

正交法优选 β -环糊精包合对乙酰氨基酚实验

方顺干

(浙江省人民医院药剂科, 杭州 310014)

[摘要] 目的:探讨 β -环糊精(β -CD)包合对乙酰氨基酚(AAP)的最佳包合工艺。方法:运用正交法实验设计,对 β -CD 包合 AAP 的 3 个主要因素:包合比例、搅拌时间和包合温度进行极差分析和方差分析,优选出工艺包合最佳条件。结果:极差数据为 $R_A > R_B > R_C$; A 因素 $K_3 > K_2 > K_1$; B 因素 $K_1 > K_2 > K_3$; C 因素 $K_3 > K_1 > K_2$ 。AAP 与 β -CD 比例对包合含量影响显著($P < 0.05$),搅拌时间与温度的水平变化对包合含量差异无显著性($P > 0.05$)。结论:工艺包合最佳条件为 AAP: β -CD 比例 = 1: 3,搅拌时间 6 h,包合温度 40℃。

[关键词] 对乙酰氨基酚;正交法; β -环糊精

[中图分类号] R971.1;R965.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)04-0217-02

An Experimental Study of Optimizing Inclusion of P-Acetaminophen with beta-

Cyclodextrin Complex in an Orthogonal Test

FANG Shun-gan (Department of Pharmacy, the People's Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT Objective: To probe into the best technology for the inclusion of P-acetaminophen (AAP) with beta-cyclodextrin (β -CD). **Methods:** The 3 major factors influencing the inclusion of AAP with β -CD, namely inclusion ratio, time of stirring and inclusion temperature were subjected to analysis of variance and range analysis with the use of an orthogonal test in order to optimize the best condition for inclusion technology. **Results:** Data of the range analysis were $R_A > R_B > R_C$; factor A: $K_3 > K_2 > K_1$; factor B: $K_1 > K_2 > K_3$; factor C: $K_3 > K_1 > K_2$. The ratio of AAP to β -CD was shown to exert a striking effect on the inclusion content ($P < 0.05$). Changes in time of stirring and temperature showed little influence on the inclusion content ($P > 0.05$). **Conclusion:** The best conditions for the inclusion technology were shown to be: the ratio of AAP to β -CD, 1: 3; the time of stirring, 6 h and the inclusion temperature, 40℃.

KEY WORDS P-Acetaminophen; beta-Cyclodextrin; Orthogonal test

对乙酰氨基酚(扑热息痛, AAP)是临床常用的解热镇痛药,联合其他有关药物可组成各种抗感冒系列处方。用 β -环糊精(β -CD)包合成包合物,可以增加药物溶解度和溶出度^[1],提高生物利用度。为了考察 β -CD 包合对乙酰氨基酚的包合情况,笔者采用正交优选法分析 β -CD 和对乙酰氨基酚包合的影响因素,以期优选出包合的最佳工艺条件。

1 材料与仪器

1.1 材料 AAP(杭州华东制药厂提供); β -CD(广东郁县环状糊精厂,纯度 > 98%)。

1.2 仪器 UV-754 型紫外分光光度计(上海第三分析仪器厂),DTG-160 单盘分析天平厂(上海天平仪器厂),HKCB-3 型恒温磁力搅拌器(温州市医疗电器厂)。5DX-FTIR(Nicolet USA)傅里叶红外光谱仪。

2 方法与结果

2.1 正交实验设计 按 $L_9(3^4)$ 正交表实验^[2],以包合 AAP 的含量为主要指标,考察 AAP 与 β -CD 的重量比例(A)、搅拌时间(B)、包合温度(C)3 个因素,每个因

[作者简介] 方顺干(1962 -),男,浙江淳安人,主管药师,学士,主要从事药物制剂工作。

素测试 3 个水平,其因素水平见表 1。

表 1 实验因素水平表

水平	A	B/h	C/℃
1	1: 8	6	60
2	1: 6	3	50
3	1: 3	1	40

2.2 AAP 与 β -CD 包合物制备 按表 2 称取 β -CD 和 AAP 各 9 份,分别将每份 β -CD 溶解在 40, 50, 60℃ 恒温水溶液中,各自加入相应的 AAP, 250 $r \cdot \min^{-1}$ 磁力搅拌,按表 2 要求分别搅拌相应的时间后,逐渐降到室温,将形成的包合物混悬液在冰箱中静置 24 h,抽滤,弃去滤液,用适量蒸馏水洗涤抽干后 50℃ 低温干燥,得白色干燥粉末,每份称重量,作含量测定,样品备用。

表 2 AAP 与 β -CD 配制比例

g				g			
序 号	β -CD	AAP	溶液配 制量/mL	序 号	β -CD	AAP	溶液配 制量/mL
1	8	1	160	6	6	1	120
2	8	1	160	7	6	2	120
3	8	1	160	8	6	2	120

[收稿日期] 2003-03-24

[修回日期] 2003-05-08

4	6	1	120	9	6	3	120
5	6	1	120				

2.3 包合物的含量测定 分别取表 3 中的包合物供试品各 40 mg 置 250 mL 容量瓶中,加 0.4% 氢氧化钠溶液 50 mL 溶解,加蒸馏水至刻度,精密量取 5 mL 于 100 mL 量瓶中,加 0.4% 氢氧化钠溶液 10 mL,加蒸馏水至刻度,摇匀,以溶剂为空白对照(D),在(257 ± 1) nm 处测定吸收度($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 715$),计算包合物中 AAP 的含量。结果见表 3。

表 3 正交试验设计方案与结果

实验号	A	B/h	C/°C	D	结果	
					包合物重量/g	包合物含量/%
1	1(1: 8)	1(6)	1(60)	1	7.62	10.3
2	1	2(3)	2(50)	2	6.08	8.1
3	1	3(1)	3(40)	3	5.44	7.2
4	2(1: 6)	1	2	3	8.94	20.1
5	2	2	3	1	7.52	14.9
6	2	3	1	2	6.05	13.5
7	3(1: 3)	1	3	2	9.85	39.2
8	3	2	1	3	10.33	30.7
9	3	3	2	1	11.06	24.5

2.4 极差分析 据表 3 数据极差分析。结果见表 4。

表 4 极差分析表

项目	A	B	C	D
R_1	25.60	69.60	54.50	49.70
R_2	48.50	53.70	52.70	60.80
R_3	94.40	45.20	63.30	58.00
K_1	8.53	23.20	18.17	16.57
K_2	16.17	17.90	17.57	20.27
K_3	31.47	15.07	21.10	19.33
极差 R	22.94	8.13	3.53	3.70

2.5 方差分析 据表 3 数据方差分析。结果见表 5。

表 5 方差分析表

来源	离差平方和	自由度	均方	$F_{\text{比}}^{*1}$
A	65.78	2	32.89	38.24
B	8.26	2	4.13	4.80
C	1.56	2	0.78	0.91
D	1.71	2	0.86	

注: $*1 F_1 - 0.01(2,2) = 99.0, F_1 - 0.05(2,2) = 19.0, F_1 - 0.10(2,2) = 9.0$

2.6 包合物的鉴定 AAP、 β -CD、AAP 与 β -CD 混和物、AAP 与 β -CD 包合物分别采用红外光谱分析,其中 AAP 包合物吸收峰的位置和峰高比值与 AAP 略显不同;混合物与 β -CD、AAP 比较表现为两者加合。

3 讨论

①试验结果表明,极差数据 $R_A > R_B > R_C$,说明 A 因素为主要因素,B 因素次之,C 因素对实验的影响最小,即 AAP 与 β -CD 比例对包合含量影响最大,搅拌时间次之,而温度影响最小。②各例水平情况:第 1 例 A 因素 $K_3 > K_2 > K_1$;第 2 例 B 因素 $K_1 > K_2 > K_3$;第 3 例 C 因素 $K_3 > K_1 > K_2$ 。故包合条件 A 因素取水平 A_3 ,B 因素取水平 B_1 ,C 因素取水平 C_3 为优。③方差分析: AAP 与 β -CD 比例对包合含量影响显著($P < 0.05$),搅拌时间与温度的变化对包合含量差异无显著性($P > 0.05$)。④实验表明包合最佳条件为 AAP: β -CD = 1: 3,搅拌时间 6 h,温度 40°C。

[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 - 36.
 [2] 吴,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.

双氯芬酸钠缓释栓相对生物利用度研究

万波,晏菊姣,范颖,曾凡波

(华中科技大学同济医学院药学院药物研究室,武汉 430030)

[摘要] 目的:研究兔直肠给予双氯芬酸钠缓释栓的相对生物利用度,为临床合理用药提供参考。方法:多剂量给予普通栓和缓释栓,采用反相高效液相色谱法测定血浆中双氯芬酸钠的浓度。结果:兔直肠给予双氯芬酸钠缓释栓的药学参数为:AUC 71.8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; $t_{1/2(\text{ka})}$ 0.19 h; $t_{1/2(\text{ke})}$ 1.4 h; t_{max} 0.54 h; C_{max} 27.6 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; CL 0.76 $\text{L}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; K_a 5.12 h^{-1} ; K_e 0.56 h^{-1} 。普通栓在兔体内的药学参数为:AUC 61.58 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; $t_{1/2(\text{ka})}$ 0.15 h; $t_{1/2(\text{ke})}$ 1.09 h; t_{max} 0.49 h; C_{max} 29.38 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; CL 0.82 $\text{L}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; K_a 8.90 h^{-1} ; K_e 0.67 h^{-1} 。求得双氯芬酸钠缓释栓的相对生物利用度 116.5%,对两种制剂的药学参数进行双、单侧 t 检验,均差异无显著性($P > 0.05$),缓释栓的 C_{max} 低于普通栓, t_{max} 及 $t_{1/2(\text{ka})}$ 均长于普通栓。表明该栓剂在体内吸收与代谢较慢,具有缓释长效的特点。结论:缓释栓的 AUC 比普通栓的 AUC 大,并具有达峰时间长,在体内时间长的特点,具有长效、缓释作用。且缓释栓与普通栓具有生物等效性。