

氟苯尼考 PEG6000 固体分散体的制备与表征

马素英, 董若怡, 尚校军, 闫福林

(新乡医学院 药学院, 河南 新乡 453003)

摘要: 以聚乙二醇 6000(PEG6000)为载体, 采用熔融法和溶剂熔融法制备氟苯尼考(flornfenicol, FF)固体分散体, 用红外光谱法、显微观察法、差示热分析法和溶出速率法验证固体分散体, 比较 FF、FF 和 PEG6000 的物理混合物、氟苯尼考 PEG6000 固体分散体的溶解度, 用分光光度法测定固体分散体中 FF 的含量。结果表明, 氟苯尼考、混合物、固体分散体的差示热曲线、红外光谱和溶出速率差异很大, 固体分散体的溶解度为 1.118 mg/mL, 氟苯尼考的平均回收率为 100.5%, 相对标准差 < 1.0%, FF 对照品溶液浓度为 50.0 ~ 350.0 $\mu\text{g/mL}$ 时, 吸光度(y)与浓度(x)线性关系良好, 回归方程为 $y = 0.0027x + 0.0073$, $r = 0.9998$ 。氟苯尼考 PEG6000 固体分散体制备方法简单, 质量可控, 可以显著提高药物的溶解度。

关键词: 氟苯尼考; 聚乙二醇 6000; 固体分散体; 溶解度

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-1032(2010)05-0589-05

Preparation and characterization of flornfenicol-polyethyleneglycol 6000 solid dispersions

MA Su-ying, DONG Ruo-yi, SHANG Xiao-jun, YAN Fu-lin

(School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China)

Abstract: The flornfenicol(FF) - Polyethyleneglycol 6000 (PEG6000) solid dispersions (SDs) were prepared by melting and solvent-melting method with PEG6000 as carriers. The SDs were validated by infrared spectroscopy, microscopy, differential thermal analysis and dissolution rate. The solubilities of FF, mixture and SDs were measured. The spectrophotometer method was developed to determine the concent of FF. It was found that the spectra of infraed spectroscopy, differential thermal analysis of the SDs were remarkably different from that of FF and physical mixture. Solubility of FF was 1.118 mg/mL for the formation of SDs. The average recoveries of FF were 100.5% and relative standard deviation was less than 1.0%. The calibration curve was linear with an correlation coefficient $r = 0.9998$ in range of 50.0~350.0 $\mu\text{g/mL}$. The method was simple in preparation, validation and determination the FF/PEG6000 SDs. Solubility of FF was enhanced remarkably for the formation of SDs.

Key words: flornfenicol; PEG6000; solid dispersions; solubility

氟苯尼考(flornfenicol, FF)是甲砒霉素的氟化物, 具有血液系统毒性和可能的胚胎毒性, 但也具有无再生障碍性贫血副作用、不与人类形成交叉耐药性和按规定剂量用药无毒害等优点, 主要用于治疗呼吸道和肠道等的感染^[1]。FF水溶性比较差, 常

见的剂型主要是预混剂。用添加增溶剂和助溶剂等方法制成的液体制剂, 常常存在稳定性较差、毒性和刺激性大等问题, 导致用药后生物利用度较低和对机体的伤害, 所以, 有必要通过改进制剂技术来提高药物的溶解度和生物利用度。

收稿日期: 2010-01-17

基金项目: 河南省自然科学基金项目(611042600)

作者简介: 马素英(1972—), 女, 河南叶县人, 硕士, 讲师, 主要从事药剂学研究, suyingma@sohu.com

通过固体分散体(SDs)使药物高度分散可增大药物的溶解度和溶出速率^[2-7]。笔者以聚乙二醇6000(PEG6000)为载体,研制氟苯尼考PEG6000固体分散体(FF/PEG6000 SDs),旨在为可溶性FF的推广应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

主要试剂:FF对照品(含量99.8%)和FF(含量99.0%)由河南中州兽药有限公司惠赠;PEG6000(批号20090802)由中国派尼化学试剂厂郑州分装,其余试剂均为分析纯。

主要仪器:FTS-40 红外光谱仪(美国伯乐公司)、Quanta 200扫描电子显微镜(USA)、CRY-32P差热分析仪(上海精密科学仪器有限公司)、ZRC-6FT 智能溶出测定仪(天津创兴电子设备制造有限公司)、TU-1810PC紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)、FA2004A 分析天平(上海良平仪器仪表有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 FF和PEG6000物理混合物及FF/PEG6000 SDs的制备

FF和PEG6000物理混合物的制备.分别按质量比1:1、1:3、1:5、1:7、1:10精密称取FF和PEG6000适量,在研钵里充分研磨,直至形成均匀的FF和PEG6000混合物(以下简称“物理混合物”),过0.175 mm筛,密封备用。

FF/PEG6000 SDs的制备.分别按质量比1:1、1:3、1:5、1:7、1:10精密称取FF和PEG6000适量,再分别用熔融法和溶剂熔融法制备FF和PEG6000固体分散体(以下简称“固体分散体”)。

(1) 用熔融法制备.把处方量PEG6000于70℃水浴加热熔融,再分次加入称量的FF,混匀,把熔融物倾倒在冰浴不锈钢板上涂成薄片,置冰箱中存放12 h,再用药勺刮掉凝结的SDs,置真空干燥器中,待脆化后研细,过0.175 mm筛,密封。

(2) 用溶剂熔融法制备.先把处方量PEG6000于70℃水浴加热熔融,再分次加入适量的用N,N-

二甲基甲酰胺制成的FF饱和溶液,混匀,把熔融物倾倒在冰浴不锈钢板上涂成薄片,置冰箱中存放12 h,用药勺刮掉凝结的SDs,置真空干燥器中干燥,待脆化后研细,过0.175 mm筛,密封。

1.2.2 固体分散体的验证

(1) 用红外光谱法验证.用KBr将FF、PEG6000、物理混合物和SDs分别压片,在500~4 000 cm^{-1} 测试各样品的红外吸收光谱.每个样品的扫描次数均为16次,分辨率为4 cm^{-1} 。

(2) 用显微观察法验证.分别取FF、PEG6000、物理混合物、SDs适量,研成细粉后固定,置于Quanta 200扫描电子显微镜下观察,加速电压为15 kV,工作距离为10 mm,观察并记录样品图谱。

(3) 用差热分析法^[8]验证.精密称取FF、PEG6000、物理混合物、SDs各10 mg,置于仪器微坩锅中,以 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 为参比物测定.温度为30~300℃,升温速率为10℃/min,比较各组分的热曲线。

(4) 用溶出速率法验证.参照文献[9]的方法测定.分别称取FF、物理混合物、SDs适量(相当于FF200 mg),以蒸馏水900 mL为溶剂,转速100 r/min,温度(37±0.5)℃,测定累积溶出度.从样品接触介质时开始计时,分别于2.0、5.0、10.0、20.0、30.0、45.0、60.0 min定点取样5 mL,同时立即补充溶剂5 mL.取出的液体用孔径0.22 μm 的微孔滤膜过滤,作为供试品溶液.以蒸馏水为空白,在波长266 nm处用分光光度法测定吸光度,结果代入标准曲线回归方程,计算累积溶出度。

1.2.3 标准曲线的绘制

精密称定105℃干燥至恒重的FF对照品500 mg,置于50 mL容量瓶中,加无水乙醇制成FF浓度10 mg/mL的溶液,将此溶液作为贮备液.吸取贮备液适量,用蒸馏水稀释,制成FF浓度250 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液;另取PEG6000适量,制成辅料溶液,以蒸馏水为空白,用紫外可见分光光度计在波长200~400 nm扫描,以确定测定波长。

精密量取贮备液10 mL,置于100 mL容量瓶中,加蒸馏水定容,制成FF质量浓度1 mg/mL的对照品溶液.分别精密量取该溶液0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、

3.0、3.5 mL, 置于 10 mL 容量瓶中, 加蒸馏水定容, 制成 FF 质量浓度分别为 50.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、350.0 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液. 以蒸馏水为空白, 用上述方法确定的测定波长处, 用分光光度法测定吸光度, 以吸光度与浓度进行线性回归, 得回归方程.

1.2.4 测定指标及方法

(1) 含量测定. 精密称定 SDs 100 mg 置于 100 mL 容量瓶中, 加蒸馏水溶解并定容, 适当稀释. 以蒸馏水为空白, 在 266 nm 的波长处, 用分光光度法测定吸光度, 结果代入标准曲线回归方程, 计算 FF 的含量.

(2) 准确度测定. 精密称取 9 份 PEG6000, 每 3 份 1 组. 按低、中、高 3 个水平分别精密加入一定量的 FF 对照品, 测定 FF 含量, 计算回收率.

(3) 精密度测定. 取浓度为 200 $\mu\text{g/mL}$ 的 FF 溶液, 连续测定 5 次, 考察方法的精密度.

(4) 溶解度测定. 分别取 FF、物理混合物和溶剂熔融法、熔融法制备的 SDs 适量, 置于容量瓶中, 加蒸馏水 10 mL 制成过饱和溶液, 置于恒温水浴振

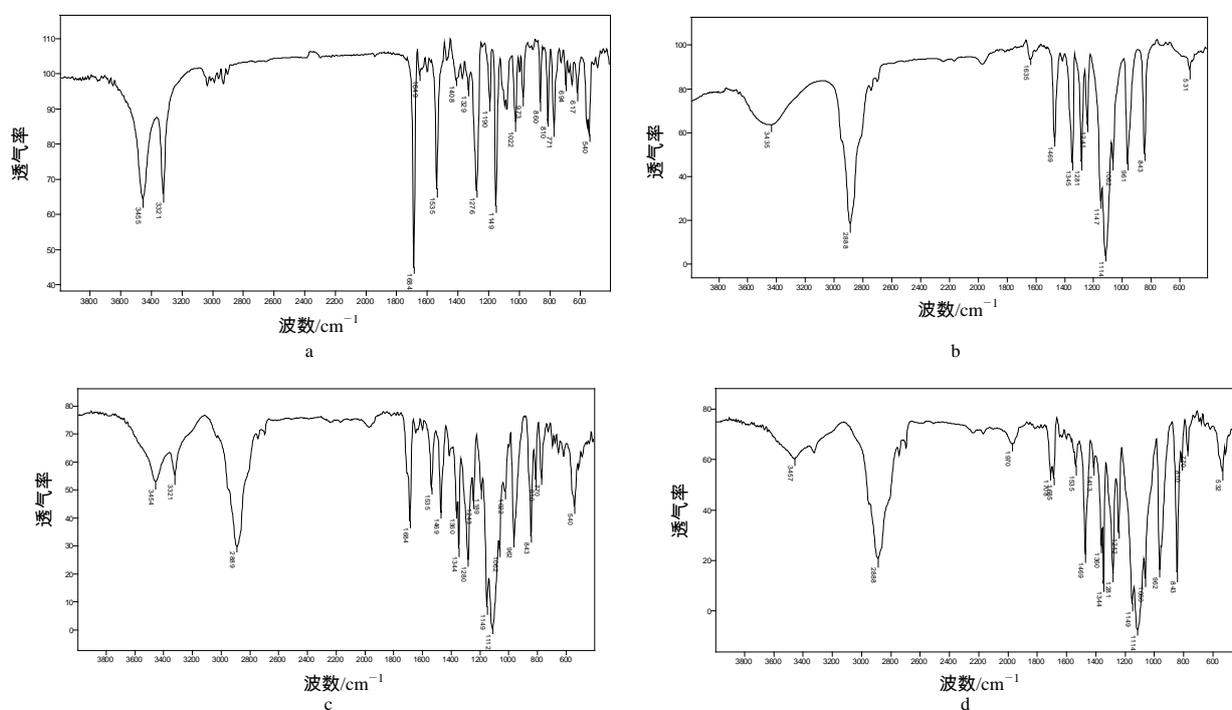
荡器 (25 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 振摇 24 h. 吸取上层溶液, 用孔径为 0.22 μm 的微孔滤膜过滤, 弃去初滤液, 取续滤液用蒸馏水适当稀释, 在 266 nm 波长处用分光光度法测定, 结果代入标准曲线回归方程, 计算溶解度.

2 结果与分析

2.1 对固体分散体和物理混合物的验证结果

2.1.1 红外光谱法验证结果

由图 1-a 可知, 3 455 cm^{-1} 处为 -OH 伸缩振动吸收峰, 1 684 cm^{-1} 处为 -C=O 伸缩振动吸收峰, 1 535 cm^{-1} 处为 -NH 的弯曲振动和 -CN 的伸缩振动. 本结果与文献[10]结果一致. 由图 1-b 可知, 1 114 cm^{-1} 处为 PEG6000 分子中 C-O-C 对称伸缩振动吸收峰, 2 888 cm^{-1} 为 -CH 的伸缩振动吸收峰. 图 1-c 为物理混合物的红外光谱图, 其光谱图为 FF 和 PEG6000 红外光谱图的叠加. 由图 1-d 可知, FF 分子结构中仲酰胺的特征峰全部消失, 图谱与 PEG6000 的图谱相似, 这与 SDs 中载体所占有的比例较大有关系. 以上结果充分说明形成了 FF/PEG6000 SDs.



a FF; b PEG6000; c FF和PEG6000的物理混合物; d FF/PEG6000 SDs.

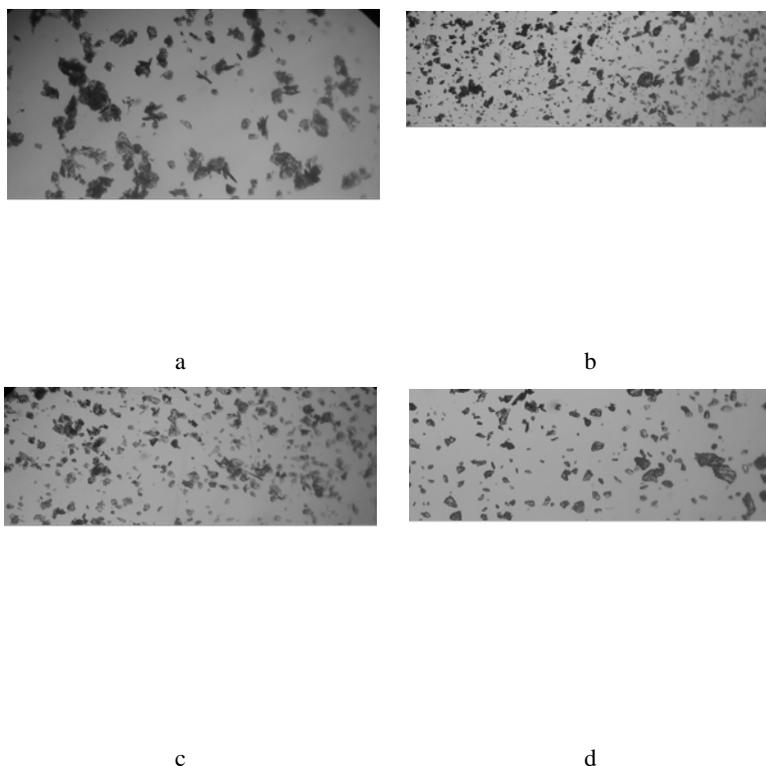
图1 样品红外光谱图

Fig.1 IR spectra of the samples

2.1.2 显微观察法验证结果

显微观察结果(图2)显示,FF为不规则状晶体,PEG6000为不规则状晶体,混合物中2种晶体同时

存在,而SDs为不规则形状,药物和辅料的结晶形状发生了变化,表明形成了FF/PEG6000 SDs.



a FF; b PEG6000; c FF和PEG6000物理混合物; d FF/PEG6000 SDs.

图2 样品显微图谱

Fig.2 Photographs of the samples

2.1.3 差热分析法验证结果

结果显示,FF差示热曲线中154.2℃附近的强吸热峰为FF的熔点峰;PEG6000差示热曲线中在65.7℃的宽吸热峰是PEG6000的熔点峰;物理混合物差示热曲线中,FF的吸热峰消失,原因在于DTA曲线测定时FF和辅料熔融,与SDs的制备过程相似,导致原料药物的特征峰消失;SDs差示热曲线中,FF的特征峰消失,表现出与原料和载体不一致的变化过程.以上结果表明形成了新的结构体系,即形成了FF/PEG6000 SDs.

2.1.4 溶出速率法验证结果

结果显示,物理混合物的溶出速率比原料药物提高,原因可能在于PEG6000的增溶作用.溶解10 min时,按质量比1:1、1:3、1:5、1:7、1:10制备的SDs的累积溶出度分别为40.68%、48.13%、65.61%、70.46%、75.72%,FF原料和质量比1:10

物理混合物的累积溶出度分别为21.25%和47.30%,并在短时间内达到平衡,可见,SDs的累积溶出度远远高于FF和按相同比例制备的物理混合物,说明SDs的制备能够提高药物的溶出度.另外,随着SDs中PEG6000比例的提高,溶出速率相应增加,用溶剂熔融法制备的SDs的累积溶出度比用熔融法制备的SDs高,这可能与药物的高度分散、晶型转变、药物和载体分子复合物的形成以及载体对药物的高度润湿作用等有关.

2.2 对固体分散体和物理混合物的检测结果

2.2.1 标准曲线的绘制

结果表明,FF标准溶液在波长266 nm处有最大吸收,PEG6000在此波长处无吸收,故选用266 nm作为测定波长.在波长266 nm处,FF对照品溶液浓度为50.0~350.0 μg/mL时,吸光度(y)与浓度

(x)线性关系良好, 回归方程 $y = 0.0027x + 0.0073$, $r = 0.9998$.

2.2.2 准确度、精密度、溶解度试验结果

试验结果表明, 3个浓度的平均回收率为100.5%, 相对标准差为0.89% ($n=9$), 数据之间的变异较小, 表明方法的准确度较高.

精密度试验相对标准差为0.28%, 测定结果之间变异较小, 表明方法的精密度良好.

25 °C时, FF的溶解度为1.118 mg/mL, 物理混合物的溶解度比FF大, 按不同比例制备的SDs的溶解度显著大于FF的溶解度, 按质量比1:10分别用溶剂熔融法、熔融法制备的SDs和物理混合物的溶解度分别为2.89、2.81、1.91 mg/mL. 随着处方中PEG6000比例提高, 溶解度增大, 说明SDs中PEG6000对FF有分散作用, FF的水溶性显著提高.

3 结论与讨论

采用溶剂熔融法和熔融法制备FF/PEG6000 SDs, 使药物充分分散, 增大药物比表面积, 为提高药物溶解度和生物利用度提供了可能, 通过红外光谱法、显微观察法、差热分析法和溶出速率法进行验证, 证明了该制备方法可行.

通过对FF/PEG6000 SDs、物理混合物、FF累积溶出度和溶解度的测定, 可知将FF制成SDs能显著提高FF的溶解度和溶出速率. 在制备SDs的基础上, 可以将FF制剂进一步制备成具有良好溶解特性的剂型, 便于临床用药.

溶出度测定时, FF原料由于溶解度和溶出速率的限制, 仍然会有一部分药物表现出明显的疏水特性, 漂浮在液体表面, 影响测定结果的准确性和重现性, 所以, 在取样时一定要保证样品有良好的代表性.

选用PEG6000作载体材料, 与其对热稳定、熔点低和溶解性良好等优点相适应. 洪涛等^[11]用PVPK制备了FF/PVPK SDs, FF的溶解度和溶出速率也显著提高, 但是以PVPK为载体制备的SDs与以

PEG6000制备的SDs相比, 药物具有较高的能量, 其后续稳定性有待研究.

本试验的不足是对SDs和FF的体内过程没有进行研究, 无法比较两者体内吸收规律的差异性.

参考文献:

- [1] Graham R, Palmer D, Pratt B C, et al. *In vitro* activity of florfenicol[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 7(5): 691-694.
- [2] 冯少华, 肖小河, 高文远, 等. 提高难溶性药物生物利用度方法研究概述[J]. *解放军药学学报*, 2005, 21(5): 372-374.
- [3] 邹阳, 黄华. 固体分散法制剂工艺研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2005, 36(10): 648-651.
- [4] Moreswar P, Patil, Naresh J, et al. Preparation and characterization of gliclazide-polyethylene glycol 4000 SDs[J]. *Acta Pharm*, 2009, 59: 57-65.
- [5] Duan Hao-gang, Wei Yu-hui, Li Bo-xia, et al. Improving the dissolution and oral bioavailability of the poorly water-soluble drug aloe-emodin by solid dispersion with polyethyleneglycol 6000[J]. *Drug Dev Res*, 2009, 70: 363-369.
- [6] 陈洁, 邱利焱, 胡敏新, 等. 多烯紫杉醇固体分散体的制备和体内外研究[J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(22): 1717-1722.
- [7] 李慧, 唐星. 热熔挤出法制备联苯双酯固体分散体的工艺[J]. *沈阳药科大学学报*, 2008, 25(7): 515-518.
- [8] 夏学军, 陶忠华, 任怡, 等. 布格呖喃固体分散体的体外研究[J]. *药科学报*, 2008, 43(5): 548-552.
- [9] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典*[M]. 2部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 73-74.
- [10] Lu Wenya, Chen Peiran, Lin Guoqiang. New stereoselective synthesis of thiamphenicol and flofenicol from enantiomerically pure cyanohydrin: A chemoenzymatic approach[J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 7822-7827.
- [11] 洪涛, 欧阳五庆. PVPK氟苯尼考固体分散体的制备及体外溶出速率的研究[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2005(2): 65-67.

责任编辑: 王赛群

英文编辑: 罗文翠