

- 岛医学院学报), 1983, 27(1): 15-19.
- [3] LI L Z, ZHU H Y, SHI J S, et al. Chemical composition and pharmacological activities of *Crotalaria linn.* plants [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2007, 19(4): 724-730, 670.
- [4] HAN D, WANG C J, ZHANG C L, et al. Comprehensive treatment of xeroderma pigmentosum [J]. Henan J Oncol(河南肿瘤学杂志), 2002, 15(2): 128-129.
- [5] LIANG Z Y, YANG J M, DU L F, et al. Study on percutaneous permeation of ethosomes gel of Cinnamon extract [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(11): 1202-1206.
- [6] CUI F D. Pharmacy(药剂学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing Press, 2006: 435.
- [7] ZHANG S J, LIU N, DAI X M, et al. Construction of animal model of skin squamous cell carcinoma [J]. Acad J Kunming Med Coll(昆明医学院学报), 2009(3B): 75-79.
- [8] WANG S M, RUAN J S. Inhibition of *Sceptridium ternatum* on papillomas of the skin of mice [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2008, 3(31): 418-420.
- [9] GE H B, FU Z D, SUN Z, et al. Effect of spirulina platensis on the prevention of chemically induced skin tumors of mice [J]. Beijing J Stomatol(北京口腔医学), 2004, 12(3): 135-137.
- [10] SHEN X M, YAO H, ZHOU Z T. Chemopreventive effect of Dongju compound against DMBA/Croton oil induced skin papillomagenesis in mice [J]. J Clin Stomatol(临床口腔医学杂志), 2009, 25(10): 579-581.

收稿日期: 2013-10-03

喷雾干燥法制备阿司匹林固体分散体及其胶囊制备与体外特性研究

张锴¹, 王丽虹², 管勇军², 杨群^{1,2*} (1.太极集团浙江东方制药有限公司, 浙江 绍兴 312000; 2.绍兴文理学院元培学院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 制备阿司匹林固体分散体及其胶囊, 提高其溶出度。方法 以聚乙烯吡咯烷酮(PVP K 30)为载体, 采用喷雾干燥法制备阿司匹林固体分散体, 测定溶出度, 采用 X-射线衍射和扫描电镜(SEM)考察药物在载体中的分散状态, 测定比表面积; 制备阿司匹林固体分散体胶囊, 考察胶囊的体外溶出度。结果 与阿司匹林原料药、阿司匹林物理混合物相比, 阿司匹林固体分散体中药物的溶出度均有显著提高, 且载体比例越大, 药物溶出越快, 但药物和载体比例达 1:6 以上时, 溶出度增加不再明显。阿司匹林以无定型或分子形式高度分散在载体中, 药辅比在 1:6 时, 阿司匹林固体分散体比阿司匹林原料药的比表面积增大 3.2 倍; 制成固体分散体胶囊后, 30 min 时药物累积溶出度达 99.8%。结论 该固体分散体制备工艺可行, 制备的胶囊质量可控。

关键词: 阿司匹林; 固体分散体; 喷雾干燥法; 胶囊; 溶出度; X-射线衍射; 扫描电镜

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2014)08-0973-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.016

Preparation of Aspirin Solid Dispersions by Spray Drying and Characterization of Its Capsules *in Vitro*

ZHANG Kai¹, WANG Lihong², GUAN Yongjun², YANG Qun^{1,2*} (1.Taiji Group Zhejiang East Pharmaceutical Co., Ltd, Shaoxing 312000, China; 2.Shaoxing University, Yuanpei College, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare aspirin solid dispersion(SD) and capsules, and to improve its dissolution. **METHODS** Using polyvinylpyrrolidone(PVP K 30) as carrier, aspirin SD was prepared by spray-drying method. The dissolution *in vitro* was determined. X-ray diffractometer and Scanning electron microscope were used to investigate the dispersion status of aspirin in the carriers, and specific surface area was determined. Aspirin solid dispersion capsules were prepared, the dissolution *in vitro* of aspirin SD and capsules were investigated. **RESULTS** The solubility of aspirin in aspirin SD was significantly increased compared with raw material and aspirin-carrier physical mixture. The higher the proportion of carrier, the rapider drug was dissolved. When the ratio of drug to carrier was above 1:6, the increase of dissolution was no longer significant. Aspirin were highly dispersed in the carrier in amorphous or molecular form. Compared with raw material, the specific surface area of aspirin SD with drug-carrier ratio of 1:6 increased by 3.2 folds; the cumulative release of aspirin in aspirin SD capsule achieved about 99.8% within 30 min. **CONCLUSION** The preparation technology of SD is feasible, and the quality of capsules is controllable.

KEY WORDS: aspirin; solid dispersion; spray-drying method; capsules; dissolution; X-ray diffraction; scanning electron microscope

作者简介: 张锴, 男, 工程师 Tel: 13357583328
13357585818 E-mail: yangqun5818@126.com

E-mail: zhangkai3328@126.com

*通信作者: 杨群, 女, 高级工程师 Tel:

口服制剂由于其稳定性好、生产成本低以及顺应性强等优点一直是药物传递系统的首选。然而阿司匹林溶解度低,不易被胃肠道吸收,因而生物利用度低;此外,阿司匹林还非常容易水解;阿司匹林主要在胃中吸收,长期服用或剂量过大,会引起胃肠道刺激性,甚至有出血现象^[1]。固体分散体(solid dispersion)系指药物以分子、无定形、微晶或胶态等形式均匀分散在固体载体中所形成的分散体系^[2]。以水溶性载体制备的固体分散体可以增加难溶性药物的溶解度和溶出速率,促进吸收,提高药物生物利用度,增加药物疗效^[3-5];同时利用载体的包蔽作用,既可降低药物刺激性与不良反应,又可隔绝空气、光线和水分,提高药物的稳定性^[6]。文献报道固体分散体多采用传统的熔融法、溶剂法或溶剂-熔融法制备^[7-10],制得的固体分散物为致密块状物,粉碎困难,粉碎过程中易造成药物分散状态的改变。喷雾干燥法具有干燥温度低、制得的固体分散体为疏松粉体、不需粉碎、药物分散度高、溶出快等特点,适合改善难溶性药物的溶出。因此,本研究以水溶性载体材料聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)为载体,采用喷雾干燥工艺制备阿司匹林固体分散体,再将固体分散体制成胶囊剂,以提高阿司匹林溶出度,提高生物利用度,减少对胃肠道的刺激性,提高药物稳定性。

1 仪器与试药

1.1 仪器

AR2130 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);UV-2102PCS 型紫外可见分光光度计[尤尼柯(上海)仪器有限公司];ZRC-8ST 溶出仪(天津创兴电子设备制造有限公司);JSM-840 型扫描电子显微镜(日本 JEOL 公司);D/MAX2500 型 X 射线衍射仪(日本理学);GP-01 粉末振实密度计(厦门市群隆仪器有限公司);JW-04 动态比表面快速测定仪(北京精微高博科学技术有限公司)。

1.2 试药

PVP K 30(博爱新开源制药股份有限公司,批号:P130104006-1);阿司匹林对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100113-200603,纯度:99.5%);水杨酸对照品(中国药品生物制品检定所,批号:1001106-200303,纯度:99.9%);阿司匹林(山东新华制药股份有限公司,批号:111217,含量 $\geq 99\%$);空心胶囊、滑石粉、硬脂酸镁、微分硅胶均为药用;浓盐酸、无水乙醇等为分析纯。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备

分别按 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10 质量比称取阿司匹林与 PVP K 30 20 g 计 10 份,各加入适量无水乙醇,超声使其溶解,得阿司匹林-PVP K 30 混合液。将混合液用喷雾干燥仪进行喷雾干燥(操作参数:进风温度 120 ℃、喷雾速度 20 mL·min⁻¹、喷雾压力 0.5 MPa,出风温度 70~80 ℃),取出,置干燥器内冷却至室温,即得固体分散体,置干燥器中保存,备用。

2.2 物理混合物的制备

按上述同样比例称取阿司匹林与 PVP K 30,按等量递加法,研匀,置干燥器中保存,备用。

2.3 建立分析方法

2.3.1 最大吸收波长的选择 精密称取阿司匹林对照品 5 mg,加入盐酸溶液(稀盐酸 24 mL 加水至 1 000 mL,即得),超声 20 min 使其充分溶解,放置至室温后用盐酸溶液定容至 100 mL。精密量取 10 mL,置 100 mL 量瓶中,加盐酸溶液定容至刻度,得阿司匹林对照品溶液。同法配制水杨酸对照品溶液、PVP K 30 溶液。取上述 3 种溶液在波长 200~400 nm 内分别进行紫外扫描。阿司匹林在 275 nm 处有最大吸收,水杨酸在 304 nm 处有最大吸收,而载体 PVP K 30 在此 2 个波长处无吸收干扰,故选择 275 和 304 nm 分别作为阿司匹林、水杨酸的测定波长。

2.3.2 标准曲线的绘制 精密称取阿司匹林 10 mg,置 100 mL 量瓶中,加盐酸溶液(稀盐酸 24 mL 加水至 1 000 mL 即得)适量,超声 20 min 使其充分溶解,放至室温后,加盐酸溶液稀释至刻度,摇匀。分别精密量取 0, 2, 4, 6, 8, 10 mL,置 10 mL 量瓶中,加盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,在 275 nm 处测定吸光度,以吸光度(A)对浓度(C)进行回归,得回归方程: $A=7.120\ 0C+0.007\ 4(r=0.999\ 96)$,线性范围为 0~0.1 mg·mL⁻¹。

精密称取水杨酸对照品 15 mg,同上法溶解,摇匀。分别精密量取 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0 mL,置 50 mL 量瓶中,加盐酸溶液定容至刻度,摇匀,在 304 nm 处测定吸收度,以峰面积(A)对浓度(C)进行线性回归,得回归方程: $A=0.042\ 09C+0.001\ 07$, $r=0.999\ 97$,线性范围为 1.5~21 μg·mL⁻¹。

2.4 溶出度测定

精密称取阿司匹林、固体分散体及其物理混

合物适量(约相当于阿司匹林 0.1 g),按溶出度测定法(中国药典 2010 版附录 XC 第二法)^[11],以盐酸溶液(10%的稀盐酸 24 mL 加水至 1 000 mL,即得)1 000 mL 为溶出介质,转速为 100 r·min⁻¹,温度为(37±0.5)℃,依法操作,在 5, 10, 15, 30, 45, 60 min 时取样,每次 10 mL(即时补充同温介质 10 mL),经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液 8 mL,以溶出介质作为空白,分别在 275, 304 nm 处测定吸收度,由回归方程分别计算各时间点阿司匹林与水杨酸含量,将水杨酸含量乘以 1.304 后,与阿司匹林含量相加即得溶出量,计算药物的累积溶出百分率,并对时间作图,绘制溶出曲线。结果见图 1~2。同时比较固体分散体、物理混合物以及原料药中水杨酸含量,见图 3。

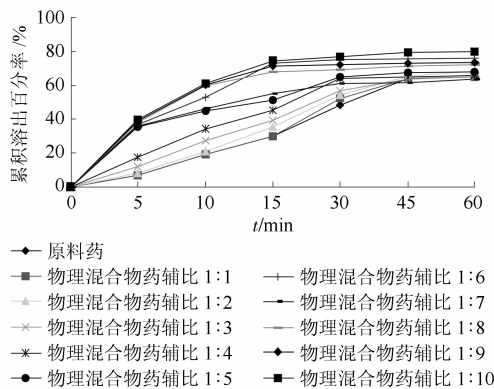


图 1 阿司匹林及阿司匹林-PVP K 30 物理混合物的溶出曲线
Fig. 1 Dissolution curves of aspirin and aspirin-PVP K 30 physical mixture

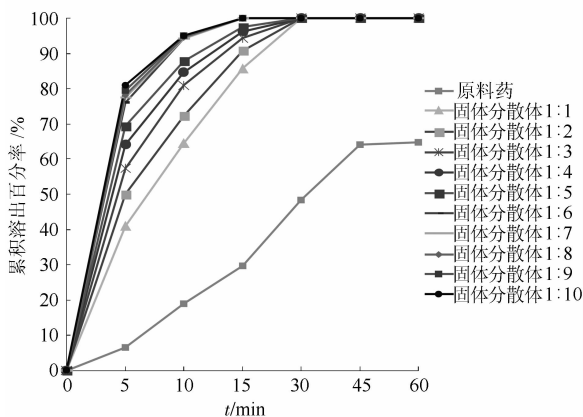


图 2 阿司匹林及其固体分散体的溶出曲线
Fig. 2 Dissolution curves of aspirin and its solid dispersion

由图 1~2 可以看出,各比例物理混合物溶出速度快于原料药,但增加并不显著;各比例固体分散体溶出速度均明显快于原料药及物理混合物,30 min 时即溶出完全,且溶出速度与载体材料比例

呈正相关,但当质量比达 1:6 以后增加不再显著,故一味加大载体比例不可取,通过试验结果分析,阿司匹林与 PVP K30 的比例以 1:6 较为合理。

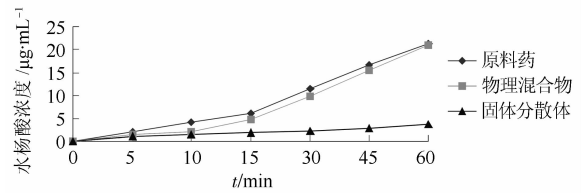


图 3 固体分散体、物理混合物以及原料药中水杨酸含量
Fig. 3 The content of salicylic acid in solid dispersion, physical mixtures and raw medicine

由图 3 可以看出,原料药中随着时间延长,阿司匹林快速水解,致溶出杯内水杨酸浓度快速上升,至 60 min 时,水杨酸浓度达 21.48 μg·mL⁻¹;开始 15 min 物理混合物由于载体对药物表面的覆盖,药物水解较慢,随着时间延长,药物水解加速,至 60 min 时水杨酸浓度与原料药中接近;而固体分散体中由于载体的包蔽作用,至 60 min 时水杨酸浓度仅为 3.79 μg·mL⁻¹,大大提高了阿司匹林的稳定性。

2.5 固体分散体的表征

2.5.1 粉末 X-射线衍射分析 将阿司匹林、PVP K 30、各比例的固体分散体及物理混合物分别进行 X-射线衍射分析,得到 X 衍射图谱。工作条件: Cu-Kα, 管电流为 40 mA; 高压强度为 40 kV; 衍射角(2θ),扫描步距为 0.026°,测定范围为 5°~50°,扫描方式为连续扫描。结果见图 4。

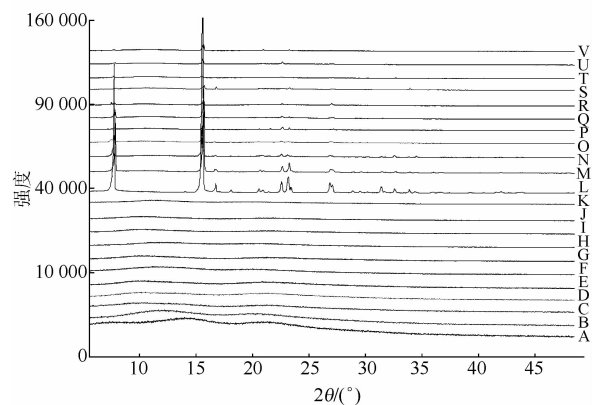


图 4 X-射线衍射图
A-J-固体分散体辅料比依次为 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10; K-PVP K 30; L-阿司匹林; M-V-物理混合物辅料比依次为 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10。

Fig. 4 X-ray diffraction pattern

A-J-solid dispersion 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10; K-PVP K 30; L-aspirin; M-V-physical mixture 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10.

由图 4 可以看出:阿司匹林在 7.73°, 15.56°, 16.74°, 18.11°, 20.58°, 22.64°, 23.15°, 27.04°, 28.84°, 29.50°, 31.34°, 32.54°, 33.83°等位置显示出较强的晶体衍射特征峰,表明阿司匹林以高结晶态存在;PVP 为无定形粉末,在 5°~50°之间无特征结晶衍射峰;在各比例阿司匹林-PVP K 30 物理混合物中,峰形、峰位与阿司匹林基本一致,峰强随载体比例增加而减弱;各比例的固体分散体中阿司匹林的晶体衍射峰均消失,推测阿司匹林分子可能进入 PVP 分子的网状骨架中,被载体包含使药物结晶受到抑制,从而转化为无定形态或分子状态,因此无结晶衍射峰,药物溶出需要的能量少,从而提高药物的溶出速率。

2.5.2 扫描电镜分析 分别取物理混合物 1:1、固体分散体 1:1、物理混合物 1:5、固体分散体 1:5、物理混合物 1:10、固体分散体 1:10、阿司匹林及 PVP K 30 固定于样品台上,用扫描电子显微镜进行不同放大倍数的验证,观察并记录样品图像。结果见图 5。

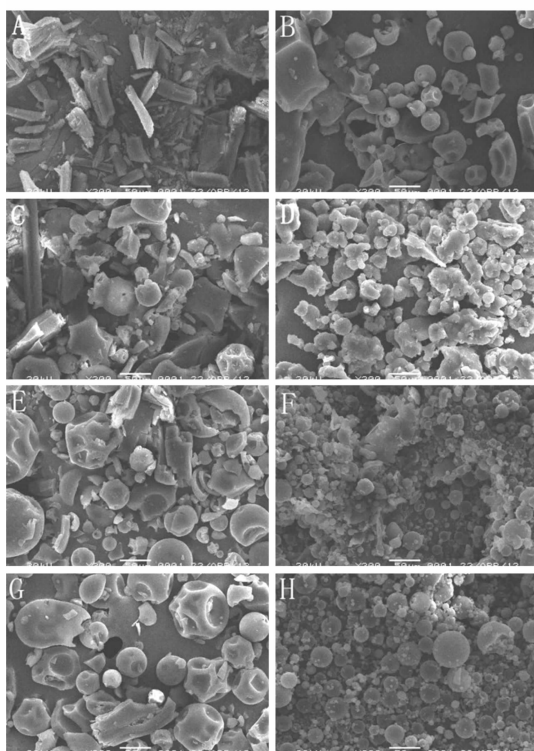


图 5 扫描电镜图

A-阿司匹林; B-PVP K30; C-物理混合物 1:1; D-固体分散体 1:1; E-物理混合物 1:5; F-固体分散体 1:5; G-物理混合物 1:10; H-固体分散体 1:10。

Fig. 5 Scanning electron micrograph

A-aspirin; B-PVP K 30; C-physical mixture 1:1; D-solid dispersion 1:1; E-physical mixture 1:5; F-solid dispersion 1:5; G-physical mixture 1:10; H-solid dispersion 1:10.

由图 5 可以看出:阿司匹林呈针状或柱状结晶, PVP K-30 呈不规则的无定形物;物理混合物中,阿司匹林以结晶形式分散在载体材料 PVP K 30 中,只是随着载体材料比例增加,稀释了药物的晶体密度;各比例固体分散体中,阿司匹林的结晶均消失,固体分散体呈不规则无定形物,表明阿司匹林以喷雾干燥法制备成固体分散体后,阿司匹林由晶体转变成无定形态或分子状态分散,药物溶出需要的能量少,这可能是其体外溶出度提高的一个重要原因。

2.5.3 比表面积测定 将待测样品于 29 °C 下脱气 30 min,用 BET 氮气吸附法,采用动态比表面快速测定仪测定并记录阿司匹林及固体分散体(1:6)的比表面积。结果,阿司匹林制成固体分散体后,比表面积约为原药的 4.2 倍,提高了 3.2 倍。根据 Noyes-Whitney 方程: $dc/dt = KS(C_s - C)$,在漏槽条件下, $C \rightarrow 0$, $dc/dt = KSC_s$,也即药物的溶出速度 dc/dt 与药物溶出介面积(表面积) S 呈正比。由结果可知,阿司匹林制成固体分散体后,比表面积提高了 3.2 倍,这应该是提高药物从固体分散体中溶出的另一个重要原因。

2.6 阿司匹林固体分散体胶囊的制备

2.6.1 润滑剂的选择 按 1:6 质量比按“2.1”项下方法制备阿司匹林-PVP K 30 固体分散体,过 18 目筛整粒,分别向其中加入 1%的滑石粉、微粉硅胶、硬脂酸镁作为润滑剂,混合均匀,按注入法^[12]测定并计算休止角($\tan \theta = h/r$),比较不同润滑剂的助流作用。结果以微粉硅胶为润滑剂所得休止角最小,确定以微粉硅胶为润滑剂。

再分别向固体分散体加入 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.8%, 1.0%微粉硅胶,以粉末振实密度计轻敲后测定每次轻敲后体积减少度 C ,代入川北方程: $n/C = n/a + 1/ab$,计算最终体积减少度 a 和充填速度常数 b (a 越小,振动和压缩流动越好; b : 反映粉体的充填特性,越大,充填速度越大,充填越容易进行),以 a 、 b 为指标,确定最佳微粉硅胶的量。结果以加入 0.2%的微粉硅胶的 a 最小,为 0.1, b 最大,为 1.3,为最佳润滑剂量。

2.6.2 胶囊的制备 按 1:6 质量比按“2.1”项下方法制备阿司匹林-PVP K 30 固体分散体,过 18 目筛,加入 0.2%的微粉硅胶,混合均匀,用胶囊板填充胶囊。检测胶囊装量差异^[11]、溶出度^[11]。结果平均装量为 0.292 g,装量差异为 $\pm 1.9\%$,符

合药典标准, 30 min 时阿司匹林溶出量达 99.8%。

3 讨论

本试验选择喷雾干燥法制备阿司匹林固体分散体, 有其独特的优势, 传统溶剂法、熔融法、溶剂-熔融法制得的溶液浓缩过程中黏度较高, 导致溶剂难以完全挥干, 干燥温度较高, 干燥物结构致密, 粘壁严重, 收率较低, 喷雾干燥法具有: ①避免高温操作, 保护热敏性药物; ②喷出雾滴瞬间干燥, 保证了药物的高度分散性, 增大制剂的比表面积, 从而能更大程度的改善其溶出; ③工艺重现性好, 药物溶出快, 分散体粒子无需粉碎可满足各类固体制剂的制备要求, 产量大, 利于工业化大生产, 是一种较理想的固体分散体的制备方法。

固体分散体中药物的溶出度显著优于其物理混合物及纯药物, 推断促溶机制除了载体对药物的润湿和增溶作用外, 分散度的增加是主要的促溶机制^[6]; 同时, 固体分散体中 PVP K 30 与阿司匹林可能由于形成了复合物或氢键等相互作用而抑制药物晶核形成和结晶的生长, 使药物以无定形或分子状态存在于固体分散体中, 由于无晶格束缚, 相比稳定晶型具有较高的溶解度, 从而提高了药物的溶出速度, 为提高其口服生物利用度提供了必要的条件。

综上, 制备的阿司匹林固体分散体胶囊处方、工艺简单易行, 质量达到设计要求, 有利于提高药物溶出速度、掩盖药物的苦味, 利于口服, 可为工业化生产提供依据。

REFERENCES

- [1] LI J T, LI Z S, LIU H H, et al. Clinical analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs induced upper gastrointestinal bleeding [J]. Chin J Dig Endosc(中华消化内镜杂志), 2001, 18(3): 151-154.
- [2] DESAI J, ALEXANDER K, RIGA A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release [J]. Int J Pharm, 2006, 308(2): 115-123.
- [3] ZHU S S. New Drug Formulations(药物新剂型) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003: 31.
- [4] LOU S L, WU L W. The clinical application of theory of aspirin [J]. Heilongjiang Med J(黑龙江医药), 2010, 23(2): 255-257.
- [5] REDONDO S, SANTOS-GALLEGO C G, GANADO P, et al. Acetylsalicylic acid inhibits cell proliferation by involving transforming growth factor-beta [J]. Circulation, 2003, 107(4): 626-629.
- [6] CUI F D. Pharmaceutics(药剂学) [M]. Vol 7. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 347-348, 352.
- [7] ZOU Y, HUANG H. Progress of preparation of solid dispersion [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2005, 36(10): 648-651.
- [8] LU B. New Drug Formulations and New Technology(药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998: 3.
- [9] GAO X F, GAO J Q. Preparation of nifedipine solid dispersion by hot-melt extrusion technology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(11): 1002-1006.
- [10] LIU S S, ZHAO H Y, HOU Z X. Preparation of quercetin solid dispersion by hot melt extrusion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(7): 748-755.
- [11] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 385, Appendix 8, 85.
- [12] CUI F D. Pharmacy Experiment Instruction(药剂学实验指导) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 125-126.

收稿日期: 2013-09-14

稀戊二醛溶液的微生物限度检查方法的建立及方法学验证

张国庆, 程龙, 杜建红, 祝辉, 王艳丽, 刘徽, 方晨(成都市食品药品检验所, 成都 610017)

摘要: 目的 建立稀戊二醛溶液的微生物限度检查方法, 确保方法的有效性。方法 按中国药典 2010 年版二部附录 XII 对稀戊二醛溶液进行微生物限度检查法的方法学验证。结果 稀戊二醛溶液的微生物限度检查可采用薄膜过滤法进行细菌计数, 可采用培养基稀释法进行霉菌和酵母菌计数, 采用常规法进行控制菌的检查。结论 对本品进行微生物限度检查时, 应充分考虑采用一定的方法, 消除其抑菌性后再依法检查。

关键词: 稀戊二醛溶液; 微生物限度; 检查; 方法学验证

中图分类号: R927.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)08-0977-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.017

基金项目: 军队医疗机构制剂标准提高科研专项课题面上项目(13ZJZ04-2)

作者简介: 张国庆, 女, 主管药师

Tel: (0280)86598233

E-mail: 2456588791@qq.com