

捏合法制备吲哚美辛固体分散体及其体外溶出分析

张维^{1,2}, 郑勋¹, 张志云¹, 礼彤¹, 王立红¹, 周丽莉^{1*}

(1. 沈阳药科大学制药工程学院, 沈阳 110016; 2. 上海奥科达生物医药科技有限公司, 上海 201318)

[摘要] 目的: 制备水难溶性药物固体分散体并初步考察其稳定性和片剂处方。方法: 选择吲哚美辛为模型药物, 采用捏合法制备固体分散体, 通过单因素试验考察载体种类、捏合剂和捏合时间对固体分散体体外溶出效果的影响。利用粉末 X 射线衍射法对固体分散体进行表征, 考察固体分散体在 40 °C, 相对湿度 (RH) 75% 条件下放置的稳定性, 采用粉末直接压片法对固体分散体进行压片。结果: 优选的制备工艺为以泊洛沙姆 188 为载体, 乙醇-水 (1:1) 为捏合剂, 捏合时间 30 min; 固体分散体体外溶出效果显著提高, C_{max} 为原料药的 29 倍; 固体分散体在 40 °C, RH 75% 条件下 1 个月内稳定; 制备的固体分散体片外观光洁美观, 各项参数均符合 2010 年版《中国药典》要求。结论: 采用捏合法制备的吲哚美辛固体分散体溶出效果显著提高, 稳定性好, 易于粉末直接压片。

[关键词] 捏合法; 固体分散体; 过饱和状态; 粉末 X-射线衍射; 粉末直接压片法; 吲哚美辛

[中图分类号] R283.6; R284.1; R944.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0031-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200031

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140829.1406.006.html>

[网络出版时间] 2014-08-29 14:06

Preparation of Indomethacin Solid Dispersions by Kneading Method and Evaluation of Its *in vitro* Dissolution

ZHANG Wei^{1,2}, ZHENG Xun¹, ZHANG Zhi-yun¹, LI Tong¹, WANG Li-hong¹, ZHOU Li-li^{1*}

(1. The School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;
2. Shanghai Aucta Pharmaceuticals Co. Ltd, Shanghai 201318, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate influencing factors of kneading method for preparing solid dispersions of water-insoluble drugs by dissolution test under condition of supersaturation. Stability and formulation of solid dispersions were also studied preliminarily. **Method:** Indomethacin was selected as model drug, solid dispersions were prepared by kneading method, impacts of carrier types, kneading solvent and time on dissolution effects were investigated by single factor tests. Indomethacin solid dispersions were characterized by powder X-ray diffraction; stability test was performed under condition of 40 °C and relative humidity of 75% in an environmental test chamber; solid dispersions was formulated in a tablet dosage form by direct compression method. **Result:** Indomethacin solid dispersions were prepared with poloxamer 188 as a carrier, ethanol-water (1:1) as kneading solvent and kneading time of 30 minutes, which performed well in dissolution test and the maximum solution concentration was 29 times that of indomethacin material; solid dispersions was stable within one month under these test condition; these compressed solid dispersion tablets were bright and clean, whose parameters fitted the standard of 2010 edition of <Chinese Pharmacopoeia>. **Conclusion:** Dissolution of solid dispersions can be enhanced to a great extent by kneading method, they can easily compress to tablets by direct compression method.

[Key words] kneading method; solid dispersions; supersaturation; powder X-ray diffraction; powder direct compression method; indomethacin

[收稿日期] 20131205(019)

[第一作者] 张维, 在读硕士, 从事药物新剂型的研究, Tel: 15618303939, E-mail: wei.zhang@auctapharma.com

[通讯作者] * 周丽莉, 教授, 从事超临界流体技术在药学领域应用研究, Tel: 024-23986406, E-mail: zhoulilisy@163.com

据报道,具有高疗效的原料药中水难溶性药物约占 25%~40%^[1],但低溶解度降低了胃肠道对药物的吸收,限制了其临床应用。固体分散体技术可使药物高度分散在载体中,增加药物的溶解度和溶出速率,提高药物的生物利用度^[2-3]。目前,制备固体分散体的方法主要有熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、研磨法、捏合法、静电旋压法等^[4-5],其中捏合法具有操作简单、经济环保,制备的固体分散体溶解度高、理化性质稳定,易于粉末直接压片等优点。Mura P 等^[6]以乙醇-水(6:1)为捏合剂,采用捏合法制备了萘普生壳聚糖固体分散体,差示扫描量热法(DSC)和扫描电镜结果表明固体分散体中绝大部分药物以无定形态存在,溶出效率较共蒸发法制备的固体分散体高。Modi A 等^[7]运用捏合法制备了伐地考昔-聚乙烯吡咯烷酮固体分散体,傅里叶变换红外光谱(FTIR)表明药物与载体间无相互作用,DSC 和粉末 X-射线衍射图谱(PXRD)表明固体分散体中药物仍以晶体状态存在,溶出速率为市售品的 3.25 倍。Ghareeb M M 等^[8]利用捏合法制备了美洛昔康-泊洛沙姆 188 固体分散体,FTIR 中 N-H 和 C=N 伸缩振动强度显著降低,可能是因为分子间氢键引起的,制备的固体分散体中美洛昔康结晶度降低,体外溶出效率明显改善。

目前,采用捏合法制备固体分散体的报道较少且缺乏系统考察。本实验以水难溶性药物吲哚美辛为模型药物,采用捏合法制备吲哚美辛固体分散体,考察不同载体、捏合剂及捏合时间对吲哚美辛溶出效率的影响,运用 PXRD 对固体分散体进行表征并初步研究固体分散体的稳定性和片剂处方,为改善水难溶性药物的生物利用度提供参考。

1 材料

UV2400PC 型紫外分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司),RCZ-8M 型智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司),DGG-9240 型电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司),Bruker D8 型粉末 X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司),KMF115 型恒温恒湿箱(德国 Binder 公司),DP30A 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),YD-35 型片剂硬度仪(天津天大天发科技有限公司),FT-2000AE 型脆碎度检查仪(天津天大天发科技有限公司)。

吲哚美辛(纯度 $\geq 98\%$,湖北康宝泰精细化工有限公司),聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30,美国国际特品公司),聚乙二醇(PEG4000,成都市科龙化工试剂

厂),交联聚维酮(PVPP XL-10)、微粉化泊洛沙姆 188(德国巴斯夫公司),甘露醇(法国罗盖特公司),硬脂酸镁(荷兰 Peter Greven 公司),微晶纤维素(PH102,美国 RSP 公司),水为去离子水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备 称取处方量药物 1.5 g 与相应质量的载体置于研钵中,研磨混匀 5 min,逐渐加入一定量捏合剂形成稠膏,捏合剂量以形成平滑均匀的稠膏为宜,继续研磨一定时间,置于干燥箱中 45 °C 干燥 24 h,取出,粉碎,过 60 目筛,置于干燥器中备用。

2.2 物理混合物的制备 按固体分散体中药物与载体的比例分别称取药物 1.5 g 与适量载体,混匀,过 60 目筛,即得。

2.3 体外溶出度试验 分别称取吲哚美辛原料药 55.6 mg 和含等量吲哚美辛的固体分散体及其物理混合物,以 pH 2.0 盐酸溶液 500 mL 为溶出介质,温度(37 \pm 0.5) °C,转速 100 r \cdot min⁻¹,参照《中国药典》2010 年版附录 XC 第二法操作,分别在 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 min 精密量取溶液 5 mL,同时补充溶出介质 5 mL,滤过,精密量取滤液 1 mL 置试管中用乙醇稀释 1 倍,涡旋混匀作为供试品溶液,于 320 nm 处测定吸光度(A),绘制溶出曲线。

2.4 载体种类筛选 选择泊洛沙姆 188, PVP K30 及 PEG4000 为载体,采用捏合法制备药物-载体(1:1)的固体分散体,捏合剂为乙醇-水(1:1),捏合时间 10 min,溶出曲线见图 1。结果显示药物能从泊洛沙姆 188 固体分散体和 PVP K30 固体分散体中快速释放出来,于 5 min 内达过饱和, C_{max} 分别为 25.8, 15.8 mg \cdot L⁻¹;原料药在 90 min 时达 C_{max} (1.2 mg \cdot L⁻¹);药物从 PEG4000 固体分散体中释放较慢,在 90 min 时达 C_{max} (13.7 mg \cdot L⁻¹)。说明泊洛沙姆 188 对吲哚美辛溶出效果的提高最显著。

2.5 捏合剂考察 以泊洛沙姆 188 为载体,药物-载体(1:1),捏合时间 10 min,考察不同捏合剂对固体分散体体外溶出效果的影响,见图 2。结果显示物理混合物中吲哚美辛在 90 min 时达 C_{max} ,仅 1.6 mg \cdot L⁻¹;无捏合剂时固体分散体中药物 C_{max} 22.3 mg \cdot L⁻¹;捏合剂为水、乙醇-水(1:1)、乙醇时 C_{max} 分别为 19.1, 25.8, 28.6 mg \cdot L⁻¹。说明当捏合剂为乙醇时,泊洛沙姆 188 固体分散体达到的过饱和程度最高,溶出效果最好,但乙醇易挥发,捏合过程中稠膏容易变干,使研磨变得困难;而捏合剂为乙醇-水(1:1)时,制备的固体分散体溶出效果与之相比差异不大,且操作更易于

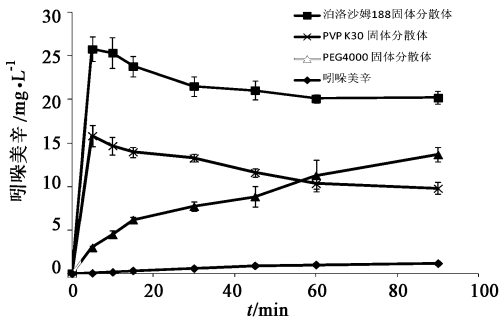


图1 载体种类对吡哌美辛固体分散体体外溶出效果的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

控制,故选择乙醇-水(1:1)为捏合剂。

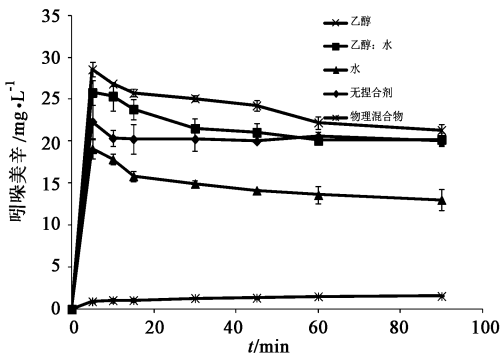


图2 捏合剂对吡哌美辛固体分散体体外溶出效果的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.6 捏合时间考察 选择吡哌美辛-泊洛沙姆 188 (1:1), 捏合剂乙醇-水(1:1), 考察不同捏合时间(10, 20, 30 min)对固体分散体溶出效果的影响, 见图3, 结果发现随着捏合时间的增加, 药物在溶出介质中达到的过饱和程度越高, 溶出效果提高越显著。

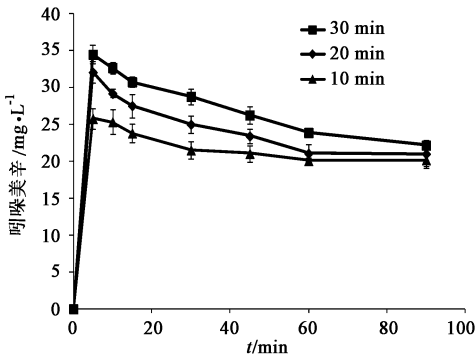
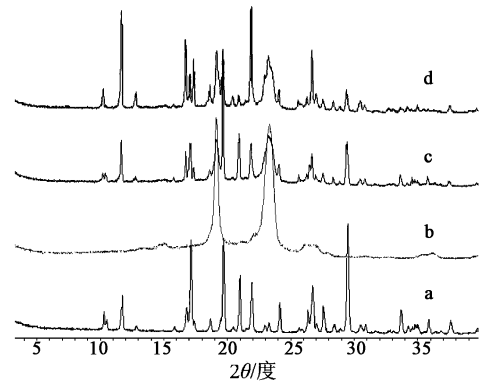


图3 捏合时间对吡哌美辛固体分散体体外溶出效果的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.7 粉末 X 射线衍射试验 分别取吡哌美辛原料药、吡哌美辛与泊洛沙姆 188 的物理混合物(质量比 1:1)、吡哌美辛与泊洛沙姆 188 的固体分散体[质量比 1:1, 捏合剂为乙醇-水(1:1), 捏合时间 30

min]及泊洛沙姆 188 适量进行粉末 X 射线衍射分析。工作条件为铜靶, 管电压 40 kV, 管电流 40 mA, 扫描范围为 3~40 度, 扫描速度 0.1 s·step⁻¹, 见图 4。结果发现吡哌美辛在 11.6, 17.1, 19.6, 21, 21.9, 26.7, 29.5, 33.7 度等位置显示出强的晶体衍射特征峰, 证明吡哌美辛以一个高结晶态存在; 泊洛沙姆 188 在 19.1 度和 23.3 度处有 2 个较强的晶体衍射特征峰; 而物理混合物的衍射图谱仅为两种纯组分衍射图谱的简单叠加; 固体分散体的衍射图谱中仍有许多尖锐的衍射峰存在, 表明吡哌美辛在固体分散体中仍以晶体形式存在。



a. 原料药; b. 泊洛沙姆 188; c. 物理混合物; d. 固体分散体
图4 吡哌美辛固体分散体的粉末 X 射线衍射

2.8 稳定性试验 取吡哌美辛与泊洛沙姆 188 的固体分散体适量, 置于棕色小瓶中, 加入干燥球, 密封, 置于 40 °C, 相对湿度(RH)75% 的恒温恒湿箱中, 放置 1 个月取出样品并进行溶出试验, 结果溶出曲线与 0 月的基本一致, 表明固体分散体在 1 个月内稳定。

2.9 片剂的制备 取吡哌美辛与泊洛沙姆 188 的固体分散体适量, 采用粉末直接压片法压片, 以 PVPP XL-10, 甘露醇, PH 102, 硬脂酸镁为辅料, 制备规格为 300 mg 的固体分散体片, 每片含药量 18.5%。片剂为圆形, 直径 10 mm, 厚度 4.5 mm, 硬度 42 N, 脆碎度 0.8%, 崩解时间约 1.7 min。结果表明吡哌美辛能迅速从固体分散体片中溶出并在 5 min 中内达过饱和状态, C_{max} 33.8 mg·L⁻¹, 与固体分散体的 C_{max} 34.6 mg·L⁻¹ 非常接近, 但药物在饱和溶液中沉降析出速度大大加快了, 在 90 min 时质量浓度仅 9.1 mg·L⁻¹, 与固体分散体在 90 min 时质量浓度 22.2 mg·L⁻¹ 存在显著差异, 可能是因为超级崩解剂 PVPP XL-10 的存在加快了药物的析出^[7]。

3 讨论

吡哌美辛为弱酸性药物, 溶解具有 pH 依赖性,

在酸性溶液中溶解度极低^[9], pH 2.0 盐酸溶液中溶解度仅 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。选择 pH 2.0 盐酸溶液为溶出介质,在过饱和条件下筛选处方和工艺^[10-12],更能清楚准确地观察到不同处方和工艺条件下的溶出差异。过饱和状态是热力学不稳定状态,溶液中药物会逐渐沉降析出以达到稳定状态。

本文选择亲水性载体泊洛沙姆 188, PVP K30, PEG4000 制备固体分散体,其中泊洛沙姆 188 固体分散体在体外溶出试验中达到的过饱和程度最高,溶出效果最好。泊洛沙姆 188 为非离子表面活性剂,能降低药物表面张力,增强药物的润湿性,进而提高药物的溶解度和溶出速率^[13]。由图 4 可知,捏合法制备的泊洛沙姆 188 固体分散体中药物的部分衍射特征峰强度有所降低,药物结晶度下降,这可能是其溶解度和溶出速率增加的原因;另外,固体分散体中药物的粒径减小、药物载体间的相互作用等也能提高药物的溶解度和溶出速率。

试验发现捏合剂为乙醇时,固体分散体达到的过饱和程度最高,溶出效果最好。原因可能是药物和载体都能溶解于乙醇中,二者以分子状态存在,在外力的作用下,分子间发生了相互作用;当捏合剂中含水时,水分子的存在阻碍了药物分子与载体分子间的作用,故选用乙醇-水(1:1)制备的固体分散体溶出效果不如用乙醇时好,捏合剂为水时较不加捏合剂时制备的固体分散体溶出差。随着捏合时间的增加,制备的固体分散体达到的过饱和程度越高,药物溶出效果提高越显著,因为捏合时间越长,药物与载体接触越充分,相互间作用力越强,溶出效果越好。

本文对制备的固体分散体进行稳定性考察,发现固体分散体在 1 个月的加速试验中稳定性很好,更长时间的稳定性有待进一步研究。采用粉末直接压片法制备的固体分散片外观光洁美观,各项参数符合 2010 年版《中国药典》要求,但在体外溶出试验中,药物在过饱和和溶液中沉降速度变快了,可能是 PVPP XL-10 引起的,考虑选择低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠等崩解剂进行考察,以优化吲哚美辛固体分散片的处方。

[参考文献]

[1] Bikiaris D N. Solid dispersions, Part II: new strategies in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(12) : 1663.

[2] Srinarong P, Waard H D, Frijlink H W, et al. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(9) : 1121.

[3] Sinha S, Ali M, Baboota S, et al. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2010, 11(2) : 518.

[4] Bikiaris D N. Solid dispersions, Part I: recent evolutions and future opportunities in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(1) : 1501.

[5] Alam M A, Ali R, Jenooi F I A, et al. Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2012, 9(11) : 1419.

[6] Mura P, Zerrouk N, Mennini N, et al. Development and characterization of naproxen-chitosan solid systems with improved drug dissolution properties [J]. Eur J Pharm Sci, 2003, 19(1) : 67.

[7] Modi A, Tayade P. Enhancement of dissolution profile by solid dispersion (kneading) technique [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2006, 7(3) : 68.

[8] Ghareeb M M, Abdulrasool A A, Hussein A A, et al. Kneading technique for preparation of binary solid dispersion of meloxicam with poloxamer 188 [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2009, 10(4) : 1206.

[9] Valizadeh H, Nokhodchi A, Qarakhani N, et al. Physicochemical characterization of solid dispersions of indomethacin with PEG 6000, Myrj 52, lactose, sorbitol, dextrin, and Eudragit E100 [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2004, 30(3) : 303.

[10] Yamashita K, Nakate T, Okimoto K, et al. Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus [J]. Int J Pharm, 2003, 267(1/2) : 79.

[11] Overhoff K A, Moreno A, Miller D A, et al. Solid dispersions of itraconazole and enteric polymers made by ultra-rapid freezing [J]. Int J Pharm, 2007, 336(1) : 122.

[12] Konno H, Handa T, Alonzo D E, et al. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70(2) : 493.

[13] Newa M, Bhandari K H, Li D X, et al. Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer188 [J]. Int J Pharm, 2007, 343(1/2) : 228.

[责任编辑 刘德文]