

# 聚合物

## 对硝苯地平固体分散体溶出度的影响

王如意, 刘怡, 任沁\*

(亚什兰 (中国) 投资有限公司, 上海, 200233; )

### 摘要

**目的:** 本研究以硝苯地平为模型药制备固体分散体, 考察共聚维酮 (PVP/VA), 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 和羟丙甲纤维素 (HPMC) 对固体分散体中药物分散状态和溶出度的影响。

**方法:** 采用热熔挤出技术 (HME) 制备了不同载体的硝苯地平固体分散体, 以差示扫描量热法 (DSC) 测定了药物在其中的分散状态, 并测定体外溶出度。

**结果:** 药物与载体材料在 1:2 至 1:4 时, 硝苯地平均以无定型态存在于 HME 挤出物中。载体材料为 HPMCAS 时, 各固体分散体在 30min 的溶出度即可达到 100%。PVP/VA 为载体材料时, 30min 的溶出度最高只有约 75%, 加入 5% 的 HPMC E5 后可将溶出度提高至 90% 以上。

**结论:** HPMCAS 单一聚合物或 PVP/VA 与 HPMC E5 的聚合物组合都是制备硝苯地平固体分散体的良好载体材料。

**关键词:** 硝苯地平; 固体分散体; 溶出度; 热熔挤出

制备固体分散体 (solid dispersion) 是解决难溶性药物溶出度问题的重要手段, 常用的制备方法有熔融法, 溶剂法 (又称为共沉淀法或共蒸发法), 溶剂-熔融法, 研磨法和喷雾 (冷冻) 干燥法<sup>(1)</sup>。热熔挤出法 (hot-melt extrusion, HME) 是近年来研究得比较多的一种制剂技术, 主要用于提高难溶性药物的溶出度。该技术类似于熔融法制备固体分散体, 能将药物和载体材料在加热熔融条件下通过螺杆混合均匀, 由于 HME 更强烈的混合和剪切, 能使药物更加均匀地分散在载体材料中, 从而更大程度地提高难溶性药物的溶出度<sup>(2)</sup>。

用于热熔挤出法制备固体分散体的载体材料需要具有合适的玻璃转化温度 ( $T_g$ ), 相对较低的  $T_g$  有利于保证较好的工艺可操作性, 相对较高的  $T_g$  有利于保证固体分散体的制剂在贮存过程中能较好地抑制药物重结晶, 保证药物的无定型态。聚维酮, 共聚维酮, 及纤维素醚类的聚合物都是较常用的 HME 法制备固体分散体的载体<sup>(3-6)</sup>。本研究以 HME 法制备水不溶性药物硝苯地平 (常温下水中溶解度仅  $10\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) 的固体分散体, 考察 HME 过程中典型水溶性载体材料共聚维酮 PVP/VA ( $T_g$  约为  $106^\circ\text{C}$ ) 和肠溶性载体材料醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 HPMCAS ( $T_g$  约  $120^\circ\text{C}$ ), 以及羟丙甲纤维素 (HPMC) 的型号和用量对硝苯地平溶出度的影响。

### 1 仪器与材料

HME-230 热熔挤出机 (美国 Dynisco 公司), DT800 溶出仪 (德国 ERWEKA 公司), Agilent8453 型紫外可见分光光度计 (美国 Agilent 公司), DSC 131 差示量热扫描仪 (Setaram Instrumentation)。

硝苯地平 (湖北美尔雅集团美升药业有限公司, 批号 120601), 硝苯地平标准品 (批号 100338-201103, 中国药品生物制品检定所), 羟丙甲纤维素 (HPMC, 规格: Benecel E3、Benecel E5、Benecel E15, 美国亚什兰公司), 醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS, 规格: AquaSolve MG, 美国亚什兰公司), 共聚维酮 (PVP/VA, 规格: Plasdone S-630, 美国亚什兰公司), 微晶纤维素 (MCC, 规格 MCC 101, 台湾明台公司)。

作者简介: 王如意 (1979-), 女 (汉族), 工程师, 理学硕士, 现为亚什兰特种添加剂医药技术服务中心高级技术员, 主要从事医药制剂技术服务及应用研究工作, Tel: 021-60906656, E-mail: rwang@ashland.com。任沁\*: 中国药科大学 2014 届本科实习生



## 2 方法与结果

### 2.1 固体分散体的制备

预实验发现硝苯地平与 Plasdome S-630 或 AquaSolve HPMCAS 混合物能顺利挤出且形成透明状挤出物的最低温度分别为 125°C 和 150°C，故分别将此温度做为 2 种载体材料处方的挤出温度。

分别将硝苯地平与 Plasdome S-630 或 AquaSolve HPMCAS 按照 1:2, 1:3 和 1:4 的比例混合均匀，将混合物加入 HME-230 热熔挤出机的料斗中，分别在 125°C 和 150°C 下挤出，挤出物用双铝袋密封后迅速置冰箱中冷却。将挤出物粉碎，过 60 目筛，得挤出物粉末。

### 2.2 差示扫描量热 (DSC) 分析

分别将硝苯地平，Plasdome S-630，AquaSolve HPMCAS，Plasdome S-630 和 AquaSolve HPMCAS 分别与硝苯地平的物理混合物及上述不同处方的挤出物粉末置于 DSC 扫描仪的测试铝盘中，以氧化铝为参比物，在氮气流中，从 40-260°C，以升温速率为 5°C·min<sup>-1</sup> 进行升温扫描，结果如下。

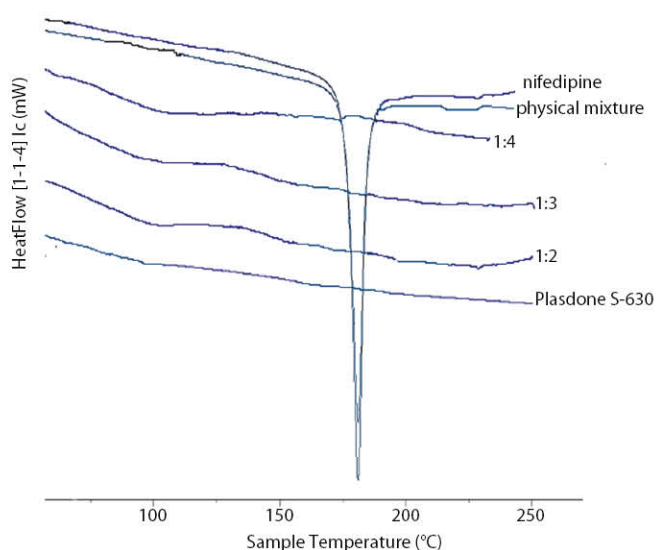


Fig.1 DSC patterns of nifedipine, Plasdome S-630 and nifedipine-Plasdome S-630 extrudates at

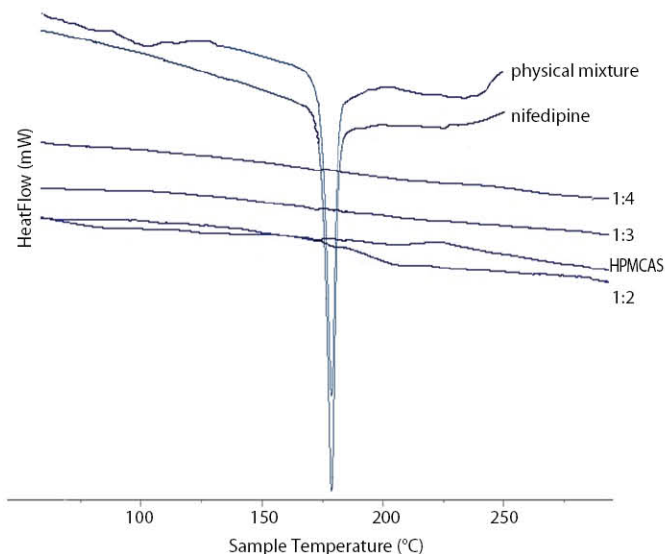


Fig. 2 DSC patterns of nifedipine, HPMCAS and nifedipine-HPMCAS extrudates at variou ratio

由图可知，载体材料 Plasdome S-630 和 AquaSolve HPMCAS 无明显吸热峰，硝苯地平及两个物理混合物在约 179°C 有个尖锐的吸热峰，而采用 HME 制得的硝苯地平 - 载体材料 (1:2, 1:3 和 1:4) 挤出物在硝苯地平晶体吸收峰处均无显著吸热峰，表明经过 HME 后，硝苯地平晶体消失，均以无定型态分散在载体材料中。

## 2.3 溶出度测定

为了降低挤出物粉末直接接触溶出介质后易聚集而带来的测量误差，我们将各挤出物粉末加入适量微晶纤维素稀释，得到每 180mg 粉末含硝苯地平 10mg 的样品。取样品 180mg，采用中国药典 2015 年版溶出度与释放度测定法（通则 0931 第二法）装置测定，转速为 50rpm，分别以水和 pH6.8 的磷酸盐缓冲液 900ml 为溶出介质，温度为  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，分别于 5 min、10 min、15 min、30 min、45 min、60 min、90 min 和 120min 取样 10ml（同时补加介质 10ml），滤过，取续滤液于 235nm 处测定紫外吸光度，另精密称取硝苯地平对照品适量制成每 1ml 约含  $10\mu\text{g}$  的溶液，同法测定，计算固体分散体在不同时间的溶出度。测定结果如下。

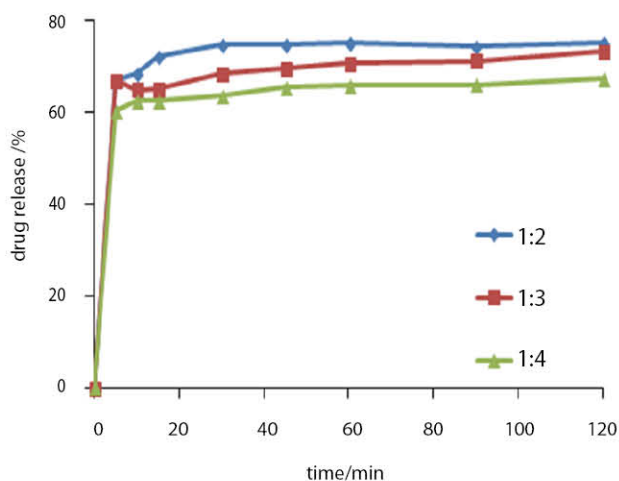


Fig. 3 Dissolution of nifedipine – Plasdone S-630 extrusions at various ratio.

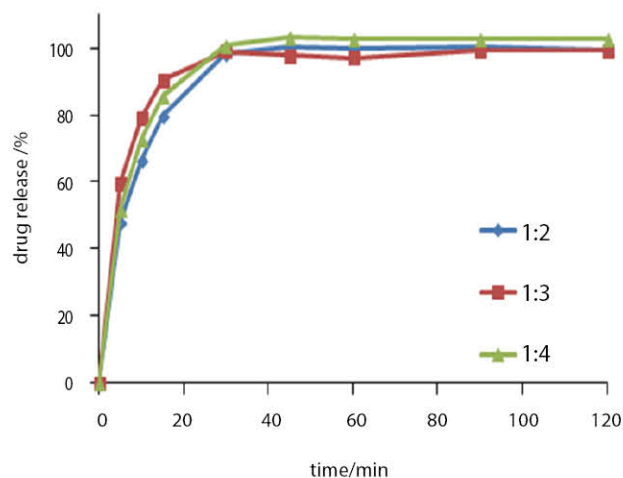


Fig.4 Dissolution of nifedipine – HPMCAS extrusions at various ratio.  
(Dissolution media is pH 6.8 phosphate Buffer)

由图可知，以 Plasdone S-630 为载体材料，以水为介质时，硝苯地平在 5min 即达到 60% 以上的溶出度，但是 2 小时内溶出度的最大值也少于 80%，其中硝苯地平 -Plasdone S-630 为 1:2 时，溶出度略优于其他 2 个载药量的固体分散体，故选择该比例进行进一步的试验。同时我们也考察了其在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出度，结果与水中相似。

以 HPMCAS 为载体材料，以 pH6.8 的磷酸盐缓冲液为介质时，硝苯地平在 5min 内的溶出速度不如 Plasdone S-630 挤出物快，但是，在 30min 时，硝苯地平 -HPMCAS 1:2, 1:3 和 1:4 的固体分散体均能达到接近 100% 的溶出度。同时我们考察了其在水中的溶出度，结果由于 HPMCAS 为肠溶性材料，在水中几乎不溶解，硝苯地平在 2h 内的最大溶出度只有 20%。

## 2.4 HPMC 对溶出度的影响

文献<sup>(7)</sup>表明，聚合物 HPMC 对维持药物的体内和体外过饱和浓度，抑制药物重结晶，具有积极作用，我们考察了 HPMC 不同规格和用量对硝苯地平 -Plasdone S-630 固体分散体溶出度的影响。将硝苯地平 -Plasdone S-630 1:2 的固体分散体粉碎，加入适量微晶纤维素稀释成每 180mg 粉末含硝苯地平 10mg 的样品，再分别加入 2%，5%，10%，15% 的 HPMC E5，E15 或 E50 混合均匀，按照前述方法以水为溶出介质测定溶出度。结果如下：

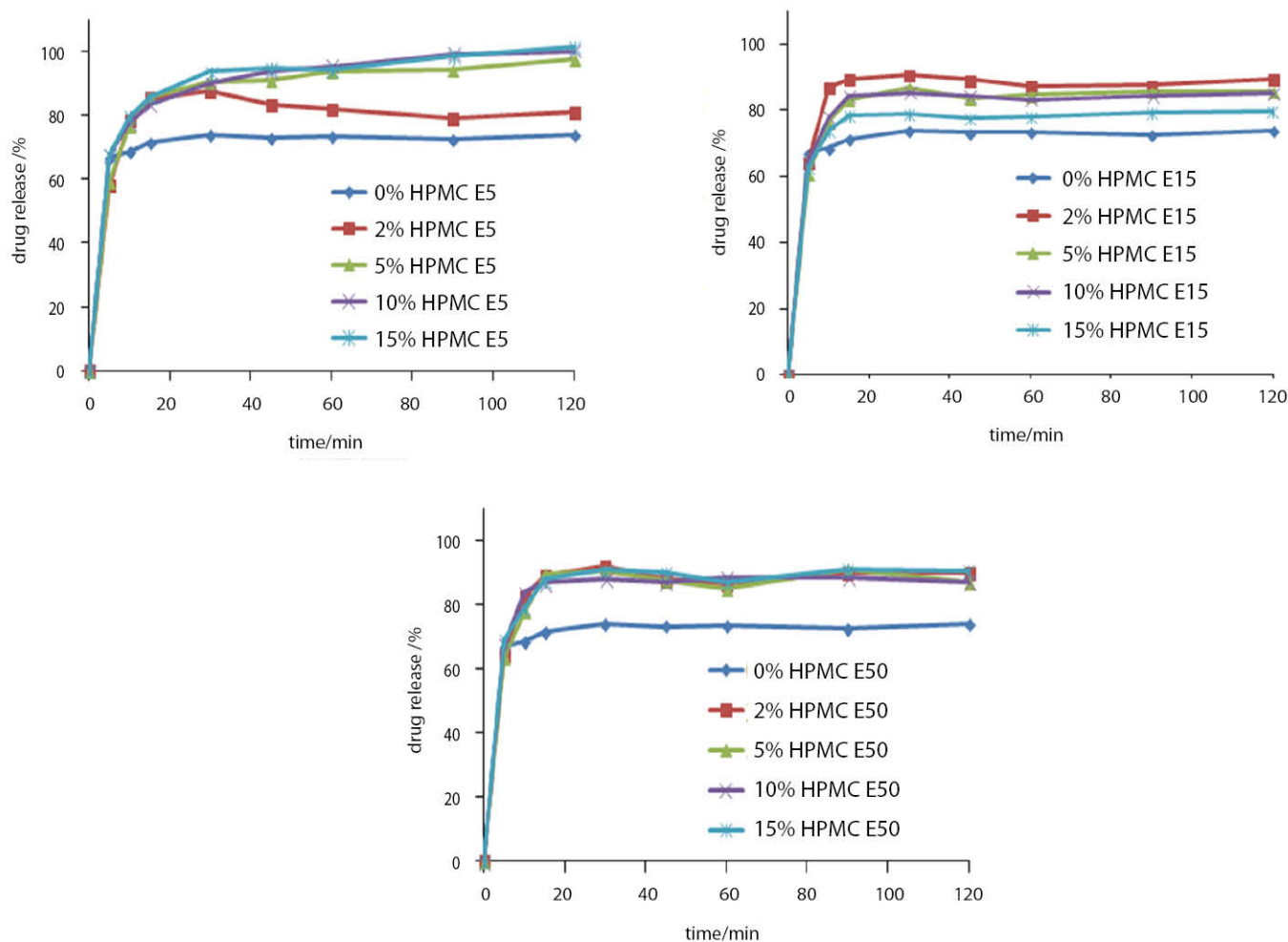


Fig. 5 Effect of HPMC type and use level on dissolution of nifedipine-Plasdone S-630 solid dispersion in water. (All HPMC were added after extruding, external to extrusions)

由图可知，溶出度测定之前在固体分散体粉末中加入不同用量的 HPMC，可以不同程度地提高硝苯地平的溶出度。总体来看，HPMC E5 提高硝苯地平溶出度的效果略优于 HPMC E15 和 E50，可能是因为 HPMC E15 和 E50 的分子链较长，位阻较大，不易于药物发生反应。HPMC E5 用量为 2% 时对溶出度改善的效果较差，用量 5%，10% 和 15% 对溶出度结果无显著性差异，从成本角度考虑，用量 5% 是较合适的选择。

选择 5% 用量的 HPMC E5，考察了加入方法的影响。在处方不变的情况下，将 HPMC E5 与 Plasdone S-630 和硝苯地平一起混合均匀，热熔挤出，粉碎，加入微晶纤维素，测定溶出度。与前述溶出度测定之前才加入 HPMC E5 相比，将 HPMC 一起参与热熔挤出制得的固体分散体具有相似的溶出度。从可操作性上考虑，HPMC 一起参与热熔挤出过程将使挤出时间延长，粉碎难度加大，故先制备固体分散体后加入 HPMC 是较好的方式。

### 3 讨论

热熔挤出法 (HME) 是制备固体分散体的有效手段, 不仅环保, 而且适合于产业化。本研究以硝苯地平为模型药, 考察了载体材料共聚维酮 (PVP/VA) 和醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 及其不同用量对固体分散体溶出度的影响。结果发现, 由于 HME 较强的剪切能力, 硝苯地平-载体材料 1:2 至 1:4 范围内, 制备的各固体分散体中, 硝苯地平均以无定型态存在。

HPMCAS 为肠溶性载体材料, 制备的固体分散体在水中几乎不溶, 在 pH6.8 的磷酸盐缓冲溶液中溶解速度快, 30min 时, 各载药量的固体分散体中硝苯地平的溶出度均达到 100%。Plasdone S-630 是非离子型聚合物, 没有 pH 依赖性, 制备的固体分散体在水中和 pH6.8 的磷酸盐缓冲溶液中, 具有相似的溶出度, 当硝苯地平-Plasdone S-630 为 1:2 时溶出度最快, 30min 时溶出 75%, 可能是因为 Plasdone S-630 遇水发粘, 在没有崩解剂存在的情况下, 当其用量太大时反而不利于硝苯地平的溶出。本研究中, Plasdone S-630 对硝苯地平溶出度的改善作用远不如 HPMCAS, 但是通过加入适量 HPMC, 不论是测定溶出度之前加入固体分散体粉末中还是与药物/载体材料一起进行 HME, 都可以较大程度的提高硝苯地平的溶出度, 其中以加入 5% 的 HPMCE5 效果最佳。

药物的溶解与结晶互为一对逆反应, 由于难溶性药物的结晶速度快, 在较少量药溶解时两个反应就达到了平衡, 从而难溶性药物表现为溶出度低。提高难溶性药物溶出度可以从两个方面考虑, 一方面提高药物溶解速率, 一方面降低结晶速率。在固体分散体中药物高度分散, 溶解速率较快, 结晶也较快, 本研究中, 在硝苯地平-Plasdone S-630 的固体分散体中加入 HPMC 可以显著提高硝苯地平的溶出度可能正是由于 HPMC 更好的抑制了硝苯地平结晶, 使药物不断往溶解方向进行。同时由于 HPMC 为亲水凝胶骨架材料, 用量太大时会抑制药物溶出, 但是用量太少又达不到结晶抑制作用, 本研究中 HPMC E5 用量 5% 较好。而 HPMCAS 是羟丙甲纤维素的醋酸酯和琥珀酸酯的混合酯, 具有两亲性, 在 pH5 以上会电离, 电荷有利于维持药物聚合物胶粒的稳定性, 另疏水端醋酰基可与难溶性药物产生疏水结合, 亲水端有助于在水性介质中形成稳定的胶体结构, 所以本身就具有很好的结晶抑制作用<sup>(8)</sup>, 这可能也是本研究中以 HPMCAS 为载体材料时制备的固体分散体中硝苯地平溶出度表现良好的重要原因。

聚合物对难溶性药物固体分散体的溶出度具有较大影响。从体外溶出度结果来看, 对硝苯地平而言, HPMCAS 是合适的固体分散体载体, Plasdone S-630 与 HPMC 合用也可以达到良好的溶出度。但是由于 HPMCAS 为肠溶性材料,

在人体胃液环境下不溶解, 对于吸收窗口在胃部或肠道上端的药物不是太适合。最终聚合物的选择有待体内研究结果后最终判断。

### 参考文献

1. Zhu SS. New Drug Dosage Form (药物新剂型) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003. 26-29.
2. Yang R, Tang X, Huang HF. A preliminary evaluation of hot melt extrusion technology on improvement of silmarin dissolution [J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 2005, 14 (11) : 1305.
3. Ghosh I, Snyder J, Vippagunta, et al. Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder [J]. Int. J. Pharm., 2011, 419(1-2): 12-19.
4. Crowley M M, Zhang F, Repka M A, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt Extrusion: Part I [J]. Drug Dev. Ind. Pharm., 2007, 33(9), 909-926.
5. Ashish L S, Sakae O, Fumie K T, et al. Stability assessment of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) NF for application in hot melt extrusion (HME) [J]. Carbohydr. Polym., 2014, 101(1): 146-153.
6. Gao XF, Gao JQ. Preparation of Nifedipine Solid Dispersion by Hot-melt Extrusion Technology [J]. Chin J Modern Appl Pharm (中国现代应用药学), 2012, 29 (11): 1002-1006.
7. Xu, S., Dai, W.-G., Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations [J]. Int J Pharmaceut, 2013, 453(1): 37-38.
8. Curatolo W, Nightingale J, Herbig S, Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu [J]. Pharm. Res., 2009, 26(6): 1419-1431.