

文章编号: (2006)05-0192-06

硝苯地平聚乙二醇(PEG)固体分散体的制备

任君刚, 邹梅娟, 王悦, 程刚

(沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳110016)

摘要: **目的** 制备硝苯地平的固体分散体, 以提高硝苯地平的体外溶出度。**方法** 分别以 PEG 2000、PEG 4000 和 PEG 6000 为载体, 采用溶剂-熔融法制备硝苯地平固体分散体。**结果** 当药物与载体比例一定时, 硝苯地平的溶出速率随载体材料相对分子质量的增加而增大; 载体材料一定时, 硝苯地平溶出速率随药物-载体比例的增加而减小; 与原料药相比, 制备的 PEG 固体分散体能明显加快药物的溶出。**结论** 硝苯地平 PEG 固体分散体能加快药物的体外溶出速率。

关键词: 药剂学; 溶剂-熔融法; 硝苯地平; 固体分散体

中图分类号: R94 **文献标识码:** A

硝苯地平是一种 1,4-二氢吡啶类钙拮抗剂, 临床上广泛用于治疗高血压和心绞痛。该药难溶于水, 其制剂的药物溶出度比较低, 致使生物利用度降低。因此, 提高该药物的溶出度对于提高其生物利用度具有现实意义。将难溶性的药物与亲水性的载体材料制成固体分散体来提高药物的溶出度是常用而有效的手段之一^[1~6]。本实验以 3 种不同相对分子质量(PEG 2000、PEG 4000 和 PEG 6000)的聚乙二醇类水溶性材料为载体, 采用溶剂-熔融法制备硝苯地平的固体分散体, 考察载体材料的相对分子质量、载体与药物的用量比等因素对药物溶出度的影响, 阐述载体相对分子质量、固体分散体中药物含量以及药物溶出速率 3 者之间的关系。

1 材料与仪器

1.1 仪器

FW100 型高速万能粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司); KQ-100 型超声波清洗器(昆山超声仪器厂); ZRD6-B 溶出度测定仪(上海黄海药检仪器厂); UV-9100 型紫外-可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司); 差示扫描量热仪(DSC-60, 日本岛津公司)。

1.2 试剂与药品

硝苯地平(NF, 含量 99.8%, 常州四药制药有限公司); PEG 2000、PEG 4000、PEG 6000(天津市科密欧化学试剂开发中心); 十二烷基硫酸钠(SDS)、二氯甲烷(分析纯, 天津市博迪化工有限公司); 无水乙醇(分析纯, 天津市百世化工有限公司)。

2 方法

2.1 硝苯地平固体分散体的制备

称取硝苯地平适量, 加入少量二氯甲烷-无水乙醇(体积比 1:1)的混合溶剂, 超声振荡, 使其

收稿日期: 2006-03-27

作者简介: 任君刚(1979-), 男(汉族), 山东烟台人, 硕士研究生; 程刚(1963-), 男(汉族), 辽宁康平人, 教授, 博士生导师, 主要从事结肠定位释药和生物药剂学研究, Tel.(024)23986326, E-mail chenggang1963@hotmail.com。

完全溶解。按一定的药物-载体比例称取载体材料,将载体材料置于 80 ℃ 水浴上加热,待载体材料完全溶解后倒入硝苯地平溶液,搅拌均匀,将所得混合物迅速倾倒在 -20 ℃ 的钢板上,剧烈搅拌,将固化物置于 -20 ℃ 的冰柜中冷冻 4 h,取出,置干燥器中放置 48 h,取出,粉碎,过 180 μm 筛,干燥,避光保存,备用。

2.2 硝苯地平固体分散体溶出度的测定

2.2.1 紫外吸收波长的确定

取硝苯地平原料药和各种辅料制成测定溶液,以质量分数为 0.1% (w) 的 SDS 为参比,进行紫外扫描。原料药在 237 nm 和 333 nm 处有吸收峰,而辅料在 237 nm 处有弱干扰,故含量测定波长选择为 333 nm。

2.2.2 标准曲线的制备

精密称取干燥至恒重的硝苯地平原料药,配成 0.5 mg·mL⁻¹ 的无水乙醇溶液,再分别取 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0 mL 上述溶液,置于 25 mL 容量瓶中,加入 0.1% (w) 的 SDS 溶液至刻度,摇匀。于 333 nm 处测定吸收度 A ,以吸收度 A 对药物质量浓度 C (μg·mL⁻¹) 进行线性回归,求得标准曲线方程: $A=0.0142C+0.0099$, $r=0.9999$ 。

2.2.3 溶出度的测定

采用桨法测定。转速: (100±2) r·min⁻¹; 温度: (37.0±0.5) ℃; 溶出介质: 0.1% (w) SDS 水溶液 900 mL。

精密称取硝苯地平 30 mg 或相当于药物 30 mg 的固体分散体粉末,置于溶出杯中,分别于 5、10、15、20、25、30 min 取样 5 mL,同时补充等体积、同温度的溶出介质。样品经 0.45 μm 的微孔滤膜过滤,弃去初滤液,续滤液用 0.1% (w) 的 SDS 水溶液作为空白对照,在 333 nm 处测定吸收度,计算累计释放百分数。

2.3 差示扫描量热(DSC)测试

将硝苯地平原料药、不同质量比的物理混合物和几种固体分散体分别进行差示扫描量热(DSC)测试。测试条件:以 Al₂O₃ 为参考池,另一空铝坩埚为样品池,放入大约 10 mg 的样品,扫描速率为 10 ℃·min⁻¹,扫描范围 30~200 ℃。

3 结果与讨论

3.1 差示扫描量热(DSC)分析

由 DSC 曲线图 1 可知,硝苯地平(NF)在 174.33 ℃ 存在吸热峰,是硝苯地平的熔点峰。在物理混合物中存在该吸热峰;在 NF-PEG 6000 质量之比为 1:1 的固体分散体中该峰位有一弱吸收,提示药物可能以微晶状态存在。而在 NF-PEG 6000 质量之比为 1:3 和 1:5 的固体分散体中,该吸热峰已完全消失,提示药物可能以无定型的形式存在于固体分散体中。

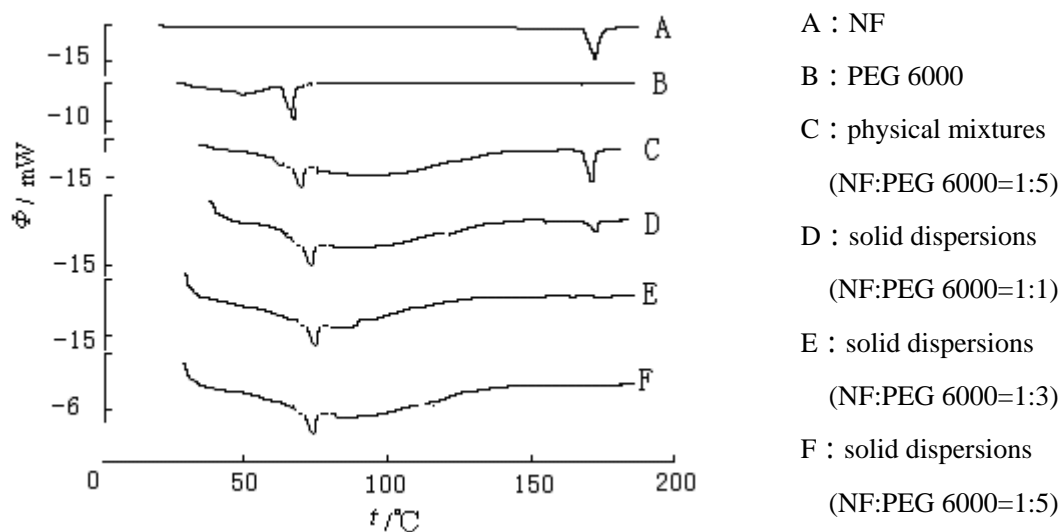


Fig. 1 DSC thermograms

3.2 载体相对分子质量对药物溶出度的影响

固定药物-载体质量比为 1:5, 按“2.1”项下方法, 分别以 PEG 2000、PEG 4000 和 PEG 6000 为载体材料制备硝苯地平固体分散体, 制得的固体分散体按照“2.2.3”项下的操作测定 3 种固体分散体的溶出度, 结果见图 2。结果表明: 当药物-载体比例一定时, 载体材料聚乙二醇的相对分子质量越大, 则固体分散体中药物的溶出速率也越快。

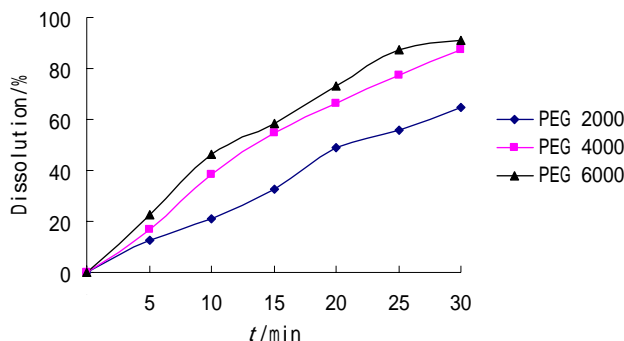


Fig. 2 Dissolution profiles of nifedipine from solid dispersions with different carriers in 0.1% SDS aqueous solution

3.3 药物-载体的用量比对药物溶出的影响

按“2.1”项下溶剂-熔融法的操作, 分别以 PEG 2000、PEG 4000 和 PEG 6000 为载体材料制备硝苯地平固体分散体, 每种固体分散体中药物-载体的质量比依次为 1:1、1:3、1:5、1:7、1:9。所制得的固体分散体按“2.2.3”项下的操作, 测定 3 种固体分散体在不同质量比时的溶出度, 相关结果见图 3~图 5。由图 3~图 5 可以看出: 随着固体分散体中载体材料质量的增加, 药物从固体分散体中的溶出速率也加快; 在 0.1% (w) 的 SDS 水溶液中, 药物从载体中的溶出在前 30 min 内与时间呈线性关系。不同相对分子质量的 PEG 载体以及不同的药物-载体比例与药物的溶出速率数据见表 1。

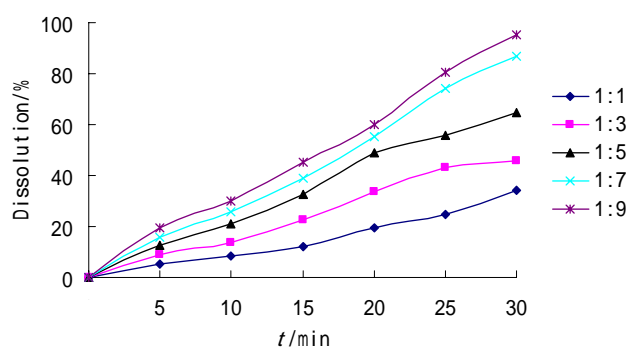


Fig. 3 Dissolution profiles of nifedipine from solid dispersions with different ratio of drug/PEG2000 in 0.1% SDS

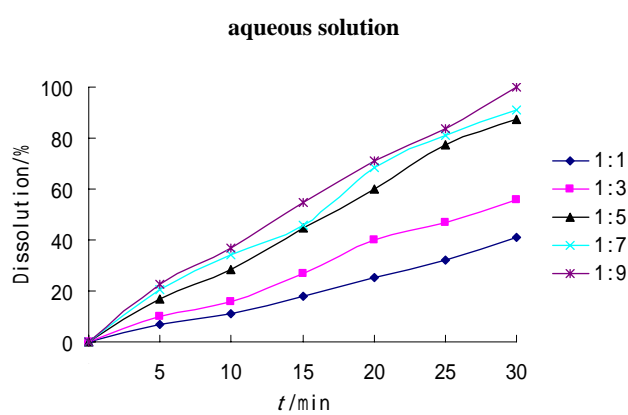


Fig. 4 Dissolution profiles of nifedipine from solid dispersions with different ratio of drug/PEG4000 in 0.1% SDS

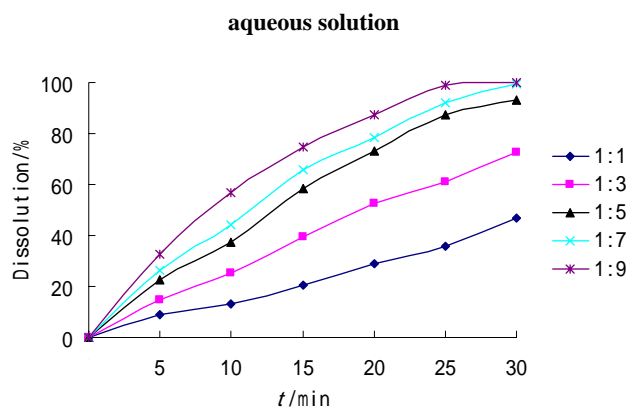


Fig. 5 Dissolution profiles of nifedipine from solid dispersions with different ratio of drug/PEG6000 in 0.1% SDS

Table 1 The effect of drug-carrier ratio and PEG molecular weight variation on the dissolution rates of nifedipine from nifedipine-PEG solid dispersions

Drug-Carrier ratio	Dissolution rates		
	PEG 2000	PEG 4000	PEG 6000
1:1	0.342	0.408	0.468
1:3	0.458	0.559	0.727
1:5	0.645	0.873	0.932
1:7	0.871	0.913	0.993
1:9	0.954	0.998	1.025

应用 STAT 软件对 PEG 相对分子质量、药物-载体比例和溶出速率 3 者之间的关系进行统计分析, 得到不同相对分子质量的 PEG、不同药物-载体比例与 30 min 内药物溶出速率三维立体关系图, 见图 6。

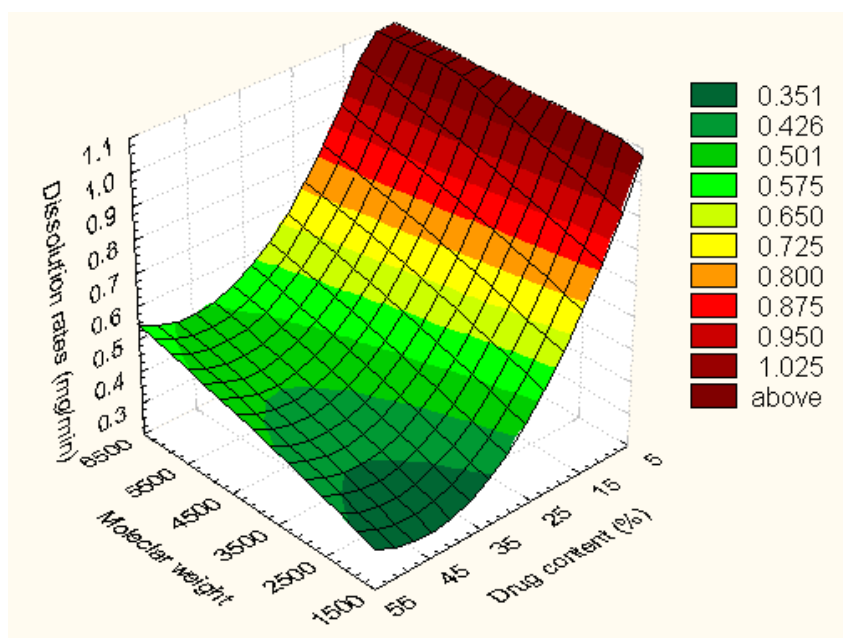


Fig. 6 3D surface plotting corresponding to the parameter of dissolution rate, molecular weight and drug content

对其数据进行回归, 得到多元回归方程为:

$$Z=1.2 + 6.08 \times 10^{-5} X - 0.045 Y - 2.175 \times 10^{-9} X^2 + 1.525 \times 10^{-8} XY$$

方程中 Z 表示药物的溶出速率, X 表示 PEG 的相对分子质量, Y 表示药物的含量 (%)。从方程可以看出随着 PEG 相对分子质量的增加, 药物的溶出速率也随之增加; 随着药物在固体分散体中含量的增加, 药物的溶出速率随之减小。

4 结论

硝苯地平原料药粉末在 0.1% (w) 的 SDS 水溶液中 30 min 内的体外溶出百分率不超过 20% (w), 而将其与亲水性高分子材料制成固体分散体后, 其溶出速率显著增加。当药物-载体质量比一定时,

3 种载体材料中以 PEG 6000 的效果最佳, 因此, 最终确定以 PEG 6000 为固体分散体的载体材料。DSC 结果表明: 以 PEG 6000 为载体材料采用溶剂-熔融法制备的硝苯地平固体分散体, 当药物-载体质量比小于 1 时, 药物的吸热峰消失, 提示在制备固体分散体时需要控制药物和载体的比例。STAT 多元回归方程表明, 药物从固体分散体中的溶出速度随着载体相对分子质量的增加而增大, 随着固体分散体中药物含量的增大而减小。考虑到药物从固体分散体中的溶出速率以及后续制剂处方量的大小, 在进行硝苯地平后续制剂的制备时采用了药物-载体质量比为 1:5 的固体分散体。

参考文献:

- [1] Jachowicz R, Nurnberg E, Pieszczyk B, *et al.* Solid dispersion of ketoprofen in pellets[J]. *Int J Pharm*, 2000, 206(1-2):13-21.
- [2] Serajuddin AT. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs[J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(10):1058-1066.
- [3] Verheyen S, Bleton N, Kinget R, *et al.* Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions[J]. *Int J Pharm*, 2002, 249(1-2):45-58.
- [4] Zajc N, Obreza A, Bele M, *et al.* Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method[J]. *Int J Pharm*, 2005, 291(1-2):51-58.
- [5] Van den Mooter G, Wuyts M, Bleton N, *et al.* Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 12(3):261-269.
- [6] Mura P, Faucci MT, Manderioli A, *et al.* Thermal behavior and dissolution properties of naproxen from binary and ternary solid dispersions[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25(3):257-264.

Preparation of nifedipine-PEG solid dispersions

REN Jun-gang, ZOU Mei-juan, WANG Yue, CHENG Gang

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To prepare a nifedipine solid dispersion with PEG of different molecular weight as carrier for enhancing the *in vitro* drug dissolution. **Method** Solvent-melting method was used to prepare solid dispersion with PEG2000, PEG4000 or PEG6000 as the carrier. **Results** The higher the molecular weight of PEG was, the higher the dissolution rate of nifedipine when the ratio of drug/carrier was decided, and with the increasing of the ratio of drug-carrier the dissolution of drug was degraded. The prepared solid dispersions could improve the dissolution of the drug apparently compared with the original crystals of nifedipine. **Conclusion** The nifedipine-PEG solid dispersion could accelerate the *in vitro* drug dissolution.

Key words: pharmaceuticals; solvent-melting method; nifedipine; solid dispersions

(本篇责任编辑: 秦 昕)