

PEG 6000、聚山梨酯 80 增加尼群地平溶出度的研究^{*}

宗莉 朱辉¹ 吴德平¹ 朱家璧

(中国药科大学中昆药剂研究所, 南京 210009)

摘要 采用熔融法, 用 PEG6000(聚乙二醇 6000)与聚山梨酯 80 为混合载体制备尼群地平固体分散体, 经 X-射线粉末衍射、差热分析和扫描电镜显微摄像得知, 尼群地平以细微结晶充分分散在混合载体中, 形成低共熔物。试验结果表明, 混合载体的溶出度数倍于 PEG6000 单一载体。本文筛选的尼群地平固体分散体为稳定体系, 其溶出度约为物理混合物的 7 倍, 用其制备固体分散片剂工艺可行。

关键词 尼群地平; PEG6000; 聚山梨酯 80; 固体分散体; 低共熔物; 溶出度

尼群地平为第二代二氢吡啶类钙通道拮抗剂, 具有显著而持久的降压及血管扩张作用, 主要用于冠心病及高血压治疗^[1,2]。尼群地平为难溶性药物, 体外溶出度很低, 正常人生物利用度为 $(29 \pm 17)\%$ ^[3], 且国产片剂较国外片剂相对生物利用度更低^[4], 为了增加尼群地平片剂溶出度, 提高人体生物利用度, 本文用固体分散技术, 以 PEG 6000 和聚山梨酯 80 为混合载体制备尼群地平固体分散体, 对尼群地平固体分散体的溶出度及尼群地平在载体中存在状态进行了研究。

1 药品与仪器

ZRS-4 智能溶出仪(天津大学无线电厂); 752C 紫外可见分光光度计(上海第三分析仪器厂); XD-3A X-射线衍射仪(日本岛津公司); DSC-1 差热分析仪(上海天平仪器厂); SX-40 扫描电镜(日本明石公司); 尼群地平(NT, 南京制药厂); PEG 6000(上海光明化工厂); 聚山梨酯 80(进口分装, 无锡民丰试剂厂)。

2 试验方法

2.1 固体分散体的制备

采用熔融法制备 NT 固体分散体。按处方称取 NT 和载体, 先将载体加热至 80°C 融化后, 投入 NT, 搅拌下缓缓适当升温。待溶液成澄清均匀溶液时停止加热, 倾入预冷的玻璃皿中摊成薄片, 迅速送入 -20°C 低温冰箱中固化, 4 h 后取出, 干燥, 粉碎, 过 100 目筛即得。

2.2 溶出度试验

2.2.1 标准曲线 精密称取恒重的 NT 对照品 20 mg, 置 100 ml 棕色容量瓶中, 加无水乙醇定容, 制成储备液。分别精密吸取储备液 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 ml 于 100 ml 棕色容量瓶中, 补加无水乙醇至 10 ml, 蒸馏水稀释至刻度, 摇匀, 以 10% 乙醇为空白, 在 $238 \pm 1 \text{ nm}$ 处测定吸收度 (A), 将 A 值与浓度 (C) 进行线性回归, 其回归方程: $C(\mu\text{g/ml}) = 14.4016A - 0.0262$, $r = 0.9999$ 。

2.2.2 回收率 分别精密吸取 0.02% 储备液 3.0、4.0、5.0 ml 置 100 ml 棕色容量瓶中, 标号 1、2、3, 另按固体分散体处方称取载体置 100 ml 容量瓶中, 蒸馏水加至刻度, 摇匀, 过滤, 分别吸取过滤液 3.0、4.0、5.0 ml 顺序加入 1、2、3 号容量瓶中, 自“补加无水乙醇……”起同上操作, 计算平均回收率为 $(98.86 \pm 0.43)\%$ ($n = 6$)。

2.2.3 溶出度测定 精称 NT 固体分散体适量(相当 NT 10 mg), 按中国药典溶出度测定第一法有关规定, 转速 100 r/min, 温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 溶出介质为 1000 ml 蒸馏水, 于规定时间取样 4.5 ml, 补加等量蒸馏水, 溶出液经微孔滤膜过滤, 加入无水乙醇 0.5 ml, 摇匀, 测定 A 值, 计算累积溶出百分率。

2.3 处方的筛选

通过预试验, 确定以 PEG 6000 与聚山梨酯 80 作为混合载体, 用正交设计试验对 NT 与 PEG 6000 重量比(1:2; 1:4; 1:6)、NT 与聚山梨酯 80 重量比(1:1.3; 1:0.1; 1:0.02)、固体分散体样

品冷却固化温度(熔融温度不降温; 降温 20℃; 降温 40℃), 三个因素、拟三水平进行制备工艺条件优化筛选, 选取 $L_9(3^4)$ 表, 以水中溶出度为考察指标。正交试验极差分析结果表明: 分散体冷冻固化温度在拟定的试验水平对溶出度几无影响, NT 与 PEG6000 比例在 1:2 ~ 6 范围对溶出度影响很小, NT 与聚山梨酯 80 的比例为主要影响因素, 在正交试验结果分析及初步优化处方基础上, 确定 NT 与 PEG6000 比例为 1:4, 以聚山梨酯 80 用量作变量, 范围在 NT 与聚山梨酯 80 比为 1:0.02 ~ 1.3, 缩小聚山梨酯 80 用量跨度, 进一步筛选最佳处方。

2.4 固体分散体的物相分析

2.4.1 X-射线衍射(XRD)试验 测试条件: 铜靶, 管压 35 kV, 管流 15 mA, 扫描速度: 4°/min, 纸速: 20 mm/min, 压片法制片, 扫描范围: 5° ~ 40°(2 θ)。

2.4.2 差热分析(DSC)试验 测试条件: 以空铝坩为参比物, 另一铝坩放入样品, 升温速度 10℃/min, 扫描范围 30 ~ 250℃。

2.4.3 扫描电镜显微摄像(SEM) 条件: 20 kV 加速电压, 放大倍数: 500; 10 000。

2.5 固体分散体老化性考察

老化是固体分散体常见的问题, 经一段时间放置后, 药物分子或微晶重新聚集, 分散程度减小, 溶出度下降。本文对 NT 固体分散体老化性进行了初步考察, 将样品置具塞瓶中, 自然条件下放置 18 个月, 观察外观, 测定溶出度。

3 结果与讨论

3.1 处方的筛选

最佳处方筛选结果见表 1。试验结果表明: 以熔融法制备的 NT 固体分散体显著地提高了 NT 的溶出度, 约为同处方物理混合物的 7 倍。以 PEG6000 与聚山梨酯 80 作为混合载体的溶出速度和溶出程度都明显优于 PEG6000 单一载体, 将 5 号样品与单一 PEG6000 为载体的 1 号样品相比, 0.5 h 时溶出度前者约为后者 5 倍; 1 h 时约为 3 倍; 2 h 时约为 2 倍, 由于表面活性剂的加入, 提高了固体分散体的亲水性及 NT 在固体分散体中分散程度, 从而增加 NT 的溶出速率和溶出程度。试验结果同时表明: 仅在一个低浓度范

围, 聚山梨酯 80 用量增加, 溶出程度与速率随之提高, 超过这个范围, 溶出度变化不明显。经筛选, 聚山梨酯 80 在载体中的最佳用量为: NT 与聚山梨酯 80 为 1:0.2, 即最佳处方为 5 号处方。

Tab 1. Cumulative dissolution of nitrendipine solid dispersions ($n=3$)

Number	Weight ratio			Cumulative dissolution(%)		
	NT-PEG6000-Tween80			0.5 h	1 h	2 h
1	1	4	0	4.14	6.51	9.65
2	1	4	0.02	4.07	5.81	9.19
3	1	4	0.05	9.25	17.61	20.12
4	1	4	0.1	14.13	17.09	19.38
5	1	4	0.2	20.25	19.81	19.81
6	1	4	0.5	19.18	20.22	19.78
7	1	4	1.3	17.74	18.33	22.18
8 ^a	1	4	0.2	2.97	2.64	2.73

a; physical mixture

在实际应用中, 固体分散体一般被制成片剂等固体制剂, PEG6000 作为载体被带入片剂中对片剂的成型性、硬度及体积有较大影响, 因此在固体分散体的制备中除考虑分散性和稳定性外, 应尽可能减少 PEG6000 的用量。混合载体应用的一个实际意义在于 PEG6000 用量成倍降低, 这一点在正交试验极差分析中得到量化证明, 即混合载体中主要影响因素是聚山梨酯 80, 而 PEG6000 用量对溶出影响较小。本文确定的 PEG6000 与 NT 用量之比为 4:1, 其溶出度高于单一载体 PEG6000 与 NT 之比为 8:1 的处方, 用其制备的固体分散片工艺可行, 具生产实用性。

正交试验极差分析结果表明, 固体分散体冷冻固化温度在拟定的 40℃温度范围内对溶出度几无影响, 这样可以避免操作的时间差异引进的质量不恒定因素。

3.2 固体分散体的物相分析

3.2.1 X-射线衍射试验 将 NT、PEG6000、物理混合物、5 号固体分散物样品进行 X-射线粉末衍射分析(见图 1), 图中 NT 在 2 θ 为 5° ~ 40° 间有数个强衍射峰, PEG6000 在此范围内有二个较强的衍射峰, 物理混合物的 XRD 图是二者峰叠加的结果, 除具有 PEG6000 的衍射峰外, 尚呈现 NT 结晶衍射峰, 固体分散体的 XRD 图保留了 NT 与载体的所有特征峰, 没有出现新的衍射峰, 这表明 (1)固体分散体中没有新的化合物或降解物产生, (2)PEG6000 与聚山梨酯 80(4:0.2)作为载体无

抑晶作用, NT 在载体中以微晶状态分散。固体分散体的某些 NT 衍射峰相对强度有一些差别, 尤为明显的是 NT 在 $27.2^{\circ}(2\theta)$ 处衍射峰缩小为 PEG6000 的 $26.8^{\circ}(2\theta)$ 峰的小肩峰。

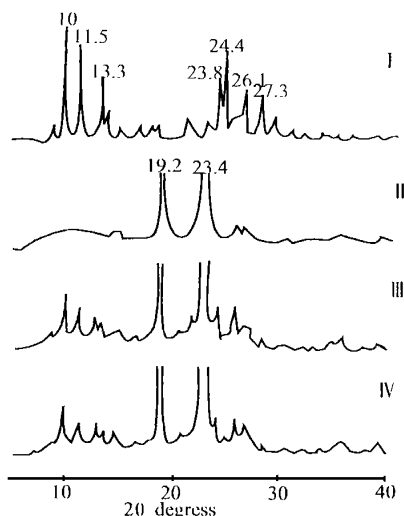


Fig 1. X-ray diffraction pattern

I . nitrendipine II . PEG6000 III . physical mixture IV . nitrendipine solid dispersion

3.2.2 差热分析试验 将 NT、PEG6000、物理混合物、5 号固体分散物样品进行 DSC 分析 (见图 2), 从 DSC 曲线图可见: NT 原料的吸热峰为 154.3°C , 为 NT 的熔点峰; PEG6000 吸热峰为 57.3°C , 亦为其熔点峰, 151.8°C 有一放热峰; 聚山梨酯 80 在常温下为液体, 在测试温度范围, 无吸热峰也无放热峰。5 号固体分散物仅在 56.2°C 有一前移的吸热峰, 表明 NT 与混合载体形成了低共熔物, NT 以微细结晶充分分散在混合载体中。物理混合物的 DSC 曲线中没有出现 NT 与 PEG6000 的吸热峰, 而与固体分散体的 DSC 曲线一致, 分析原因, PEG6000 的吸热峰低于 NT 的吸热峰, 而与固体分散体的共熔吸热峰很接近, 在 DSC 升温过程中, PEG6000 逐渐熔融, NT 溶于其中, 在 PEG6000 熔点附近, 已经形成共熔体, 在 56.3°C 出现了一前移的吸热峰, 而 NT 与 PEG6000 吸热峰消失。

3.2.3 扫描电镜显微图 图 3-1、3-2 分别为放大 500 倍的 NT 样品和放大 10000 倍的 5 号固体分散体样品的扫描电镜显微相片, 图 3-1 中 NT 的结晶形态清晰, 立体感。从图中标尺可读粒径分布为 $40 \sim 200 \mu\text{m}$ 。固体分散体的显微相片可见, NT 与混合载体经共熔过程, NT 形成细小结

晶, 充分分散在混合载体中, 粒径分布为 $1 \sim 10 \mu\text{m}$, 属微晶范畴。因为在固体分散体中载体的量大, NT 微晶表面被载体包被, 因此掩盖了 NT 的结晶特征, 而且 NT 微晶实际粒径小于测量值。

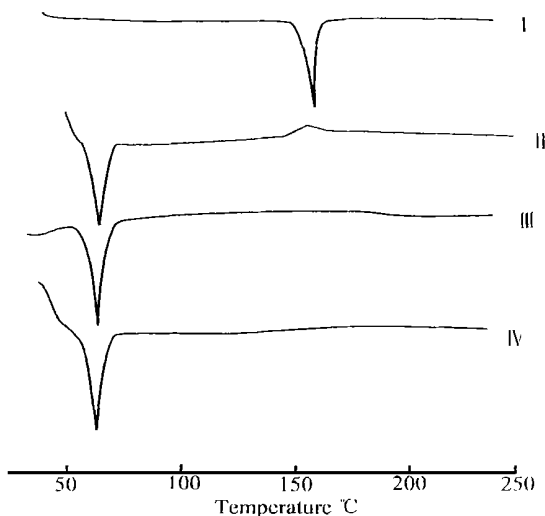


Fig 2. Differential scanning calorimetry curve

I . nitrendipine II . PEG6000 III . physical mixture IV . nitrendipine solid dispersion

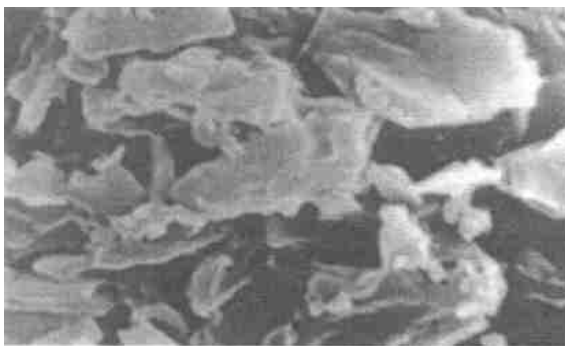
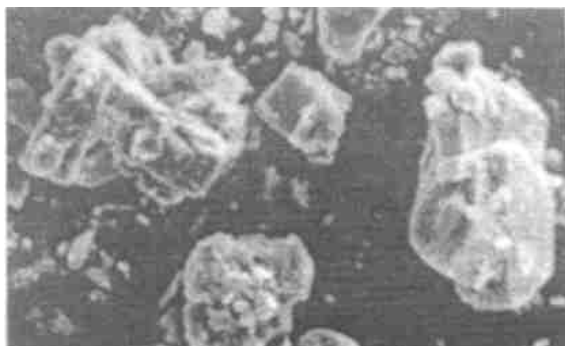


Fig 3. Scanning electron micrograph

1. nitrendipine($\times 500$)
2. nitrendipine solid dispersion($\times 10000$)

3.3 固体分散体老化性考察

4、5 号样品经 18 个月自然条件下放置, 其外观、溶出度几无变化(见表 2), 试验结果初步表明: 本文研究的固体分散体为稳定体系, 其稳定性结论需进一步放置考察及理化分析。

Tab 2. Stability of nitrendipine solid dispersions (n= 3)

Nunmer	Appearance	Cumulative dissolution(%)		
		0.5 h	1 h	2 h
4	Powder, no agglomeration	15.86	16.72	20.05
5	Powder, no agglomeration	20.25	20.69	20.54

4 结 论

以 PEG6000 和聚山梨酯 80 为混合载体能显

著提高尼群地平的溶出度, 溶出速率和溶出程度都优于 PEG6000 单一载体。本文筛选的尼群地平固体分散体稳定, 载体量小, 用其制备固体制剂工艺可行, 具生产实用性。

参 考 文 献

1 江一帆. 世界最新药物手册. 北京: 中国医药科技出版社, 1995. 155

2 陈新谦, 金有豫主编. 新编药理学. 第 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 245

3 Baemsch KD, Sommer I. Pharmacokinetics and metabolism of nitrendipine. In: Scniabpine A, Venor S, Deck K eds. *Nitrendipine*. Baltimori: Urdan Schwarzenberg, 1984. 409

4 朱哲英, 毛凤斐, 朱家璧. 尼群地平缓释片剂的研究. 中国医药工业杂志, 1990, 21(11): 499

Study on the Enhancement of Nitrendipine Dissolution by PEG6000 and Polysorbate 80

ZONG Li, ZHU Hui, WU De-Ping, ZHU Jia-Bi

Zhongkun Institute of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Nitrendipine solid dispersion was prepared by using melting method with PEG6000 and polysorbate 80 as carriers. The X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry and scanning electron micrography showed that nitrendipine existed in carriers as microcrystal state forming eutectic mixture. The test results indicated that mixed carrier was superior to single PEG6000 carrier. The optimized nitrendipine solid dispersion was stable and its dissolution was seven times of that of the physical mixture. It has the potentiality for practical use.

Key words Nitrendipine; Polyethylene glycol 6000; Polysorbate 80; Solid dispersion; Eutectic mixture; Dissolution

KHAN HH, *et al*: Influence of different thyroid states on the size of the infarcted zone, neurological disorder, MDA and LDH following middle cerebral artery occlusion in mice

KHAN HH, *et al*: Influence of different thyroid states on the size of the infarcted zone, neurological disorder, MDA and LDH following middle cerebral artery occlusion in mice