

论著

文章编号:1000-5404(2012)06-0538-04

靛玉红固体分散体的制备及其体外溶出研究

蒋 苹,刘 芳,戴 青,陈 丹,刘松青 (400038 重庆,第三军医大学西南医院药剂科)

[摘要] **目的** 采用固体分散体技术制备难溶性药物靛玉红固体分散体,提高其体外溶出性能。**方法** 采用溶剂法制备靛玉红-聚乙烯吡咯烷酮(PVP_{K30})固体分散体;利用扫描电镜(SEM)和差示扫描量热法(DSC)鉴别药物在载体中的存在状态;以靛玉红的溶出百分量作为评价指标,研究靛玉红制成固体分散体后对溶出性能的影响。**结果** 扫描电镜和差示扫描量热法结果显示靛玉红在载体中以高度分散形式存在,制成固体分散体后药物的累计溶出度(36.93%)与原料药(4.81%)和物理混合物(11.42%)相比都有明显的提高。**结论** 靛玉红与PVP_{K30}制成固体分散体,靛玉红的分散状态发生了改变,提高了其溶出性能。

[关键词] 靛玉红;聚乙烯吡咯烷酮;固体分散体;溶出性能

[中图分类号] R913;R943;R979.12

[文献标志码] A

Preparation and *in vitro* dissolution of polyvinylpyrrolidone solid dispersion containing indirubin

Jiang Ping, Liu Fang, Dai Qing, Chen Dan, Liu Songqing (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To prepare the indirubin solid dispersion with polyvinylpyrrolidone (PVP_{K30}) in order to improve the dissolution of indirubin. **Methods** The solid dispersion containing indirubin was prepared with PVP_{K30} as carrier (1:9) by solvent evaporation. The status of indirubin existence in the dispersion form was studied by scanning electron microscopy (SEM) and differential scanning calorimetry (DSC). Indirubin from the solid dispersion was determined to evaluate the dissolution property after being prepared as solid dispersion. **Results** SEM and DSC results showed that indirubin was distributed in solid dispersion as an amorphous state. The dissolution percentage of indirubin was significantly higher in solid dispersion (36.93%) when compared with those as indirubin power (4.81%) and physical mixture (11.42%). **Conclusion** Our prepared PVP_{K30} solid dispersion containing indirubin has indirubin changed its dispersedness with higher dissolution.

[Key words] indirubin; polyvinylpyrrolidone; solid dispersion; dissolution

Corresponding author: Liu Songqing, Tel: 86-23-68765997, E-mail: songqingliu@hotmail.com

靛玉红是青黛、板蓝根、蓼蓝以及大青叶等植物的主要成分之一,可通过使白血病细胞肿胀、坏死而起到治疗慢性粒细胞白血病的作用^[1],具有疗效可靠、副作用小等特点^[2]。但靛玉红为一双吡啶类药物,其分子为一刚性平面,导致靛玉红水溶性和脂溶性均较差,吸收不佳,临床应用受到一定限制^[3]。固体分散体是将药物以分子、胶态、微晶或无定形状高度分散于惰性载体中形成药物-载体的固体分散体系,具有增加药物的溶解性能、提高生物利用度的特点。目前,国内已将固体分散体广泛应用于制剂的研究^[4-7],故本研究采用固体分散技术制备难溶性药物靛玉红固体分散体并进行体外溶出实验,考察固体分散体增溶效果。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Waters 高效液相色谱系统;101-ZA 型电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);DK-98-1 型恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司);旋转蒸发仪(BUCHI, Switzerland);S-3400N 扫描电子显微镜(Hitachi, Japan);TA Q100 差示扫描量热仪(USA, TA);SHB-111 循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);FA1004 分析天平(上海上平仪器公司);靛玉红对照品(中国药品生物制品检定所,批号:717-20003);靛玉红原料药(纯度 97%,武汉远程共创科技有限公司,批号:20110316);聚乙烯吡咯烷酮(PVP_{K30},成都市科龙化工试剂厂,批号:20100902)。甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为超纯水或蒸馏水。

1.2 实验方法

1.2.1 靛玉红固体分散体及混合物制备 固体分散体的制

[通信作者] 刘松青,电话:(023)68765997, E-mail: songqingliu@hotmail.com

备^[8];采用溶剂法制备靛玉红固体分散体。取靛玉红原料药适量,精密称定后置于圆底烧瓶中,加入四氢呋喃,振摇使完全溶解。另按药物与辅料1:9的比例精密称取聚乙烯吡咯烷酮,无水乙醇溶解后加入靛玉红溶液中,混匀,随即减压旋转蒸发至溶液约为10 ml时转入蒸发皿中,水浴搅拌蒸除溶剂,随后置于恒温真空干燥箱中干燥至脆化,取出,研磨成细粉,即得。

物理混合物的制备:按1:9比例精密称取药物与辅料至研钵中,研细后混合均匀即得。

1.2.2 固体分散体形态学考察^[4] 采用扫描电子显微镜结合差示扫描量热分析观察制备的靛玉红固体分散体形态。

扫描电子显微镜:将制得的固体分散体和靛玉红原料药分别干撒于贴有导电胶带的样品座上,喷金约80 s,用洁净的镊子取出,置于S-3400N扫描电镜内测试。

差示扫描量热分析:测定条件:温度25~400℃;升温速度:10℃/min。N₂流速:50 ml/min。绘制靛玉红原料药、PVP_{K30}、同比例(1:9)物理混合物和靛玉红固体分散体的DSC曲线图。

1.2.3 含量测定

1.2.3.1 HPLC色谱条件的建立 取一定浓度的靛玉红溶液,于200~400 nm波段进行全波长扫描,结果靛玉红在290 nm处具有最大吸收峰,故选为测定波长,在此波长条件下进行色谱条件的优化,得到最佳色谱条件如下:色谱柱:Diamonsil C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(80:20, 体积比);波长:290 nm;流速:1.2 ml/min;进样量:20 μl;在此色谱条件下,色谱峰峰型较好,溶剂峰对样品峰的测定无干扰(图1)。

1.2.3.2 标准曲线的制备 取靛玉红对照品一定量,精密称定后,置于容量瓶中,加入无水乙醇,超声20 min使其溶解,定容,配制成10 μg/ml的对照品溶液,量取不同体积的对照品溶液用无水乙醇稀释成一系列不同浓度的工作曲线溶液(5、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05 μg/ml),取各工作溶液1 ml,置于离心机中,13 000 r/min×3 min离心,取上清液20 μl于上述色谱条件下测定,记录峰面积,以峰面积A对浓度C(μg/ml)进行线性回归。

1.2.3.3 精密度考察 日内精密度:精密移取靛玉红对照品溶液适量,无水乙醇稀释成浓度为2.0、0.5、0.1 μg/ml的高、中、低3个浓度的靛玉红溶液,各取1 ml,13 000 r/min×3 min离心后在上述色谱条件下测定,1 d内连续测定5次,计算日内精密度。

日间精密度:取日内精密度条件下的高、中、低3个浓度的靛玉红对照品溶液,每个浓度5份样品,连续测定3 d,计算日间精密度。

1.2.3.4 加样回收率考察 取已知含量的固体分散体约10 mg,精密称定后置于100 ml容量瓶中,加无水乙醇溶解并稀释至刻度,再精密移取10 ml至100 ml容量瓶中,无水乙醇稀释至刻度,混匀得供试品溶液。分别精密移取15份1 ml的供试品溶液至10 ml容量瓶中,分为3组,每组5份。3组分别加入高、中、低3个浓度的对照品溶液,再用无水乙醇稀释至刻度,混匀后取各溶液1 ml,置于离心机中13 000 r/min×3 min离心,取上清液,采用1.2.3.1的色谱方法测定靛玉红的含量,计算加样回收率。

1.2.3.5 稳定性考察 取0.1、0.5、2 μg/ml的低、中、高3个浓度对照品溶液(n=3),在仪器样品室中15℃下放置8、16、24 h,以与0点相比的药物剩余量为评价指标考察其稳定性。

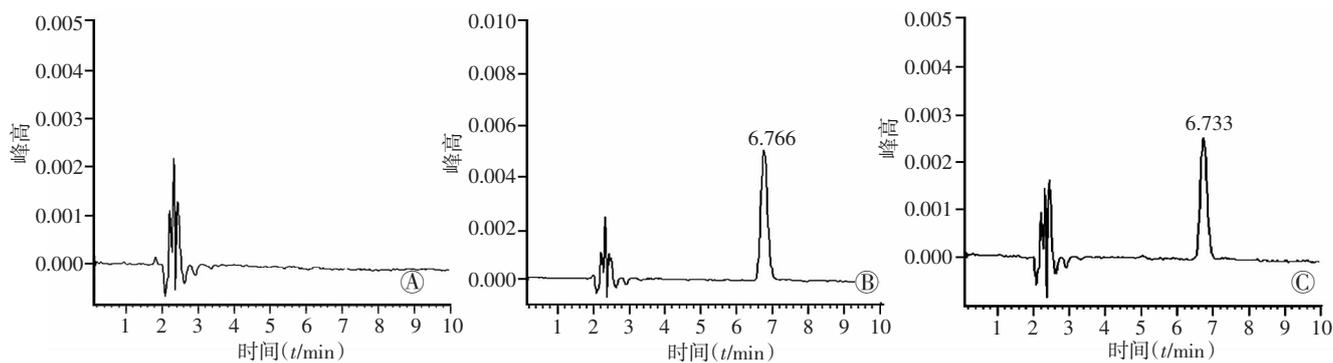
1.2.3.6 含量测定 按1.2.1制备3批固体分散体,每批分别称取固体分散体约10 mg,无水乙醇溶解后,定容于100 ml容量瓶中,取1 ml定容于10 ml容量瓶中。取样品溶液1 ml,置于离心机中13 000 r/min×3 min离心,取上清液,采用1.2.3.1的色谱方法测定样品,记录色谱图和峰面积,以外标法计算含量。

1.2.4 溶出度测定 取制得的靛玉红固体分散体,按照溶出度测定法(中国药典2010版二部附录XC第二法),以1%的十二烷基磺酸钠水溶液为溶出介质,测定靛玉红固体分散体的体外溶出度。具体操作为:将500 ml的溶出介质加入溶出杯中,(37.0±0.5)℃恒温以后,精密称取一定量的固体分散体,物理混合物以及原料药(含靛玉红约2 mg)于溶出杯中,转速100 r/min,分别于5、10、20、30、60、90、120 min取样,同时需补充等体积同温度的空白介质。取出的溶出液经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,按1.2.3.1的色谱方法测定样品,记录色谱图和峰面积,连续对3批固体分散体进行了测定,以外标法计算浓度和溶出度。同时按此法测定靛玉红原料药和靛玉红物理混合物的溶出度。

2 结果

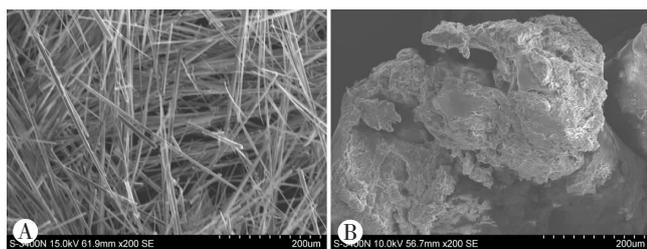
2.1 电子显微镜扫描

由图2可以看出,靛玉红原料药具有针状晶体,结晶形态清晰,而在固体分散体中,未见晶体出现,这可能是由于固体分散体制备过程中,靛玉红先溶解在溶液中,旋转蒸发时随着溶剂的蒸出、浓缩,药物的浓度逐渐增大,当靛玉红在溶液中浓度过大达饱和析出时被PVP_{K30}包裹,从而抑制了靛玉红晶体的生长。



A: 溶剂; B: 对照品溶液; C: 样品溶液

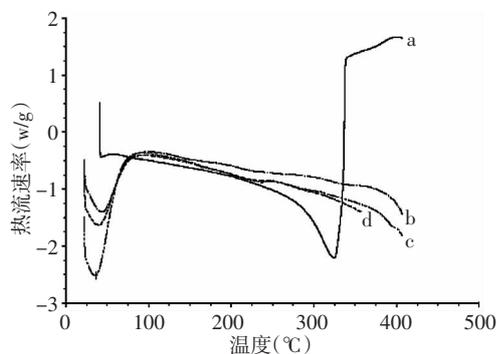
图1 靛玉红 HPLC 图谱分析



A: 琥玉红原料药; B: 琥玉红固体分散体
图2 固体分散体扫描电子显微镜观察结果

2.2 DSC 分析

由图3可以看出,琥玉红在324.28℃有一吸热峰,是琥玉红的结晶吸热峰。在固体分散体以及物理混合物的图谱中均无此峰。分析原因,对于固体分散体来说,可能由于结晶被抑制,琥玉红以分子形式或无定形态存在于PVP_{K30}中而未出琥玉红结晶吸热峰。而物理混合物可能是因为程序升温过程中,PVP_{K30}先熔化,并作为琥玉红的良好溶剂使琥玉红结晶被溶解于熔融的载体中,同时PVP_{K30}的量较大,因而未显出琥玉红的结晶吸热峰。



a: 琥玉红; b: 固体分散体; c: PVP_{K30}; d: 物理混合物
图3 DSC 分析结果

2.3 含量测定

2.3.1 标准曲线 建立的标准曲线线性关系良好,其回归方程为: $Y = 6.79 \times 10^4 X + 2.23 \times 10^2$, $r = 0.9999$ 。

2.3.2 精密度 日内精密度:高、中、低3个浓度的RSD%分别为0.71%、1.07%和1.19%。日间精密度:高、中、低3个浓度的RSD%分别为1.02%、1.14%和2.27%。

2.3.3 加样回收率 结果见表1。该方法加样回收率较好,符合样品测定的要求。

表1 琥玉红加样回收率实验结果(n=5)

样品中琥玉红含量(μg/ml)	加入量(μg/ml)	测定值(μg/ml)	回收率(%)	RSD(%)
0.10	0.10	0.205 ± 0.003	104.60	2.75
0.10	0.50	0.605 ± 0.007	100.96	1.42
0.10	4.00	4.106 ± 0.021	100.15	0.53

2.3.4 稳定性 24h后低、中、高3个浓度的样品的药物剩余量分别为98.96%、99.93%和100.08%,RSD%均≤1.77%,说明样品在样品室中放置24h稳定,满足样品测定的需要。

2.3.5 样品含量 3批琥玉红固体分散体的含量平均值为10.02%,RSD%为2.05%。

2.4 溶出度测定

从图4可以看出,琥玉红原料药120min的累积溶出度为4.81%,物理混合物的累积溶出度为11.42%,固体分散体的累积溶出度为36.93%,琥玉红制备成的固体分散体体外溶出度是原料药的7倍,是物理混合物溶出度的3倍,可见琥玉红制成固体分散体后体外溶出性能有明显的提高。

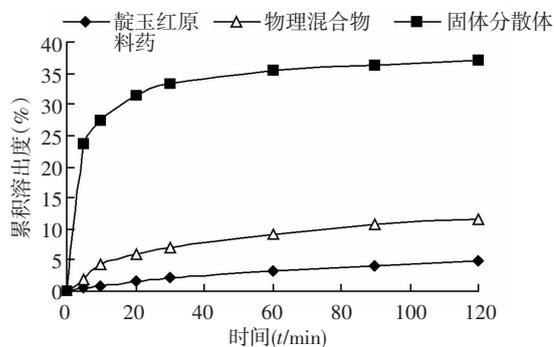


图4 琥玉红原料药、研磨混合物、各固体分散体累积溶出度

3 讨论

PVP_{K30}为无定型的高分子聚合物,熔点较高,具有对热稳定,且易溶于水和多种有机溶剂,对许多药物较强的抑晶作用的特性,是较为理想的辅料^[7]。故本研究以PVP_{K30}为载体,采用溶剂挥发法制备的琥玉红固体分散体,显著提高了琥玉红的溶出性能。

电镜扫描结果显示琥玉红原料药具有针状晶体,结晶形态清晰,而在固体分散体中针状结晶消失;DSC分析结果显示琥玉红在324.28℃有一结晶吸热峰,而在固体分散体以及物理混合物的图谱中均无此峰。可能是药物和载体材料在溶剂蒸发过程中,由于氢键作用、络合作用使黏度增大,载体材料抑制药物晶核的形成及成长,使药物成为非结晶无定形态分散于固体分散体中,从而明显改善药物的溶出度^[9-10]。

溶出度考察时间的确定:预实验时考察到180min,结果显示120min与180min时药物的溶出度无明显差异,说明120min时药物累积溶出已达最大值,故后续正式实验时将考察时间设定为120min。

参考文献:

- [1] 高淑香. 琥玉红治疗慢性粒细胞白血病26例临床分析[J]. 中国社区医师:医学专业, 2011, 13(9): 49.
- [2] 张娜, 蒋永军, 邹建卫, 等. CDK4与琥玉红及其衍生物复合物结构的模建[J]. 化学学报, 2005, 63(9): 809-813.
- [3] 王艳, 刘玉明, 杨明, 等. 琥玉红与异构体琥玉红的量子化学研究[J]. 四川大学学报:自然科学版, 2004, 41(1): 143-147.
- [4] 孙彦辉, 李三鸣, 彭博, 等. 尼美舒利固体分散体的制备及其性质考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(2): 93-97.
- [5] Law S L, Lo W Y, Lin F M, et al. Dissolution and Absorption of Nifedipine in polyethylene glycol solid dispersion containing phosphatidyl-

choline[J]. Int J Pharm, 1992, 84(2): 161-166.
[6] 王聪, 高永良. 固体分散技术增溶的新工艺研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(16): 3145-3147.
[7] 侯鹏, 潘卫三, 吴学明. 固体分散技术在药剂学中的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(4): 245-249.
[8] 王璐璐, 汪仁芸, 郑稳生. 板蓝根脂溶性成分-PVPK30 固体分散体的研究[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(13): 1078-1081.

[9] 戴春兰, 王光发, 廖正根, 等. 柚皮素-PVPK-30 固体分散体的制备及体外特性研究[J]. 中成药, 2011, 33(1): 45-49.
[10] 王祺, 陈飞虎, 邓倩, 等. 4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯固体分散体的制备和体外溶出度观察[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(8): 765-767.

(收稿:2011-09-05;修回:2011-11-18)

(编辑 张维)

文章编号:1000-5404(2012)06-0541-01

个案与短篇

CT 增强扫描高压注射器防渗漏智能导流报警系统的研制

杨子晨¹, 王搏¹, 黎海涛², 陈霖² (400038 重庆, 第三军医大学: 学员旅五队¹, 西南医院放射科²)

[关键词] 高压注射器; CT 增强扫描; 报警; 导流

[中图分类号] R197.39 [文献标志码] B

CT 增强扫描造影剂所引起的副反应在增加, 尤其是造影剂渗漏造成的局部组织损伤, 不仅影响检查质量, 甚至危及患者生命^[1]。目前采取的陪护人员或远距离观察方法有较大的弊端, 因为高压注射器注射速度快、压力高, 难以及时纠正渗漏, 不能有效杜绝造影剂外渗对患者造成的损害。为了减少 CT 增强扫描造影剂渗漏造成的危害, 并能及时发现和妥善处理减少血管外渗造成的不良后果, 需要一种敏感的报警装置。目前在国内外应用的监测装置尚有待进一步改进。因此我们在综合分析了已报道装置的优点与不足之后, 设计制作了这套 CT 增强扫描高压注射器防渗漏智能导流报警系统^[2], 实时检测高压注射过程, 一旦检测到渗漏即进行声光报警, 同时自动瞬时进行导流切换, 从而有效避免高压注射药液的渗漏。现将其制作、使用等报告如下。

1 材料与方 法

1.1 装置的研制

设备以 TI 公司的微控制器 MSP430F449^[3-4] 及精量电子的 FS2050I4 压力传感器^[4] 为核心, 主要由以下 4 个模块构成: 压力传感器模块、主控制系统模块、声光报警模块、切换导流模块(图 1、2)。如图 1 所示, 它可以实时监测高压注射过程, 一旦监测到渗漏立即进行声光报警, 同时瞬时进行自毁式导流切换, 从而迅速有效避免了高压注射器药液的渗漏。具体过程如下: 系统上电后, 程序进行初始化, 设置好定时器、A/D 模块及液晶模块的相关寄存器。微控制器根据程序设定的时间间隔进行 A/D 变换, 检测压力传感器电压值, 如果监测到压力传感器输出电压超出设定的阈值, 则启动声、光报警, 并输出 PWM 波控制电机完成 2 个三通阀的切换。即第 1 个三通完全关闭, 阻断从 A 端输入的药液。第 2 个三通由 A 通 B 转换至 A 通 C, 排出在输液管中的剩余药液。如果监测到压力传感器输出电压低于设定的阈值, 则关闭声、光报警, 并控制电机完成三通阀的还原。

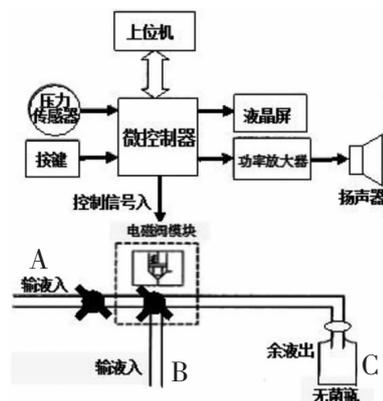


图 1 高压导流系统架构设计图

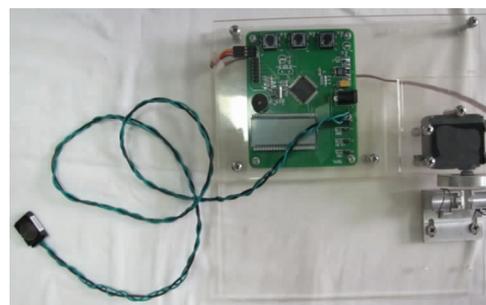


图 2 高压注射器防渗漏智能导流报警系统实物图

1.2 动物实验

雄性日本大耳兔 5 只(家兔), 体质量(3.0 ± 0.5) kg, 由第三军医大学实验动物中心提供。主要仪器与试剂包括医用注射器和医用胶带及头皮针, 兔手术台。测量体质量后, 用 30% 戊巴比妥钠(1 mg/kg) 经耳缘静脉注射作全身麻醉, 将兔俯卧固定, 四肢环形备皮。注射器吸取生理盐水后连接头皮针, 择其前肢(或后肢)的单肢, 将头皮针刺入皮下(而不是静脉)。于刺入针头前方 0.5 cm 处平贴高压注射器防渗漏智能导流报警系统的压力感受器, 感受器与肢体用医用胶带环形捆绑, 保证感受器均匀平贴于皮肤。开启高压注射器防渗漏智能导流报警系统后, 用注射器推注生理盐水使实验肢贴感受器处迅速形成皮丘。观察报警系统是否能即时报警并启动导流装置。

(下转 545 页)

[基金项目] 重庆市科技攻关计划项目(CSTC2009AC5021)

[通信作者] 黎海涛, E-mail: lihaitao@yahoo.com.cn