干. 正交法优选出的 β 环糊精包合对乙酰氨基酚实验 [J]. 医药导报, 2004, 23(4): 217.
[3] 吴琰, 李永乐, 胡庆军. 应用数理统计 [M]. 北京:国防科技大学出版社, 1995: 235-239.
[4] 安登魁. 药物分析 [M]. 第三版. 北京:人民卫生出版社, 1993: 91-92.
[5] 中国药典 2000年版二部 [S]. 2000:附录 75.

收稿日期: 2003-12-17