

热熔挤出技术制备硝苯地平固体分散体

高显峰^{1,2}, 高建青^{1*} (1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315100)

摘要: 目的 利用热熔挤出技术制备难溶性药物硝苯地平固体分散体, 提高其溶出度, 并进一步制成控释片剂。方法 以丙烯酸树脂IV号、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、高取代羟丙基纤维素为载体, 采用同向双螺杆热熔挤出机制备硝苯地平固体分散体, 考察不同载体挤出物在不同介质中的累积溶出度, 为筛选合适的固体分散体, 进一步制备控释片做准备。结果 利用热熔挤出技术制备的固体分散体均显著提高了硝苯地平的溶出度, 通过羟丙甲基纤维素骨架材料的控制作用, 制成了符合零级释放的控释制剂。结论 热熔挤出技术制备固体分散体能够提高难溶性药物硝苯地平的溶出度, 并能进一步制成符合零级释放的控释片。

关键词: 热熔挤出; 硝苯地平; 固体分散体

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)11-1002-05

Preparation of Nifedipine Solid Dispersion by Hot-melt Extrusion Technology

GAO Xianfeng^{1,2}, GAO Jianqing^{1*} (1.Institute of Pharmaceutics, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Hot-melt extrusion technology was used to prepare solid dispersion of nifedipine for improving its dissolution, and moreover controlled-release tablets were prepared based on the solid dispersion. **METHODS** Acrylic resin IV, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS), polyethylene pyrrole copolymer(PVP-VA64) and high replace hydroxypropyl cellulose(H-HPC) were selected as carriers. The homonymous double screw extrusion method was used for prepare nifedipine solid dispersion. The dissolution of various extrudates in different mediums were studied. Furthermore, nifedipine tablets were prepared. **RESULTS** The dissolution of nifedipine was improved significantly by solid dispersion technology and the tablets made by hydroxypropyl methyl cellulose matrix showed the zero order release controlled-release. **CONCLUSION** Solid dispersion using hot-melt extrusion technology can improve the dissolution of poorly water soluble drug nifedipine, and further form the controlled-release formulation.

KEY WORDS: hot-melt extrusion; nifedipine; solid dispersion

热熔挤出技术(hot-melt extrusion technique, HME)又可称为熔融挤出技术(melt extrusion technique),是近年来欧美日等国大力开发的一种新制剂技术,主要用于提高难溶性药物的溶出度,制备缓控释制剂及局部给药制剂。HME技术的基本思想是在一个轴向空间内连续设置多种单元操作,使多组分物料在经由这一空间的过程中粒径不断减小,同时彼此间进行空间位置的对称交换和渗透,最终达到分子水平的混合^[1]。有文献曾报道用该技术使难溶性甾体类药物17 β 雌二醇半水合物药物的溶出度提高了30倍^[2]。这项技术原本多用于塑料和食品的加工成型,但随着近年来众多药用新辅料的开发,在药学领域也日益受到重视,国外相关报道较多^[3-9]。笔者以难溶性药物硝苯地平为模型药物,以丙烯酸树脂IV号、醋酸羟

丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙烯吡咯烷酮共聚物(PVP-VA64)、高取代羟丙基纤维素(H-HPC)为载体,采用同向双螺杆热熔挤出机制备硝苯地平固体分散体,考察不同载体挤出物在不同介质中的溶出度,并进一步制备了硝苯地平控释片。

1 仪器与试药

同向双螺杆挤出机 TE20(德国 CoperionKeya 南京器械有限公司); 752 型紫外可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司); RCZ 8B 型药物自动溶出仪(上海黄海药检仪器厂); TGA 50 热重分析仪(日本 Shimadzu 公司); DSC 60 差示扫描量热分析仪(日本 Shimadzu 公司); X-4 数字显示显微熔点测定仪(巩义市英峪予华仪器厂)。

硝苯地平(陕西西岳制药有限公司,批号:

作者简介: 高显峰,女,硕士生,讲师 Tel: 13989304722 E-mail: 380790966@qq.com *通信作者: 高建青,男,博士,教授,博导
Tel: (0571)88208437 E-mail: gaojianqing@zju.edu.cn

H61023450, 原料药); 丙烯酸树脂IV号(湖州展望药业有限公司); H-HPC(山东赫达股份有限公司); HPMCAS(信越化学工业株式会社); PVP-VA64(合肥天健化工有限公司), HPMC(德国巴斯夫建筑化学品公司), 以上所用材料均为药用级别。

2 方法

2.1 HME 技术制备硝苯地平固体分散体

2.1.1 药物与载体热稳定性考察 采用热重分析法(thermal gravitational analysis, TGA), 分别取药物和载体适量, 置于铝盘中, 以氧化铝为参比物, 在氮气流中, 从 10 °C 到 300 °C, 以 10 °C·min⁻¹ 的速率升温。

2.1.2 药物与载体熔点确定 采用差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC), 丙烯酸树脂IV、PVP-VA64、H-HPC、HPMCAS 及药物适量, 置于铝盘中。以氧化铝为参比物, 置氮气流中, 从 30 °C 到 300 °C, 以 10 °C·min⁻¹ 的速率升温扫描, 吸热峰对应的温度即为载体或药物熔点。

2.1.3 热熔挤出操作 药物的熔点经 DSC 测定为 179 °C, 而 TGA 分析各种载体在此温度附近均处于稳定状态, 故设定各区温度均为 180 °C, 转速设定为 25 r·min⁻¹, 平衡 30 min, 将预先混合好的硝苯地平与各种载体的质量比为 3 : 7 的物理混合物 100 g 装入加料斗中, 1 min 后, 物料由机头模孔以条状挤出, 盛接于不锈钢盘中, 室温条件下放置 4 h 后, 粉碎, 过 80 目筛, 避光保存, 备用。

2.1.4 体外溶出试验 取硝苯地平 30 mg 及含有相同量药物的不同辅料的挤出物, 以及市售的硝苯地平控释片(拜耳医药保健有限公司)及各挤出物压制片, 采用中国药典 2010 年版附录 XC 规定的溶出度测定项下第二法装置, 分别以水、不含酶的人工胃液(pH 1.0 盐酸溶液)、pH 4.5 的磷酸盐缓冲液及不含酶的人工肠液(pH 6.8 磷酸盐枸橼酸盐缓冲液)为溶出介质, 水浴温度为(37±0.5)°C, 转速为 100 r·min⁻¹。分别于 0.5, 1, 2, 4, 8 h 取样 6 mL, 同时补加同温度介质 6 mL, 用 0.45 μm 的滤头过滤, 滤液于 333 nm 处测定紫外吸收度, 根据标准曲线计算累积溶出量, 并获得随时间变化的溶出度曲线。

3 结果

3.1 硝苯地平原料药及各种载体材料的热稳定性分析

硝苯地平原料药在 254.10 °C 出现显著失重,

载体 HPMCAS 在 262.19 °C 出现显著失重, 丙烯酸树脂IV号在 242.74 °C 出现显著失重, PVP-VA 在 282.57 °C 出现轻微失重, H-HPC 在 260.49 °C 出现显著失重, 而所有药物及载体在 200 °C 以下均保持稳定。结果见图 1。

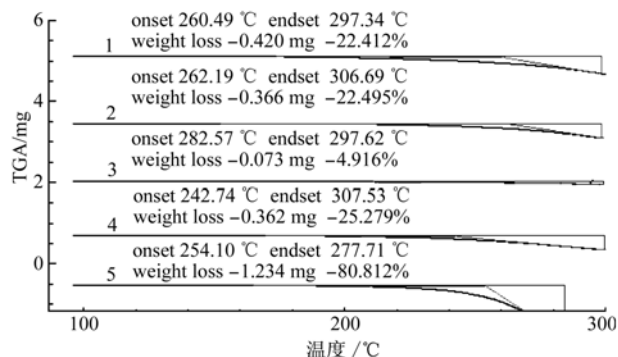


图 1 硝苯地平原料药及各种载体热稳定性分析报告

1-高取代羟丙基纤维素; 2-醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯; 3-聚乙烯吡咯烷酮共聚体; 4-丙烯酸树脂IV; 5-硝苯地平

Fig 1 TGA of nifedipine crude drug and various carrier

1-H-HPC; 2-HPMCAS; 3-PVP-VA64; 4-acrylic resin IV; 5-nifedipine

3.2 硝苯地平原料药及各种载体的熔点测定

硝苯地平原料药在 179 °C 出现吸热峰, 载体 HPMCAS 没有明显吸热峰, 丙烯酸树脂IV号在 64.87 °C 有一较小吸热峰, PVP-VA 亦没有明显吸热峰, H-HPC 在 62.14 °C 出现一较小吸热峰。结果见图 2。

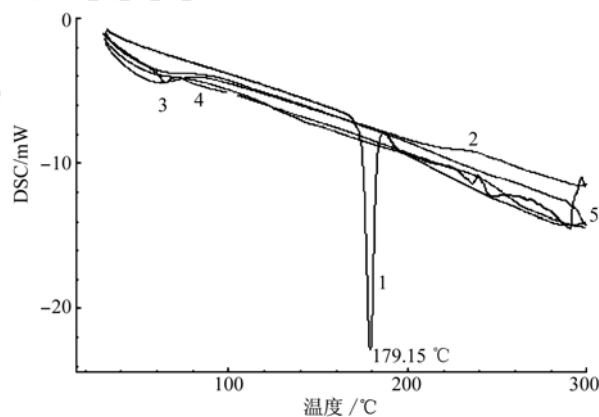


图 2 硝苯地平原料药及各种载体的熔点测定

1-硝苯地平; 2-聚乙烯吡咯烷酮共聚体; 3-丙烯酸树脂IV号; 4-高取代羟丙基纤维素; 5-醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯

Fig 2 Melting point of nifedipine and various carrier

1-nifedipine; 2-PVP-VA64; 3-acrylic resin IV; 4-H-HPC; 5-HPMCAS

3.3 硝苯地平物理混合物及挤出物 DSC 图

硝苯地平的挤出物中, 药物的吸热峰均基本消失, 而物理混合物中药物的吸热峰亦有所减少。结果见图 3。

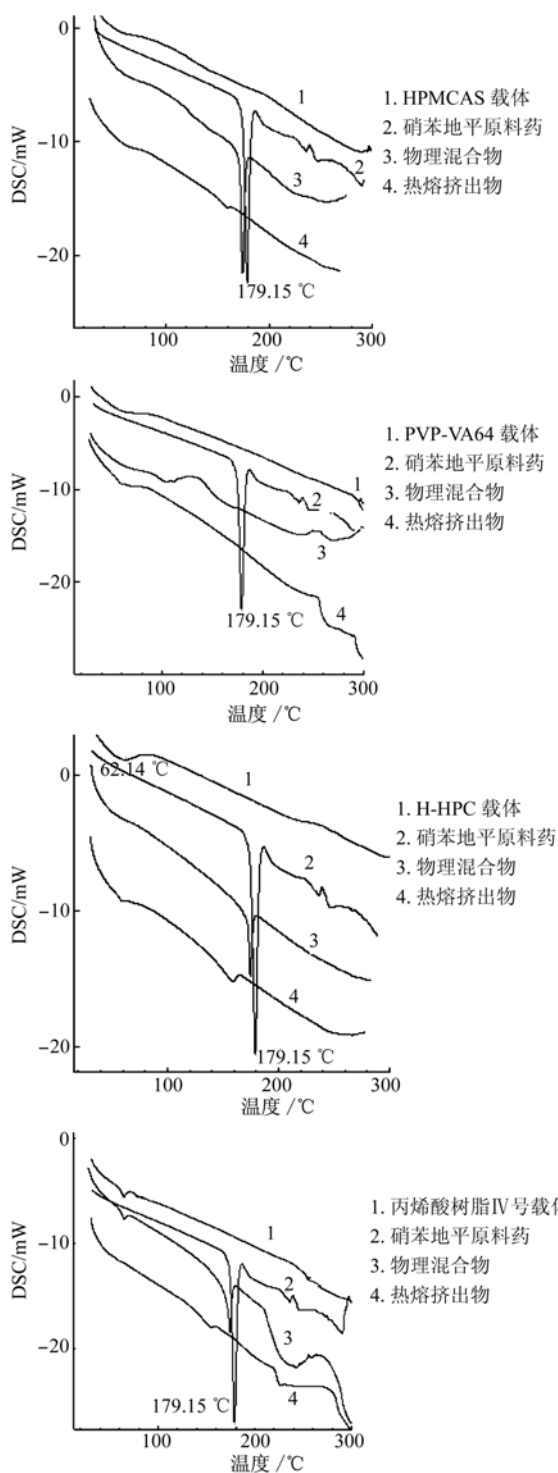


图3 硝苯地平物理混合物及挤出物 DSC 图
Fig 3 DSC of nifedipine and various extrudates

3.4 体外溶出测定结果

3.4.1 原料药及挤出物溶出度测定 根据溶出度

$$= \frac{A_{\text{样}} \times C_{\text{对}} \times 900}{C_{\text{样}} \times \text{挤出物重量} \times \text{载药量}}$$

($A_{\text{样}}$: 挤出物中硝苯地平吸光度, $C_{\text{对}}$: 硝苯地平对照品浓度, $C_{\text{样}}$: 挤出物中硝苯地平浓度)分别测定原料药、各种挤出物

在各种介质中的溶出度, 并绘制相应曲线, 结果见图 4。

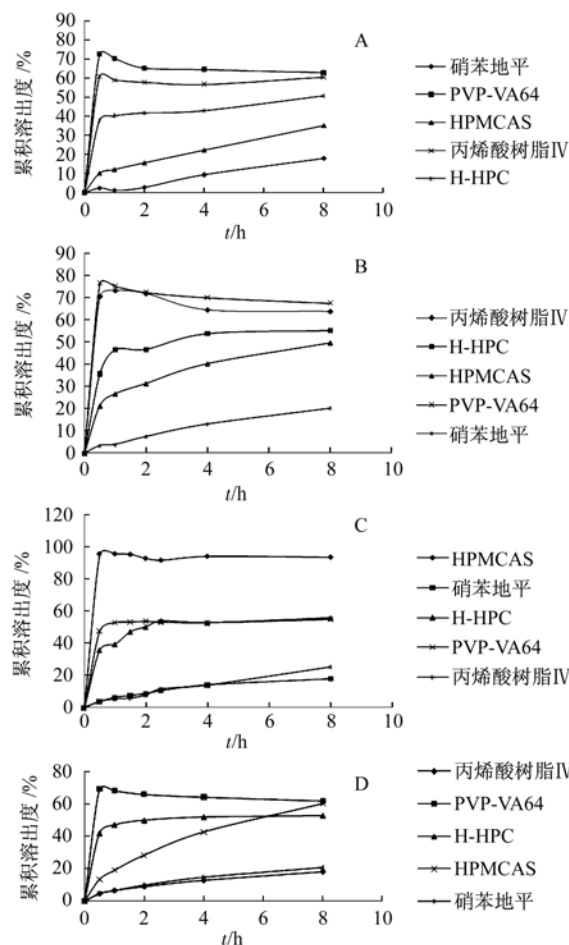


图4 硝苯地平原料药及各种挤出物于不同溶液中溶出度
A-pH 1.0 盐酸溶液; B-pH 4.5 醋酸盐缓冲液; C-pH 6.8 磷酸盐枸橼酸盐缓冲液; D-水

Fig 4 Dissolution of crude drug of nifedipine and various extrudates in different solution
A-pH 1.0 hydrochloric acid; B-pH 4.5 acetate; C-pH 6.8 phosphate-citrate; D-water

3.4.2 硝苯地平控释片及挤出物压制片的溶出度测定 硝苯地平控释片及各种挤出物压制片在 1%SDS 的 pH 6.8 磷酸盐枸橼酸盐缓冲液中的溶出度曲线见图 5。

4 讨论

由图 3 可知, 药物的熔点在 179 °C, 而其他的载体或没有固定熔点, 或熔点较低, 在 179 °C 时已融化; 而由图 2 可知, 药物及所有载体在 200 °C 以下均处于稳定状态, 不会降解, 而热熔挤出的温度一般选定的原则是: 若药物的熔点高于载体, 此时将操作温度设定在药物的熔点附近, 保证二者都处于熔融或软化态^[1]。故最终将热熔挤出的温度选定在 180 °C。

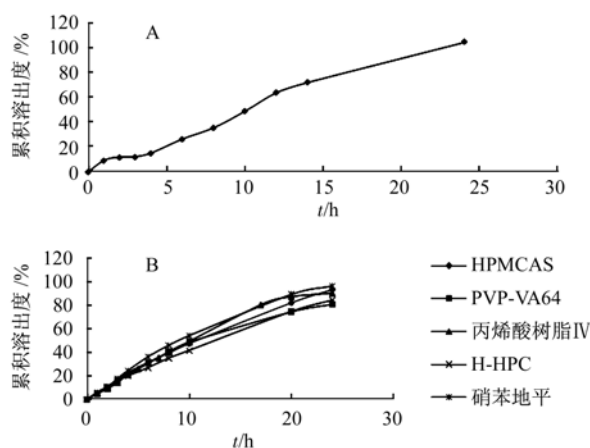


图5 拜新同和挤出物压制片在1% SDS的 pH 6.8 磷酸盐枸橼酸盐缓冲液中的溶出度

A-硝苯地平控释片; B-挤出物

Fig 5 Dissolution of nifedipine controlled release tablets and extrudates tablets in 1% SDS pH 6.8 phosphate-citrate A-nifedipine controlled release tablets; B-different extrudates

本实验是针对各种载体制备的硝苯地平固体分散体做一个初步研究,故将4种载体的工艺参数均设定为 $25\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $180\text{ }^{\circ}\text{C}$,载药量均设置30%。待研究结果出来,综合各方面的结果,筛选出合适的载体后,再进行各项工艺参数的研究。

由图3可知,在各种热熔挤出物中,硝苯地平原原料药的吸热峰均变得非常小或者消失,说明药物在其中的分散程度非常大,已成为固体分散体形式。而各种载体的物理混合物中硝苯地平的吸热峰较原料药亦均变小,并向低温方向移动,其原因可能是:在DSC操作中物理混合物也经历了升温熔融的过程,当药物与载体在熔融态的混溶性较好,也即溶解度参数接近时^[10],即使不经搅拌,药物也会以一定程度分散于载体中,吸热峰随之减弱或消失。而PVP-VA64作为载体时,其物理混合物和热熔挤出物中药物的吸热峰均消失,说明药物在此载体中的分散度很高,从而解释了以其为载体的分散体在各种介质中释放均较好的原因。

由图4可知,任何一种载体的挤出物溶出度均好于硝苯地平原原料药,说明药物在载体中的分散程度越高,其溶出越快,通过热熔挤出操作制成的难溶性药物的固体分散体确实能够提高难溶性药物的溶出度,增加其溶解度。此外,从各图中溶出情况可以看出:PVP-VA64及H-HPC为载体的挤出物在各种介质中的释放情况大致相同,而丙烯酸树脂IV挤出物在pH 1.0及pH 4.5溶液中

释放明显高于在pH 6.8溶液中的释放,HPMCAS挤出物则在pH 6.8溶液中有较好释放度。以上情况说明以PVP-VA64、H-HPC为载体的挤出物没有pH依赖性,而以丙烯酸树脂IV及HPMCAS为载体的挤出物则有较强的pH依赖性。

在各图中,可以发现各挤出物均未100%溶出,且有些挤出物先前的溶出度高于后期。前者一方面与载体的载药量有关,另一方面与原料药在介质中的饱和浓度相关。因作图过程中已经考虑了载药量因素,故本图中主要药物的溶解度比较小,易达到饱和状态。而后者文献中称之为“过饱和”^[11]。原因可能是载体的存在抑制了难溶性药物颗粒间的相互聚结,当载体完全溶于介质中时,溶出度最大,随后药物由于失去骨架的支撑而重新聚集。从本实验结果来看,这种聚集程度并不大。

由图5可知,在1%SDS的pH 6.8磷酸盐枸橼酸盐缓冲液中,硝苯地平控释片接近零级释放,且在各阶段的溶出符合标准,即本品每片在4,12,24h的溶出量,分别应为标示量的5%~17%,43%~80%和85%以上;4~8h、8~12h和12~16h的平均溶出率应为每小时4%~7%。而以HPMC为骨架材料的各种挤出物的压制片在同样的条件下亦接近零级释放,只是释放速度还需要进一步调整。

本实验表明利用热熔挤出法制备硝苯地平固体分散体,可以提高药物在载体中的分散程度,改善其溶出,从而提高其溶解度。以HPMC为骨架材料,利用热熔挤出法制备了固体分散体压片,该片剂在体外能以接近零级释放药物。

REFERENCES

- [1] YANG R, TANG X, HUANG H F. Hot-melt extrusion technology and its application in drug delivery system [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2007, 16(4): 279-284.
- [2] HÜLSMANN S, BACKENFELD T, KEITEL S, et al. Melt extrusion—an alternative method for enhancing the dissolution rate of 17 β -estradiol hemihydrate [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2000, 49(3): 237-242.
- [3] FORSTER A, HEMPENSTALL J, TUCKER I, et al. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis [J]. Int J Pharm, 2001, 226(1/2): 147-161.
- [4] VERRECK G, SIX K, MOOTER G V, et al. Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion-part I [J]. Int J Pharm, 2003, 251(1/2): 165-174.
- [5] MEHUY S, REMON J P, VERVAET C. Production of enteric capsules by means of hot-melt extrusion [J]. Eur J Pharm Sci, 2005, 24(2/3): 207-212.

- [6] GHEBREMESKEL A N, VEMAVARAPU C, LODAYA M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability [J]. *Int J Pharm*, 2007, 328(2): 119-129.
- [7] REPKA M A, MCGINITY J W. Bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose topical films produced by hot-melt extrusion [J]. *J Control Release*, 2001, 70(3): 341-351.
- [8] CROWLEY M M, FREDERSDORF A, SCHROEDER B, et al. The influence of guaifenesin and ketoprofen on the properties of hot-melt extruded polyethylene oxide films [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22(5): 409-418.
- [9] ZHU H Y, FANG Z J, SUN J, et al. Application of hot melt granulation in oral solid dosage forms [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2011, 28(7): 622-629.
- [10] FORSTER A, HEMPENSTALL J, TUCKER I, et al. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis[J].*Int J Pharm*, 2001, 226(1/2): 147-161.
- [11] YANG R, TANG X, HUANG H F. A preliminary evaluation of hot melt extrusion technology on improvement of silimarin dissolution [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2005, 14(11): 60-63.

收稿日期: 2012-03-05

蛇床子素水凝胶栓的研制及含量测定

高捷¹, 常忆凌¹, 单伟光²(1.浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315100; 2.浙江工业大学, 杭州 310014)

摘要: 目的 制备蛇床子素水凝胶栓, 并建立其含量测定方法。方法 用正交设计法筛选得到最佳处方, 采用 HPLC 测定蛇床子素水凝胶栓的含量。结果 蛇床子素水凝胶栓剂的最佳处方为: 海藻酸钠 0.4 g、吐温-80 2.4 g、单硬脂酸甘油酯 1.2 g、卡波姆 0.4 g。该处方条件下, 3 批栓剂样品的蛇床子素含量分别为每颗 13.23, 13.95, 13.19 mg。结论 该处方设计合理, 含量测定方法操作简便、快速准确。

关键词: 卡波姆; 水凝胶; 栓剂; 正交设计; 含量测定

中图分类号: R943; R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)11-1006-04

Preparation and Content Determination of Osthole Aquogel Suppository

GAO Jie¹, CHANG Yiling¹, SHAN Weiguang²(1.Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China; 2.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To preparation of osthole aquogel suppository and to establish its assay method. **METHODS** The optimal formula was optimized by orthogonal experiment and the content of osthole aquogel suppository was determined by HPLC. **RESULTS** The optimized formula was as follows: sodium alginate 0.4 g, Tween-80 2.4 g, glycerol monostearate 1.2 g, carbomer 0.4 g. With the optimal formula, the content of osthole in 3 batches of suppositories were 13.23, 13.95, 13.19 mg, respectively. **CONCLUSION** The design of the formula is reasonable, the method for assaying is simple, fast and accurate.

KEY WORDS: carbomer; aquogel; suppository; orthogonal design; content dertermination

中药蛇床子具有杀虫止痒的作用, 以蛇床子原药材及以蛇床子素为提取物制成的多种复方制剂在临床上作为治疗阴道炎的常用药物已有较长的时间。但是, 普通口服制剂全身给药, 不良反应和剂量较大, 做成阴道栓剂能显著改善这种状况, 而普通栓剂因为药物释放快, 使得药物在阴道局部的浓度不够稳定, 也不利于治疗阴道炎这种长期反复的疾病。因此, 本实验采用正交设计优选处方制备蛇床子素水凝胶栓, 并确立了高效液相色谱法测定其含量。该方法操作简便、专属性强、

回收率高, 适用于控制蛇床子素水凝胶栓剂的质量, 具有一定的理论与实际应用价值^[1-4]。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

AL204 分析天平(梅特勒-托得多仪器有限公司); ALpHA2-4 冷冻干燥机(北京博励仪器有限公司); U3000 高效液相色谱仪(美国戴安)。

1.2 试剂

蛇床子素对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 110822-200406, 纯度: 100%); 蛇床子素

作者简介: 高捷, 女, 实验师 Tel: (0574)88223359 E-mail: gj3029@163.com