

动力学及生物等效性等大批量样本分析的需要。

对匹伐他汀钙受试制剂和参比制剂的药动学参数 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差分析,并进一步采用双向单侧 t 检验及 $[1-2\alpha]\%$ 可信区间法进行生物等效性评价。 t_{\max} 采用 Wilcoxon 符号秩检验法。受试制剂 $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 90% 的可信限分别为 91.6%~106.2%、92.8%~108.2%,受试制剂 C_{\max} 90% 的可信限为 73.6%~94.7%, t_{\max} 经秩和检验差异无显著性 ($P>0.05$),表明两制剂具有生物等效性。

在试验过程中 20 例受试者均未见不良反应。

参考文献:

- [1] 邱畅,张明. 匹伐他汀钙在健康人体内的药动学研究[J]. 药学服务与研究,2009,9(3):225-227.
- [2] 金承怀,谭鸿毅. 高效液相色谱法测定人血浆中匹伐他汀浓度[J]. 药物分析杂志,2009,28(9):1270-1272.
- [3] Ojha A, Gtikar S, Vayeda C, et al. Determination of Pitavastatin from human plasma using high performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. 2007, 25(5): 715-718.
- [4] 温金华,熊玉卿. LC-MS 测定人血浆中匹伐他汀浓度及其应用[J]. 中国现代应用药学,2010,27(1):62-65.
- [5] 刘晟,尹桃. 简单灵敏的 LC-MS/MS 方法检测人血浆匹伐他汀浓度[J]. 中国新药杂志,2009,18(12):1113-1115.

[收稿日期]2011-01-17

大黄酸固体分散体的制备

韩刚¹,王传胜²,索炜¹,刘莉¹,王彦雪¹,郭肖菲¹ (1. 华北煤炭医学院药理学系,河北 唐山 063000;2. 沈阳化工大学,辽宁 沈阳 110142)

[摘要] 目的:选择不同的载体制备大黄酸固体分散体,以提高大黄酸的溶出度。方法:选用聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)和聚乙二醇(PEG 6000)为载体,采用溶剂法制备大黄酸固体分散体;建立测定大黄酸固体分散体外溶出度的高效液相色谱方法;对固体分散体进行差热分析和红外光谱分析。结果:以聚乙烯吡咯烷酮为载体制备的大黄酸固体分散体能显著增加大黄酸的溶解度和溶出度。制备的大黄酸固体分散体(1:4),40 min 时,大黄酸的累积溶出百分率达 85%。物相鉴定表明,大黄酸以无定形态分散在载体中。结论:以聚乙烯吡咯烷酮为载体制备的大黄酸固体分散体有效地提高大黄酸的溶出速率。

[关键词] 大黄酸;固体分散体;溶出度;聚乙烯吡咯烷酮;聚乙二醇;高效液相色谱法

[中图分类号] R944.2 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2011)13-1090-04

Preparation of rhein solid dispersion and their dissolution *in vitro*

HAN Gang¹, WANG Chuan-sheng², SUO Wei¹, LIU Li¹, WANG Yan-xue¹, GUO Xiao-fei¹ (1. Pharmaceutical Department of North China Coal Medical University, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Department of Applied Chemistry; Shenyang University of Chemical Technology; Liaoning Shenyang 11014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the preparation process of solid dispersions of rhein for improving the drug dissolution. **METHODS** To prepare rhein solid dispersion by solvent method with polyvinyl pyrrolidone (K30) and polyethylene glycol (PEG), the determination of dissolution methods was established with HPLC *in vitro*. **RESULTS** The rhein solid dispersion could significantly increase the solubility of rhein and its dissolution. Dissolution percentages of solid dispersions were more than 85 percent in the drug carrier ratio of 1:4. The differential scanning calorimetry (DSC) and infrared spectroscopy were used to characterize the rhein solid dispersions. **CONCLUSION** Solid dispersions could significantly improve solubility and dissolution rate of rhein.

KEY WORDS: rhein; solid dispersion; dissolution; polyvinyl pyrrolidone; polyethylene glycol; HPLC

大黄酸(rhein)是大黄的主要活性成分,属蒽醌类化合物^[1],具有抗氧化、保肝、抗炎、降血脂、抗肿瘤、抗菌、泻下等作用^[2]。大黄酸在水中溶解度低,溶出速度慢因而生物利用度低。提高难溶性药物的溶解度和溶出度,是提高药物生物利用度的有效途径之一^[3]。利用固体分散技术提高难溶性药物溶解

的方法已得到了广泛的应用^[4]。固体分散技术是将难溶性药物以分子、微晶或无定形态分散在载体中,提高其溶出度^[5]。本文选用水溶性聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙二醇(PEG)为载体,将大黄酸制成固体分散体并对其体外溶出度进行考察,为大黄酸制剂的开发提供参考。

[作者简介] 韩刚,男,教授,电话:0315-3726303, E-mail: tsyxhg@163.com

1 材料

1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); 449C 差示扫描量热仪(德国 NETZSCH STA 公司); FTIR-8400S 红外光谱仪(日本岛津公司); RC-8 药物溶出仪(天津市新光技术开发有限公司); RE-52A 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂); ZD-85 气浴恒温振荡器(江苏金坛市荣华仪器公司); 大黄酸对照品(中国药品生物制品检定所, 供含量测定用, 批号 0757-200206); 大黄酸原料药(南京泽朗医药科技有限公司, 含量 > 97%, 批号 20081124); 聚乙二醇 6000(北京化学试剂厂); 聚乙烯吡咯烷酮(K30, 上海化学试剂公司); 甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 供试品的制备

2.1.1 大黄酸-PVP 固体分散体 将大黄酸与载体 PVP 分别按质量比 1:2, 1:4, 1:6 的比例, 加入适量的无水乙醇使其完全溶解, 溶液转入旋转蒸发仪中, 60 °C 将溶剂蒸干, 得大黄酸-PVP 固体分散体, 粉碎, 过 4 号筛, 备用。

2.1.2 大黄酸-PEG 固体分散体 将大黄酸与载体 PEG 分别按质量比 1:2, 1:4, 1:6 的比例, 加入适量的 98% 乙醇, 加热至 60 °C 使其完全溶解, 同“2.1.1”项下方法得大黄酸-PEG 固体分散体, 备用。

2.1.3 物理混合物 将大黄酸与载体 PVP、PEG 分别按质量比 1:2, 1:4, 1:6 的比例研细, 过 4 号筛即得不同载体, 不同比例的大黄酸与载体的物理混合物。

2.2 大黄酸含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱: Agilent extend-C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-冰醋酸(77:22:1); 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 柱温: 室温; 检测波长: 428 nm^[6]; 进样量: 20 μL。

2.2.2 标准曲线的制备 准确称取大黄酸对照品约 3 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 甲醇溶解定容, 制成 120 mg · L⁻¹ 对照品储备液。将对照品储备液分别稀释成 1.0, 3.0, 6.0, 12, 18, 24, 30, 40, 50 mg · L⁻¹, 20 μL 进样, 测定峰面积。以峰面积(A)对大黄酸浓度(C)进行线性回归, 得回归方程为: $A = 44.489C + 8.122$, $r = 0.9996$, 线性范围为 1.0 ~ 50 mg · L⁻¹。

2.2.3 回收率试验 分别精密称取大黄酸-PVP 固体分散体、大黄酸-PEG 固体分散体(1:4)约 4 mg, 各 9 份, 分别置于 25 mL 量瓶中, 分别精密加入大黄酸对照品储备液, 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 制成低、中、高 3 种浓度的供试品溶液, 20 μL 进样, 测定

峰面积, 计算大黄酸-PVP、大黄酸-PEG 固体分散体低、中、高 3 种浓度的回收率分别为 98.02%, 98.36%, 99.75%; 大黄酸-PEG 固体分散体低、中、高 3 种浓度的回收率分别为 97.87%, 101.12%, 98.10%, 表明本方法回收率良好, 不受载体 PVP 和 PEG 的干扰。

2.2.4 精密度试验 分别取“2.2.3”项下的大黄酸-PVP 和大黄酸-PEG 固体分散体甲醇溶液, 于当日间隔 2 h 进样测定, 共测定 6 次, 大黄酸-PVP 固体分散体 RSD 为 1.53%; 大黄酸-PEG 固体分散体 RSD 为 1.89%, 表明本实验方法精密度良好。

2.3 样品溶解度测定 具塞三角烧瓶中加入 10 mL 去离子水, 分别加入过量的大黄酸、大黄酸固体分散体、大黄酸与不同载体的物理混合物, 置于气浴振荡器中, 37 °C 振荡 72 h, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 20 μL 进样测定, 计算不同样品在 37 °C 的溶解度。见表 1。

表 1 样品的溶解度(37 °C)

Tab 1 The solubility of sample(37 °C)

样品	大黄 酸	PVP 固体分散体			PEG 固体分散体			PVP 物理混 合物 1:4	PEG 物理 混合物 1:4
		1:2	1:4	1:6	1:2	1:4	1:6		
溶解度 /mg·L ⁻¹	4.0	22.0	37.5	25.8	6.7	10.5	8.4	5.1	4.8

2.4 溶出度测定 照中国药典 2005 年版二部附录 X C 第一法测定溶出度^[7], 以 900 mL 去离子水为溶出介质, 温度(37 ± 0.5) °C, 转速 100 r · min⁻¹。取各处方固体分散体适量, 取大黄酸、物理混合物适量(相当于主药 3.5 mg), 分别于 3, 6, 10, 15, 20, 30, 40, 60 min 取样 2 mL, 立即用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 同时补充等温度等体积溶出介质。20 μL 进样测定, 测定结果代入标准曲线计算质量浓度, 并换算成累积溶出百分率。

3 结果

3.1 载体材料的筛选 溶出度实验测定结果表明, 大黄酸制成固体分散体后, 大黄酸的溶出速率较原料药均有显著提高, 其中以 PVP K30 为载体制得的固体分散体效果最好, 40 min 内累积溶出百分率达 85%, 显著高于 PEG 6000 载体制得固体分散体(见图 1)。

3.2 载体比例的选择 分别制备 1:2, 1:4, 1:6 大黄酸-PVP 固体分散体, 考察固体分散体的体外溶出度, 结果如图 2 所示, 大黄酸与载体质量比为 1:4 时, 40 min 内大黄酸累积溶出百分率最大。与大黄酸原料药和物理混合物相比较, 固体分散体大大提高了大黄酸的溶出度。

从溶出度曲线可知, 大黄酸与 PVP 载体以 1:4

比例形成的固体分散体溶出速度及程度最好,故选用大黄酸-PVP 固体分散体(1:4)的样品进行差热分析和红外光谱分析。

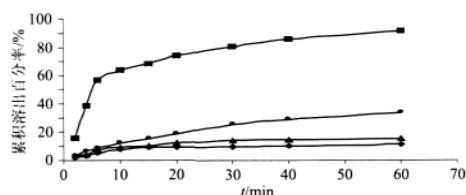


图 1 不同载体制备固体分散体溶出度曲线

—◆—大黄酸;—▲—大黄酸 PVP 物理混合物(1:4);—●—大黄酸 PEG 固体分散体(1:4);—■—大黄酸 PVP 固体分散体(1:4)

Fig 1 The dissolution of solid dispersion in different ratio —◆— rhein;—▲— physical mixture(1:4);—●— PEG solid dispersion(1:4);—■— PVP solid dispersion(1:4)

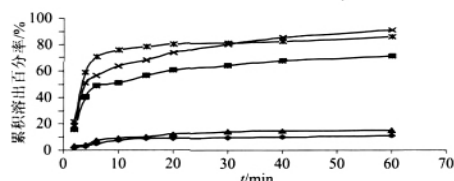


图 2 不同比例大黄酸-PVP 固体分散体和物理混合物的溶出曲线

—◆—大黄酸;—▲—物理混合物(1:4);—■—大黄酸-PVP(1:2);—×—大黄酸-PVP(1:4);—*—大黄酸-PVP(1:6)

Fig 2 The dissolution curve of sample —◆— rhein;—▲— physical mixture(1:4);—■— rhein-PVP(1:2);—×— rhein-PVP(1:4);—*— rhein-PVP(1:6)

3.3 固体分散体的物相鉴定

3.3.1 差热分析 采用差示扫描量热法(DSC)进行样品分析,测试条件为铝坩埚,气氛氮气,流速 $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,升温速率 $10 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 。由图 3 可见,大黄酸在 $306 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 有一熔融吸热峰,而物理混合物在

$433.7 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 有一吸热峰。固体分散体在 $438.6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 有一吸热峰,固体分散体中大黄酸 $306 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 熔融吸热峰消失。初步推测大黄酸在载体中形成了共沉淀物。可能是由于 PVP 分子中的羰基与大黄酸分子中的羟基形成氢键,使大黄酸分子以无定形状态进入完全水溶的 PVP 大分子,从而抑制难溶药物分子的结晶的生成和成长,药物形成过饱和状态,这就大大提高难溶药物的溶解度^[8]。

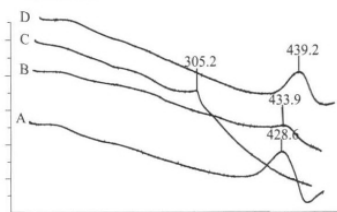


图 3 样品的 DSC 图

A. PVP; B. 大黄酸与 PVP 物理混合物; C. 大黄酸; D. 大黄酸与 PVP 固体分散体

Fig 3 DSC curves of sample

A. PVP; B. physical mixture(1:4); C. rhein; D. solid dispersion(1:4)

3.3.2 红外光谱分析 样品采用溴化钾压片,进行红外光谱分析。由图 4 可见,大黄酸的羟基峰位在 3320 cm^{-1} ,羰基峰位在 1640 cm^{-1} ;固体分散体羟基峰位在 $3360 \sim 3320 \text{ cm}^{-1}$ 为一钝峰,羰基峰位在 1680 cm^{-1} , (物理混合物羰基峰位 1640 cm^{-1}) 两者比较大黄酸在固体分散体中的羟基峰和羰基峰均向高波数端移动,由此推测,大黄酸两羟基与载体 PVP 的 $\text{C}=\text{O}$ 之间发生了氢键相互作用,使吸收峰向高波数位移。

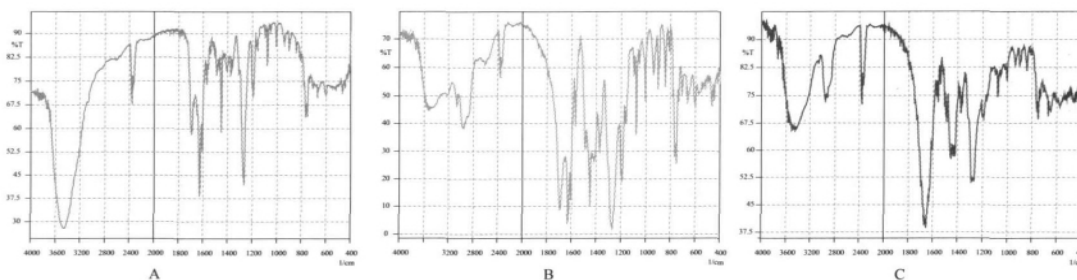


图 4 红外光谱图

A. 大黄酸; B. 大黄酸与 PVP 物理混合物; C. 大黄酸-PVP 固体分散体

Fig 4 FTIR spectra

A. rhein; B. physical mixture; C. solid dispersion

4 讨论

根据 Noyes-Whitney 方程,药物溶出速率随分散度的增加而增加。以易溶于水的材料为载体制备的固体分散体,可以提高药物的润湿性,增加药物的分散度,改善药物的溶出与吸收。本实验选择 PVP 作为载体材料,采用溶剂法制备大黄酸固体分散体,使大黄酸的溶出速率显著增加。溶出度测定结果

为,大黄酸-PVP 固体分散体>大黄酸-PEG 固体分散体>大黄酸;固体分散体>物理混合物。大黄酸与载体 PVP 质量比为 1:4 的固体分散体 40 min 时,累积溶出百分率为 85%,是相同条件下大黄酸原料药累积溶出百分率的 8 倍。1:4 的固体分散体的累积溶出百分率大于 1:6 的固体分散体,这种现象可能是由于载体比例过大,会阻碍药物溶出时的扩散

速度^[9]。

结合红外光谱分析和差热分析,表明大黄酸与载体 PVP 形成共沉淀物,大黄酸以无定形状态分散于载体 PVP 中,从而增加了大黄酸在介质中的溶解度及溶出度。

参考文献:

- [1] He ZH, He MF, Ma SC, *et al.* Anti-angiogenic effects of rhubarb and its anthraquinone derivative[J]. J Ethnopharmacol. 2009, 121(2):313-317.
- [2] 郭美姿,徐海荣. 大黄酸药理作用研究进展[J]. 国外医学中医中药分册, 2002, 24(3):139-143.
- [3] Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs[J]. Drug Discov Today, 2007, 12(23):1068-1075.
- [4] Srinaronq P, Kouwen S, Visser MR, *et al.* Effect of drug-carrier interaction on the dissolution behavior of solid dispersion tablets. [J]. Pharm Dev Technol, 2010, 15(5):460-468.
- [5] Varshosaz J, Faghihian H, Rastgoo K. Preparation and characterization of metoprolol controlled release solid dispersions[J]. Drug Delivery, 2006, 13(12):295-302.
- [6] 韩刚,王超,李运,等. HPLC 测定如意金黄散中 5 中成分的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(1):124-125.
- [7] 中国药典. 二部[S]. 2005:附录 73-74.
- [8] 严瑞璋. 水溶性高分子[M]. 北京:化学工业出版社, 2001:633-642.
- [9] 谢萍,谢永美,宋航,等. 埃索美拉唑固体分散体的制备及其体外溶出特性[J]. 四川大学学报(医学版), 2008, 39(4):648-650.

[收稿日期] 2010-10-17

布洛芬注射液的安全性试验

徐隽, 宋红萍, 刘忠, 平成斌, 陈冠容 (武汉市普爱医院临床药学研究所, 湖北 武汉 430033)

[摘要] 目的:考察布洛芬注射液的安全性。方法:采用测定布洛芬注射液的半数致死量进行急性毒性研究,选用家兔耳静脉血管刺激性试验和溶血性试验评价其用药的安全性。结果:布洛芬注射液的小鼠 LD₅₀ 为 304.91 mg·kg⁻¹, 95% 可信限为 301.23~308.65 mg·kg⁻¹, 对家兔耳缘血管无刺激作用,对家兔体外红细胞形态无影响,无溶血现象发生。结论:布洛芬注射液毒性低,无血管刺激性、无溶血性,安全性高。

[关键词] 布洛芬注射液; LD₅₀; 血管刺激性; 溶血性

[中图分类号] R944 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2011)13-1093-03

The safety study of ibuprofen injection

XU Juan, SONG Hong-ping, LIU Zhong, PING Cheng-bin, CHEN Guan-rong (Institute of Clinical Pharmacy, Wuhan Puai Hospital, Hubei Wuhan 430033, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To investigate the safety of ibuprofen injection. **METHODS** The LD₅₀ value of ibuprofen injection was determined in acute toxicity study, the vascular stimulation and hemolytic tests conducted to evaluate the drug's safety. **RESULTS** The LD₅₀ for the ibuprofen injection was 304.91 mg·kg⁻¹ in mice, and 95% confidence limit was 301.23~308.65 mg·kg⁻¹. The vascular stimulation of ibuprofen injection was not observed. And ibuprofen injection had no hemolysis on red blood cells of rabbits *in vitro*. **CONCLUSION** Ibuprofen injection has low toxicity and doesn't lead to vascular stimulation and hemolysis.

KEY WORDS: ibuprofen injection; LD₅₀; vascular stimulation; hemolysis

布洛芬是一种疗效确切、不良反应小、安全性高的非甾体解热镇痛药,临床主要用于治疗感冒发热、头痛、牙痛、风湿及类风湿性关节炎以及外科手术后的疼痛等。由于该药水溶性小,在我国临床上只有片剂和胶囊剂,无注射剂,为了解决布洛芬不溶于水的难题及扩大临床适应证,刘忠等^[1]采用精氨酸以增加布洛芬在水中的溶解度,制备成注射剂,规格 2

mL:0.2 g。且经初步的药理试验证明其具有显著的抗炎、镇痛、解热作用^[2]。为确保临床用药的安全,对其进行相关的安全性试验,如刺激性试验、溶血试验、急性毒性试验等,以综合考察其安全性并作出评价。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠 80 只,体质量 18~22 g,♀

[作者简介] 徐隽,女,硕士,主管药师,电话:13995642138, E-mail: xujunny@126.com **[通讯作者]** 宋红萍,女,硕士,主任药师,电话:13407115402, E-mail: songhongping@126.com