

聚氧乙烯蓖麻油 C-125 及吐温80对维生素 D₂ 的 增溶与稳定性的研究

刘崇悌 钱大玮 赵甘霖

(北京医学院药学系)

提要 维生素 D₂ 的表现饱和溶解度与增溶剂的浓度呈直线关系, 聚氧乙烯蓖麻油 C-125 的增溶效能, 约相当吐温 80 的 4 倍多。紫外吸收光谱法推测在聚氧乙烯蓖麻油 C-125 胶团中维生素 D₂ 分子更近于聚氧乙烯基的栅层部位, 这可能是使增溶效能不同的 1 个重要原因。用初均速法测定了维生素 D₂ 的稳定性, 在聚氧乙烯蓖麻油 C-125 溶液中 $t_{1/2}^{\circ}$ 为 1294.9 h, 在吐温 80 中为 153.5 h, 反应活化能测得分别为 14.2 及 9.3 kcal/mol, 因而使维生素 D₂ 的稳定性呈现差异。

关键词 聚氧乙烯蓖麻油; 吐温 80; 维生素 D₂; 增溶; 稳定性

前曾报道聚氧乙烯蓖麻油类及聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯类对维生素 D₂ 的增溶与稳定性, 前者优于后者⁽¹⁾。鉴于目前国内最常用的吐温 80 属聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯类, 并且聚氧乙烯蓖麻油还可用于静脉注射⁽²⁾, 我们比较了聚氧乙烯蓖麻油 C-125 与吐温 80 对维生素 D₂ 的增溶效能, 并用几个温度的多点法比较了增溶后的稳定性。此外, 还测定了维生素 D₂ 于两种增溶剂溶液中的反应活化能, 推测了维生素 D₂ 在胶团中的位置。

实 验 方 法

(一) 聚氧乙烯蓖麻油 C-125 及吐温 80 对维生素 D₂ 表现饱和溶解度的测定

参照渡边法⁽³⁾测定了维生素 D₂ 在不同浓度聚氧乙烯蓖麻油 C-125 及吐温 80 溶液中的表现饱和溶解度。

以丙酮作溶剂分别配制 1% 维生素 D₂、10% 聚氧乙烯蓖麻油 C-125、10% 吐温 80 的溶液, 按照在同一浓度的增溶剂溶液中, 加入的维生素 D₂ 量依次递增间隔约为 0.5 mg 的原则, 将维生素 D₂ 与增溶剂的丙酮溶液共置于 10~20 ml 的一系列刻度试管中, 减压于 50°C 蒸除丙酮, 冷却后加水至 10 ml, 充分振摇后置于 25±0.1°C 的超级恒温水浴中, 恒温 1 h, 每隔 15 min 振摇一次, 1 h 后取出试管, 观察溶解情况, 判断溶解度, 以开始出现可见的乳光为准。

(二) 维生素 D₂ 用聚氧乙烯蓖麻油 C-125 及吐温 80 增溶后稳定性的测定

采用初均速法⁽⁴⁾比较了相同克分子浓度增溶剂溶液 (1.513×10^{-2} M) 中维生素 D₂ (浓度为 12.5 mg/100 ml) 的稳定性。

将增溶剂与维生素 D₂ 置于烧杯中, 在 60°C 水浴上搅拌使溶, 用蒸馏水转移至 200 ml 容量瓶中并稀释至刻度, 摇匀后过滤, 滤液 1 ml 灌封于 1 ml 安瓿中, 在不同温度的恒温水浴中, 进行不同时间的稳定性加速试验。

维生素 D₂ 的含量测定, 应用三氯化锑与维生素 D₂ 显色的比色法, 同前报⁽¹⁾。

结 果

(一) 聚氧乙烯蓖麻油 C-125 及吐温 80 对维生素 D₂ 增溶效能的比较

维生素 D₂ 的表现饱和溶解度对聚氧乙烯蓖麻油 C-125 及吐温 80 的浓度作图, 如图 1 所示, 均呈直线关系, |r| 分别为 0.9988 及 0.9999。

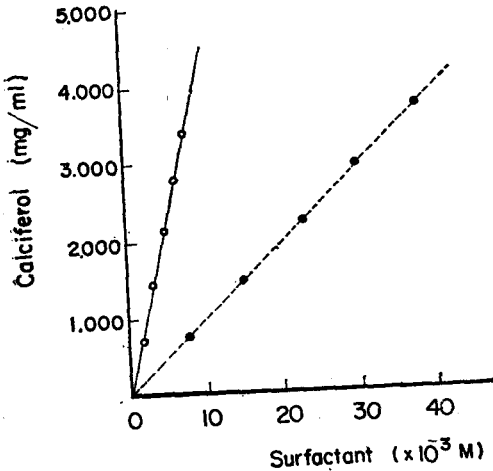


Fig 1. Solubility of calciferol in surfactant solutions at 25°C. ○—○ Polyoxyethylene castor oil C-125; ····· Tween 80

由图 1 可以明显看出, 聚氧乙烯蓖麻油 C-125 对维生素 D₂ 的增溶效能优于吐温 80, 增溶率分别为 438 及 98; 聚氧乙烯蓖麻油 C-125 的增溶效能约相当吐温 80 的 4 倍多。

(二) 维生素 D₂ 用聚氧乙烯蓖麻油 C-125 及吐温 80 增溶后稳定性的比较

初均速法测得的稳定性数据如表 1, 2。

实验所得不同温度下的初均速, 按 Arrhenius 指数规律处理, 直线回归方程为:

$$\ln \frac{C_0 - C}{t} = -7167.42 \frac{1}{T} + 9.165$$

$$|r| = 0.9872$$

$$t_{0.9}^{20} = 1294.9 \text{ h}$$

$$E = 14.2 \text{ kcal/mol}$$

实验所得不同温度下的初均速, 按 Arrhenius 指数规律处理, 直线回归方程为:

$$\ln \frac{C_0 - C}{t} = -4697.7 \frac{1}{T} + 2.727$$

$$|r| = 0.9975$$

$$t_{0.9}^{20} = 153.5 \text{ h}$$

$$E = 9.3 \text{ kcal/ml}$$

维生素 D₂ 在聚氧乙烯蓖麻油 C-125 溶液中的 t_{0.9}²⁰ 为 1294.9 h, 在吐温 80 溶液中为 153.5 h, 故在前者中较稳定。

Tab 1. Experimental data from initial average rate method for thermal degradation of calciferol solubilized in polyoxyethylene castor oil C-125 solution

$$C_0 = 3.311 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$$

| t (h) | T (K) | $\frac{1}{T} \times 10^3$ | C (mol/L) | $V_0 = \frac{C_0 - C}{t}$ | ln V ₀ |
|-------|--------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|
| 7.5 | 329.53 | 3.035 | 3.039×10^{-4} | 3.627×10^{-5} | -12.53 |
| 5.5 | 338.75 | 2.952 | 2.944×10^{-4} | 6.673×10^{-5} | -11.92 |
| 4.5 | 344.20 | 2.905 | 2.996×10^{-4} | 7.000×10^{-5} | -11.87 |
| 3.5 | 348.85 | 2.867 | 2.895×10^{-4} | 1.189×10^{-5} | -11.34 |
| 2.5 | 353.65 | 2.828 | 2.939×10^{-4} | 1.488×10^{-5} | -11.12 |
| 1.5 | 358.80 | 2.787 | 3.028×10^{-4} | 1.887×10^{-5} | -10.88 |
| 0.5 | 363.15 | 2.754 | 3.166×10^{-4} | 2.900×10^{-5} | -10.45 |

讨 论

(一) 实验结果表明, 对维生素 D₂ 的增溶效能, 聚氧乙烯蓖麻油 C-125 大于吐温 80, 但此

Tab 2. Experimental data from initial average rate method for thermal degradation of calciferol solubilized in Tween-80 solution
 $C_0 = 2.861 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$

| t (h) | T (K) | $\frac{1}{T} \times 10^3$ | C (mol/L) | $V_0 = \frac{C_0 - C}{t}$ | $\ln V_0$ |
|-------|--------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-----------|
| 8.0 | 320.55 | 3.120 | 2.355×10^{-4} | 6.325×10^{-6} | -11.97 |
| 7.0 | 323.95 | 3.087 | 2.302×10^{-4} | 7.986×10^{-6} | -11.74 |
| 6.63 | 326.60 | 3.062 | 2.270×10^{-4} | 8.914×10^{-6} | -11.63 |
| 5.5 | 329.50 | 3.035 | 2.321×10^{-4} | 9.818×10^{-6} | -11.53 |
| 4.5 | 333.41 | 2.999 | 2.353×10^{-4} | 1.129×10^{-5} | -11.39 |
| 2.5 | 342.45 | 2.920 | 2.431×10^{-4} | 1.720×10^{-5} | -10.97 |
| 2.0 | 346.37 | 2.887 | 2.474×10^{-4} | 1.935×10^{-5} | -10.85 |

两种增溶剂均为亲水基为聚氧乙烯基的非离子型表面活性剂，在两者之中溶解度不同，可能与维生素 D₂ 分子于胶团中的位置有关，因而应用紫外吸收光谱法^(5~7)对维生素 D₂ 分子于此两种增溶剂胶团中的位置进行了推断。

紫外吸收光谱法是以正己烷、30%聚乙二醇 400 水溶液及蒸馏水，分别模拟胶团的核心、栅层及水相。应用 Shimadzu UV-200 型分光光度计，测定增溶质于这些溶剂中由于溶剂效应使其紫外吸收光谱最大吸收 λ_{\max} 的变化情况，与增溶液的相比较来推断增溶质在胶团中的位置。

实验结果：维生素 D₂ 在正己烷、30%聚乙二醇 400、1% 聚氧乙烯蓖麻油 C-125、1% Tween 80 及水中的最大吸收波长分别为 265.0, 271.0, 271.0, 267.5 nm，在水中则无吸收。由此看出维生素 D₂ 在吐温 80 溶液中的紫外吸收光谱最大吸收与正己烷及聚乙二醇 400 溶液的接近，而于聚氧乙烯蓖麻油 C-125 溶液中的与在聚乙二醇 400 溶液的一致，因而可以推断维生素 D₂ 分子于聚氧乙烯蓖麻油 C-125 中较于吐温 80 中更近于聚氧乙烯基的胶团栅层部位。由于栅层的容积大于核心部位而可容纳更多的维生素 D₂ 分子存在，所以使溶解量增多。

(二) 稳定性试验表明，维生素 D₂ 于聚氧乙烯蓖麻油 C-125 溶液中较在吐温 80 中稳定， $t_{90\%}$ 分别为 1294.9 h 及 153.5 h。维生素 D₂ 于两溶液中的稳定性呈现差异，是由于在两溶液中反应活化能不同所致。测得的活化能分别为 14.2 及 9.3 kcal/mol。

(三) 与目前我国常用的吐温 80 相比较，聚氧乙烯蓖麻油类还具有可用于静脉注射⁽²⁾的优点，适于生产上采用，唯国内产品注射用规格尚有待制定。

参 考 文 献

1. 刘崇梯等：维生素 D₂ 的增溶与稳定性的研究。药学报 18:945, 1983
2. Florence A T, et al: *Physicochemical Principles of Pharmacy*, p 215, The Macmillan Press Ltd., Manchester, 1981
3. 渡边厚，他：制剂学的研究（第 4 报）ヒタミン A D の水溶化に関する研究 その I 薬学雑誌 75:1093, 1955
4. 庞貽惠等：药物稳定性预测方法的简化——初均速法。药学报 17:207, 1982
5. Riegelman S, et al: The ultraviolet absorption spectrum as a criterion of the type of solubilization. *J Colloid Sci* 13:208, 1958
6. Donbrow M, et al: Spectroscopic examination of the solubilization of benzoic acid by a non-ionic surfactant. *J Pharm Pharmacol* 18:424, 1966
7. Corby T C, et al: Identification of the site of solubilization of various compounds by cetomacrogol. *Ibid* 23:suppl 49 s, 1971

STUDIES ON THE EFFICIENCIES OF POLYOXYETHYLENE CASTOR OIL C-125 AND TWEEN-80 IN THE SOLUBILIZATION OF CALCIFEROL AND STABILITY OF SOLUBILIZED CALCIFEROL

LIU Chung-Ti, QIAN Da-Wei and ZHAO Gan-Lin

(*Department of Pharmacy, Beijing Medical College*)

ABSTRACT A comparison was made between the efficiencies of polyoxyethylene castor oil C-125 and Tween-80 in the solubilization of calciferol. Experimental results showed that there existed a linear relationship between the apparent solubility of calciferol and concentration of the two solubilizers. The solubilization efficiency of polyoxyethylene castor oil C-125 was approximately four times that of Tween-80. Ultraviolet absorption spectrum studies suggested that the solubilized molecules were located nearer to the polyoxyethylene group within the polyoxyethylene castor oil C-125 micelles. This might play an important role in making the differences in the solubilization efficiency.

The stabilities of calciferol solubilized in the two solubilization solutions were determined by the initial average rate method. $t_{0.9}^{20^\circ}$ was 1294.9h for the polyoxyethylene castor oil C-125 solution and 153.5 h for the Tween-80 solution. It was also found that the energies of activation were 14.2 and 9.3 kcal/mol, respectively. It appears that this might be the cause of the differences in the stability of solubilized calciferol.

Key words Polyoxyethylene castor oil C-125; Tween-80; Calciferol; Solubilization; Stability