

Preparation and Phase Identification of Ibuprofen Solid Dispersion

Jiawen Wang, Wenqian Zhang, Yue Zu, Min Yang*

School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou University, Guiyang Guizhou
Email: 2578973180@qq.com

Received: Dec. 7th, 2019; accepted: Dec. 23rd, 2019; published: Dec. 30th, 2019

Abstract

Objective: To improve the *in vitro* dissolution of the insoluble drug Ibuprofen. **Methods:** Using Polyvinylpyrrolidone and polyethylene glycol as carriers, the dissolution of Ibuprofen solid dispersions prepared by the solvent method and melt method was compared, and the preparation conditions were investigated and determined. Differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction and scanning electron microscopy were used for phase identification. **Results:** The Ibuprofen solid dispersions prepared by the two methods could significantly improve the *in vitro* dissolution of Ibuprofen ($P < 0.001$, $P < 0.001$). Under the optimal preparation conditions, the cumulative dissolution could reach more than 80% within 2 hours. However, the two are different in speed. The cumulative dissolution of Ibuprofen solid dispersion prepared by the solvent method and the melt method is 65.10% and 38.69% at 10 minutes. The *in vitro* dissolution rate is 3.60 times and 2.14 times more than the Active Pharmaceutical Ingredient. The melting method has better dissolution effect. **Conclusion:** Solid dispersion technology could improve dissolution of insoluble drugs such as Ibuprofen.

Keywords

Solid Dispersion, Solvent Method, Melting Method, Optimal Preparation Conditions, Phase Identification

布洛芬固体分散体的制备及其物相鉴别研究

王佳文, 张文倩, 祖越, 杨敏*

贵州大学药学院, 贵州 贵阳
Email: 2578973180@qq.com

收稿日期: 2019年12月7日; 录用日期: 2019年12月23日; 发布日期: 2019年12月30日

*通讯作者。

摘要

目的：为改善难溶性药物布洛芬的体外溶出度。方法：以聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇为载体，比较溶剂法和熔融法制备布洛芬固体分散体的溶出度，并考察和确定制备条件。通过差示扫描量热分析、粉末X射线衍射分析和扫描电子显微镜分析法对固体分散体进行物相鉴别。结果：两种方法制备的布洛芬固体分散体能显著提高布洛芬的体外溶出度($P < 0.001$, $P < 0.001$)。在最佳制备条件下，2 h内累计溶出度均可达到80%以上。但二者在速度上有差别，10 min时溶剂法和熔融法制备的布洛芬固体分散体累计溶出度为65.10%和38.69%，体外溶出速率是原料药的3.60倍和2.14倍，溶剂法比熔融法的溶出效果更好。结论：固体分散体技术可提高布洛芬等难溶性药物的溶出度。

关键词

固体分散体，溶剂法，熔融法，最佳制备条件，物相鉴别

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

布洛芬(Ibuprofen, IBU)，又名异丁苯丙酸，是一种非甾体类抗炎药，具有解热镇痛、抗炎等作用[1]。其通过抑制环氧合酶的活性使前列腺素等炎症介质合成减少[2]，从而达到镇痛抗炎效果，临床上已证明布洛芬具有治疗感冒和轻微发热的作用，且退热效果比同类药物更为明显，故IBU是世界卫生组织(WHO)和美国药品监督局(FDA)唯一推荐的儿童退烧和抗炎的首选药[3]。

IBU的水溶性低，在水中溶解度约为60 mg/L，且在体内溶出缓慢，生物利用度低，因此难溶性药物的增溶技术已成为药剂学的研究热点[4]。其中固体分散技术因其操作简单，增溶效果较好，被广泛的应用。长期以来有报道利用交联聚维酮(PVPP)和聚乙二醇(PEG6000)等将难溶性药物制成固体分散体，显著增加了药物的溶出度。

本文以布洛芬为原料药，体外溶出结果为指标，比较溶剂法、熔融法在不同制备工艺参数下的溶出度，从而得出最佳制备条件，并对固体分散体(Solid Dispersion, SD)进行物相鉴别分析。

2. 实验仪器与材料

2.1. 仪器

UV-5500PC 紫外分光光度计(上海元析仪器有限公司); HH-4 数显恒温水浴锅(常州澳华仪器有限公司); RC806D 溶出度仪(天津市天大天发科技有限公司); 85-1A 磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); 电子分析天平(上海卓精); 智能型电热恒温鼓风干燥箱(上海琅玕实验设备有限公司); 旋转蒸发器(瑞士BUCHI公司); Q2000-差示扫描量热仪(美国TA公司); X'PertPowder X射线衍射仪(荷兰帕纳科公司); SIGMA+X-Max20 电子扫描显微镜能谱仪(德国蔡司公司)。

2.2. 材料

布洛芬原料药; 聚乙二醇6000(天津市科密欧化学试剂有限公司); 聚乙烯吡咯烷酮(深圳市优普惠药品股份有限公司); 无水乙醇为分析纯(川东化工)。

3. 方法与结果

3.1. 布洛芬体外分析方法的建立

3.1.1. 含量测定

1) 吸收波长

精密称定 0.024 g IBU 于 15 ml 容量瓶, 加适量无水乙醇溶解并定容至刻度线。以无水乙醇为空白对照, 在 200~400 nm 进行全波长扫描, 结果表明, IBU 在 264 nm 处有最大吸收, 故确定方法的测定波长为 264 nm。

2) 储备液的制备

精密称定 0.2030 g IBU 于 15 mL 的容量瓶中, 加少量无水乙醇溶解, 定容至容量瓶的刻度线作为储备液。

3) 标准曲线的制备

分别精密量取“3.1.1.2”项下储备液 0.5、1、2、3、4、5、6 mL 于 15 mL 的容量瓶中, 用无水乙醇定容至刻度, 得 0.0406, 0.0812, 0.1624, 0.2436, 0.3248, 0.4000, 0.4872 mg/l 系列浓度对照品溶液, 以无水乙醇作为空白对照。在最大吸收波长 264 nm 测定其吸光度, 以吸光度(A)为纵坐标, 以 IBU 对照品浓度(C)为横坐标, 得标准曲线方程为: $A = 1.4209C - 0.0015$ ($r = 0.9996$), 结果表明 IBU 在 0.0406~0.4872 mg/ml 线性关系良好。

4) 重复性实验

精密量取 3 ml 储备液 6 份分别置于 15 ml 容量瓶, 无水乙醇定容至刻度线, 进样测定。得 IBU 的相对标准偏差(RSD, relative standard deviation)为 0.91%, 表明分析方法重现性良好。

5) 精密度实验

精密量取“3.1.1.2”项下储备液 0.5、3、6 mL 分别置于 15 mL 容量瓶中, 用无水乙醇定容至刻度线, 配制成 3 种不同浓度(0.0406、0.2436、0.4872 mg/mL)的布洛芬溶液。在 1 d 内各浓度样品连续进样 3 次, 得不同浓度日内 RSD 分别为 0.91%, 0.35%, 0.17%; 每天测一次, 连续测定 5 d, 得低、中、高浓度日间 RSD 分别为 1.16%, 0.84%, 0.41%; 结果表明日内 RSD 和日间 RSD 良好, 符合含量测定要求。

6) 样品含量测定

精密称定 IBU 固体分散体(相当于药品 0.1 g), 置于 15 ml 的容量瓶中, 加适量无水乙醇溶解, 并定容至刻度线, 在波长 264 nm 处测定吸光度, 根据标准曲线计算其含量。

3.1.2. 体外溶出度测定

根据 2015 版《中国药典》第四部要求, 参照溶出度与释放度测定(通则 0931 第二法), 精确称取布洛芬 65 mg 于溶出杯中, 以 900 ml 水为溶出介质, 温度为 37°C, 转速为 100 r/min。分别在 5、10、15、30、45、60、120 min 经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后取样 5 ml, 同补加等体积的水[5]。以水作为空白对照, 在布洛芬最大吸收波长处测定吸光度, 计算累计溶出百分率。

3.2. 布洛芬固体分散体的制备

3.2.1. 布洛芬物理混合物的制备

按最佳配方比例精密称定药物和载体, 充分混合, 精细研细后, 过 80 目筛, 备用。

3.2.2. 溶剂法

精密称定布洛芬原料药 0.1000 g 于 25 ml 的圆底烧瓶中, 加入 10 ml 无水乙醇震荡至溶解完全, 缓慢

加入处方量的载体 PVPP，磁力搅拌一定时间至混合均匀。一定温度下，水浴旋转蒸发混合溶液以除去大量无水乙醇，使其呈粘稠状态，所得产物于 40℃ 烘箱干燥 24 h，取出后研细，过 80 目筛，备用。

1) 考察载体用量

将布洛芬与 PVPP (质量比 1:1、1:3、1:5) 的物理混合物置于圆底烧瓶中，磁力搅拌 60 min，旋蒸温度 40℃，制备固体分散体。所得产物的累积溶出度结果见图 1。

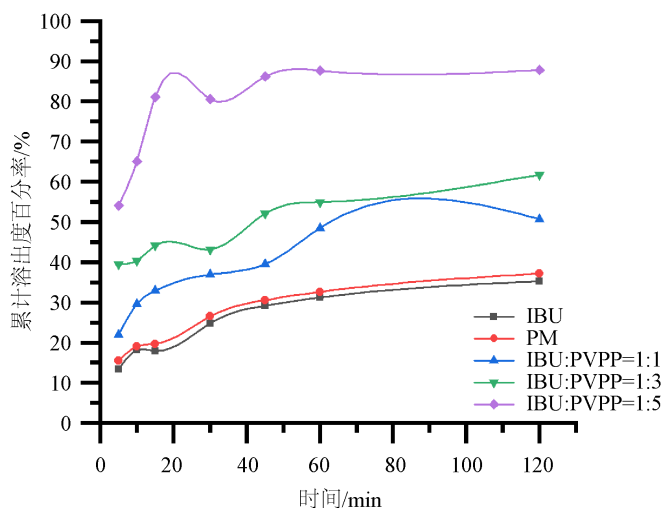


Figure 1. Dissolution curves with different proportions of IBU by the solvent method

图 1. 溶剂法中不同比例的 IBU 固体分散体溶出曲线图

载体用量对固体分散体的体外溶出有影响。在图 1 中，同一制备条件下，不同载体用量所制备 SD 的累积溶出度随载体比例的增加呈上升趋势，其中药物:载体 = 1:5 时，2 h 即可溶出 87.60%，比原料药提高了 2.48 倍，且相比其他载体比例的 SD 溶出度的增幅较大。因此，确定布洛芬与 PVPP 的最佳质量比是 1:5。

2) 考察旋转蒸发温度

将布洛芬与 PVPP (质量比 1:5) 的物理混合物置于圆底烧瓶中，磁力搅拌 60 min，旋蒸温度分别为 40℃、50℃、60℃，制备固体分散体。所得产物的累积溶出结果见图 2。

试验发现，旋转蒸发温度是影响固体分散体的体外溶出速率的一个因素。在图 2 中，在其他制备条件相同的条件下，随旋蒸温度升高，SD 的累积溶出度有所降低，结果显示旋蒸温度为 40℃ 制备的 SD 的效果较好，这可能是由于温度过高，溶剂还未充分分布在载体表面或内部空隙中就被除去，没有很好地提高药物的分散性所致。因此，确定布洛芬与 PVPP 的最佳旋蒸温度是 40℃。

3) 考察磁力搅拌时间

将布洛芬与 PVPP (质量比 1:5) 的物理混合物置于圆底烧瓶中，磁力搅拌时间分别设置为 30 min、60 min、90 min，旋蒸温度 40℃，制备固体分散体。所得产物的体外溶出结果见图 3。

磁力搅拌时间也是固体分散体体外溶出的影响因素之一。在图 3 中，在其余制备条件相同的条件下，磁力搅拌时间 90 min 所制备的 SD 溶出效果最好，搅拌时间每延长 30 min，可提高累积溶出度约 7%。这是药物和载体充分接触，很好地分布在载体地表面及内部间隙的结果。因此，确定布洛芬与 PVPP 的最佳磁力搅拌时间是 90 min。

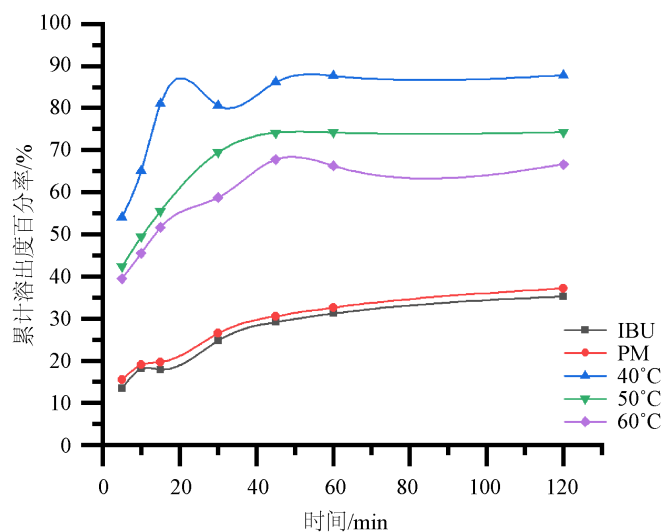


Figure 2. Dissolution curves with different rotary evaporation temperatures of IBU by the solvent method

图2. 溶剂法中不同旋转蒸发温度的IBU固体分散体溶出曲线图

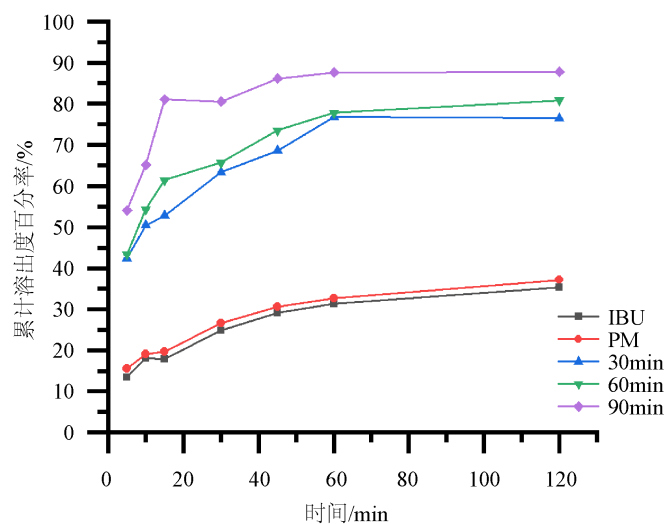


Figure 3. Dissolution curves with different magnetic stirring time of IBU by the solvent method

图3. 溶剂法中不同磁力搅拌时间的IBU固体分散体的溶出曲线图

3.2.3. 熔融法

精密称定布洛芬原料药 0.1000 g 和处方量的载体 PEG6000 于 25 ml 的烧杯中，均匀混合后得到物理混合物。再将烧杯放在水浴锅中，在制备的温度下搅拌一定时间后，迅速放在冰水中骤冷 5 min。所得产物于 40℃ 烘箱干燥 24 h，取出后研细，过 80 目筛，备用。

1) 考察载体用量

将布洛芬与 PEG6000 (质量比 1:1、1:3、1:5) 的物理混合物置于烧杯中，按“2.2.3 项”制备固体分散体，熔融温度 100℃，熔融时间 30 min。所得固体分散体体外溶出结果见图 4。

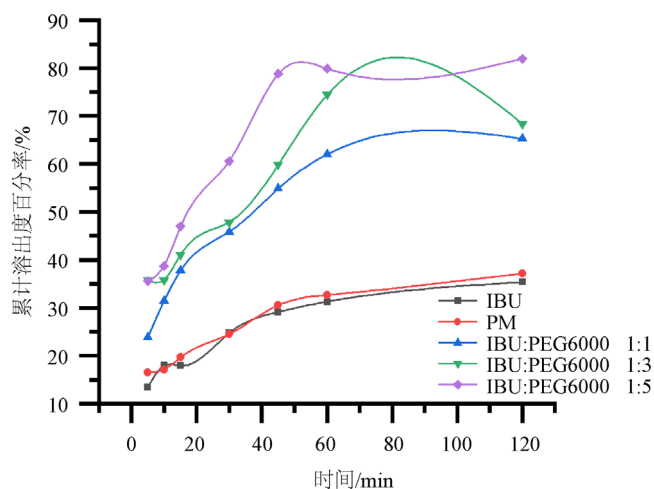


Figure 4. Dissolution curves with different proportions of IBU by the melt method

图 4. 熔融法中不同比例的 IBU 固体分散体溶出曲线图

由图 4 结果可知，同一制备条件下制备不同载体比例的 SD 累积溶出度均高于 IBU 和相应的 PM。这表明，随载体比例的增加，累计体外溶出度呈增长趋势，有利于 SD 的体外溶出。因此，确定布洛芬与 PEG6000 的最佳质量比是 1:5。

2) 考察熔融时间

将布洛芬与 PEG6000 (质量比 1:5) 的物理混合物置于烧杯中，按“2.2.3 项”制备固体分散体，熔融温度 100℃，熔融时间分别为 15 min，30 min，45 min。所得固体分散体体外溶出结果见图 5。

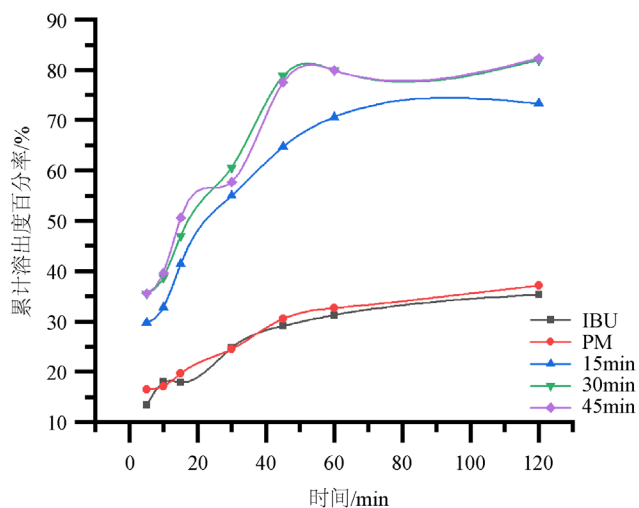


Figure 5. Dissolution curves with different melting time of IBU by the melt method

图 5. 熔融法中不同熔融时间的 IBU 固体分散体溶出曲线图

由图 5 结果可知，在其他条件不变的情况下，熔融时间对固体分散体体外溶出有影响。随熔融时间的延长，产品的累积溶出度有所上升。在熔融时间为 15 min 时，SD 的累积溶出度较低；在熔融时间为 30 min 和 45 min 时，SD 的累积溶出度随熔融时间增长而上升，但增幅只有 0.3%。因此，确定布洛芬与 PEG6000 的最佳熔融时长是 30 min。

3) 考察熔融温度

将布洛芬与 PEG6000 (1:5) 的物理混合物置于烧杯中, 按“2.2.3 项”制备固体分散体, 熔融温度分别为 80℃, 90℃, 100℃, 熔融时间 30 min。所得固体分散体体外溶出结果见图 6。

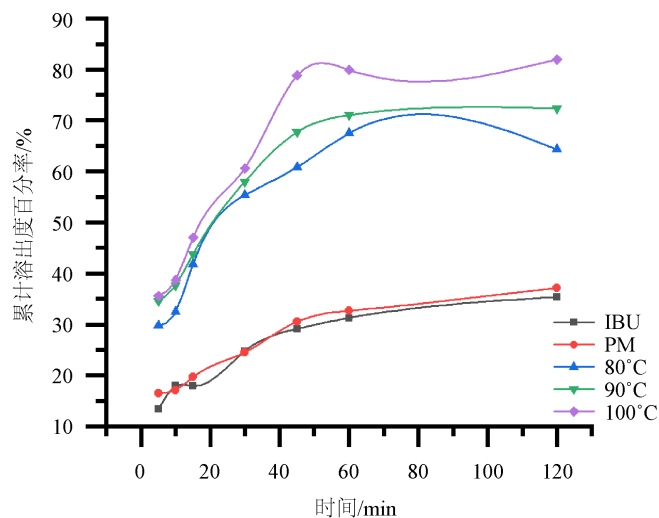


Figure 6. Dissolution curves with different melting temperatures of IBU by the melt method

图 6. 熔融法中不同熔融温度的 IBU 固体分散体溶出曲线图

由图 6 结果可知, 同一制备条件下, 改变熔融温度, 所得产品的累积溶出度存在差异。随熔融温度的上升, SD 累积溶出度呈增加趋势且增幅较大, 当熔融温度达到 100℃ 时, SD 的累积溶出度可达 81.94%, 最大增幅值为 17.62%。因此, 确定布洛芬与 PEG6000 的最佳熔融时间为 100℃。

3.3. 布洛芬固体分散体的物相鉴别

3.3.1. 差示热扫描分析 DSC

图 7 是布洛芬、布洛芬-PVPP 物理混合物和固体分散体的 DSC 图谱。

布洛芬在 77.01℃ 处存在尖锐的熔化吸热峰; PVPP 与布洛芬的物理混合物(PM)在该位置也出现了一

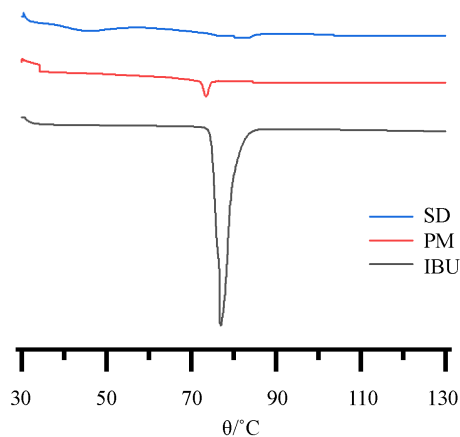


Figure 7. DSC pattern of IBU, IBU-PVPP physical mixtures and solid dispersions

图 7. 布洛芬、物理混合物和固体分散体的 DSC 图谱

个较小的吸热峰,说明物理混合可在一定程度上减少药物结晶的产生,但大部分药物仍以原有晶型存在;而在固体分散体曲线中,布洛芬的吸收峰消失,由此可推出,SD 中的原料药已转化为无定形或分子形态。

3.3.2. 粉末 X 射线衍射分析 XRD

图 8 是布洛芬、布洛芬-PVPP 物理混合物和固体分散体的 XRD 图谱。

布洛芬在 6.05, 11.74, 15.88, 16.86, 18.59, 19.28, 21.29°等位置出现高清晰的狭窄衍射峰,说明 IBU 以晶体形式存在;物理混合物中布洛芬的特征峰有不同程度的减弱和偏移,说明有部分的布洛芬以非晶体形式存在;在固体分散体中无明显的布洛芬晶体特征衍射峰,说明药物失去了原来的晶型,以无定形或分子形态存在于载体中。

3.3.3. 扫描电子显微镜分析 SEM

图 9 表明,布洛芬大多以规则的棒状结晶存在且形态清晰可见;图 10 表明,布洛芬-PVPP 物理混合物中,仍可见少量游离的药物晶体存在;图 11 表明,在以 PVPP 为载体的 SD 中已无 IBU 结晶存在,说明药物可能以无定形或分子形态高度分散在固体分散体中,这可能是由于 IBU 与 PVP 之间存在的相互作用力破坏了药物的晶型,也可能是制备 SD 时,有机溶剂(无水乙醇)在旋蒸过程中被除去,IBU 立即被载体包合,抑制了其晶体的生长[3]。

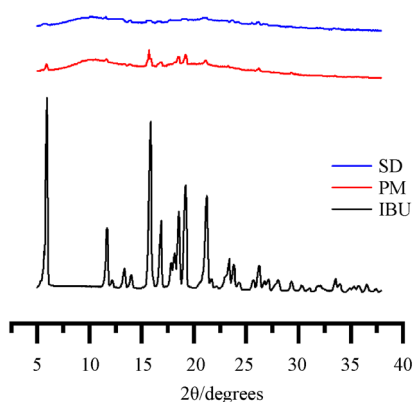


Figure 8. XRD pattern of IBU, IBU-PVPP physical mixtures and solid dispersions

图 8. 布洛芬、物理混合物和固体分散体的 XRD 图谱

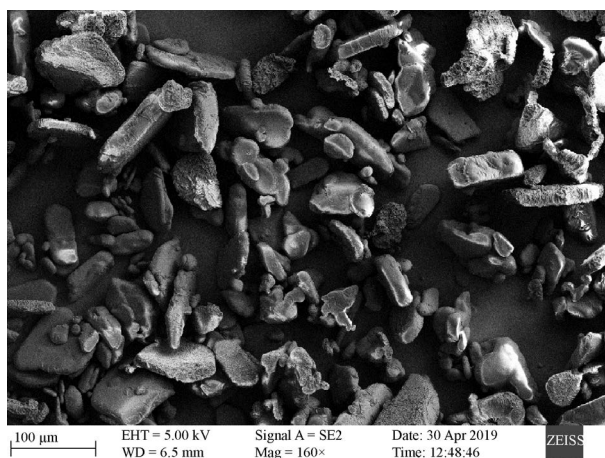


Figure 9. SEM results of IBU

图 9. 布洛芬的 SEM 结果

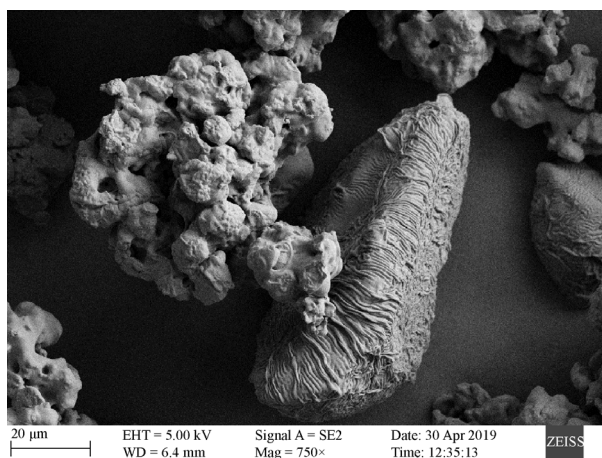


Figure 10. SEM results of IBU-PVPP physical mixtures

图 10. 布洛芬-PVPP 物理混合物的 SEM 结果

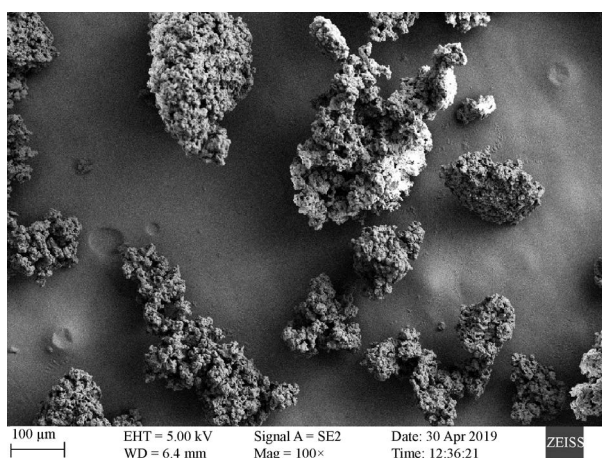


Figure 11. SEM results of IBU-PVPP solid dispersions

图 11. 布洛芬-PVPP 固体分散体的 SEM 结果

4. 结语

本文采用溶剂法和熔融法制备布洛芬固体分散体。溶出结果显示，以溶剂法为佳，载体用量增加、合适的旋蒸温度以及制备时间的延长都有利于固体分散体的体外溶出。这可能是由于布洛芬完全溶解在乙醇溶剂中，且乙醇充分地润湿了载体表面及其空隙，旋蒸除去溶剂后，药物以无定形形式附着在载体内部空隙和表面，提高了药物的表面积利用率，更好地改善了布洛芬的体外溶出效果[6]。

通过对布洛芬固体分散体的 DSC、XRD 和 SEM 分析，可明显看出，布洛芬原料药主要以晶体的形式存在，分子间紧密堆积，粒子间的结合强度大，表面自由能较小，溶剂化作用小，故导致溶出效果不好。将其制备成固体分散体，可降低分子之间的堆积密度，增大药物的接触面积，达到改变晶型的目的，以提高药物的溶出速率。

尽管固体分散体技术是解决难溶性药物生物利用度低、溶解度差等难题的有效手段之一，但是 SD 的制备仍面临处方设计不明确、工艺不成熟、物理稳定性差等限制产品商业化的问题，其中物理稳定性差为最主要的因素[7]。许多固体分散体经长期贮存后会出现硬度黏度增加、析晶或转晶等老化现象，从而导致药物溶出度降低[8]。未来 SD 的研究重点应该更多放在 SD 稳定性机制上，从载体的选择、处方

设计、制备方法等方面改善药物和载体相互聚集发生迁移的老化问题,从而更好地提高生物利用度,为SD的商业化提供可靠的依据。

基金项目

国家自然科学基金(NFSC 21562014); 贵州大学 SRT (No.191)计划。

参考文献

- [1] 张广军. 布洛芬脂肪乳剂的制备及体内外研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2014.
- [2] 高晶. 布洛芬注射液的研制[D]: [硕士学位论文]. 河北: 河北医科大学, 2015.
- [3] 魏敏, 关皎, 徐璐, 姚慧敏, 李三鸣. 熔融法制备布洛芬固体分散体[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(1): 15-19.
- [4] 徐璐, 朱澄云, 李三鸣. 布洛芬固体分散体的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(1): 22-26.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [6] 丁晓莉. 固体分散新技术在非洛地平缓释片研制中的应用[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [7] 张守德, 衷友泉, 赵国巍, 曾庆云, 廖正根. 固体分散体稳定性的影响因素及改善方法的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(4): 433-438.
- [8] 刘旭, 温新国, 陈宝, 陆明, 吴传斌. 固体分散体物理稳定性影响因素及抗老化研究[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(8): 710-717.