

均匀设计筛选甲苯咪唑微丸的处方工艺*

李 岩 孙殿甲(乌鲁木齐 830054 新疆医科大学药学院药剂学教研室)

摘要 目的: 为提高难溶性药物甲苯咪唑的溶解度和溶出度, 研究一种将甲苯咪唑与载体制成固体分散体并滚成微丸后制成的新制剂。方法: 采用均匀设计对制备微丸的处方工艺进行优选。结果: 以 PEG6000 为载体, 甲苯咪唑与载体按 1: 9(重量比) 投料并以乙酸-乙醇(3: 1, 体积比) 为溶剂, 用溶剂法制成固体分散体后再滚制成微丸。结论: 按优选处方工艺制备的微丸可显著提高药物的溶解度和溶出度。

关键词 甲苯咪唑; 微丸; 固体分散体; 均匀设计; 溶出度

Optimization of preparation process of mebendazole pellets by uniform design

Li Yan, Sun Dian-jia (Department of pharmacy, Xinjiang medical university, Urumuqi 830054)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** A new preparation was studied to prepare mebendazole (MBZ) pellets by spherinization of solid dispersion in order to increase the dissolution and bioavailability of MBZ which was a poorly water-soluble drug. **METHOD:** Uniform design was used in the preparation of MBZ pellets for optimization of preparation process. **RESULTS:** It used PEG6000 as carrier, acetic acid-alcohol (3: 1 v/v) as solvent and the ratio of MBZ: carrier was 1: 9 (w/w). **CONCLUSION:** The MBZ pellets could markedly enhance the solubility and dissolution.

KEY WORDS Mebendazole, Pellets, Solid dispersion, Uniform design, Dissolution

甲苯咪唑 (Mebendazole, MBZ) 是 1971 年首先由比利时杨森制药公司合成的广谱抗蠕虫药。近年来国内外大量研究表明: MBZ 具有良好的抗包虫作用^[1], 但临床报道治疗包虫病疗效仍以丙硫咪唑为优, 这是由于 MBZ 为难溶性药物, 其市售剂型溶出不好, 口服吸收差, 即使加大剂量也难以达到治疗目的的要求, 因此有必要对 MBZ 进行剂型研究, 以提高甲苯咪唑的溶解度和溶出度, 进一步提高生物利用度, 从而达到提高其抗包虫作用的目的。由于固体分散技术可显著提高难溶性药物的溶解度和溶出度, 微丸可增加药物与吸收部位间的接触面积, 使药物在体内的吸收不受胃排空因素的影响^[2], 所以本研究采用均匀设计筛选出制备甲苯咪唑微丸的最佳处方工艺, 并对该制剂进行一系列理化性质研究, 获得满意结果。

1 材料与仪器

MBZ 原料药(桂林制药厂); MBZ 对照品(中国药品生物制品检定所 139-9301); 安乐士片剂(西安杨森制药公司, 批号 960419101); PEG6000(上海合成洗涤剂二厂); 其它试剂均为分析级。

UV-751G 分光光度计(上海分析仪器厂); RC-1A 型溶出试验仪(上海黄海药检仪器厂); X-射线衍射仪 Y-4Q 型(丹东产)。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 微丸的制备 将 MBZ 与 PEG6000 按一定重量比例

精密称取混匀后, 溶解于一定的溶剂中, 加热挥尽溶剂, 迅速以冰浴冷却, 刮出固化物, 粉碎, 过 60 目筛, 得 MBZ 固体分散物。以无水乙醇为润湿剂将 MBZ 固体分散物粉末滚制成微丸, 过 20 目筛, 室温干燥, 装入硬胶囊中备用, 每粒约含 MBZ 20mg。

2.1.2 物理混合物的制备 将 MBZ 和载体按与制备微丸时相同重量配比精密称取后, 置乳钵中研匀, 过 60 目筛, 同法制得微丸备用。

2.2 理化性质考察

2.2.1 标准曲线的制备 精密称取干燥至恒重的 MBZ 对照品 0.05g 于 50ml 量瓶中, 加入 70% 高氯酸 10ml, 振摇 10min 使溶解, 加水至刻度。精密吸取续滤液 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2ml 至 100ml 量瓶中, 加水定容, 使成 4, 6, 8, 10, 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 标准系列, 以 0.2ml 170% 高氯酸加水到 100ml 的水溶液为空白, 于 288nm 处测定吸收度, 将浓度 C 与吸收度 A 进行线性回归, 得标准曲线方程为: $C = 0.397 + 16.6A$, $r = 0.9999$ 。线性范围 $4\mu\text{g}/\text{ml} - 12\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

2.2.2 回收率测定 采用标准添加法测定 MBZ 的含量, 结果三个浓度的回收率分别为 $98.76 \pm 1.17\%$, $100.84 \pm 0.43\%$ 和 $102.17 \pm 0.42\%$, 平均回收率为 $100.60 \pm 1.72\%$ 。

2.2.3 溶出度试验 按中国药典 95 版转篮法, 以超声波脱气处理的 0.1mol/L HCl 溶液 1000ml 为溶出介质, 恒温 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 转速 100r/min, 定时取样, 精密吸取滤液 4ml 置 10ml 量瓶中, 加入 70% 高氯酸溶液 0.02ml, 加水至刻度, 于

* 新疆维吾尔自治区卫生厅医学科学研究基金资助项目

288nm 处测定吸收度, 计算药物累积释放百分率 $Q\%$, 拟合并提取溶出度参数 T_{50} 。

2.2.4 溶解度测定 称取约相当于 10mg MBZ 的供试品, 置 10ml 具塞试管中, 精密加入 10ml 蒸馏水, 室温放置, 定时振摇, 于放置 48h 后精吸上清液用水稀释至适量, 加入 70% 高氯酸, 于 288nm 处测定吸收度, 代入标准曲线计算其溶解度。

2.2.5 X-射线衍射实验 分别取供试品粉末, 研细, 进行 X-射线衍射。实验条件为: 功率 30KV × 20mA, Cu 靶, 1000CPS。

2.3 均匀设计筛选处方工艺

根据预试验结果, 采用 PEG6000 为载体, 乙酸-乙醇混合溶剂为溶媒, 对药物与载体比例(重量比, X_1)及混合溶剂的体积比(X_2)这两个因素分别按五水平进行设计, 见表 1, 按 $U_5(5^4)$ 安排实验方案, 见表 2。将按处方工艺制成的 MBZ 微丸进行溶出度试验, 以溶出 T_{50} 为考察指标, 进行多元回归, 找出各因素的最佳工艺条件。

采用沈阳药科大学均匀设计程序进行逐步回归处理, 得回归方程: $Y = 8.2775 + 0.5104X_1 \times X_2 + 1.1375X_2^2$ 检验方程, 剩余标准差 $s = 0.142$, 复相关系数 $r = 1$, 回归方差与剩余方差之比 $F_0 = 422.867$, 方程显著 ($P < 0.05$)。

表 1 均匀设计因素水平表

因素	水平				
	1	2	3	4	5
X_1	1: 1	1: 3	1: 5	1: 7	1: 9
X_2	3: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 3

表 2 $U_5(5^4)$ 实验方案及结果

No	X_1	X_2	$T_{50}(min)$
1	1: 1	1: 3	11.21
2	1: 3	1: 2	8.61
3	1: 5	3: 1	5.60
4	1: 7	1: 1	5.67
5	1: 9	1: 3	9.95

由方程得出优化条件: X_1 为 1: 9, X_2 为 3: 1, 理论预测值 T_{50} 为 4.74min。

2.4 验证试验

2.4.1 溶出度试验 对三批按优选处方制备的 MBZ 微丸进行溶出度试验, T_{50} 结果见表 3, 表明该处方工艺稳定且符合理论预测值。同法对安乐士片进行溶出度试验, 溶出曲线见图 1。结果说明微丸确实提高了药物的溶出度。

表 3 溶出度测定结果 ($n = 5$)

$T_{50}(min)$	微丸			片剂
	批一	批二	批三	
$\bar{x} \pm s$	3.92 ± 0.12	4.19 ± 0.57	4.32 ± 0.64	19.80 ± 5.98

2.4.2 溶解度测定 结果见表 4。可见, 物理混合物对溶解度有一定的改善, 而按最优处方制备的微丸对溶解度的提高有极显著作用。

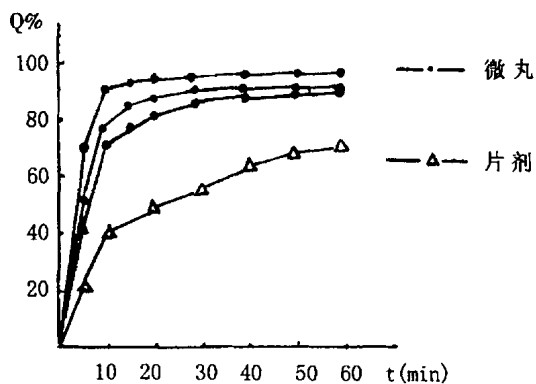


图 1 溶出度曲线

表 4 溶解度测定结果

组	1	2	3	4	5	$\bar{x} \pm s$
微丸	366.93	368.59	369.14	365.83	371.93	$367.63 \pm 1.52^{**}$
物理混合物	9.03	9.70	9.45	9.28	9.61	$9.41 \pm 0.27^*$
原料药	3.81	3.64	3.89	4.06	3.76	3.83 ± 0.16

** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ (以原料药组为对照组)

2.4.3 X-射线衍射实验 图谱见图 2。图谱及衍射数据显示, 在扫描范围内, MBZ、PEG6000 分别有 12、25 个强度不等的衍射峰。而在微丸的图谱中, 除 7° 、 18° 尚有较弱的吸收峰外, 原料药在 12° 、 16° 、 19° 、 21° 、 24° 、 28° 的特征衍射峰均已消失, 代之以 19° 、 23.5° 等载体的特征峰共 20 个, 表明微丸中的药物大部分是以分子状态分散于载体的分子骨架中^[3], 小部分是微晶状态分散。物理混合物与微丸图谱大体形状相似, 但图谱中共有 30 个衍射峰, 主要为载体和药物的衍射峰, 只是药物的衍射峰强度均有不同程度地下降, 说明物理混合物中的药物主要是以微晶状态分散。

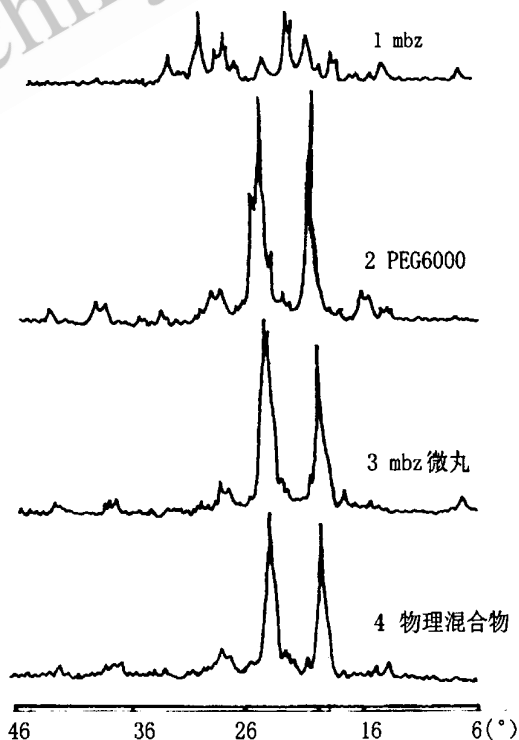


图 2 X-射线衍射图谱

3 讨 论

3.1 MBZ 为难溶性药物,它在大多数有机溶剂中的溶解度均低于 0.01%,因此,如何选择适宜的溶剂就成为用溶剂法制备固体分散体的一个难点。根据预试我们筛选出了乙酸-乙醇这一溶剂系统并采用均匀设计筛选出了制备 MBZ 微丸的最佳工艺,并对按优化处方工艺制备的三批微丸进行验证实验,证明它们不仅符合理论预测值,而且确实达到了提高药物溶解度和溶出度的目的。

3.2 根据 X-射线衍射实验,物理混合物中的药物是以微晶状态分散,表明研磨可使药物晶体颗粒变小、结晶度降低或可使部分药物形成无定形粉末,但其增大分散度的能力还未达到显著提高药物溶解度的程度,因此物理混合物对药物溶解度的改善并不十分显著。而在 MBZ 微丸中,药物是以分子

形式分散于载体的分子骨架中,这不仅保证了药物的高度分散性,使药物不易形成聚集体,而且使药物的周围被亲水性载体包围,由于载体迅速溶解或湿润,从而大大增加了药物的溶解度和溶出度。

参考文献

- 1 李俊,姚秉礼,杨文光等. 甲苯咪唑治疗肝泡状棘球蚴病的临床观察(附 14 例随访报告). 新疆医学院学报, 1991; 14(1): 32.
- 2 陈庆华. 现代微丸制备与包衣装置的类型与应用. 中国医药工业杂志, 1996; 27(3): 134.
- 3 周宏民,宋继芬,方红英. 诺氟沙星固体分散体的研究. 中国医院药学杂志, 1993; 13(2): 70.

收稿日期: 2001- 04- 27