

尼莫地平固体分散物的制备及其片剂溶出度的研究

何 华 刘利根 宋少华(南京 210009 中国药科大学)

摘要 目的: 提高难溶性药物尼莫地平的溶出速率。方法: 选用 PVP-k₃₀ 和 PEG6000 为载体制备了不同晶型尼莫地平固体分散物和机械混合物, 比较了它们片剂体外的溶出速率。结果: 尼莫地平固体分散物的片剂溶出度高于机械混合物的, 低熔点机械混合物片剂溶出度高于高熔点的, 不同晶型尼莫地平 PEG6000 固体分散物片剂体外的溶出速率无显著性差异, 低熔点尼莫地平 PVP-k₃₀ 固体分散物的片剂的 90m in 累积溶出量比高熔点的高。结论: 不同晶型尼莫地平制备成 PVP-k₃₀ 和 PEG6000 固体分散物都可以提高其片剂体外的溶出度。

关键词 尼莫地平, 不同晶型, 溶出速率, 固体分散物

The study of Preparation of nimodipine solid dispersion and their dissolution

He Hua, Liu Ligen, Song Shaohua (Department of Analytical Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To enhanced the dissolution rate of nimodipine, a poorly water-soluble substance. **METHOD:** Different polymorphic forms of nimodipine solid dispersion NMDP-PVP-k₃₀ and NMDP-PEG6000 and physical mixture were

prepared. The dissolution rates of NMDP from solid dispersion NMDP-PVP-k₃₀ and NMDP-PEG6000 and their physical mixture were also compared. **RESULTS:** The results showed that the dissolution rate of NMDP from the tablets was obviously greater than that of the physical mixture. The dissolution rate of NMDP(L) of the physical mixture was higher than that of NMDP(H). The dissolution rate of the different polymorphic forms of nimodipine from NMDP-PEG6000 solid dispersion has no significant difference. The dissolving percentage(%) of NMDP from NMDP(H)-PVP-k₃₀ at tablet 90 minute is lower than that from NMDP(L)-PVP-k₃₀ tablet. **CONCLUSION:** The dissolution rate of NMDP can be improved greatly by coevaporation methods with PVP-k₃₀ and PEG6000 as carriers.

KEY WORDS nimodipine, Different polymorphic forms, dissolution rate, solid dispersion

尼莫地平(NMDP)是1,4-二氢吡啶类钙通道拮抗剂,其化学名为(±)异丙基-2-甲氧乙基-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸酯。其特点是对脑血管有较强的扩张作用,临床上主要用于缺血性脑血管病。该药难溶于水,樊德厚等^[1]曾对NMDP普通片的体外溶出度进行了考察,体外溶出速率较低。有文献报道^[2-6],将尼莫地平制备成固体分散物,本实验制备了不同晶型的NMDP分散物并对其性能进行了考察,自制NMDP普通新片并测定了它们的溶出速率,为提高其生物利用度提供参考。

1 仪器与材料

材料:NMDP市售品,NMDP片(天津市中央制药厂),PVP-k₃₀进口分装(上海化学试剂分装厂),PEG6000(上海合成洗涤剂二厂),95%乙醇,无水乙醇(分析纯,南京化学试剂厂),氯仿(分析纯,上海试剂一厂)。

仪器:PR 3-86型溶出仪,751-GW分光光度计(上分),P-E983红外分光光度计,瑞士MELTTLLE 25差示扫描量热仪,铝坩锅为参比物,扫描速度:4℃/min,扫描范围:50-250℃,TLC板:GF₂₅₄。

2 方法与结果

2.1 制备

2.1.1 PEG分散物的制备 按一定比例分别称取PEG和药品,放入容器中,在75-80℃熔融,搅拌,放入冰箱冷冻,室温干燥>24hr,研磨,过80目筛,供压片和分析用。

2.1.2 PEG机械混合物的制备 按“2.1.1”的比例称取PEG和药品,放在容器中搅拌混合,研磨,过80目筛,供压片和分析用。

2.1.3 PVP分散物的制备 用氯仿把PVP溶解,加入药品溶解后放入ZK-82B型真空干燥箱,在60℃左右真空蒸发掉溶剂,室温干燥24h,研磨,过80目筛,供压片和分析用。

2.1.4 PVP机械混合物的制备 按“2.1.3”的比例称取PVP和药品,放在容器中搅拌混合,研磨,过80目筛,供压片和分析用。

2.2 鉴定

2.2.1 紫外实验 分别精密称取NMDP,NMDP-PEG,NMDP-PVP,PEG和PVP适量,用乙醇溶解,定容于100ml量瓶中,在200~400nm范围内测定其吸收值,结果表明,

NMDP的 λ_{max} =237.0nm,与NMDP-PEG和NMDP-PVP相同,而PEG和PVP在该波长处无干扰吸收。

2.2.2 薄层色谱 按常规方法制备GF₂₅₄TLC板,105℃活化30min,配制成一定浓度约10 μ g/ml,在TLC板上点样。以环己烷:乙醚:乙醇=25:10:10为展开剂,展开30min,展距为8.9cm,NMDP(L),NMDP(H),它们的PVP和PEG机械混合物及其固体分散物的R_f值均为0.34左右,且无杂质斑点。

2.2.3 差示扫描量热分析 将不同晶型的NMDP按一定比例分别与PVP和PEG制备成混合物和固体分散物,然后进行差示扫描量热分析(DSC),并与NMDP,PVP,PEG的DSC图谱作比较,结果表明,NMDP(L)的吸收峰在115℃,NMDP(H)的吸收峰在125℃,PEG和PVP熔融峰分别在64℃和178℃左右,机械混合物均出现两个峰,分散物NMDP(L)-PEG和NMDP(H)-PEG分别在58℃和61℃出现一个峰,NMDP(L)-PVP和NMDP(H)-PVP分别在157℃和159℃出现一个峰,即NMDP分别与PVP和PEG形成了共沉淀物,其熔融峰分别低于PVP和PEG的熔融峰,NMDP的熔融峰消失。

2.3 片剂溶出度考察

用分光光度计,蠕动泵,流动比色皿,溶出仪接连而成。测定普通新片溶出度。每种测6片/次。

2.3.1 工作曲线制备 精称并恒重样品,用95%乙醇溶解定容并制备标准系列溶液,于237nm处测定吸收值,得回归方程 $A = 0.06599C + 2.131 \times 10^{-3}$, $r = 0.9999$,结果表明浓度在2~18 μ g/ml范围内线性关系良好。

2.3.2 回收率实验 模拟片剂组成制成片粉,按比例加入辅料,经处理后在237nm处测定A值,分别得PEG为辅料的平均回收率为98.0%±0.93%,PVP为辅料的平均回收率为100.2%±0.25%。

2.3.3 稳定性考察 配制浓度为10 μ g/ml的NMDP乙醇溶液考察稳定性,结果表明该溶液在2.5h内稳定性好。

2.3.4 溶出速率 以30%乙醇为溶出介质,取样速度speed=1,转速100r/min, λ_{max} =237.0nm处测定片剂吸收度。按回归方程计算不同时间的累积溶出百分率,以此百分率为时间的函数作图,结果见图1。

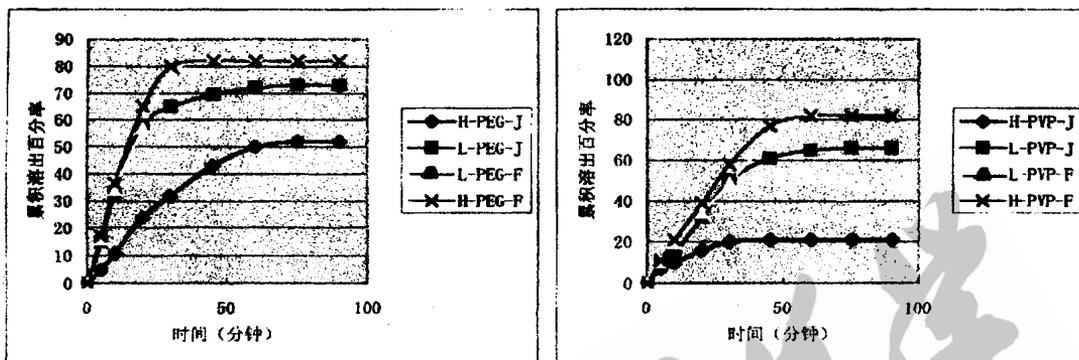


图 1 NMDP 各种试样累积溶出量曲线

3 讨论

3.1 在制备 PEG-NMDP 分散物时,发现用熔融法和熔融溶剂法制备的分散物 DSC 图谱一致,我们选用了熔融法。

3.2 NMDP-PVP 共沉淀物是透明的玻璃状固体,表明在形成共沉淀物过程中 PVP 有效地抑制了 NMDP 形成结晶,药物以分子、无定型状态存在于载体中。

3.3 R_f 值、UV 吸收光谱和摩尔吸收系数测定结果表明,固体分散体中药物和载体没有发生反应,也没有分解产物产生。说明 NMDP 不受制备工艺的影响。

3.4 体外溶出试验结果表明,尼莫地平固体分散物的片剂溶出度高于机械混合物的($P < 0.01$),低熔点机械混合物片剂溶出度高于高熔点的($P < 0.01$),不同晶型尼莫地平 PEG6000 固体分散物片剂体外的溶出速率无显著性差异($P > 0.05$),低熔点尼莫地平 PVP- k_{30} 固体分散物的片剂的 90m in 累积溶出量比高熔点的高,但无显著性差异($P > 0.05$)。不同晶型尼莫地平制备成 PVP- k_{30} 和 PEG6000 固体分散物都可以提高其片剂体外的溶出速率,能否提高体内生物利用度,加快显效时间,还有待进一步验证。

3.5 有文献报道,PEG 类作载体存在的主要问题是分散物的稳定性问题,本文报道的固体分散物的稳定性实验有待进一步考察。

参考文献

- 1 樊德厚,赵合兴,崔晓红,等. 尼莫地平的体外溶出度考察. 中国医院药学杂志,1992,12(1): 3.
- 2 赵甘霖,沈晓斌. 尼莫地平-PVP 共沉淀物对药物由制剂中溶出的影响. 中国药学杂志,1999,34(4): 247.
- 3 赵甘霖,沈晓斌. 尼莫地平固体分散体在速释制剂中的溶出性质(英) 中国药学,1999,8(2): 68.
- 4 Murthy CKPR, Ramana KV, Prasad CDS. Solid dispersions of nimodipine: physical and dissolution rates studies. Indian Drugs, 1995, 32(11): 537.
- 5 戴叶军,陆锦芳,曾健华,等. 尼莫地平与泊洛沙姆固体分散体的制备及其体外溶出度. 中国医药工业杂志,1998,29(12): 550.
- 6 逢秀娟,孙淑英,张汝华,等. 尼莫地平固体分散物的研究. 沈阳药科大学学报,1997,14(1): 5.
- 7 沈翠娟,庞克敏,颜小锋,等. 尼莫地平固体分散片的溶出度和生物利用度研究. 中国药学杂志,1997,32(10): 606.