

尼莫地平固体分散体的研究

杨 凌, 钟延强 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 制备尼莫地平固体分散体, 增加其溶出速度。方法 应用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为载体, 采用喷雾干燥制备尼莫地平固体分散体, 通过差示扫描量热分析(DSC)和 X-射线粉末衍射分析鉴别药物在载体中的存在状态, 并进行了体外溶出度研究。结果 尼莫地平在载体中以分子状态存在, 尼莫地平固体分散体的溶出度与尼莫地平原料药和原料药载体物理混合物相比有显著提高, 载体比例越大, 药物溶出越快, 药物载体比例为 1:3 时 t_{50} 仅 0.9726 min。结论 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作为尼莫地平固体分散体的载体载药量大; 喷雾干燥工艺重现性好, 分散体颗粒无需粉碎可满足各类固体制剂的制备要求, 是一种较理想的尼莫地平固体分散体的制备方法。

[关键词] 尼莫地平; 固体分散体; 溶出度

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)05-0339-04

Development of nimodipine solid dispersion

YANG Ling, ZHONG Yan-qiang (School of pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To prepare Nimodipine solid dispersion and increase its dissolution rate. **Methods** Using polyvinylpyrrolidone(PVP) as a carrier, nimodipine solid dispersion was prepared by spray-drying method. Differential scanning calorimetry and X-Ray powder Diffractometer were used to investigate the status of nimodipine in carriers, and dissolution characteristics were studied in vitro. **Results** Nimodipine was in the form of molecular in its carrier. The solubility of solid dispersion was significantly increased comparing with that of the pure drug or physical mixtures. Dissolution results showed that higher carrier-Nimodipine ratio led to faster drug dissolution. t_{50} of solid dispersions (Nimodipine: PVP = 1:3) is only 0.9726 min. **Conclusion** Polyvinylpyrrolidone (PVP) as a carrier of Nimodipine solid dispersion has a high load ability, spray-drying method has good reproducibility, dispersoid particles need not to be smashed and can satisfy request for each kind of solid dosage form. Spray drying technique is a ideal method for the preparation of nimodipine solid dispersion.

[Key words] nimodipine solid dispersion; dissolution

尼莫地平(nimodipine, Nim)又称硝苯吡酯(nimotop), 是第二代吡啶类钙拮抗剂, 目前在临床上多用于脑血管病变的治疗, 即用于缺血性脑血管病, 治疗轻或中度高血压, 预防和治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛、突发性耳聋、偏头痛等。尼莫地平作为临床脑血管药已应用多年, 但因其本身理化性质原因存在水溶性差、首过效应明显等缺点, 直接影响临床药效的发挥。临床证明, 由于尼莫地平制备工艺和剂型的不同, 它们的生物利用度和扩张血管效力有着很大差距。普通尼莫地平片剂、胶囊剂因溶出速率等原因, 其绝对生物利用度仅为 20% 左右, 采用固体分散技术提高尼莫地平的溶出速率是提高其生物利用度的较好方法^[1-4], 文献报道多采用传统的熔融法、溶剂法、或溶剂-熔融法制备, 制得的固体

分散物粉碎困难, 粉碎过程中易造成药物分散状态的改变, 本研究以水溶性载体材料 PVP_{k30} 为载体, 采用喷雾干燥工艺制备粉末状尼莫地平固体分散体, 通过对不同药物载体比例的固体分散体体外溶出速率比较药物分散状态分析, 筛选其最佳处方和制备工艺。

1 材料与仪器

尼莫地平原料药(山东新华制药厂); PVP_{k30}(上海医药工业研究院进口分装); 无水乙醇(上海振兴化工一厂); 所用试剂皆为分析纯。

Mini台式喷雾干燥器(瑞士 büchi 仪器公司); ZRS-8G型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); UNICO WFN UV-2000型紫外分光光度计(尤尼科上海仪器分析有限公司); DL-360A 超声清洗器(上海之信仪器有限公司); Q100型差示扫描量热仪(美国 TA 仪器公司); D/max-rB 型 X-射线多晶衍射仪(日本 Rigaku 理学电机)。

[作者简介] 杨 凌(1975-), 女, 硕士研究生, E-mail: lingyang@smmu.edu.cn

[通讯作者] 钟延强, Tel: (021) 81873898, E-mail: yqzhong@guor-mai-sh.cn

2 实验方法

2.1 样品的制备

2.1.1 固体分散体的制备 将尼莫地平与载体按 1:1, 1:3, 1:6, 1:12, 1:24 五种比例准确称取, 共同溶于无水乙醇, 然后将此混合溶液在超声波清洗机内超声混合 10~15 min 形成均一透明液体, 再将该混合液置于喷雾干燥器中进行喷雾干燥, 收集干燥粉末避光保存备用。喷雾干燥器参数设置: 进料流速 20 ml/min, 喷雾压力 7 bar, 雾化器转速 50 Hz, 进风温度 55~65 °C; 出风温度 40~50 °C。

2.1.2 物理混合物的制备 将尼莫地平与载体按 1:1, 1:6 的比例准确称量, 按等量递加法置于乳钵中研匀即可, 避光保存备用。

2.2 尼莫地平固体分散体的物相鉴别

2.2.1 差示扫描量热分析 (DSC) 工作条件: 扫描速度 10 °C/min, 升温范围 0~250 °C; 参比物: 空白铝坩埚; 气氛: 动态氮气 50.0 ml/min; 样品量约 5 mg。将尼莫地平、载体、尼莫地平与载体物理混合物及 1:1, 1:3, 1:6, 1:12, 1:24 五种比例的固体分散体进行差示扫描量热分析。

2.2.2 X-射线粉末衍射分析^[5] 工作条件: Cu K α 靶; 高压强度 40 KV; 管流 60 mA; 发散、散射和接受狭缝分别为 1°, 1°, 0.15 mm; 扫描速度 4°/min; 扫描范围 5°~50° (2 θ)。将尼莫地平、载体、尼莫地平与载体物理混合物及 1:1, 1:3, 1:6, 1:12, 1:24 五种比例的固体分散体进行 X 射线粉末衍射分析。

2.3 尼莫地平固体分散体溶出度试验

2.3.1 含量测定方法

2.3.1.1 测定条件的选择 采用紫外分光光度法。分别将适量尼莫地平 and 按处方比例的载体 PVP_{K30} 加到棕色容量瓶中, 用人工胃液稀释至刻度, 摇匀。配制的尼莫地平溶液浓度为 4 μ g/ml。在波长 190~400 nm 范围内, 用紫外扫描仪分别测定尼莫地平溶液和载体溶液的紫外吸收曲线, 见图 1。尼莫地平在人工胃液中的最大吸收波长为 239 nm, 而载体在此无吸收干扰, 选择 239 nm 作为检测波长。

2.3.1.2 标准曲线制备 精密称取尼莫地平对照品 10.3 mg 加无水乙醇溶解并稀释至 100.0 ml 用移液管分别移取 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0 ml 置 50 ml 量瓶中, 分别加入人工胃液 (含 10% 乙醇) 稀释至刻度, 摇匀, 以人工胃液 (含 10% 乙醇) 作为空白, 在紫外吸收波长 239 nm 处测定吸收度值 A 。以吸收度值 A 对浓度 C 作标准曲线, 对实验数据进行线性回归得标准曲线回归方程: $A = 0.058588C - 0.003002$ ($r = 0.9999$)。

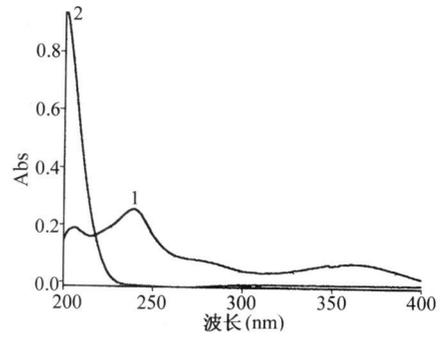


图 1 尼莫地平 and 载体在人工胃液中紫外波长扫描图
1-尼莫地平; 2-PVP_{K30}

2.3.1.3 回收率测定 向载体 PVP_{K30} 的溶出介质溶液中加入不同量的尼莫地平, 测定回收率。

2.3.2 溶出度试验方法^[6] 按《中国药典》(2005 年版二部)^[7] 附录中规定的浆法测定。转速为 (100 \pm 1) r/min, 水浴恒温 (37 \pm 0.5) °C, 溶出介质为 pH = 1.2 的人工胃液 (加体积百分数为 10% 的无水乙醇) 900 ml 精密称取尼莫地平 10 mg 尼莫地平与载体物理混合物及 1:1, 1:3, 1:6, 1:12, 1:24 五种比例的固体分散体 (相当于尼莫地平 10 mg), 置装有溶出介质的溶出杯中, 于规定时间抽样 6 ml 用 0.8 μ m 微孔滤膜过滤, 立即补充同体积的空白介质, 以溶出介质作为空白, 在紫外吸收波长 237 nm 处测定滤液的吸收度 A , 代入回归方程, 计算不同时间点各样品的药物浓度及其累积溶出百分含量。

3 结果与讨论

3.1 固体分散体的制备 采用喷雾干燥法成功地制备了尼莫地平与载体 PVP_{K30} 为 1:1, 1:3, 1:6, 1:12, 1:24 五种比例的固体分散体。制成的固体分散体为流动性好的球形粉末颗粒, 粒度小于 10 μ m, 未发现尼莫地平的结晶, 说明尼莫地平是以分子状态包埋于载体之中的, 而且可能是以分子或分子簇团等高能态分散的。由于尼莫地平固体分散体的化学势和比表面积较尼莫地平原粉有显著增大, 因此尼莫地平的溶出度显著提高了。同时, 工艺过程不改变尼莫地平的化学结构, 使用的辅料无毒、无污染, 操作简便, 制剂稳定。尼莫地平具有光敏性, 因此整个制备过程应避光操作。

3.2 差示扫描量热分析 (DSC) 测得结果见图 2。从热分析曲线图可知, 尼莫地平在 127 °C 有一吸热峰, 物理混合物 (1:1, 1:6) 中于 127 °C 左右明显可见药物结晶吸热峰, 在 1:1 的尼莫地平固体分散体热分析图谱中仍可见一小药物结晶吸热峰, 1:3, 1:6, 1:12, 1:24 固体分散体中药物结晶吸热峰消失, 药物以分子状态分散于无定形载体中, 不具有

明显的熔点而具有玻璃样性质。在 DSC 图谱中只能发现玻璃化转变温度而无熔点。从图谱的吸热峰的面积得到定量的数据, 固体分散体中若有药物晶体存在, 则有吸热峰存在; 药物晶体存在越多, 吸热峰总面积越大^[8]。由此可以证明药物-PVP 固体分散体的分散度有很大提高, PVP 抑制了药物结晶形成使药物以分子形态存在。

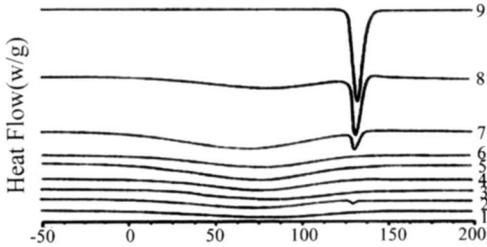


图 2 尼莫地平固体分散体的 DSC 曲线

1-PVP; 2-尼莫地平-PVP_{k30}(1:1); 3-(1:3); 4-(1:6); 5-(1:12); 6-(1:24); 7-物理混合物(1:6); 8-物理混合物(1:1); 9-尼莫地平

3.3 X-射线粉末衍射分析 测得 X-射线粉末衍射图谱见图 3。尼莫地平在 6.44°, 12.2°, 12.76°, 15.28°, 17.24°, 19.58°, 20.12°, 23.84°, 24.64°, 26.22°有强衍射峰。PVP 在 5°~50°之间无特征峰。PVP 药物物理混合: ①1:1 显示出尼莫地平 6.44°, 12.2°, 12.76°, 17.24°, 20.12°, 24.64°, 26.22°衍射峰; ②1:6 显示出尼莫地平 6.44°, 12.76°, 17.24°, 20.12°, 26.22°衍射峰。PVP 尼莫地平固体分散体无尼莫地平结晶衍射峰。

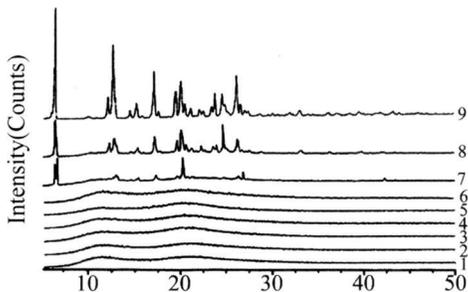


图 3 尼莫地平固体分散体的 X-射线粉末衍射图谱

1-PVP; 2-尼莫地平-PVP_{k30}(1:1); 3-(1:3); 4-(1:6); 5-(1:12); 6-(1:24); 7-物理混合物(1:6); 8-物理混合物(1:1); 9-尼莫地平

X-射线衍射技术可以用于了解固体分散体的分散性质。比较药物、载体、药物与载体机械混合物和固体分散体的 X-射线粉末衍射图谱, 可确切了解药物的结晶性质及结晶度大小。由以上结果可以看出,

PVP 为无定形粉末, 无特征结晶衍射峰。载体与药物以一定比例制成固体分散体后, 在 X-射线粉末衍射图谱中没有明显的结晶衍射峰, 尼莫地平分子进入 PVP 分子的网状骨架中而呈分子状态分散, 被 PVP 所包含使药物结晶受到抑制, 即使药物含量很高的固体分散体(尼莫地平-PVP_{k30}为 1:1)中也未见药物结晶衍射峰。因此, 以 PVP 为载体制备成型的固体分散体, 可使药物以分子状态包埋于载体中, X-射线衍射时无结晶衍射峰, 药物溶出需要的能量少, 从而提高药物的溶出速率。

3.4 含量测定试验 用标准曲线法测定溶出介质中尼莫地平含量, 方法简便、准确度高。在 0.5~12.5 μg/ml 范围内有良好的线性关系。载体 PVP_{k30} 在 239 nm 有紫外吸收, 但吸收度 A 值在最高浓度下均小于 0.01, 因此实际测定过程中可以忽略载体吸收对测定的影响。尼莫地平在载体中的回收率在 95.0%~105.0% 之间。

3.5 体外溶出度试验 尼莫地平 PVP 固体分散体及其物理混合物体外药物溶出度曲线见图 4。尼莫地平原料药的 t_{50} 大于 1000 min, 尼莫地平与载体 1:6 物理混合物(1:6 P.M.)的 t_{50} 为 308 min, 1:1, 1:3, 1:6, 1:12, 1:24 五种药物载体比例的尼莫地平固体分散体的 t_{50} 分别为 34, 62, 0, 97, 0, 85, 0, 78, 0, 73 min, 均较物理混合物的溶出速度加快。除 PVP-N in (1:1) 外其余比例固体分散体的溶出量 10 min 可达 90% 以上; 而在物理混合物中其溶出量 10 min 仅为 5.89%, 说明尼莫地平 PVP_{k30} 固体分散体较物理混合物有更好的速释效果。尼莫地平制成固体分散体后, 溶出速率较原料药有显著增加; PVP 比例越高, 药物溶出度越大, 特别是药物与载体比从 1:1 增加到 1:3 和 1:6 时, 随着 PVP 的含量变大, 溶出度提高尤为明显; 当比例从 1:6 增加到 1:12 和 1:24 时, 溶出度虽有提高, 但变化幅度极小, 故一味加大 PVP 比例不可取。通过试验结果分析, 尼莫地平与 PVP 的比例以 1:3 较为合理, 因此本研究以该处方制备固体分散体再进行其速释制剂的研究。

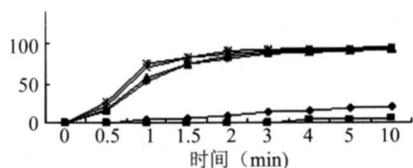


图 4 尼莫地平及其固体分散体在人工胃液中的溶出曲线

—●— 1:6P.M.; —◆— 1:1; —●— 1:3; —▲— 1:6; —×— 1:12; —■— 1:24

表 7 中成药中 U、Th、Tl 含量比较 ($\mu\text{g/g}$)

	U	Th	Tl
$\bar{x} \pm s$	0.0519 \pm 0.0480	0.1173 \pm 0.1156	0.0252 \pm 0.0095
变化范围	0.0089~0.17	0.0023~0.36	0.011~0.040

将表 4 中得出的中成药中有害元素含量测定结果与表 5 中摘录的部分中国和国际原子能机构生物标准物质规定的食品标准值比较,可以看出 9 种临床常用治疗糖尿病的中成药中铅、镉、汞、砷 4 种有害元素的含量与我国规定的常见食品生物标准样中上述 4 种有害元素含量值较为接近^[4~7]。

将表 4 中的中成药有害元素含量测定结果与表 6 中成药标准进行比较可以发现根据本研究测定的数据结果,9 种临床常用的治疗糖尿病中成药中铅、镉、汞、砷 4 种有害元素的含量均符合绿色药用植物进口标准草案和东南亚进口中成药标准,但与九五攻关"中药材质量标准规范化"推荐标准草案和法国进口中药饮片标准等相比还有一定的差距。但由于本实验并未进行大量样本的检测,所以所提供之数据仅供参考。

铀 (U)、钍 (Th)、铊 (Tl) 3 种元素属于放射性元素,通过表 7 可见 9 种常用的治疗糖尿病中成药中 3 种有害元素平均含量比较 $\text{Th} > \text{U} > \text{Tl}$,其中 Th 的变化范围最大。研究资料表明 Th 元素与多种恶性肿瘤,如食管癌、胃癌、鼻咽癌和宫颈癌等的发生发展有关^[8]。U 元素及其化合物对 DNA 具有损伤作用并且能诱发细胞膜超微结构的改变,还可以导致肿瘤的发生^[8~10]。Tl 及其化合物的毒性高且蓄积作用强,是强烈的神经毒物,并可引起肝、肾损害,还具有致突变、致畸、神经毒和生殖毒性作用^[3~6],国家标准初步界定尿铊含量 $5 \mu\text{g/L}$ 为正常值上限 (原子吸收光谱法)。由表 4 中这 3 种元素的检测结果可以看到这 9 种中成药中的 U、Th、Tl 含量远远低于国家职业卫生标准中规定的中毒剂量^[9],中成药中

上述 3 种有害元素不会对人体造成毒害作用。

3 结论

本研究采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 检测 9 种临床常用于治疗糖尿病中成药中铅、镉、汞、砷、铀、钍、铊 7 种有害元素均有检出,将其含量检测结果与国内外食品及药品相关标准进行对比发现大部分样品中有害元素含量符合安全标准,但个别元素仍存在一定的超标问题。

【参考文献】

- [1] 李植钦. 7 种中成药中铅镉汞砷有害微量元素的含量测定 [J]. 中成药, 2005, 10, 27(10): 附 3.
- [2] 张静, 陈金素, 周琼. 中成药含铅量控制方法探讨 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(9): 791.
- [3] 杨克敌. 微量元素与健康 [M]. 北京: 科学出版社, 2003: 361.
- [4] 曹治权. 微量元素与中医药 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1993: 156.
- [5] 夏斌锋, 卢祖庆, 王欣美, 等. ICP-MS 法测定中药材中 5 种有害元素方法的研究 [R]. 现代仪器, 2004, 1: 17.
- [6] 王京宇, 诸洪达, 欧阳荔. ICP-MS 法测定人体器官中 Cs、Th、U 的分布 [J]. 光谱学与光谱分析, 2004, 24(9): 1117.
- [7] 邵幼岩, 蔡碧双, 林纪昀, 等. ICP-MS 测定 13 种糖尿病药膳常用中药中的微量元素 [J]. 中国中药杂志, 2007, 10, 32(19): 2012.
- [8] 王勇, 樊飞跃, 杨陟华, 等. 贫铀诱发细胞超微结构改变及 DM SO 的保护作用 [J]. 中国体视学与图像分析, 2006, 11(2): 152.
- [9] 中华人民共和国国家职业卫生标准·职业性慢性铊中毒的诊断 [S]. GBZ87-2002 附录 A.
- [10] Dublineau I, Grison S, Linard C, et al. Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine [J]. Toxicol Environ Health A, 2006, 69(17): 1613.

[收稿日期] 2010-03-19

[修回日期] 2010-05-09

(上接第 341 页)

水溶性载体材料聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 制备尼莫地平固体分散体载药量大, 载体稳定性好, 不易老化; 喷雾干燥工艺重现性好, 分散体颗粒无需粉碎可满足各类固体制剂的制备要求, 是一种较理想的尼莫地平固体分散体的制备方法。

【参考文献】

- [1] Urbanetz NA, Lippold BC. Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: dissolution properties and physicochemical characterisation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 59(1): 107.
- [2] Konno H, Handa T, Aonzo DE, et al. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70(2): 493.

- [3] Srinarong P, Faber JH, Visser MR, et al. Strongly enhanced dissolution rate of fenofibrate solid dispersion tablets by incorporation of surfactant integrants [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 73(1): 154.
- [4] Waard H, Hinrichs WLJ, Visser MR, et al. Unexpected differences in dissolution behavior of tablets prepared from solid dispersions with a surfactant physically mixed or incorporated [J]. Int J Pharm, 2008, 349(1-2): 66.
- [5] Nair R, Gonen S, Hoag SW. Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine [J]. Int J Pharm, 2002, 240(1-2): 11.
- [6] 吴伟, 周全, 张恒弼, 等. 尼莫地平固体分散体的制备及体外研究 [J]. 中国药理学杂志, 1998, 33(1): 30.
- [7] 中国药典 2005 版. 二部 [S]. 2005: XC73.
- [8] 陆彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 17.

[收稿日期] 2012-02-03

[修回日期] 2010-04-06