

联苯双酯制剂的物理分散状态及体外释放度

谷士杰 高文伟 乔培香 王爱国 强则银

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

提要 用X-射线衍射法, 考察不同载体制备的固体分散体系中联苯双酯的物理分散状态, 聚乙二醇 6000 (PEG 6000) 固体分散系为有限互溶固体溶液, 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 共沉淀物为无定形粉末, 脲共熔物为简单低共熔混合物, 热分析研究亦证实 PEG 6000 固体分散物较其相应比例的物理混合物及片剂有更高的分散度。比较两种联苯双酯片剂与滴丸的体外释放度, 两种片剂的释放度参数 t_d 值分别为 37 和 178 min, 滴丸未包衣者为 11 min, 包衣者为 26 min。由此可知物理分散状态是影响释放速度的主要因素。

关键词 联苯双酯; 片剂; 滴丸

固体分散法是提高难溶性药物释放度及生物利用度的有效手段之一⁽¹⁾。联苯双酯是一种生物利用度较低的难溶性药物⁽²⁾, 制成固体分散物后可提高其释放度与生物利用度。本文分别采用粉末X-射线衍射、差热法 (DTA) 及差示扫描量热法 (DSC) 分析了不同固体分散体系和片剂中联苯双酯的物理分散状态, 并测定比较了两种片剂以及以 PEG 6000 为载体的滴丸的体外溶出速率, 旨在阐明主药的物理分散状态与释放度之间的关系。

材料与方 法

一. 药品和试剂

联苯双酯 原料及片剂 I 为中国医学科学院药物研究所实验药厂出品, 片剂 II 为上海十五制药厂出品, 两种片剂规格均为 25 mg/片; 联苯双酯-PEG 6000 固体分散物及滴丸, PVP 共沉淀物和脲低共熔物 均为本实验室按文献方法⁽¹⁾自制; PEG 6000 (化学纯) 北京焦化厂; PVP (化学试剂) 上海化学试剂采购供应站分装; 脲 (化学纯) 北京红星化工厂。

二. 仪器

BD-74 型粉末X-射线衍射仪 北京大学; CDR-1 型差示扫描量热分析仪 上海天平仪器厂; Metter TA-2000 型差热分析仪 瑞典产品; 80-1 型固体药物释放度测定仪 江苏武进精密仪器厂; UV-300 型紫外分光光度计 日本岛津; 简易滴丸机 本所实验药厂协助制作。

三. 方法

样品的制备 用共熔法、溶剂法和研磨法制备联苯双酯固体分散物及相应比例的物理混合物, 将上述各样品和原料纯组分均研成粉末。

X-射线衍射测定 测定条件为: 高压强度 40kV, $CuK\alpha$, 管流 70 mA, 时间常数 1 s, 发射狭缝=接收狭缝 1° , 记数率满刻度 5000 脉冲/s, 以 2θ 角 $2^\circ/\text{min}$ 扫描, 纸速 20 mm/h, 滤波 Ni, 闪烁探测器。

DTA 测定 称取样品约 3 mg 于测定杯中, 在 30~200 °C 范围内扫描, 参比为 3 mg Al_2O_3 , 气体为氮气, $\text{DTA} \pm 200 \mu\text{V}$, 升温速度 50 °C/min, 纸速 300 mm/h。

DSC 测定 称取样品 5~10 mg 于测定杯中, 测定条件为: 扫描温度 30~200 °C, 气氛为氮气, 参比物及重量: $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 14 mg, $\text{DSC} \pm 5 \text{ mcal/s}$, $\pm 10 \text{ mcal/s}$, 升温速度 10 °C/min, 纸速 600 min/h。

释放度测定 采用转篮法, 转速 120 r/min, 释放介质为 40% 异丙醇水混合溶媒 1000 ml, 介质温度 37 ± 0.5 °C, 于不同时间取样 5 ml, 补加空白等温介质 5 ml, 取出样品后过滤, 以空白介质作对照, 在 278 nm 处测定吸收度, 由标准曲线方程计算释放量。

实验与结果

一. X-射线衍射分析

测定了各原料单一组分及三种固体分散物和相应配比物理混合物的衍射图谱。

从图 1 可见, 联苯双酯在 24.4°~26.0° 有强的晶体衍射峰, 此峰相对脲的衍射峰是接近独立的 (图 2), 受脲衍射峰的影响很小, 联苯双酯与脲的物理混合物和固体分散物衍射谱中在 24.8°~26.0° 均出现联苯双酯特征峰, 衍射强度基本相同, 这表明联苯双酯与脲的固体分散物是一种简单低共熔混合物, 由于是在高温骤冷条件下制备的, 该固体分散体系中的联苯双酯结晶是以微晶形式分散的。

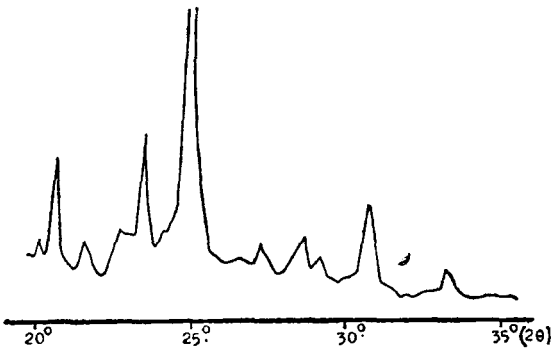


Fig 1. X-ray diffraction spectra of pure DDB.

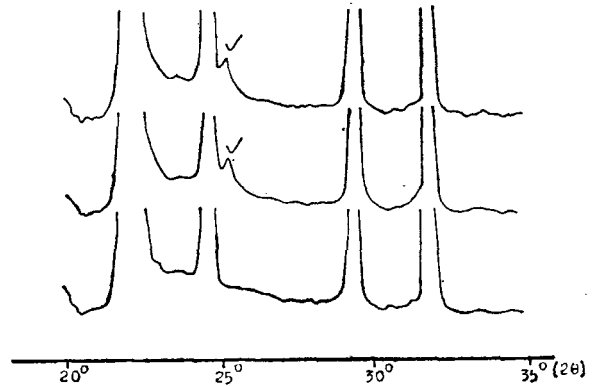


Fig 2. X-ray diffraction spectra of physical mixture of 10% DDB-90% urea (top) and re-solidified fused mixture of 10% DDB-90% urea (middle) and pure urea (bottom). Arrows indicate diffraction due to the presence of DDB crystallite.

PVP 是一种无定形粉末, 其衍射图谱没有明显的晶体衍射峰。联苯双酯与 PVP 共沉物的衍射图谱没有显示联苯双酯衍射峰 (图 3), 而二者的物理混合物则出现联苯双酯衍射峰, 推测共沉淀物的分散状态可能是受 PVP 本身物理性质的影响, 在制备固体分散物过程中形成无定形共沉淀物后主药的晶体衍射峰消失。

PEG 6000 在 24°~26° 间没有衍射峰 (图 4), 而以 PEG 6000 为载体的联苯双酯固体分散物中联苯双酯的特征衍射峰为物理混合物的一半左右, 因为物理混合物中联苯双酯是百分之百的晶体分散, 进而推断固体分散物中有部分联苯双酯是以分子状态分散, 而另一部分仍

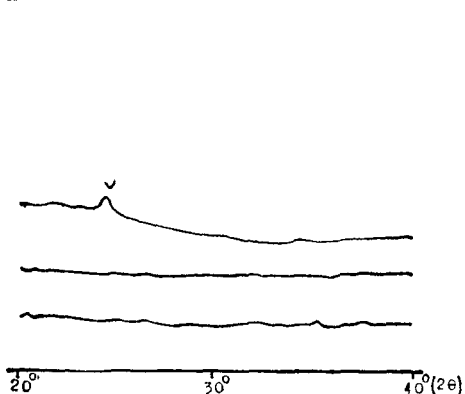


Fig 3. X-ray diffraction spectra of physical mixture of 10% DDB-90% PVP (top), amorphous precipitate of 10% DDB-90% PVP (middle) and pure PVP (bottom). Arrow indicates diffraction due to the presence of DDB crystallite.

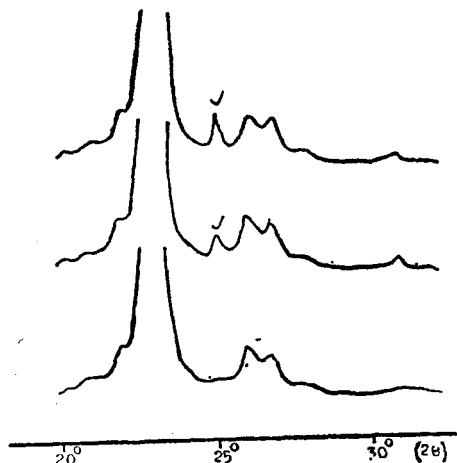


Fig 4. X-ray diffraction spectra of physical mixture of 10% DDB - 90% PEG 6000 (top), solid dispersion of 10% DDB - 90% PEG 6000 (middle) and pure PEG 6000 (bottom). Arrows indicate diffraction due to the presence of DDB crystallite.

然以晶体状态存在，这一部分晶体可能是以微晶体状态分散。

二. 热分析

测定了联苯双酯，PEG 6000 及片剂 I, II 和滴丸的差热曲线 (图 5)，联苯双酯有两种不同熔点的晶型，与文献⁽³⁾结果一致，并已证明，两种晶型的药理活性完全相同。滴丸未出

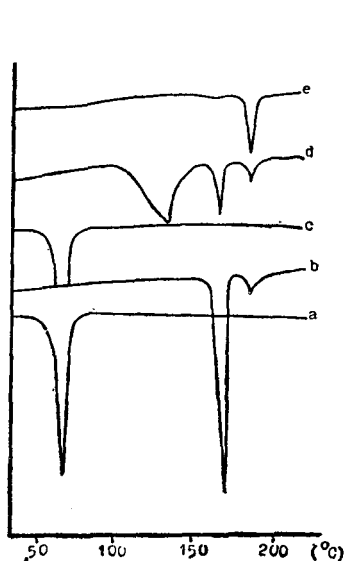


Fig 5. DTA thermogram of three kinds of DDB preparations, DDB and PEG 6000. a. PEG 6000; b. DDB; c. Pilule; b. Tablet I; e. Tablet II.

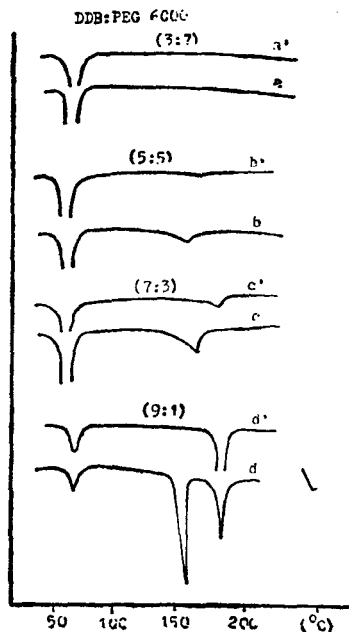


Fig 6. DTA thermogram of solid dispersions and physical mixtures of DDB-PEG 6000. a, b, c, d. Physical mixtures; a', d', c', d'. Solid dispersions.

现联苯双酯熔融吸热峰, 片剂 I, II 除两种同质异晶比例差别较明显外, 片剂 I 在 100~140°C 间有一吸热峰, 根据该片剂处方分析, 此峰系辅料硫酸钙脱结晶水峰, 为了进一步说明联苯双酯在 PEG 6000 中的物理分散状态, 对比测定了相同比例下固体分散物及物理混合物的 DTA 图谱 (图 6)。

从图 6 可见, 当联苯双酯比例增加至 50%, 共熔物与物理混合物均开始出现主药的熔融吸热峰, 共熔物中联苯双酯晶型向高熔点晶型转化, 当联苯双酯比例增加至 90%, 共熔物中联苯双酯低熔点晶型的熔融吸热峰已消失。因而表明联苯双酯—PEG 6000 共熔物属有限互溶固体溶液。

测定各物理混合物与共熔物的 DSC 曲线, 按测定条件给出的参数, 计算出联苯双酯和 PEG 6000 的标准热焓分别为 24.4 和 42.9 kcal/mg, 进而计算出联苯双酯在载体中的溶解百分数。结果见表 1。由表 1 可以看出, 低比例物理混合物在加热过程中可以使联苯双酯完全溶解于 PEG 6000 中, 随着联苯双酯的增加, 其溶解百分数逐渐减少, 共熔物也具有同样的特征, 但由于共熔物在制备过程中已经历一次熔融, 使联苯双酯达到饱和溶解。此结果进一步说明了联苯双酯—PEG 6000 分散体系是有限互溶的固体溶液。根据物理化学的原理, 可以认为, 在联苯双酯比例小时, 形成以 PEG 6000 为连续性的 α 固溶体, 此时, 联苯双酯大部分以分子状态分散在 PEG 6000 中, 熔融吸热量随联苯双酯晶体的减少而降低。当联苯双酯比例逐渐增大到一定程度时, 则形成以联苯双酯为连续相的 β 固溶体, 部分 PEG 6000 分子间充在联苯双酯晶格之间。由于联苯双酯以晶体形式存在, 故熔融吸热量增加, 实际上得到任何配比的共熔物均是 α 固溶体和 β 固溶体的混合物。故任一配比的共熔物, 联苯双酯吸热峰总是小于相应比例物理混合物的吸热峰。

Tab 1. Solubility of DDB in physical mixtures and solid dispersions of DDB-PEG 6000 system

DDB/PEG (%)	Solubility of DDB (%)	
	Physical mixture	Solid dispersion
9.1	100	100
20	100	100
30	94.83	100
50	53.65	100
74	37.91	50.47

三. 联苯双酯制剂体外释放度的测定

测定了联苯双酯片剂 I, II 和滴丸的体外溶出速率, 以累积释放百分数为纵座标, 以时

Tab 2. Dissolution rate of DDB Preparation

Preparation	td (min)
	(Time of DDB dissolution 63%)
Sugar coated pilule	26
Pilule	11
Tablet I	178
Tablet II	37

间为横坐标作图, 得图 7。将此结果用威布尔氏概率纸处理, 求得各制剂的释放度参数, 如表 2。

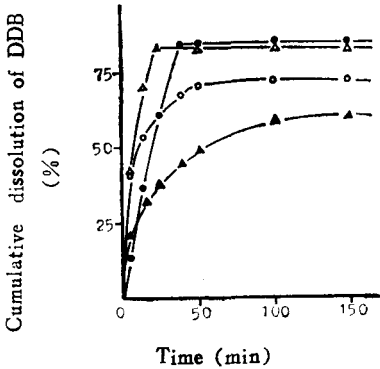


Fig 7. Dissolution rate of DDB preparations. Pilule(△); Sugar coated pilule(●); Tablet I (▲); Tablet II(○).

上述结果表明, 滴丸释放速度最快, 未包衣丸又较包衣丸快, 这是因为在释放初期, 包衣层尚未完全溶解, 影响了药物的释放速度, 因为包衣层的溶解大约在 15 min 以内完成, 进而推测人体服用包衣丸或不包衣丸后, 不致影响药物的吸收速度。另外, 片剂 II 释放速度介于片剂 I 和滴丸之间。

讨 论

以 X-射线衍射法研究三种固体分散体中联苯双酯的物理分散状态, 其分散程度大小顺序为 PEG 6000 滴丸 ≥ PVP 共沉淀物 > 脲共熔物。进而用 DTA 及 DSC 法也证实了 PEG

6000 分散体系为有限互溶的固体溶液。

联苯双酯滴丸的体外释放优于片剂 I 和片剂 II, 分析其主要影响因素为:

DDB 滴丸是采用高温骤冷工艺, 可得到较高的物理分散状态, 即有限互溶的固体溶液, 且该制剂中非分子分散状态的联苯双酯也是微晶分散, 相对片剂来说亦属较高分散体系, 联苯双酯表面积增大, 释放速度加快。

在热分析结果中, 可以看到片剂中联苯双酯以高熔点晶型为主, 其释放度参数比以低熔点晶型为主的片剂 I 快数倍。另外 PEG 6000 固体分散物 DTA 及 DSC 研究结果表明, 联苯双酯也完全向高熔点晶型转变, 晶型与释放度之间是否有必然联系, 有待进一步探讨。

PEG 6000 是亲水性很强的辅料, 对疏水性的联苯双酯可起到湿润、分散作用, 有利于释放。片剂 I 以硫酸钙为主要辅料, 辅料的疏水性也可能是影响释放速度的原因之一。

根据以上结果, 我们进一步比较了上述各制剂的生物利用度, 研制出生物利用度较高的联苯双酯滴丸⁽⁴⁾。

参 考 文 献

1. 谷士杰, 固体分散物在药剂学中的应用及其研究方法. 药学通报 1985; 20:108.
2. 王晓良, 等. 联苯双酯的吸收、分布、代谢和排泄. 药学期刊 1983; 18:892.
3. 刘耕陶, 等. 联苯双酯资料汇编. 北京: 中国医学科学院药物研究所, 1980.
4. 谷士杰, 等. 联苯双酯制剂生物利用度的研究. 药学期刊 待发表.

THE DISSOLUTION RATE AND PHYSICAL DISPERSION STATE OF PREPARATIONS OF BIPHENYL DIMETHYL DICARBOXYLATE (DDB)

SJ Gu, WW Gao, PX Qiao, AG Wang and ZY Qiang

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

ABSTRACT DDB is poorly soluble in water. The solid dispersions of DDB with easily soluble carriers such as polyethylene glycol 6000 (PEG 6000), polyvinyl pyrrolidone (PVP) and urea were prepared by melting and solvent methods. The two DDB-PEG 6000 systems are thermodynamically stable interstitial solid solutions. The DDB-PVP system is an amorphous precipitate and the DDB-urea system is a simple eutectic physical mixture judged by X-ray diffraction and thermal analysis methods. The dissolution rate of DDB-PEG 6000 pilule and two kinds of DDB tablets were determined. The dissolution rate of DDB-PEG 6000 pilule was found to be faster. The physical dispersion state is an important factor in relation to the dissolution rate of DDB preparations.

Key words Biphenyl dimethyl dicarboxylate; Tablet; Pilule