

## ·药剂学·

## 苯巴比妥 - 聚乙烯吡咯烷酮共沉淀物的研究

李茂星 谢景文 区 静 葛 欣 何晓英 马慧萍

(兰州军区总医院药材料 兰州 730050)

**摘要** 本实验用聚乙烯吡咯烷酮(PVP $k=30$ )为载体,采用溶剂法将苯巴比妥分别制成 3 种不同比例的共沉淀物,比较共沉淀物、机械混合物和原药的溶解特性,结果表明,共沉淀物能显著地提高原药的溶解度和溶出速率。

**关键词** 苯巴比妥;聚乙烯吡咯烷酮;共沉淀物

## Studies on coprecipitation of phenobarbital - PVP

Li Maoxing, Xie Jingwen, Qu Jin, et al

(Department of Pharmacy, General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050)

**ABSTRACT** The coprecipitation of phenobarbital - PVP was prepared by solvent method. The ratios of phenobarbital and PVP are 1:3, 1:6 and 1:10. The statistical analysis of dissolution rates showed extremely significant difference ( $P < 0.01$ ) between pure drug and mechanical impurity, coprecipitation; significant difference ( $0.01 < P < 0.05$ ) between mechanical impurity and coprecipitate and no difference between coprecipitation of different ratios ( $P > 0.05$ )

**KEY WORDS** phenobarbital, PVP, coprecipitation, dissolution rate

将难溶性药物制成固体分散体是增加药物分散度、溶解度、溶出速率、提高药物生物利用度的一种有效方法<sup>[1]</sup>。苯巴比妥是一种镇静催眠药,广泛用于治疗惊厥、癫痫。它在水中不溶,因而影响其口服吸收。本实验制备了苯巴比妥 - PVP 共沉淀物,并研究了其溶出特性,现报道如下。

## 一、实验仪器和材料

## (一)仪器

8453 型紫外分光光度计(美国惠普公司); SLY-80 型片剂释放度测定仪(南京理化仪器厂);磁力加热搅拌器(上海司乐仪器厂 85-2 型)。

## (二)材料

苯巴比妥(南通制药厂,批号 870315);聚乙烯吡咯烷酮  $k=30$ (BASF 进口分装,上海

化学试剂站分装厂,批号 941027);人工胃液( $\text{pH}=10$ ),硼砂碳酸钠缓冲液按中国药典 1995 年版二部附录配制;1N 氢氧化钠溶液,无水乙醇为分析纯。

## 二、实验方法和结果

(一)共沉淀物的制备<sup>[2-3]</sup>

精密称取苯巴比妥适量,共 3 份,分别置蒸发皿上,用少量无水乙醇加热溶解后,按重量比分别加入 PVP,搅拌使完全溶解,置 95℃ 水浴上蒸去溶媒,得一白色玻璃状物,置干燥器中干燥 24h 后。粉碎过筛(60 目),即得到 1:3、1:6、1:10 的苯巴比妥 - PVP 共沉淀物,置干燥器中备用。

## (二)机械混合物的制备

精取苯巴比妥, PVP 分别研碎过筛(60 目),按共沉淀物的重量比混合,备用。

### 三、含量测定

#### (一)测定方法的确定<sup>[4]</sup>

由于苯巴比妥在 pH=10 和强碱溶液中的电离级数不同,从而产生紫外吸收情况不同,以此设定用差示分光光度法测定苯巴比妥的含量。配制标准苯巴比妥,苯巴比妥-PVP 共沉淀物,PVP 适当浓度的溶液,各取等量的 3 种溶液两份于 10ml 容量瓶中,分别用缓冲液和氢氧化钠液定容,在 200~300nm 间扫描,绘制苯巴比妥缓冲液和氢氧化钠液图,见图 1。以 pH=10 的溶液为参比绘制差示吸收光谱,见图 2。差示图表明最大差示吸收波长为 260nm,与文献报道相一致,故选定 260nm 为测定波长。

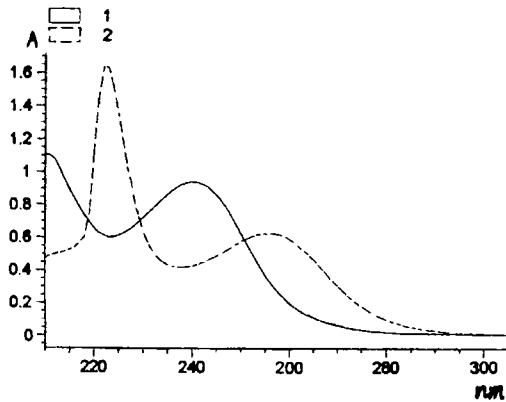


图 1 苯巴比妥的紫外吸收光谱

1. pH=10 缓冲液; 2. 1N 氢氧化钠液

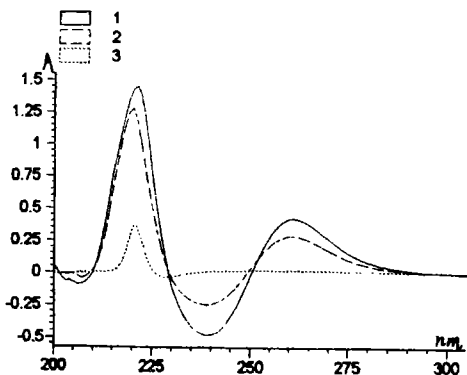


图 2 差示扫描图

1. 苯巴比妥标准品; 2. 苯巴比妥-PVP  
3. PVP 标准品

#### (二)标准曲线的绘制

精密称取干燥至恒重的苯巴比妥 100.0mg 至 100ml 容量瓶中,用蒸馏水稀释成 100 $\mu$ g/ml 的原液,精密量取原液 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0ml 各两份于 10ml 容量瓶中,分别以缓冲液和氢氧化钠液定容,在 260nm 处测定差示吸收度  $\Delta A$ ,以浓度和  $\Delta A$  绘制标准曲线,得回归方程为  $\Delta A = 0.023664 \times C + 0.011922$ ,  $r = 0.9999$

#### (三)回收率的测定

取苯巴比妥原液 1ml,精密加入苯巴比妥 50、100、150mg 各 5 份,并按比例加入 PVP,按标准曲线项测定含量,计算回收率,结果见表 1。

表 1 样品回收率

加入量( $\mu$ g)	n	测得量( $\bar{x} \pm s$ )( $\mu$ g)	回收率( $\bar{x} \pm s$ )%
50	5	50.58 $\pm$ 0.20	100.85 $\pm$ 0.39
100	5	100.83 $\pm$ 0.49	100.51 $\pm$ 0.48
150	5	150.57 $\pm$ 0.45	100.47 $\pm$ 0.48

#### (四)溶解度的测定

取一定量的各试样,约相当于苯巴比妥 500mg,置于 100ml 具塞的三角烧瓶中,各加水 50ml,磁力搅拌 1.0h,使成过饱和溶液,过滤,取续滤液 1ml,适当稀释后按标准曲线项下的测定方法测定吸收度,计算各样品的溶解度,结果见表 2。

#### (五)体外溶出速率的测定

由于本实验用的样品均为粉末。因此我们参考文献报道的方法<sup>[5-6]</sup>和药典的溶出度浆法<sup>[7]</sup>设定实验条件,搅拌速度为 100r/min,人工胃液 900ml(经脱气处理),预热 37 $^{\circ}$ C 并保温。精密称取各试样适量(相当于苯巴比妥 500mg)。均匀撒入搅拌着的溶液中,当药物粉末接触溶液时,分别于 1、2、5、10、15、20、30min 通过玻璃过滤管(0.8 $\mu$ m 微孔滤膜)定位吸取滤液 1.0ml(随即补加 1.0ml 同温介质)置 50ml 容量瓶中,放至室温,适当稀释后测定吸收度,计算累积释放百分率,结果见图 3。

表 2 6 种样品的溶解度及体外溶出参数值

样品 (n=2)	溶解度 (mg/100ml)		溶出参数	
	苯巴比妥	样品	T <sub>50</sub> (min)	Td (min)
1:3PVP 共沉淀物	313.9	1255.6	2.63	3.78
1:6PVP 共沉淀物	419.0	2933.0	2.65	3.83
1:10PVP 共沉淀物	472.7	5200.0	2.75	4.02
1:3PVP 机械混合物	203.3	810.6	9.99	13.01
1:6PVP 机械混合物	223.5	1560.2	11.06	15.58
1:10PVP 机械混合物	298.8	3293.1	9.28	12.29

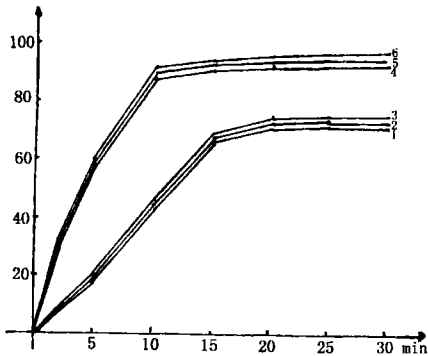


图 3 苯巴比妥 - PVP 共沉淀物累积百分率

- 1.1:3 机械混合物;      2.1:6 机械混合物;
- 3.1:10 机械混合物;    4.1:3 共沉淀物;
- 5.1:6 共沉淀物;      6.1:10 共沉淀物

(六) t 检验

对不同样品的溶解度、T<sub>50</sub>、Td 进行 t 检验,可以发现纯药与 PVP 机械混合物, PVP 共沉淀物之间有极显著性差异 (P < 0.01),而机械混合物与共沉淀物之间有显著性差异 (0.01 < P < 0.05);不同比例之间则无显著性差异 (P > 0.05)。

四、讨论

(一)比较不同样品中的苯巴比妥的体外溶出速率, PVP 共沉淀物均能显著提高苯巴比妥的溶出速率, PVP 共沉淀物的溶出在 5min 内即达峰值,并维持在较高的水平上, PVP 共沉淀物增溶的原因是,共沉淀物中

PVP 抑制了药物结晶的形成,使其成为无定形,高能态,高分散的状态。共沉淀物具有较大的表面积,随着可溶性载体的快速溶解,药物也迅速释放。

(二)比较不同样品的溶解度,共沉淀物和机械混合物均能显著增加苯巴比妥的溶解度,共沉淀物尤为显著,机械混合物虽能增加溶解度,但由于其只是增加了药物的可湿性,因此其饱和液极不稳定,放置 10min 即出现混浊。

(三)差示分光光度法是测定巴比妥类药物的经典方法,该法用于测定苯巴比妥 - PVP 共沉淀物的含量时,不经分离即可准确地测定,方法稳定,回收率高。

参考文献

- [1]胡昌良.应用共沉淀物增加难溶性药物的生物利用度.国外医学(药学分册),1982;9(4):323
- [2]陆锦芳,王妙珍,陈桂良等.布洛芬 - PVP 共沉淀物的制备及溶出度特性的研究.中国药学杂志,1989;24(6):346
- [3]谭载友,李活,杨兆禧.TMP - PVP 共沉淀物的研究.中国医院药学杂志,1991;11(10):437
- [4]安登魁主编.药物分析.第三版.北京:人民卫生出版社,1993:53
- [5]颜耀东,张家相,黄晓洁.黄芩甙共沉淀物和固体分散物的研究.中国药学杂志,1993;28(7):411
- [6]周本宏,罗云,姜俊勇等.芦丁共沉淀物的研究.中国医院药学杂志,1995;15(4):151 - 3
- [7]药典委员会.中国药典 1995 年版.二部.附录:66