

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.016

苯妥英固体分散体3种制备方法比较

饶秋红¹, 刘莺燕², 李庆国³, 罗丹冬¹, 丘振文^{1△}

(1. 广州中医药大学第一附属医院药学部, 广东 广州 510405; 2. 湖北省当阳市第一人民医院, 湖北 当阳 444100; 3. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006)

摘要:目的 比较3种方法制备的苯妥英固体分散体(SD)的理化性质。方法 以高熔点(296℃)难溶性药物苯妥英原料药(API)为模型药,分别采用喷雾干燥技术、热熔挤出技术、共喷共挤(喷雾干燥结合热熔挤出)技术制备苯妥英SD。选择X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热(DSC)法,进行溶出度、表观溶解度、稳定性试验,分析不同方法制备的SD的物相状态、溶出性能和稳定性。结果 XRPD和DSC分析结果显示,喷雾干燥技术和共喷共挤技术可制备无定形态SD,以热熔挤出技术制备时存在少量微晶;热台显微镜观察结果显示,共喷共挤技术制备的SD相容性较好;溶出度和表观溶解度试验结果显示,3种SD的溶出度和溶解度均较好;稳定性试验结果表明,共喷共挤技术制备的SD稳定性较好。结论 3种方法制备的SD溶出性能均较好;其中共喷共挤技术制备的SD稳定性更好,该技术对于提升高熔点难溶性药物的溶出性能和稳定性具有借鉴意义。

关键词: 苯妥英;高熔点;难溶性药物;固体分散体;溶出性能;稳定性

中图分类号:R943;R972+.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0061-04

Comparison of Three Preparation Methods of Phenytoin Solid Dispersion

RAO Qiuhong¹, LIU Yingyan², LI Qingguo³, LUO Dandong¹, QIU Zhenwen¹

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510405; 2. The First People's Hospital of Dangyang, Dangyang, Hubei, China 444100; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510006)

Abstract: Objective To compare the physicochemical properties of phenytoin solid dispersions prepared by three methods. **Methods** The phenytoin solid dispersions were prepared by spray drying technology, hot melt extrusion technology and co-spray coextrusion (spray drying combined with hot melt extrusion) with phenytoin active pharmaceutical ingredients [a drug with a high melting point (296℃) and slightly solubility] as model drug. X-ray powder diffraction (XRPD) and differential scanning calorimetry (DSC) and the dissolution, apparent solubility and stability tests were selected to analyze the physical state, dissolution performance and stability of solid dispersions which prepared by different methods. **Results** The results of XRPD and DSC tests showed that amorphous solid dispersions could be prepared by spray drying technology and co-spray coextrusion technology, but the solid dispersions prepared by hot melt extrusion technology had small microcrystalline. The results of hot stage microscope test showed that solid dispersions prepared by co-spray coextrusion technology had good compatibility. The results of dissolution and apparent solubility tests showed that solid dispersions prepared by these three methods had good dissolution and solubility. The stability test results showed that solid dispersions prepared by co-spray coextrusion technology had good stability. **Conclusion** The dissolution performance of solid dispersions prepared by the three methods was good, and the stability of solid dispersions prepared by co-spray coextrusion technology was better. The co-spray coextrusion technology has reference significance for improving the dissolution performance and stability of insoluble drugs with high melting points.

Key words: phenytoin; high melting point; insoluble drug; solid dispersions; dissolution performance; stability

固体分散体(SD)是将难溶性药物分散于一种或多种高分子聚合物中形成的分散体系^[1]。该技术已广泛用于提高难溶性药物的溶出性能,通过转变药物的形态、减小药物的粒径、增大药物的比表面积及减小药物的边界层厚度等方式改善药物的溶出性能^[2]。苯妥英为临床常用抗心律失常药,其属生物药剂学分类系统(BCS)Ⅱ类药,典型的高熔点难溶性药物(熔点296℃,水中溶解度为0.0271g/L),极低的溶解度和溶出度限制了其临床应用^[3]。本研究中以聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙

烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)为辅料,分别采用喷雾干燥技术、热熔挤出技术、共喷共挤技术制备苯妥英SD(含量为20%),并通过X射线粉末衍射(XRPD)法和差示扫描量热分析(DSC)法分析其物相状态,以热台显微镜观察其热熔状态,溶出度和表观溶解度试验考察其溶出性能,以及稳定性试验考察其稳定性。对比3种制备方法的优劣及制得样品的理化性质,探索提升高熔点难溶性药物的溶出性能和稳定性的方法,为制备相应药物的SD提供参考。现报道如下。

第一作者:饶秋红,女,硕士,初级中药师,研究方向为药物制剂与新技术,(电子信箱)740399866@qq.com。

△通信作者:丘振文,男,博士,教授,研究方向为药物制剂与新技术,(电子信箱)zhenwen@gzucm.edu.cn。

1 仪器与试剂

仪器:BUCHI B290型喷雾干燥仪(瑞士Buchi公司);HAAKE MINICTW型热熔挤出机(美国Thermo Scientific公司);D8Advance型X射线衍射仪(德国Bruker公司);DSC-60型差示扫描量热仪(日本Shimadzu公司);ZRS-8G型智能溶出度试验仪(天津天大天发科技有限公司);恒温振荡水槽(上海精宏实验设备有限公司);EL204型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为十万分之一);Thermo ACCELA型超高效液相色谱仪(美国Thermo Scientific公司);X-4数字显示显微熔点测定仪(郑州予华仪器有限公司)。

试剂:苯妥英原料药(API,朗德化学品科技有限公司,批号为201901,含量为98.5%);Soluplus(德国BASF公司,批号为36369336W0);乙腈为色谱纯,丙酮为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 固体分散体制备

喷雾干燥技术:将1 g苯妥英API和4 g Soluplus混合均匀(物理混合物,样品S1),溶于100 mL的丙酮-水(9:1, V/V)溶液,采用喷雾干燥仪喷雾(喷雾条件:入口温度85℃,流速3 mL/min,出口温度60~70℃)干燥,收集干粉,即得样品S2。

热熔挤出技术:使用双螺杆热熔挤出机,挤出温度160℃,转速100 r/min,预热5 min后加入样品S1,挤出,冷却,粉碎,过200目筛,即得样品S3。

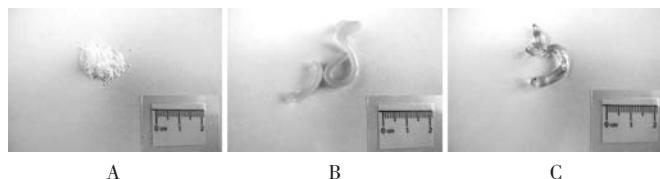
共喷共挤技术:取样品S2适量,按热熔挤出方法挤出,冷却,粉碎,过200目筛,即得样品S4。

2.2 高效液相色谱(HPLC)条件

色谱柱:BDS Hypersil C₁₈柱(50 mm×2.1 mm, 2.4 μm);流动相:乙腈-水(35:65, V/V);流速:400 μL/min;检测波长:254 nm;柱温:35℃;进样量:5 μL。

2.3 外观性质

样品S2为白色疏松固体粉末;样品S3外观不透明,显暗黄色,表面有光泽,呈圆柱形条状物,药物可能以部分微晶形式分散于载体中;样品S4外观透明,显亮黄色,呈典型玻璃态圆柱形条状物,为单一均相无定形固体分散体。详见图1。



A. 样品S2 B. 样品S3 C. 样品S4

图1 固体分散体外观性质

A. Sample S2 B. Sample S3 C. Sample S4

Fig. 1 Appearance properties of solid dispersions

2.4 理化性质分析

XRPD分析:采用X射线衍射仪,测试条件为铜靶,管电流40 mA,管电压40 kV,步长0.02°,扫描范围5~30°。将样品S2-S4及API均匀置塑料盘中压平,放入样品台操作。结果见图2。可见,API具有明显的结晶特征峰(如8.40°, 11.22°, 12.83°, 16.53°, 18.04°和22.22°等),表明其晶型结构较强。样品S2无明显结晶特征峰,表明其为无定形态;样品S3存在少量衍射峰,表明其中存在部分微晶,与图1B挤出物的非透明状态结果一致;样品S4无晶体衍射峰,证明通过喷雾干燥后再进行热熔挤出,可制备出无定形SD。

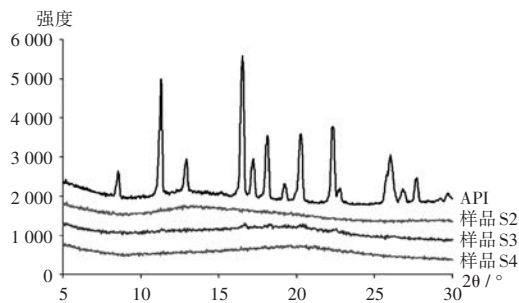


图2 X射线粉末衍射图

Fig. 2 XRPD pattern

DSC分析:称取样品S2-S4及API各3~5 mg,置坩埚中,以α-氧化铝坩埚作参比,采用差示扫描量热仪,升温速率10℃/min,温度范围50~350℃。结果见图3。可见,在296℃时API有尖锐的熔化吸热峰,样品S2-S4均未见明显的熔融峰,其中样品S4在126℃左右有明显的结晶峰。结果提示,不同方法制备的样品,药物在Soluplus中高度分散,形成SD。

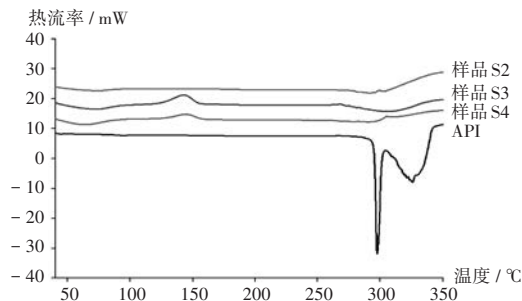
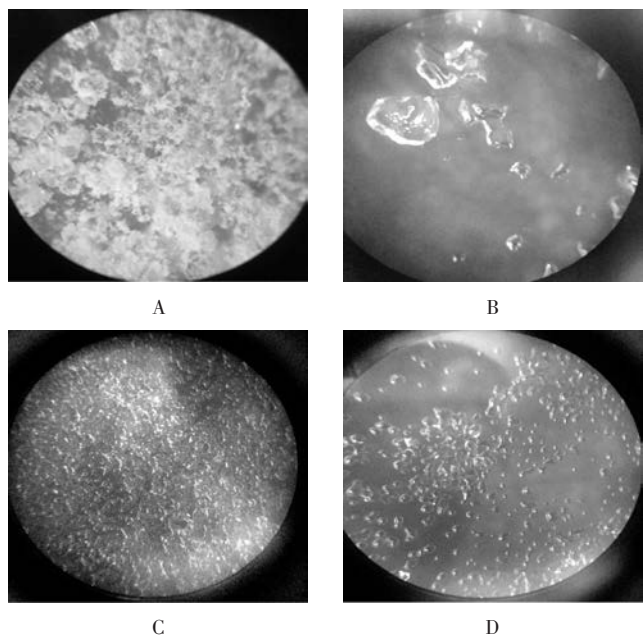


图3 差示扫描量热法图谱

Fig. 3 DSC atlas

热台显微镜分析:显微镜下分别观察样品S1-S4在40~300℃范围内药物和辅料的混合状态。温度为160℃时的样品显微图见图4。可见,160℃时,样品S1为明显的固体状态,即药物在无外力作用下为结晶固态,未发生相变。样品S2为熔融状态,说明喷雾干燥工艺有利于药物和辅料的相容作用。样品S3为熔融状态,表明药物在载体中高度分散;在热熔挤出过程中,剪切力加速了药物和辅料的相互作用,形成了部分微晶的状态。样品S4熔融得更好,表明相比于使用单一技术,样品经喷雾干燥后再热熔挤出相容性更佳。



A. 样品S1 B. 样品S2 C. 样品S3 D. 样品S4

图4 热台显微镜显微图(160 °C)

A. Sample S1 B. Sample S2 C. Sample S3 D. Sample S4

Fig. 4 Micrograph under hot stage microscope (160 °C)

溶出度:参照2020年版《中国药典(四部)》第二法(桨法),取样品S1-S4及API(含苯妥英3 mg)各适量,精密称定,加入1 000 mL含0.2%十二烷基硫酸钠的水溶液中,在温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 下,75 r/min转动5, 10, 20, 30, 45, 60 min时分别取1 mL溶液(补充等量的溶出介质),过0.45 μm 微孔滤头后进行HPLC分析。样品溶出曲线见图5。可见,API和样品S1的溶出度结果相似,且在60 min内溶出率均低于20%,表明Soluplus对API的增溶作用有限;样品S2, S3, S4在60 min时的溶出率分别为51%, 60%, 64%,其中样品S2在10 min内溶出率增长更快,可能跟喷雾干燥固体分散体密度和表面积有关;而样品S3和S4溶出情况基本一致,虽然S3含有少量微晶,但对其溶出并无显著影响,而样品S4在30 min后溶出率较高。

表观溶解度:取样品S1-S4及API(含苯妥英8 mg)各适量,精密称定,置50 mL水溶液中,放入水浴恒温振荡器中振荡[60 r/min, $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$],于10, 20, 30 min

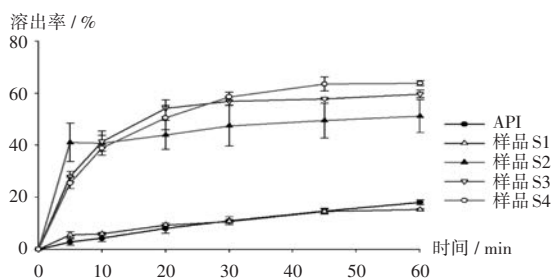


图5 样品溶出曲线($n=3$)

Fig. 5 Dissolution profiles of samples ($n=3$)

以及1, 2, 4, 24, 48 h时取1 mL溶液(补充等量的溶出介质)过0.45 μm 微孔滤头后进行HPLC分析。样品表观溶解度见图6,可见,API及样品S1的表观溶解度较低,表明辅料对原料药的增溶效果有限。在24 h时,样品S2, S3, S4与API的溶解度相比,分别提高1.66倍、1.94倍和2.00倍,且在48 h时均能维持较高的药物浓度。说明使用Soluplus为载体抑晶效果好,在过饱和状态中药物浓度仍可维持在较高水平,能增强药物在体内的吸收。

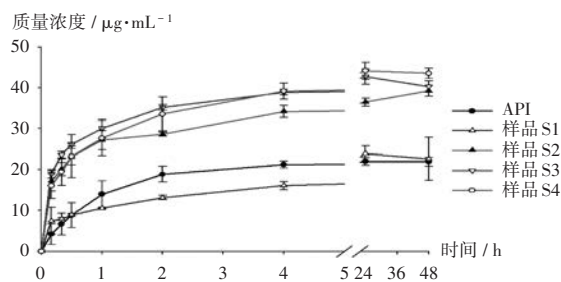


图6 样品表观溶解度($n=3$)

Fig. 6 Apparent solubility of samples ($n=3$)

稳定性考察:取样品S2-S4各适量,放入干燥器中常温存储,12个月后,于温度 25°C 、相对湿度60%下进行XRPD表征,结果见图7。可见,样品S2出现微晶;而原本含少量微晶的样品S3较稳定;样品S4保持无定形态,稳定性较好。

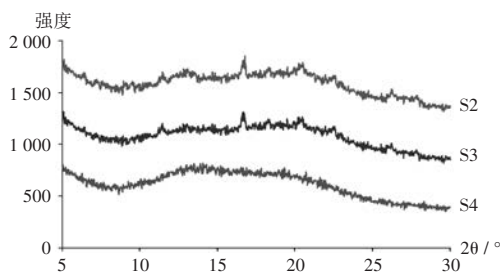


图7 样品稳定性

Fig. 7 Stability of samples

3 讨论

高熔点药物在较低温度下直接挤出,药物未熔融,多以微晶形式分散于载体中,一般难以得到无定形SD。SERENA等^[4]指出,高熔点化合物相比于低熔点化合物更难被吸收,熔点增加 100°C ,最大给药剂量需降低90%才能保证至少50%的吸收。因此,通过制剂学手段提高药物的溶出度和溶解度以减少高熔点难溶性药物苯妥英的服用剂量具有重要意义。

SD制备方法主要有熔融法和溶剂蒸发法,而热熔挤出技术和喷雾干燥技术是近年来制药工业兴起的新技术^[5]。BCS II类和IV类药物(如黄芩苷^[6-7]、姜黄素^[8-9]、穿心莲内酯^[10]等)常用这两种新方法制备SD。喷雾干燥技术传热快,干燥时间短^[11],可制备具有较大比表面积的SD,有效改善难溶性药物的溶出速率^[12]。

但该技术具有产品得率较低、有机溶剂残留、具有吸湿性及自发聚集趋势等局限性^[13-15]。热熔挤出技术物料的滞留时间较短,工艺步骤简单,是一项具有工业规模的、可连续加工制备药物传递系统的先进技术^[16-17]。但在高温下,原料药和载体可能会发生热降解^[18],无定形转化率低,不适用于高熔点药物。

通过热熔挤出技术和喷雾干燥技术制备的SD,药物多以无定形态分散于高分子聚合物中。无定形药物分子处于高能状态,具有自发降至低能级的趋势,故无定形SD在储存过程中易出现重结晶或相分离等不稳定的问题^[19-20],这限制了SD技术在改善药物溶出性能的应用^[21]。故本研究在现有技术的基础上,探索共喷共挤技术对制备无定形SD的适用性,以寻找改善其稳定性的新技术。

本研究中采用了3种方法制备苯妥英SD。喷雾干燥技术制备的SD为无定形态,溶出度和表观溶解度均显著高于原料药,但需消耗较多溶剂,成本较高,且稳定性较差,放置过程中晶型易发生转变^[22];热熔挤出技术制备的苯妥英SD存在少量微晶,但未对药物的释放造成太大影响,溶出度和表观溶解度较好,可能是由于在挤出过程中,辅料已与药物较好地分散,强大的剪切作用能显著降低药物的晶体尺寸,将部分机械能转为内能,进一步帮助部分高熔点药物实现相变;共喷共挤技术制备的SD为玻璃态,溶出度、表观溶解度和稳定性均较好。

综上所述,采用喷雾干燥、热熔挤出、共喷共挤3种技术制备的SD均能显著提高药物的溶出性能;且采用共喷共挤技术制备的SD稳定性较好,该技术对于提升高熔点难溶性药物的溶出性能和稳定性具有借鉴意义。

参考文献

- [1] 蔡 萍,欧丽泉,赵国巍,等. 载体材料对固体分散体溶出行为的影响及机制研究进展[J]. 中国新药杂志,2021,30(17): 1600 - 1604.
- [2] 刘连超,王灵灵,张雨晴,等. 反溶剂共沉淀技术制备氟苯尼考固体分散体[J]. 畜牧兽医学报,2021,52(10):2934 - 2943.
- [3] WIJIANI N, ISADIARTUTI D, RIJAL MAS, et al. Characterization and Dissolution Study of Micellar Curcumin - Spray Dried Powder for Oral Delivery[J]. International Journal of Nanomedicine, 2020, 15: 1787 - 1796.
- [4] SERENA B, BEATRICE A, NADIA P. Different BCS Class II Drug - Gelucire Solid Dispersions Prepared by Spray Congealing: Evaluation of Solid State Properties and *in Vitro* Performances[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(6):548.
- [5] ALAM MA, ALI R, AL - JENOABI FI, et al. Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates [J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2012, 9(11):

1419 - 1440.

- [6] JANGID AK, JAIN P, MEDICHERLA K, et al. Solid - state properties, solubility, stability and dissolution behaviour of co - amorphous solid dispersions of baicalin [J]. Cryst Eng Comm Volume, 2020, 22(37):6128 - 6136.
- [7] 赵轶男,曹越盛,管国强,等. 黄芩苷固体分散体及其微丸的制备和表征研究[J]. 黑龙江医药科学,2020,43(5):12 - 15.
- [8] 陆 颖,徐子寒. 姜黄素固体分散体处方工艺优化及体外溶出度评价[J]. 中国药业,2021,30(2):31 - 37.
- [9] 全 萌. 热熔挤出技术制备黄芩素固体分散体及其体内外评价研究[D]. 南京:南京中医药大学,2021.
- [10] 胡 洋,杨 奕,林 霞,等. 固体分散体制备工艺对其物理稳定性的影响[J]. 沈阳药科大学学报,2022,39(1):98 - 104.
- [11] YIN L, HILLMYER MA. Preparation and Performance of Hydroxypropyl Methylcellulose Esters of Substituted Succinates for *in Vitro* Supersaturation of a Crystalline Hydrophobic Drug [J]. Molecular Pharmaceutics, 2013, 11(1):175 - 185.
- [12] LEE JY, KANG WS, PIAO JP, et al. Soluplus® / TPGS - based solid dispersions prepared by hot - melt extrusion equipped with twin - screw systems for enhancing oral bio-availability of valsartan [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2015, 9:2745 - 2756.
- [13] MCCORRY D, CHADWICK D, MARSON A. Current drug treatment of epilepsy in adults [J]. Lancet Neurol, 2004, 3(12): 729 - 735.
- [14] CHU KA, YALKOWSKY SH. An interesting relationship between drug absorption and melting point [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2009, 373(1 - 2):24 - 40.
- [15] VASCONCELOS T, MARQUES S, DAS NJ, et al. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2016, 100:85 - 101.
- [16] 李 明,张宇佳,王立强,等. 不同载体材料尼莫地平固体分散体性质研究[J]. 中国药业,2021,30(19):24 - 30.
- [17] 曾庆云,赵国巍,欧丽泉,等. 不同制备方法、载体材料对穿心莲内酯固体分散体重结晶稳定性的影响[J]. 中成药, 2021, 43(1):11 - 16.
- [18] 马骏威,安 娜. 热熔挤出法固体分散体质量评价的考虑[J]. 中国药理学杂志,2020,55(21):1819 - 1823.
- [19] 罗怡婧,黄桂婷,郑 琴,等. 药物固体分散体技术回顾与展望[J]. 中国药理学杂志,2020,55(17):1401 - 1408.
- [20] 付亭亭,左文宝,郭钰铄,等. 固体分散体的释药机制及其物理稳定性研究进展[J]. 中国新药杂志,2020,29(3):275 - 280.
- [21] TRAN PHL, LEE BJ, TRAN TTD. Recent studies on the processes and formulation impacts in the development of solid dispersions by hot - melt extrusion[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2021, 164:13 - 19.
- [22] LI YJ, MANN AKP, ZHANG D, et al. Processing Impact on *in Vitro* and *in Vivo* Performance of Solid Dispersions - A Comparison between Hot - Melt Extrusion and Spray Drying[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(8):1307.

(收稿日期:2022 - 01 - 13;修回日期:2022 - 04 - 08)