

# 卡维地洛固体分散体的制备及其性质研究

陶涛<sup>1</sup>, 朱兴一<sup>2</sup>

(1. 浙江工业大学 长三角绿色制药协同创新中心, 浙江 杭州 310014;  
2. 浙江工业大学 药学院, 浙江 杭州 310014)

**摘要:**为提高卡维地洛溶解度和溶出速率,采用固体分散技术,通过溶剂法,以PVP K30为载体,以药辅质量比(CAR:PVP K30)、溶剂用量、溶剂蒸发的温度为考察因素,采用正交试验法,得出卡维地洛固体分散体制备的最佳工艺:药物与载体材料质量比1:9,加入10 mL无水乙醇,蒸发溶剂的温度50℃。与卡维地洛原料药相比,按最佳工艺制备的卡维地洛固体分散体,60 min溶出百分率从16.25%提高到98.04%。

**关键词:**卡维地洛;固体分散体;PVP K30;溶解度;溶出速率

**中图分类号:**R944.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-5322(2017)04-0063-05

卡维地洛(Carvedilol, CAR)是一种非选择性同时兼有阻滞 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 和 $\alpha_1$ 肾上腺素受体效应的药物,属于第3代 $\beta$ 受体阻断剂<sup>[1]</sup>,可用于治疗轻至中度原发性高血压和缺血性心脏病,可减少稳定型心绞痛患者的心绞痛发作次数<sup>[2-3]</sup>。但作为生物药剂学分类系统Ⅱ类化合物,卡维地洛亲脂性强、溶出度差,并且存在肝脏的首过效应,使其生物利用度低(25%~35%),限制了临床应用<sup>[4-5]</sup>。为了克服这些缺点,近年来,难溶性药物的增溶研究受到国内外研究者的广泛关注<sup>[6]</sup>,开展了很多卡维地洛的剂型研发工作<sup>[7]</sup>。

固体分散体技术是提高难溶性药物生物利用度的常用方法。在固体分散体中,药物以分子、无定形或微晶状态分散于合适的载体材料中,当药物与胃肠液接触后,药物的溶出速度加快,可促进药物的吸收,提高生物利用度<sup>[8-9]</sup>。固体分散体技术,国内外发展较为成熟,目前常用的载体材料有亲水性聚合物,而PVP K30便是一种常用的制备固体分散体载体的亲水性聚合物<sup>[10-12]</sup>。

本文以PVP K30为载体,采用溶剂法制备卡维地洛固体分散体,通过溶解度测定、溶出度实验、差示扫描量热法、X-射线粉末衍射法和红外光谱法等进行表征,以确定卡维地洛固体分散体

制备的较优配方。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

仪器:EU802体外溶出仪(杭州高德泰林公司);UV-1800紫外分光光度计(日本岛津公司);Agilent 1200高效液相色谱仪(G1314B紫外检测器、自动进样器、ChemStation化学工作站,美国Agilent公司);SHZ-82环宇水浴恒温振荡器(江苏金坛市环宇科学仪器厂),DZF 6050真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);DSC200F3差示扫描量热仪(德国Netzsch公司);X Pert ProX射线衍射仪(荷兰PANalytical公司);Nicolet Avatar 370傅立叶红外光谱仪(美国Thermo公司)。

试剂:卡维地洛原料药(纯度>99%,武汉远成共创科技有限公司,批号20160415);PVP K30(美国Ashland公司);其它试剂均为市售分析纯。

### 1.2 卡维地洛分析方法的建立

#### 1.2.1 最大吸收波长的选择

精密称取卡维地洛原料药10 mg,置100 mL容量瓶中,用无水乙醇作溶剂,配制成浓度为 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的卡维地洛储备液。精密量取卡维地洛储备液5 mL,置于50 mL容量瓶中,无水乙醇

收稿日期:2017-09-20

作者简介:陶涛(1992—),男,江苏盐城人,硕士生,主要研究方向为药物新剂型。

通讯作者:朱兴一(1976—),男,湖北蕲春人,副教授,博士,主要研究方向为药物化学、药物新剂型等。

定容至刻度,制得浓度为  $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的卡维地洛对照液;同法配置 PVP K30 溶液,采用 UV 法在 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描。结果表明:卡维地洛原料药在 241 nm、285 nm 与 331 nm 处有最大吸收;PVP K30 辅料在 241 nm 处有干扰,而在 285 nm 处无吸收。故选 285 nm 为测定波长。

### 1.2.2 标准曲线的制备

分别精密量取卡维地洛储备液 1.0、2.5、5.0、7.5、10 和 15 mL,置 50 mL 容量瓶中,加无水乙醇溶液稀释至刻度,制成质量浓度分别为 2,5,10,15,20,30  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液;将上述溶液在 285 nm 处测定吸光度,以质量浓度  $C(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$  对吸光度  $A$  线性回归,得回归方程为:  $A = 0.0368C + 0.0004$ ,  $R^2 = 0.9999$ ,线性范围为 2~30  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

### 1.3 固体分散体的制备

采用溶剂法制备,按质量比 1:7 称取卡维地洛原料药和 PVP K30,加无水乙醇 15 mL,超声溶解,在 50 °C 水浴中挥干乙醇后,冷冻干燥,粉碎,过 80 目筛,避光保存。

### 1.4 物理混合物的制备

按质量比 1:7 称取卡维地洛原料药和 PVP K30,以等量递加法于研钵中混匀,避光保存。

### 1.5 溶解度的测定

称取卡维地洛原料药 10 mg 和卡维地洛固体分散体 100 mg 于 50 mL 锥形瓶中,加 20 mL 蒸馏水配成过饱和溶液,于 37 °C 恒温水浴摇床 24 h,待体系达到溶解平衡后,取上清液用 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤,取适量进行 UV 法测定,根据标准曲线方程计算卡维地洛溶解度。

### 1.6 溶出度试验

溶出度的测定方法按 2015 年版《中华人民共和国药典》4 部附录中第 2 法(浆法)进行操作。称取卡维地洛固体分散体适量(相当于卡维地洛原料药 10 mg)放入装有溶出介质的溶出杯中,以 0.1 mol · L<sup>-1</sup> 盐酸溶液(pH = 1.0)为溶出介质,溶出转速为 50 r · min<sup>-1</sup>,温度为(37 ± 0.5) °C,分别于 5、10、15、30、45、60 min 时取样 10 mL(每次取样后再补加预温好的等体积空白介质),经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤后,取续滤液在 285 nm 波长处测定卡维地洛吸光度,根据卡维地洛含量测定标准曲线计算卡维地洛含量,并计算累积溶出度。

### 1.7 正交试验优化

对卡维地洛固体分散体的预实验发现,以 PVP K30 为载体制备的固体分散体累积溶出度明

显高于其它载体制备的固体分散体。药物/载体重量比实验发现,固体分散体的累积溶出度随 PVP K30 用量的增加均有提高;但随着 PVP K30 用量的进一步加大,溶出度增加反而不明显,而且需要加入的有机溶剂也要增多。

为获得较优的试验条件,根据预试验,以药辅质量比(CAR:PVP K30)  $\alpha$ 、乙醇用量  $\beta$ 、蒸发溶剂的温度  $\gamma$  为考察因素,每个因素取 3 个水平按  $L_9(3^4)$  正交表进行试验,如表 1 所示。以固体分散体中卡维地洛溶解度  $Y_1$  和 60 min 累积溶出百分率  $Y_2$  为考察指标,以综合评分  $Y = 40 \times Y_1/Y_{1\max} + 60 \times Y_2/Y_{2\max}$  的最大值对应的工艺条件为优选最佳工艺条件。

表 1 因素水平表

Table 1 The factor level table

水平	药辅比 $\alpha$ / (g · g <sup>-1</sup> )	乙醇用量 $\beta$ / mL	蒸发溶剂的 温度 $\gamma$ / °C
1	1:5	10	40
2	1:7	15	50
3	1:9	20	60

### 1.8 固体分散体的表征

#### 1.8.1 差示扫描量热法(DSC)分析

以空铝坩埚为参比物,另一铝坩埚中放入约 10 mg 样品,采用差示扫描量热法来测定研磨产物的热力学行为变化。以 10 °C · min<sup>-1</sup> 的速率将温度从 20 °C 升至 250 °C,Ar 全程作为吹扫气体。

#### 1.8.2 X 射线衍射(XRD)分析

在 Cu-K 靶(40 kV,40 mV)、扫描速度 0.2° · min<sup>-1</sup>、扫描范围 3°~50° 的条件下,采用 X 射线衍射法观察卡维地洛晶型的变化,判断固体分散体是否形成。

#### 1.8.3 红外光谱(FTIR)试验

采用 KBr 压片法获取待测卡维地洛原料药、PVP K30、物理混合物及固体分散体的红外谱图,红外光谱范围为 400 cm<sup>-1</sup>~4 000 cm<sup>-1</sup>,分辨率为 2 cm<sup>-1</sup>。

## 2 结果与讨论

### 2.1 卡维地洛固体分散体最佳工艺条件的确定

按表 1 的正交表进行试验,考察药辅质量比  $\alpha$ 、乙醇用量  $\beta$ 、蒸发溶剂的温度  $\gamma$  对溶解度及 60 min 累积溶出百分率的影响确定最佳处方工艺条件。正交试验结果和方差分析分别见表 2 和表 3。

表2  $L_9(3^4)$  正交试验设计与结果 ( $n=3$ )

Table 2 The design and result of  $L_9(3^4)$  orthogonal experiment ( $n=3$ )

序号	药辅质量比 $\alpha/$ ( $g \cdot g^{-1}$ )	乙醇用量 $\beta/mL$	蒸发溶剂的 温度 $\gamma/^\circ C$	$Y_1/(\mu g \cdot mL^{-1})$	$Y_2/\%$	$Y$
1	1	1	1	288.57	86.35	89.80
2	1	2	2	301.25	88.34	92.62
3	1	3	3	284.23	81.22	86.06
4	2	1	2	321.11	96.21	100.00
5	2	2	3	299.12	89.24	92.91
6	2	3	1	281.27	81.26	85.71
7	3	1	3	317.56	95.14	98.89
8	3	2	1	302.54	92.13	95.14
9	3	3	2	314.24	94.69	98.20
$K_1$	268.48	288.69	270.65			
$K_2$	278.62	280.67	290.81			
$K_3$	292.23	269.97	277.86			
$R$ (极差)	23.75	18.72	20.16			
优方案	$\alpha_3$	$\beta_1$	$\gamma_2$			

注:1.  $Y=40 \times Y_1/Y_{1max} + 60 \times Y_2/Y_{2max}$ ; 2.  $K_i$  ( $i=1,2,3$ ) 为各因素同一水平试验指标  $Y$  之和; 3.  $R$  为同一列中, 这三个数中最大值与最小值之间的差距。

表3 方差分析表

Table 3 The ANOVA table

差异源	SS	df	MS	F	P
$\alpha$	94.72	2	47.36	28.91	<0.05
$\beta$	58.81	2	29.41	17.95	>0.05
$\gamma$	69.57	2	34.79	21.23	<0.05

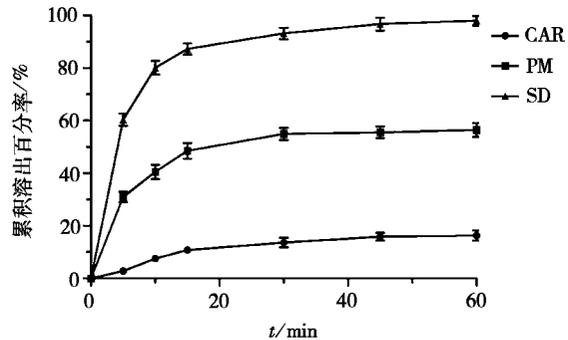
注: 显著性判断, F 检验, 其中  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$

由表2中的  $K$  值可知,  $\alpha_3 > \alpha_2 > \alpha_1, \beta_1 > \beta_2 > \beta_3, \gamma_2 > \gamma_3 > \gamma_1$ ; 由表2中的  $R$  值可知,  $\alpha, \beta, \gamma$  三因素对试验结果影响的大小顺序为  $\alpha > \gamma > \beta$ ; 由表3可知药辅质量比和蒸发溶剂的温度对结果有显著性影响 ( $P < 0.05$ )。结合正交试验的直观和方差分析结果, 确定卡维地洛固体分散体制备的最优工艺条件为  $\alpha_3\beta_1\gamma_2$ , 即药物与载体质量比为 1:9, 加入 10 mL 无水乙醇, 蒸发溶剂的温度为 50  $^\circ C$ 。

### 2.2 最佳工艺与处方的验证

称取 3 批卡维地洛原料药、卡维地洛原料药与 PVP K30 的物理混合物、卡维地洛原料药与 PVP K30 的固体分散体 (都相当于卡维地洛原料药 10 mg), 分别测定溶解度及 60 min 卡维地洛的溶出度, 溶出度结果如图 1 所示。由图 1 可知: 卡维地洛原料药与 PVPK30 的固体分散体平均溶出度为 98.04%, 卡维地洛原料药与 PVP K30 的物理混合物平均溶出度为 56.44%, 卡维地洛原料药平均溶出度为 16.25%。溶解度测定结果显示, 卡维地洛固体分散体中卡维地洛原料药平均溶解度为  $327.25 \mu g \cdot mL^{-1}$ , 是卡维地洛原料药溶解度 ( $11.46 \mu g \cdot mL^{-1}$ ) 的 28.56 倍。以上结果表明溶剂法制备固体分散体工艺稳定、重复性良好,

制得的固体分散体增溶效果明显。



CAR. 卡维地洛原料药; PM. 卡维地洛原料药 - PVP K30 物理混合物; SD. 卡维地洛原料药 - PVP K30 固体分散体。

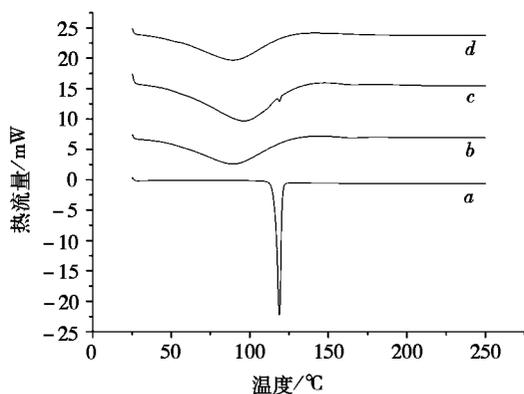
图1 卡维地洛溶出度曲线

Fig.1 The dissolution curve of carvedilol

### 2.3 固体分散体物相鉴别

#### 2.3.1 DSC 分析

卡维地洛原料药、PVP K30、卡维地洛原料药和 PVP K30 的物理混合物、卡维地洛固体分散体的 DSC 谱图如图 2 所示。图 2 中, 卡维地洛原料药图谱在 118  $^\circ C$  左右有一个尖锐的吸热峰, 对应着卡维地洛的熔点; PVP K30 为无定形聚合物, 因脱水作用, 在 42 ~ 110  $^\circ C$  有一个大的吸热峰; 卡维地洛原料药和 PVP K30 的物理混合物存在明显的原料药熔融峰和 PVP K30 脱水峰简单叠加的特征 (由于卡维地洛药物在物理混合物中的含量较低, 而药物的峰强和药物的含量成正比, 故药物的峰强比较小)。对比图 2 中 b、c、d 3 条曲线可以发现, 固体分散体在 118  $^\circ C$  左右并未呈现出尖锐的吸热峰, 其 DSC 图与 PVP K30 的相似, 熔化



a. 卡维地洛原料药; b. PVP K30;  
c. 物理混合物; d. 固体分散体。

图 2 差示扫描量热法谱图

Fig. 2 DSC spectrogram

吸热峰消失,表明固体分散体以无定形存在。

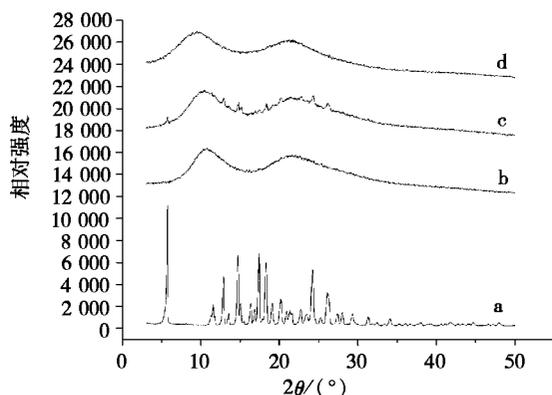
### 2.3.2 XRD 分析

卡维地洛原料药、PVP K30、卡维地洛原料药和 PVP K30 的物理混合物、卡维地洛固体分散体的 XRD 谱图如图 3 所示。图 3 中,卡维地洛原料药图谱在  $2\theta$  为  $5.75^\circ$ 、 $11.56^\circ$ 、 $12.90^\circ$ 、 $14.73^\circ$ 、 $17.45^\circ$ 、 $18.32^\circ$  和  $24.23^\circ$  处有尖锐的结晶衍射峰,呈现出晶体的特征;PVP K30 图谱中无特征衍射峰,因其为无定形物;卡维地洛原料药和 PVP K30 的物理混合物呈现出药物峰和 PVP K30 辅料峰简单叠加的特征(混合物的峰强降低可能是由于卡维地洛药物含量较低所致),说明混合物中原料药仍以晶体形式存在。对比图 3 中 b、c、d 3 条曲线可以发现,卡维地洛原料药的特征峰在固体分散体中基本消失(卡维地洛固体分散体无较为明显的特征峰),表明原料药形成固体分散体后,由于 PVP K30 抑晶作用,药物以无定形或分子状态高度分散在载体材料中。这一结果进一步说明卡维地洛在固体分散体中以无定形的形式存在<sup>[13]</sup>。

### 2.3.3 FTIR 分析

分别取约 1 mg 卡维地洛原料药、PVP K30、卡维地洛和 PVP K30 的物理混合物、卡维地洛固体分散体碾碎后,与 KBr 充分混合、研细、压片,置傅立叶红外光谱仪扫描,得到红外吸收图谱如图 4 所示。

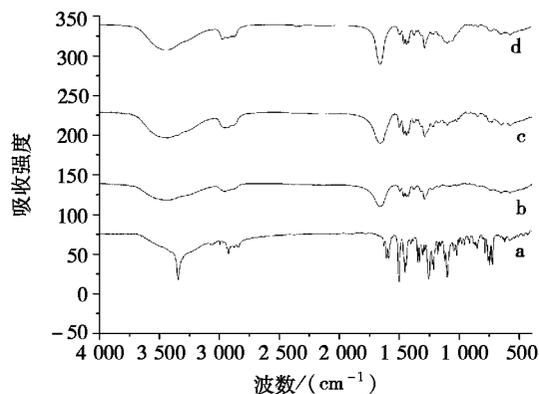
从图 4 可以看出:卡维地洛原料药在  $3345\text{ cm}^{-1}$  处呈现出 N—H 或 O—H 的伸缩振动峰,在  $1590$ 、 $1504$ 、 $1453\text{ cm}^{-1}$  处呈现苯环吸收峰;PVP



a. 卡维地洛原料药; b. PVP K30;  
c. 物理混合物; d. 固体分散体。

图 3 X-射线粉末衍射分析谱图

Fig. 3 XRD spectra analysis spectrogram



a. 卡维地洛原料药; b. PVP K30;  
c. 物理混合物; d. 固体分散体。

图 4 傅里叶变换红外光谱谱图

Fig. 4 FTIR spectroscopy spectrogram

K30 的红外光谱图在  $3104 \sim 3700\text{ cm}^{-1}$  处呈现出宽的振动峰;物理混合物吸收图谱为药物和 PVP K30 的叠加,在  $1669\text{ cm}^{-1}$  处呈现  $-\text{C}=\text{O}$  伸缩振动,  $1290\text{ cm}^{-1}$  处为  $-\text{CN}$  的伸缩振动和  $-\text{NH}$  的弯曲振动吸收率。固体分散体因 PVP K30 比例较大,掩盖了卡维地洛原料药的峰位,使其与物理混合物的红外光谱峰位非常相似。和 DSC 图结合起来分析,可知固体分散体中卡维地洛原料药和 PVP K30 有形成氢键的基础,即其属于共沉淀物,药物以分子形式存在。

## 3 结论

通过溶剂法制备卡维地洛固体分散体,经正交试验,得出卡维地洛固体分散体制备最佳条件为:采用溶剂法,以 PVP K30 为载体,药辅质量比

(CAR:PVP K30)为1:9,加入10 mL无水乙醇,蒸发溶剂的温度为50 ℃。按最优工艺制备的3批卡维地洛固体分散体在60 min的平均溶出度为98.04%。经对卡维地洛原料药、PVP K30、卡维

地洛和PVP K30辅料的物理混合物、卡维地洛固体分散体进行DSC、XRD、FTIR物相鉴定,结果显示:卡维地洛固体分散体中药物以无定形态存在,药物与载体之间没有明显的相互作用。

### 参考文献:

- [1] DULIN B, ABRAHAM W T. Pharmacology of carvedilol[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(9A):3B-6B.
- [2] 张生潭, 兰新宇, 杨达宇, 等. 国产与进口降压药物治疗高血压患者临床疗效的荟萃分析[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(6):632-637.
- [3] 刘敏华. 用卡维地洛治疗顽固性心力衰竭的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2015(16):287-288.
- [4] MCTAVISH D, CAMPOLI-RICHARDS D, SORKIN E M. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy[J]. Drugs, 1993, 45(2):232-258.
- [5] KASIM N A, WHITEHOUSE M, RAMACHANDRAN C, et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification[J]. Mol Pharm, 2004, 1(1):85-96.
- [6] 王丽亮. 提高难溶性药物生物利用度方法研究进展[J]. 继续医学教育, 2016, 30(10):143-144.
- [7] SHEWALE B D, SAPKAL N P, RAUT N A, et al. Effect of hydroxylpropyl- $\beta$ -cyclodextrin on Solubility of Carvedilol[J]. Indian J Pharm Sci, 2008, 70(2):255-257.
- [8] 刘文利, 魏振平. 新型固体分散体技术改善水难溶药物溶解度的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(22):1901-1906.
- [9] POTLURI R H, BANDARI S, JUKANTI R, et al. Solubility enhancement and physicochemical characterization of carvedilol solid dispersion with Gelucire 50/13[J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(1):51-57.
- [10] LOFTSSON T, VOGENSEN S B, DESBOS C, et al. Carvedilol: solubilization and cyclodextrin complexation: a technical note[J]. AAPS PharmSciTech, 2008, 9(2):425-430.
- [11] PRADHAN R, TRAN T H, KIM S Y, et al. Preparation and characterization of fast dissolving flurbiprofen and esomeprazole solid dispersion using spray drying technique[J]. Int J Pharm, 2016, 502(1/2):38-46.
- [12] 刘娱姗, 高署, 柯学, 等. 难溶性药物固体分散体研究新进展[J]. 药学进展, 2013, 37(4):166-173.
- [13] 乔井会, 郭建鹏, 马艳, 等. 阿托伐他汀钙泊洛沙姆188固体分散体的制备及表征[J]. 中国药房, 2015, 26(1):103-106.

## Study on the Preparation and Properties of Carvedilol Solid Dispersion

TAO Tao<sup>1</sup>, ZHU Xinyi<sup>2</sup>

(1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang 310014, China;  
2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang 310014, China)

**Abstract:** In order to improve the solubility and dissolution rate of carvedilol, the solid dispersion technology is used, through the solvent method, and PVP K30 is used as the carrier, the drug assisted mass ratio (CAR:PVP K30), the amount of solvent and the temperature of solvent evaporation are selected as tested factors, orthogonal test method is used to obtain the optimum process for the preparation of carvedilol solid dispersion system; The mass ratio of drug and carrier material is 1:9, adding 10 mL anhydrous ethanol, and the temperature of evaporation solvent is 50 ℃. Compared with the carvedilol API, the solid dispersion of carvedilol prepared by the best process has a 29-fold increase in solubility, and the percentage of dissolution after 60 min increases from below 16.25% to 98.04%.

**Keywords:** carvedilol; solid dispersion; PVP K30; solubility; dissolution

(责任编辑:李华云)