

高分子材料对尼莫地平/羟丙基- β -环糊精超分子体系溶解与溶出的影响

刘飞¹, 杨星昊¹, 訾鹏¹, 刘海¹, 涂昌兵²

(1. 南京师范大学新药研究中心, 江苏 南京 210097)

(2. 山东绿叶制药有限公司, 山东 烟台 264003)

[摘要] 应用相溶解度法比较了高分子(PVP、PEG、HPMC)对 HP- β -CD 体系稳定性和药物溶解性的影响。采用冷冻干燥和物理混合法, 制备了药物/羟丙基- β -环糊精二元体系及三元高分子固体体系, 测定了各体系的溶出曲线, 采用差示热分析考察了各体系的热性质。研究了常见高分子药用辅料对尼莫地平/羟丙基- β -环糊精包合和溶解性的影响。结果表明, 三元体系表观稳定常数 K_s 提高后尼莫地平溶解度较二元体系上升, 但溶出速率均有所降低。可见, 高分子的加入可以改善 HP- β -CD 增溶尼莫地平的效果, 高分子对尼莫地平/羟丙基- β -环糊精体系的溶出速率的影响较为复杂, 与高分子种类及体系中的含量有关。

[关键词] 尼莫地平, 羟丙基- β -环糊精, 高分子, DSC, 溶出度

[中图分类号] R 944 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2006)04-0091-05

Influence of Polymers on the Solubility and Dissolution of Nimodipine/HP- β -CD Supramolecule Systems

Liu Fei¹, Yang Xinghao¹, Zi Peng¹, Liu Hai¹, Tu Changbing²

(1. Pharmaceutical R & D Center of Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

(2. Shandong Luve Pharm Co. Ltd., Yantai 264003, China)

Abstract: The aim is to investigate the influence of polymers on Nimodipine / HP- β -CD binary system. Methods: Compare the effect of different polymers (PVP/PEG/HPMC) on the stability and solubility with phase-solubility method. Prepare nimodipine/HP- β -CD binary system and nimodipine/HP- β -CD / polymers ternary systems with lyophilization and physical mixed methods. These systems are characterized by thermal analysis (DSC) and dissolution studies. Results: The K_s was increased when the ternary system was formulated. Compare the binary system, the solubility is increased and the dissolution rate is decreased. Conclusion: The addition of polymers can improve the solubilization effect of cyclodextrin. The breed and concentration of polymers can affect the dissolution with a complicated mechanism.

Key words: Nimodipine, HP- β -CD, polymer, DSC, dissolution rate

0 引言

尼莫地平是选择性扩张脑血管作用较强的二氢吡啶类的钙通道拮抗剂, 临床用于脑血管痉挛及轻中度高血压的治疗^[1], 近年发现其在其它神经性疾病的治疗中也有一定效果^[2]。但由于其光不稳定性及水极难溶性, 在临床应用中受到一定的限制。

羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)是一种亲水性的 β -CD衍生物, 易溶于水, 室温下溶解度>50%(W/V)。对药物具有较好的增溶, 稳定和提高生物利用度的作用, 是近年研究的热点之一, 目前已有药品上市或批准临床研究^[3]。国外学者已发现, HP- β -CD对尼莫地平具有较好的增溶性能^[4]。

收稿日期: 2006-06-30.

基金项目: 国家自然科学基金(30371690), 江苏省高校自然科学基金资助项目(05KJB350069)。

作者简介: 刘飞, 女, 1982—, 硕士研究生, 主要从事药物研究和创制的学习与研究。E-mail: fayospace@126.com

通讯联系人: 杨星昊, 1964—, 副教授, 主要从事药物研究和创制的教学与研究。E-mail: yangxinh@jlonline.com

药用高分子在药物制剂的处方和工艺中作为药用辅料广泛应用.近年来,有少量文献报道高分子与环糊精、药物构成三元超分子体系,可进一步提高药物的溶出与溶解性能,PVP与萘普生、HP- β -CD构成三元体系后溶出度是二元体系的3.6倍^[5].但对于尼莫地平/HP- β -CD/高分子三元体系的性能未见报道.

药用高分子与药物组成三元体系不仅可有效提高难溶性药物的溶解性能,而且在降低环糊精用量等方面具有很好的潜力.本研究的目的是为了探索药用高分子材料对尼莫地平/HP- β -CD体系的溶解性能的影响.为此,以冷冻干燥法制备了不同的尼莫地平/羟丙基- β -环糊精/高分子(PVP/PEG/HPMC)三元体系,并与尼莫地平/高分子固体分散体和尼莫地平/羟丙基- β -环糊精/高分子物理混合物进行比较.采用DSC分析尼莫地平在体系中的作用程度,通过相溶解度测定、溶出度测定来表征其溶解性能的变化.

1 材料和方法

1.1 材料

尼莫地平(济南东风制药厂);羟丙基- β -环糊精(江苏省泰兴新鑫医药辅料有限公司,平均取代度4.6,平均相对分子质量1380);PVPk30(上海化学试剂公司,进口分装);PEG6000(上海化学试剂公司,进口分装);HPMC4000(上海化学试剂公司,进口分装).其它所用试剂均为分析纯,实验用水为双蒸水.

ZRS-8G型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);CDR-4P差动热分析仪(上海精密科学仪器有限公司);FL-60 Freeze Dryer(NIHON, Japan);MDF-382E低温冰箱(SANYO, Japan);WD-800型可见-紫外分光光度计(北京分析仪器厂).

1.2 样品制备

1.2.1 尼莫地平/羟丙基- β -环糊精二元体系的制备

按处方量称取尼莫地平及羟丙基- β -环糊精,NM:HP- β -CD(W/W)为1:7和1:10(相当于物质的量之比为1:2和1:3).分别用95%乙醇为溶剂,研磨溶解,盛于不锈钢托盘中,-70℃冰箱预冻过夜,取出,于冷冻干燥箱内-20℃干燥24h后,研磨过80目筛保存备用.

1.2.2 尼莫地平/高分子固体分散体的制备

按处方量称取尼莫地平及PVPk30,NM:PVPk30(W/W)为1:7和1:10,置于圆底烧瓶中,加入适量95%乙醇,超声溶解,60℃水浴挥去溶剂,黏物再放入60℃烘箱中过夜,待脆化取出粉碎,过80目筛保存备用.

1.2.3 NM/HP- β -CD/高分子物理混合物的制备

按处方量称取尼莫地平、羟丙基- β -环糊精、高分子,NM:HP- β -CD:高分子(W/W/W)为1:10:1和1:10:0.05.研钵混合研磨均匀,过80目筛保存备用.

1.2.4 尼莫地平/羟丙基- β -糊精/高分子三元体系的制备

按处方量称取尼莫地平、羟丙基- β -环糊精、高分子,NM:羟丙基- β -环糊精:高分子(W/W/W)为1:7:0.7、1:7:0.035、1:10:1和1:10:0.05.所有药品分别用95%乙醇为溶剂,研磨溶解,盛于不锈钢托盘中,-70℃冰箱预冻过夜,取出,于冷冻干燥箱内-20℃干燥24h后,研磨过80目筛保存备用.

1.3 相溶解曲线测定

相溶解度测定方法参考Higuchi和Connors方法^[6].将过量的尼莫地平加入到含有0.1%高分子的HP- β -CD的系列浓度溶液(0~20%)中,25±2℃水浴中充分振荡72h.平衡后,取上清液经0.45μm微孔滤膜过滤,续滤液于237nm处测定吸收值.

表观稳定性常数 K_s 按如下方法计算: $K_s = \text{slope}/S_0(1 - \text{slope})$.其中,slope指相溶解度曲线回归方程的斜率 K ; S_0 指无HP- β -CD时NM的溶解度.

1.4 累积溶出率测定

称取尼莫地平约3mg或相当于3mg尼莫地平的样品,置于装有溶出介质的溶出杯中,依2005版中国药典二部附录浆法测定,转速100r/min,温度37℃,溶出介质为250mL纯水,规定时间间隔每次取样5mL,0.45μm微孔滤膜过滤,及时补充等量新鲜溶出介质.续滤液在规定时间点237nm测定紫外吸收值

($n=3$).

1.5 差热分析(DSC)

DSC 条件为:参比物: Al_2O_3 , 升温速率: $12\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$; 量程: $25\text{ }\mu\text{V}$; 升温范围: $30\text{ }^\circ\text{C} \sim 350\text{ }^\circ\text{C}$.

2 结果和讨论

2.1 相溶解曲线测定

从表 1 可知, $K_s(\text{NM}/\text{HP}-\beta-\text{CD}) < K_s(\text{NM}/\text{HP}-\beta-\text{CD}/\text{PVP}) < K_s(\text{NM}/\text{HP}-\beta-\text{CD}/\text{PEG}) < K_s(\text{NM}/\text{HP}-\beta-\text{CD}/\text{HPMC})$, 说明高分子的存在不同程度地提高体系的表现稳定常数. 表现稳定常数的提高表明三元体系中组分相互作用较二元体系中增强. 由于高分子的种类不同, 体系内组分间相互作用的程度的差异, 导致稳定常数有一定的差异.

表 1 NM 在介质中的溶解度 (S_0) 和表现稳定常数 (K_s) ($25 \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$)

Medium	$S_0 (\times 10^{-6} \text{ mol/L})$	Slope ($\times 10^{-3} \text{ mol/L}$)	$K_s (\text{L/mol})$	$R^2 (n=3)$
Without polymer	8.52	3.3	388.6	0.9830
0.1% PVP	8.39	4.0	478.8	0.9808
0.1% PEG	5.94	3.1	523.3	0.9913
0.1% HPMC	8.69	7.1	823.0	0.9911

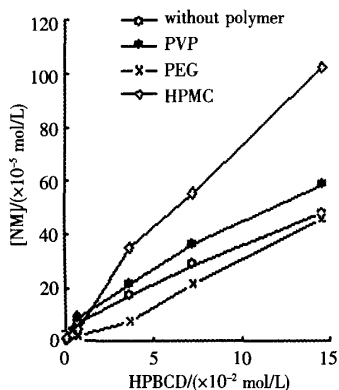


图 1 不同体系的相溶解度比较

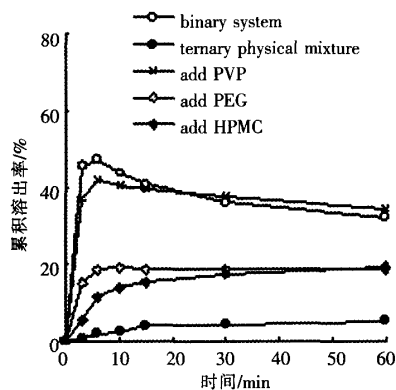


图 2 1:10:1 三元体系溶出曲线比较

图 1 为各体系的相溶解曲线. 从图中发现, $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 可以增溶 NM, 随着 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 浓度的上升, NM 的溶解度呈线性增长, 符合 Higuchi 和 Connors 的 A_1 型曲线. 不同高分子加入对 NM 溶解度的影响较为复杂, 但未显著改变相溶解度曲线的类型. 加入了 PVP 和 HPMC 以后, 溶解度进一步得到了提高. 在 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 浓度为 0.15 mol/L 时, 分别为二元体系的 1.22 倍和 2.13 倍. 高分子与药物及 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 相互作用形成多元复合体系^[7,8]. 通过静电作用、范德华作用与氢键作用, 高分子的加入可显著提高与药物/ $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 体系之间的相互作用, 从而使得溶液中 NM 的溶解度得到进一步提高.

本研究显示不同的高分子对 NM/ $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 体系的影响有较大差异. PEG 为 $\text{CH}_2(\text{OH})-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 线状形分子, 已有研究发现 PEG 可以串起环糊精形成超大轮状复合物^[9]. 由此推测, 在 PEG 存在的环境中, 与 NM 作用的 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 量会显著减少, 从而使 NM 溶解度发生小幅下降. 而 PVP 和 HPMC 分子中存在着大量的甲基取代和羟丙基侧链, 相对空间位阻较大, 与 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 空腔的作用减弱, 表现出相对较高的增溶性能.

2.2 累积溶出率测定

样品的溶出曲线如图 2、图 3、图 4 所示, 10 min 时 NM 的累积溶出率比较如表 2. 从图和表中可以发现:

(1) 物理混合物中药物与 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 和高分子的相互作用较弱, 而在其他体系中, 这种作用明显增强. 说明 NM 在与 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 及高分子发生较强相互作用后才使其溶出率得到较大的提高(图 2、图 3、图 4). 这从各个体系的 DSC 图谱比较中也可以发现. 如图 5 所示, 在足够量的 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 存在下, 物理混合物图谱中 NM 的特征峰仍然存在, 提示体系中 NM 并未充分与 $\text{HP}-\beta-\text{CD}$ 和高分子相互作用. 而固体分散体、二元包合物及三元体系的图谱中, NM 特征峰都已消失, 这说明体系中的 NM 以分子或微晶分散在

了 HP-β-CD 或高分子中,可能形成了新的物相,体系中各物质相互作用较强,从而提高 NM 的溶出率.

表 2 尼莫地平的累积溶出率(37℃)

体系	NM: HP-β-CD (1:7)	NM: HP-β-CD (1:10)	NM: HP-β-CD: PVP (1:7:0.7)	NM: HP-β-CD: PVP (1:7:0.035)	NM: HP-β-CD: PVP (1:10:1)
Dissolution % (10 min)	9.36	43.57	10.13	7.10	40.33
体系	NM: HP-β-CD: PVP (1:10:0.05)	NM: HP-β-CD: PEG (1:10:1)	NM: HP-β-CD: PEG (1:10:0.05)	NM: HP-β-CD: HPMC (1:10:1)	NM: HP-β-CD: HPMC (1:10:0.05)
Dissolution % (10 min)	15.18	18.73	10.52	13.79	9.19

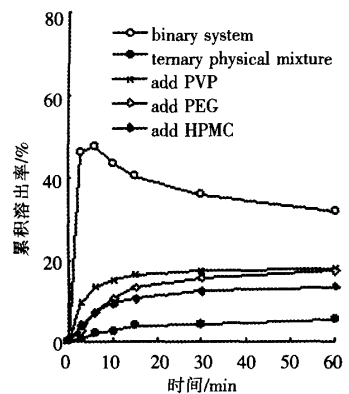


图 3 1:10:0.05 三元体系溶出曲线比较

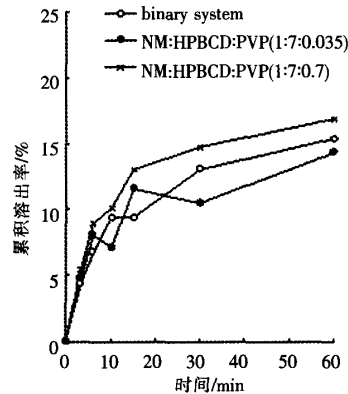
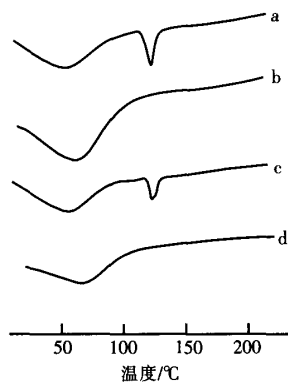


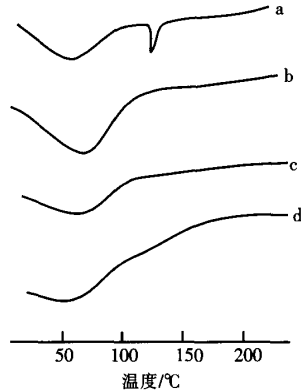
图 4 NM:HP-β-CD(1:7)各体系溶出曲线比较

(2) 体系中高分子的存在明显影响 NM 的溶出率. 结果表明加入适量的高分子改善了体系中 NM 的相互作用程度,从而提高溶出率(图 4). NM: HP-β-CD(1:7)时,二元包合物的 DSC 图谱中仍有 NM 的特征峰存在,在加入高分子后,该特征峰消失(图 6). 同一 HP-β-CD 体系,高分子的量与溶出率的提高相关. 10 min 时累积溶出率(PD₁₀): NM: HP-β-CD: PVP(1:10:0.05)为 15.2%,NM: HP-β-CD: PVP(1:10:1)提高到 40.3%;NM: HP-β-CD: PEG(1:10:0.05)的为 10.5%,NM: HP-β-CD: PEG(1:10:1)的提高到 18.7%,其他体系也存在类似趋势.



a: 三元物理混合体系;b:NM/PVP 固体分散体;c:NM/HP-β-CD 二元包合物;d:NM/HP-β-CD/PVP 三元体系

图 5 NM:HP-β-CD(1:10) 各体系 DSC 图谱比较



a:三元物理混合体系;b:NM/PVP 固体分散体;c:NM/HP-β-CD 二元包合物;d:NM/HP-β-CD/PVP 三元体系

图 6 NM:HP-β-CD(1:7) 各体系 DSC 图谱比较

(3) NM 溶出率受体系中高分子的种类的影响较大. 通过图 2 与图 3 比较,可以发现 NM: HP-β-CD(1:10)中,10 min 时累积溶出率(PD₁₀): 含 PVP 体系> 含 PEG 体系,含 HPMC 体系(表 2). 这一结果提示不同高分子/NM/HP-β-CD 的体系的溶出有显著差异. 三元体系的溶出机理较为复杂,推测可能与体系中三者间相互作用差异有关,如高分子可能单独与药物作用或单独与 HP-β-CD 发生作用. 此外也可能与固体体系的物理表征(如粒度,可湿性,晶型等)有一定关系,有关机理我们将另文发表.

3 结语

难溶性药物在采用 HP- β -CD 包合后可改善溶解度,但一般所需 HP- β -CD 量较大.应用高分子构建多元体系可以减少 HP- β -CD 用量,提高系统稳定性,具有较高的应用价值.本研究初步结果表明, NM/HP- β -CD/高分子三元体系的溶解度有显著提高,提示有助于提高药物的溶解性能.但其溶解速度变化较为复杂,可能与高分子种类及体系中的含量有关.为此作者将进一步探讨相关的规律.

[参考文献]

- [1] 杨星昊,任勇.尼莫地平/磺丁醚- β -环糊精固体包合物的性质特征研究[J].中国现代应用药学,2003,20(5):380-383.
- [2] 袁梦燕.尼莫地平在缺血性脑血管疾病中的应用[J].中国医院药学杂志,1997,17(2):63-64.
- [3] 陶涛.羟丙基倍他环糊精的特性及其药剂学应用[J].中国医药工业杂志,2002,33(6):304-308.
- [4] Kopecky F, Kopecka B, Kaclik P. Dissolution of nimodipine in an aqueous solution of hydroxyethyl-beta-cyclodextrin and a review of solubility of nimodipine with cyclodextrins[J]. Ceska Slov Farm, 2003, 52(1): 33-38.
- [5] Naima Z, Natascia M, Francesca M, et al. Comparison of the effect of chitosan and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of naproxen[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 57: 93-99.
- [6] Higuchi T, Connors K A. Phase-solubility techniques[J]. Adv Anal Chem Instrum, 1965, 4: 117-121.
- [7] Loftsson T, Hafrún F. The effect of water-soluble polymers on the aqueous solubility and complexing abilities of β -cyclodextrin[J]. Int J Pharm, 1998, 163: 115-121.
- [8] Loftsson T, Másson M, Sigurdsson H. Cyclodextrins and drug permeability through semi-permeable cellophane membranes[J]. Int J Pharm, 2002, 232: 35-43.
- [9] Naotoshi N, Atsushi K, Hiroto M. Design and synthesis of cyclodextrin-based rotaxanes and polyrotaxanes[J]. J Incl Phenom Macro, 1998, 32: 363-373.

[责任编辑:孙德泉]