

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2019.08.012

介孔二氧化硅吡啶美辛固体分散体复合物的制备及质量评价^①

付训忠¹, 邹杰², 尹珍², 武侠均³,
崔沙沙³, 杜雯雯⁴, 罗雷²

1. 重庆医药工业研究院有限责任公司, 重庆 400061; 2. 西南大学药学院, 重庆 400715

3. 河北省兽药监察所, 石家庄 050051; 4. 重庆市第九人民医院, 重庆 400700

摘要: 以吡啶美辛(IMC)为模型药物, 选用聚乙烯吡咯烷酮 k30 (PVpK30)与介孔二氧化硅(SiO_2) Syloid SP53D 作为共同载体材料, 制备介孔二氧化硅固体分散体复合物, 以提高固体分散体中主药的载药量和溶出度。采用溶剂蒸发法制备 IMC-PVpK30 固体分散体(简称 IMC-PVpK30), 浸没-溶剂蒸发法制备 IMC- SiO_2 固体分散体(简称 IMC- SiO_2)和 IMC-PVpK30- SiO_2 固体分散体复合物(简称 IMC-PVpK30- SiO_2); 利用差示扫描量热法(DSC)、扫描电镜(SEM)等方法对其表征; 采用紫外-可见分光光度法测定固体分散体及其复合物的载药量与溶出度。DSC 显示, 制备的两种固体分散体及其复合物中, IMC 的熔点峰均消失, 表明固体分散体制备成功; SEM 显示, IMC-PVpK30 结构呈不规则的块状, 而 IMC- SiO_2 和 IMC-PVpK30- SiO_2 的粒径大小均匀, 且 IMC, PVpK30 与介孔二氧化硅复合在一起; 在不同 pH 的溶出介质中, IMC- SiO_2 和 IMC-PVpK30- SiO_2 的溶出率均高于 IMC-PVpK30, 且 IMC-PVpK30- SiO_2 的溶出率最高。得出介孔二氧化硅吡啶美辛固体分散体复合物(IMC-PVpK30- SiO_2)具有较高的载药率和溶出率, 为改善固体分散体的稳定性和进一步提高难溶性药物溶出度提出了新的思路和方法。

关键词: 固体分散体; 介孔二氧化硅; 吡啶美辛; 溶出度; 稳定性

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2019)08-0074-08

吡啶美辛(Indomethacin, IMC)是一种非甾体抗炎药^[1-3](Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs), 通过抑制环氧合酶使前列腺素的合成减少、抑制中性粒细胞迁移、白细胞的聚集和血小板的凝集等方式发挥抗炎作用^[4-5], 在临床上广泛用于急性风湿性及类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎和多种发热症状的缓解。吡啶美辛属于 BSC II 类药物, 其在水中溶解度极小, 为 0.937 mg/L^[6], 油水分配系数为 4.10, 有低溶解性和高渗透性的特点。IMC 经过口服给药后, 它的释放或溶出较为缓慢, 生物利用度

① 收稿日期: 2019-04-05

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81503009); 重庆市自然科学基金项目(cstc2016jcyjA1687)。

作者简介: 付训忠(1984-), 男, 硕士, 高级工程师, 主要从事药物制剂的研究。

通信作者: 罗雷, 副教授, 硕士研究生导师。

较低。为了克服难溶性药物水溶性差的缺点,目前常常将这类药物制备成盐^[7]、药物前体^[8]、络合物^[9]、胶束^[10-11]、微乳^[12-14]、纳米乳^[15]、纳米混悬剂^[16]、固体脂质纳米粒^[17]以及固体分散体^[18-20]等。

药物的固体分散体是一种应用较为广泛的药物制剂技术,它可以延缓或控制药物释放、增加难溶性药物的溶解度和溶出率、提高药物的化学稳定性。但固体分散体存在载药量小、长期储存后易老化等缺点。由于介孔二氧化硅特殊的物化性质,可以提高药物的载药率及溶出度、增加药物的稳定性等。因此,本文以吡啶美辛(IMC)为模型药物,以 PVPk30 和介孔 SiO₂ 为共同载体,制备 IMC-PVPk30-SiO₂ 固体分散体复合物,同时对其表征,测定载药率及溶出率,旨在为难溶性药物构建新的递药系统提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器与设备

UV-6100 紫外分光光度计,上海美谱达仪器有限公司;DSC-200PC 型差示扫描量热仪,德国 NETZSCH 公司;JSM 5400LV 型扫描电镜,日本电子株式会社;RCZ-6B 型溶出仪,上海黄海药检仪器厂。

1.1.2 药品与试剂

吡啶美辛原料:质量分数 99.0%,批号 20170321,上海盛欣医药化工有限公司;吡啶美辛对照品:质量分数 99.5%,批号 20170226,上海盛欣医药化工有限公司;PVPk30:上海阿拉丁生化科技股份有限公司;介孔 SiO₂(Syloid SP53D):美国 Grace 公司;磷酸盐缓冲液(PBS 0.01 mol/L,粉剂):上海鼎国生物技术有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 载药二氧化硅固体分散体及复合物的制备

1.2.1.1 溶剂蒸发法制备 IMC-PVPk30 固体分散体

精密称取一定量的吡啶美辛和 PVPk30(质量比为 1:1),分别用适量的无水乙醇溶解后,合并两溶液,搅拌均匀。分多次将溶液转入茄形烧瓶中,用旋转蒸发器除去溶剂(水浴温度为 50 ℃,转速为 100 r/min)。将残余物取出,置于不锈钢板上,60 ℃真空干燥 24 h。收集干燥后的产物,研细后过 80 目筛,即制得 IMC-PVPk30 固体分散体。

1.2.1.2 浸没-溶剂蒸发法制备 IMC-SiO₂ 固体分散体和 IMC-PVPk30-SiO₂ 固体分散体复合物

精密称取一定量的吡啶美辛和介孔 SiO₂(质量比为 1:1),用适量的无水乙醇超声溶解吡啶美辛。将溶液转入西林瓶中,随后加入 SiO₂。用磁力搅拌器搅拌 24 h 后,分多次将瓶中溶液转入茄形烧瓶中。用旋转蒸发器除去溶剂(水浴温度为 50 ℃,转速为 100 r/min)。将残余物取出,置于不锈钢板上,60 ℃真空干燥 24 h。收集样品,研细,过 80 目筛,即得 IMC-SiO₂ 固体分散体。

精密称取一定量的吡啶美辛、PVPk30 和介孔 SiO₂(质量比为 1:1:1),分别用适量的无水乙醇溶解吡啶美辛和 PVPk30,合并两溶液,搅拌均匀。随后加入 SiO₂,后续操作同上述制备 IMC-SiO₂ 固体分散体步骤,制得 IMC-PVPk30-SiO₂ 固体分散体复合物。

1.2.2 载药二氧化硅固体分散体及复合物的表征

1.2.2.1 差示扫描量热法(DSC)

分别称取制备的样品约 5 mg,置于铝坩埚中,按以下条件进行测试。实验条件为,标准物:钢;热分析扫描速率:10 ℃/min;载气:氮气;温度范围:40~200 ℃。

1.2.2.2 扫描电镜(SEM)

将制备的样品粉末干撒在贴有导电胶带的样品座上, 喷金处理 5 min, 取出, 置于电镜测试仪器下观察, 测试条件为 15 kV.

1.2.3 固体分散体及复合物中吡哆美辛的载药率测定

利用已建立的紫外-可见分光光度法测定固体分散体及复合物中吡哆美辛的质量分数. 精密称取制备的样品 20.0 mg, 置于 50 mL 的容量瓶中, 用 50% 乙醇溶液溶解并定容, 过滤, 取滤液于 320nm 处测定吸光度, 平行测定 3 次. 利用回归方程计算吡哆美辛质量. 样品中吡哆美辛质量分数($C_{\text{吡哆美辛}}$) 计算公式如下^[21]:

$$C_{\text{吡哆美辛}} = \frac{\text{样品中吡哆美辛的质量}}{\text{样品的质量}} \times 100\%$$

1.2.4 固体分散体及复合物中吡哆美辛的溶出度测定

1.2.4.1 溶出介质

参照 2015 版《中国药典》的相关内容, 选用磷酸盐缓冲液(pH 值为 7.2)与水的比例为 1:4 作为溶出介质之一. 由于吡哆美辛在 pH 值为 6.8 缓冲液(人工肠液)中的溶解度较高, 能够达到漏槽条件, 且比较接近体内环境, 故同时选择人工肠液为固体分散体和复合物溶出度测定的介质.

1.2.4.2 测定方法

在 2 个溶出杯中分别加入 750 mL 的上述两种溶出介质, 转速为 75 r/min, 温度为(37±0.5) °C. 精密称取相当于 50 mg IMC 的固体分散体及复合物样品, 填装于 0 号胶囊中. 将胶囊投入溶出介质中, 分别于 5,10,15,20,25,30,45,60,90,120 min 时间点定时定位取样 10.0 mL. 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 弃去初滤液并即时补充相同温度、相同体积的溶出介质. 立即取出样品在 320 nm 处测定吸光度值, 依据标准曲线的回归方程, 计算 IMC 质量分数, 得到 IMC 在不同时间点的累积释放度, 绘制时间-释放度曲线.

2 结果与讨论

2.1 制备所得的固体分散体

图 1 为制备得到的固体分散体及复合物干燥 24 h 后的外观形态. 图 1a 为 IMC-PVPk30, 呈浅黄色薄片状固体. 图 1b 中, 左侧为 IMC-SiO₂, 样品干燥后呈白色粉末状固体; 右侧为 IMC-PVPk30-SiO₂, 样品干燥后呈黄色固体.

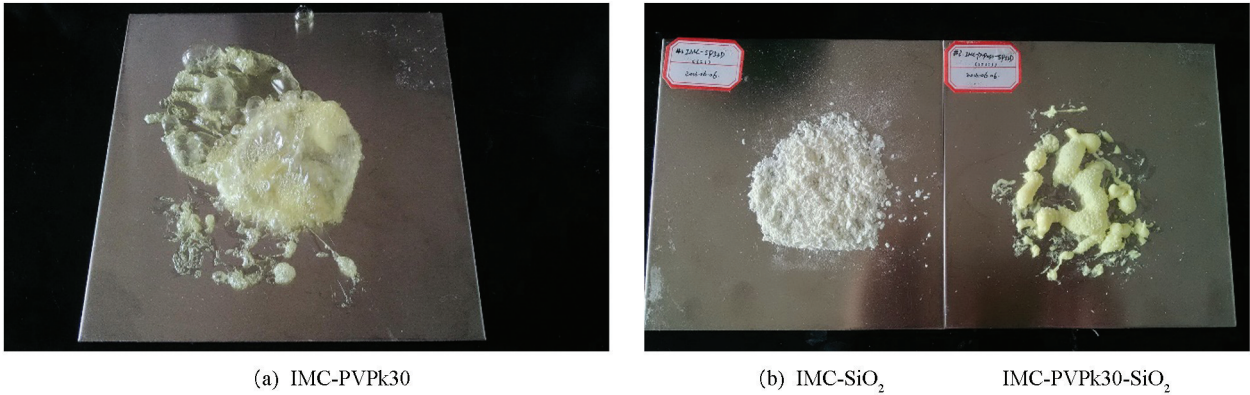


图 1 制备所得固体分散体及复合物样品

2.1.1 DSC 测定结果

如图 2 所示, 吡噪美辛在 163.6 °C 处具有一尖锐熔融峰, 即为吡噪美辛晶体的熔点峰. PVPk30 为非离子型高分子聚合物, 故 PVPk30 无固定熔点, 熔融峰在 83.4 °C 附近. 介孔 SiO₂ 在 40~200 °C 范围内无熔融峰出现.

在 IMC-PVPk30 中, 71.1 °C 处有一不明显的熔融峰, 无 IMC 的熔点峰, 说明成功制备了 IMC-PVPk30, IMC 在固体分散体中以无定形态存在. 在约 154 °C 处, IMC-SiO₂ 样品出现一较小的熔融峰, 说明 IMC 与 SiO₂ 形成了低共熔物, IMC 可能以微晶^[22]或无定形态分散于载体中.

在 IMC-PVPk30-SiO₂ 中, IMC 熔融峰消失, 说明固体分散体制备成功. 相较于 IMC-PVPk30 和 IMC-SiO₂, IMC-PVPk30-SiO₂ 中的 IMC 完全以无定形态存在. PVPk30, SiO₂ 内(外)表面的羟基可与吡噪美辛的羧基形成氢键, 有利于维持 IMC-PVPk30-SiO₂ 固体分散体复合物体系的稳定, 延缓其老化的发生.

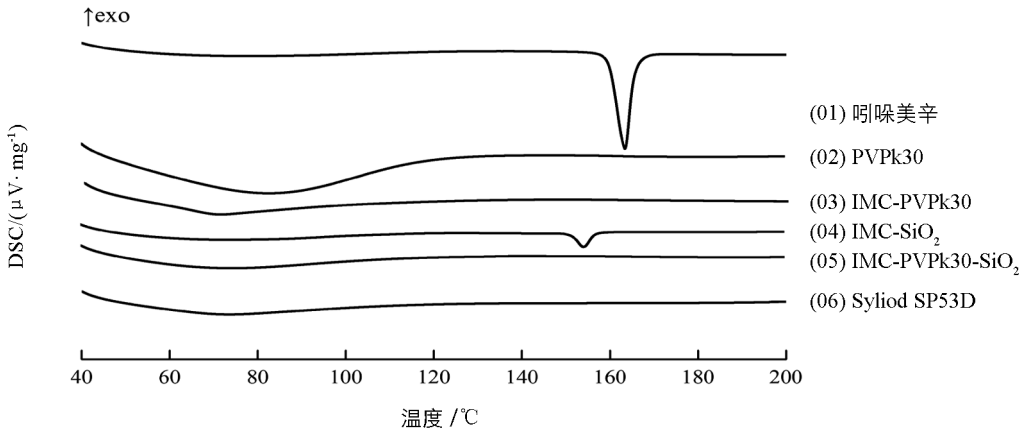


图 2 固体分散体的 DSC 实验结果

2.1.2 SEM 观察结果

如图 3 所示, IMC 粉末以规则的片状或柱状结构晶体存在, 结构完整均一, 由于晶体结构比表面积小, 根据 Noyes-Whitney 方程得知溶出率低. PVPk30 呈圆球状, 与 IMC 制备成 IMC-PVPk30 固体分散体后, 结构呈不规则块状. IMC 以微晶或无定形态分散于 PVPk30 中, 增大了药物的比表面积和与介质的接触面积, 从而使得其溶解度、溶出度和溶出率得到改善. SiO₂ 呈疏松块状结构, 制备成 IMC-SiO₂ 和 IMC-PVPk30-SiO₂ 后, 粒径无明显变化, IMC 以微晶或无定形态分散于 SiO₂ 的孔道内表面或外表面, 进一步增大了药物的比表面积和与介质的接触面积, 从而有可能使得其溶解度和溶出度得到一定程度的提升.

2.2 载药率测定

如表 1 所示, 利用浸没法制备的 IMC-PVPk30, IMC 的载药率较低, 而在用浸没-溶剂蒸发法制备的 IMC-SiO₂ 和 IMC-PVPk30-SiO₂ 中, IMC 载药率与理论载药率基本一致, 这可能是因为 SiO₂ 的比表面积和比孔径大, 能在表面和孔道内负载较多的 IMC.

表 1 固体分散体及复合物中载药率测定结果

样 品	理论质量分数/%	实际质量分数/%
IMC-PVPk30	50.00	45.02
IMC-SiO ₂	50.00	48.19
IMC-PVPk30-SiO ₂	33.33	33.31

2.3 溶出度测定结果

图 4 和图 5 分别是固体分散体及复合物样品在磷酸盐缓冲液(pH 值为 7.2)与水的比例为 1 : 4 的溶液

和人工肠液中的累积溶出度. 由图可知, IMC 原料和 IMC-SiO₂, IMC-PVPk30, IMC-PVPk30-SiO₂ 在不同的溶出介质中, IMC 的溶出曲线差异较大.

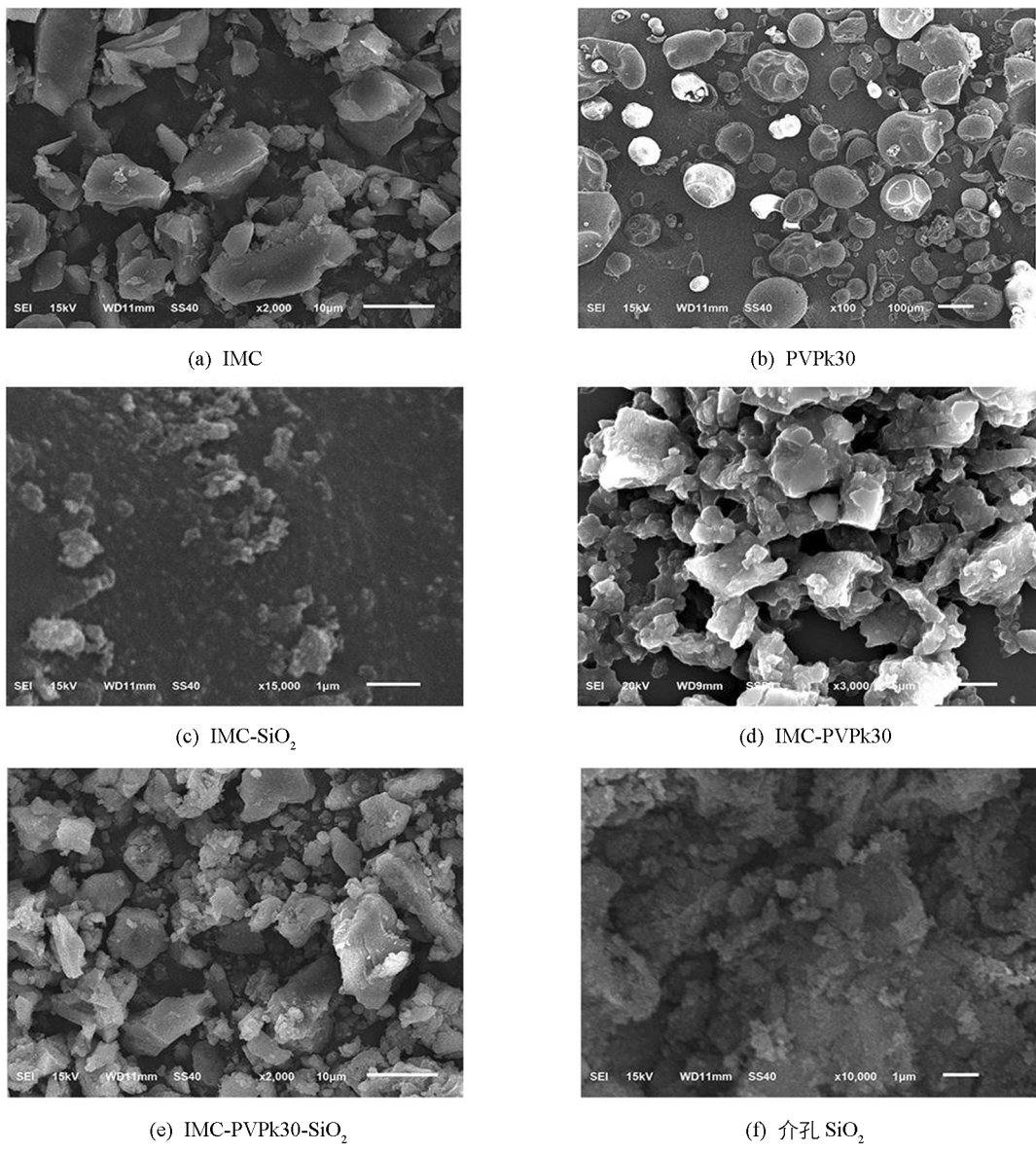


图 3 固体分散体样品的 SEM 观察结果

由图 4a 可知, 在磷酸盐缓冲液(pH 值为 7.2)与水的比例为 1 : 4 的溶液中, IMC 原料和 IMC-PVPk30 在 5 min 时未检测到 IMC 的释放, 而 IMC-SiO₂ 在 5 min 溶出约 15%, IMC-PVPk30-SiO₂ 在 5 min 溶出约 32%, 其释放速率明显提高. 由图 4b 可知, 在 120 min 内, IMC 原料溶出缓慢, 且 120 min 时约有 58% 的药物释放. 而 IMC-PVPk30 的溶出率低于 IMC 原料, 可能因为, 一是固体分散体中药物的溶出需要历经分散体的溶蚀与微晶的溶解两个过程; 二是固体分散体中的 PVPk30 吸水膨胀阻碍了 IMC 的释放, 从而导致 IMC 释放速率降低. 与 IMC-PVPk30 相比, IMC-SiO₂ 的溶出率显著提高, 可能因为介孔 SiO₂ 其亲水性及较高的比表面积增加了固体分散体的润湿性, 加快了 IMC 在溶出介质的释放. 而与 IMC-SiO₂ 相比, IMC-PVPk30-SiO₂ 的溶出率也有所提高, 这可能是 IMC, PVPk30, SiO₂ 之间相互作用而引起的.

由图 5 可知, 在人工肠液中, IMC 和 IMC-PVPk30 于 5 min 时的溶出度均较低(小于 4%), 但 5 min 后 IMC-PVPk30 的溶出率显著提高, 远大于 IMC, 在 60 min 时药物已完全释放到介质中. IMC 原料药的

溶出缓慢,在 120 min 仅释放 50%左右,而 IMC-SiO₂ 的溶出率较原料药明显提高,120 min 药物释放 90%左右,但并未释放完全。相比于其他组,IMC-PVPk30-SiO₂ 的溶出率高于 IMC-SiO₂ 和 IMC-PVPk30,40 min 左右药物完全释放到介质中,而 IMC-PVPk30-SiO₂ 在磷酸盐缓冲液中 120 min 药物释放 95%左右,表明将介孔 SiO₂ 和 PVPk30 共同作为 IMC 的载体材料,可显著提高难溶性 IMC 的溶出度。

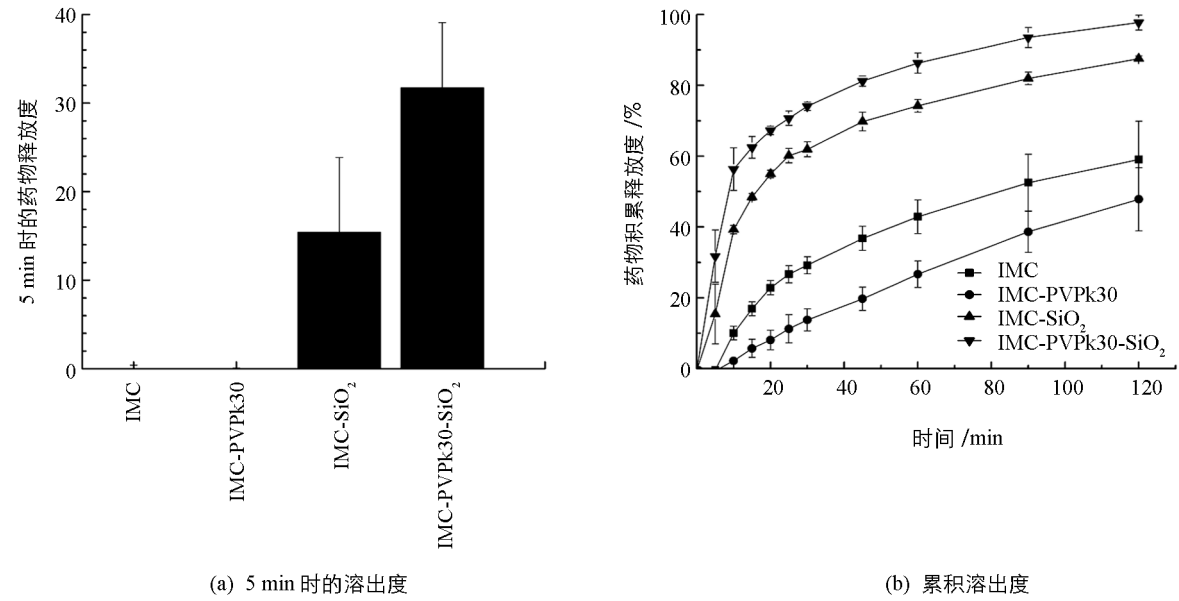


图 4 固体分散体及复合物在磷酸盐缓冲液(pH 值为 7.2)与水的比例为 1 : 4 溶液中的溶出度

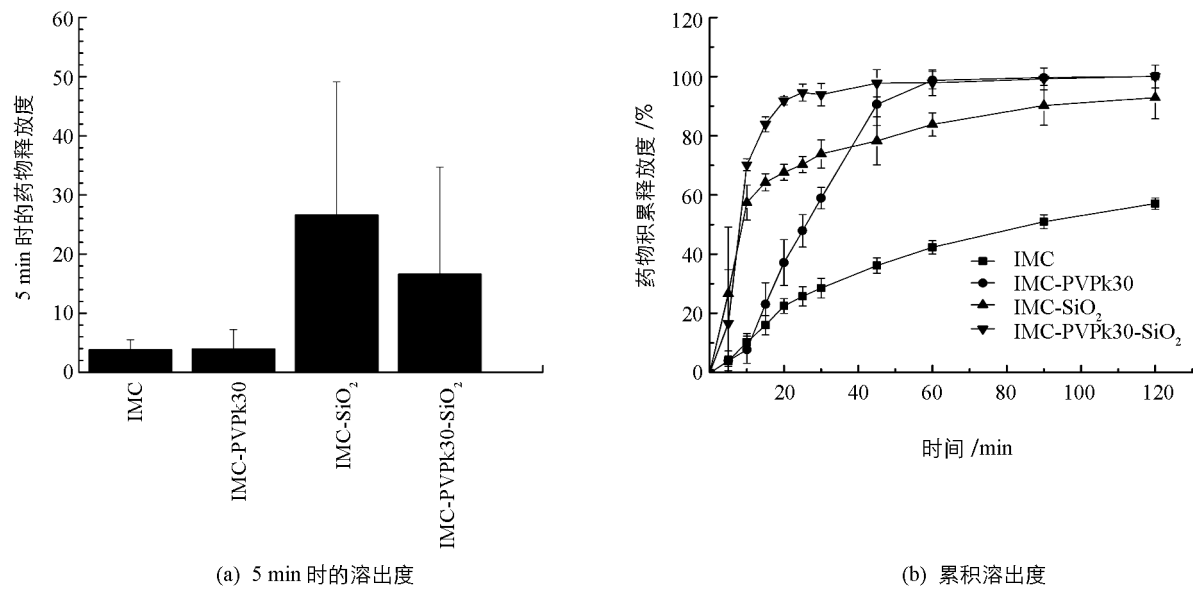


图 5 固体分散体及复合物在人工肠液中的溶出度

3 结 论

利用改良后的浸没-溶剂蒸发法制备的介孔二氧化硅吡啶美辛固体分散体复合物(IMC-PVPk30-SiO₂),具有较高的载药率和溶出率,有望成为难溶性药物的新型递药系统。

参考文献:

- [1] 孔令春. 吡啶美辛的临床应用进展 [J]. 海峡药学, 2006, 18(2): 116-118.
- [2] 董宗祈. 非甾体抗炎药的研究进展及其临床应用 [J]. 河南诊断与治疗杂志, 2000, 14(3): 140-141.
- [3] 雷曙光, 罗永煌, 陈 君. 吡啶美辛研究概况及其在动物上的应用 [J]. 中国动物保健, 2011, 13(1): 14-17.
- [4] 刘 红, 李国珍, 葛泉丽. 非甾体抗炎药的作用机制及进展 [J]. 实用医技杂志, 2003, 10(4): 401-402.
- [5] DIMIZA F, PAPADOPOULOS A N, TANGOULIS V, et al. Biological Evaluation of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs-Cobalt(II) Complexes [J]. Dalton Transactions, 2010, 39(19): 4517.
- [6] YALKOWSKY S H, DANNENFELSER R M. Database of Aqueous Solubility [M]. Version 5 ed. Tucson: University of Arizona Tucson, 1992.
- [7] BERGE S M, BIGHLEY L D, MONKHOUSE D C. Pharmaceutical Salts [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66(1): 1-19.
- [8] RAUTIO J, KUMPULAINEN H, HEIMBACH T, et al. Prodrugs: Design and Clinical Applications [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2008, 7(3): 255-270.
- [9] LOFTSSON T, DUCHENE D. Cyclodextrins and Their Pharmaceutical Applications [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2007, 329(1-2): 1-11.
- [10] LAVASANIFAR A, SAMUEL J, KWON G S. Poly(Ethylene Oxide)-Block-Poly(L-Amino Acid) Micelles for Drug Delivery [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54(2): 169-190.
- [11] LI G L, LIU J Y, PANG Y, et al. Polymeric Micelles with Water-Insoluble Drug as Hydrophobic Moiety for Drug Delivery [J]. Biomacromolecules, 2011, 12(6): 2016-2026.
- [12] MUELLER E A, KOVARIK J M, VAN BREE J B, et al. Improved Dose Linearity of Cyclosporine Pharmacokinetics from a Microemulsion Formulation [J]. Pharmaceutical Research, 1994, 11(2): 301-304.
- [13] CANNON J, SHI Y, GUPTA P. Emulsions, Microemulsions, and Lipid-Based Drug Delivery Systems for Drug Solubilization and Delivery-Part I [M] // Water-Insoluble Drug Formulation. Second Edition. London: CRC Press, 2008: 195-226.
- [14] QIN L H, NIU Y W, WANG Y M, et al. Combination of Phospholipid Complex and Submicron Emulsion Techniques for Improving Oral Bioavailability and Therapeutic Efficacy of Water-Insoluble Drug [J]. Molecular Pharmaceutics, 2018, 15(3): 1238-1247.
- [15] FATOUROS D G, DEEN G R, ARLETH L, et al. Structural Development of Self Nano Emulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) during in Vitro Lipid Digestion Monitored by Small-Angle X-Ray Scattering [J]. Pharmaceutical Research, 2007, 24(10): 1844-1853.
- [16] RABINOW B E. Nanosuspensions in Drug Delivery [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2004, 3(9): 785-796.
- [17] POTTA S G, MINEMI S, NUKALA R K, et al. Development of Solid Lipid Nanoparticles for Enhanced Solubility of Poorly Soluble Drugs [J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2010, 6(6): 634-640.
- [18] CHIOU W L, RIEGELMAN S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971, 60(9): 1281-1302.
- [19] BROUGH C, WILLIAMS R O III. Amorphous Solid Dispersions and Nano-Crystal Technologies for Poorly Water-Soluble Drug Delivery [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 453(1): 157-166.
- [20] KHODER M, ABDELKADER H, ELSHAER A, et al. The Use of Albumin Solid Dispersion to Enhance the Solubility of Unionizable Drugs [J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2018, 23(7): 732-738.
- [21] WANG Y Z, SUN L Z, JIANG T Y, et al. The Investigation of MCM-48-Type and MCM-41-Type Mesoporous Silica as Oral Solid Dispersion Carriers for Water Insoluble Cilostazol [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2014,

40(6): 819-828.

[22] 李永亮, 杨世颖, 胡 堃, 等. 吡啶美辛溶剂合物多晶型现象与表征方法 [J]. 医药导报, 2015, 34(6): 785-790.

Preparation and Quality Evaluation of Mesoporous Silica Indomethacin Solid Dispersion Composite

FU Xun-zhong¹, ZOU Jie², YIN Zhen², WU Xia-jun³,
CUI Sha-sha³, DU Wen-wen⁴, LUO Lei²

1. Chongqing Pharmaceutical Industry Research Institute Co., Ltd., Nan'an District, Chongqing 400061, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China;

3. Hebei Province Veterinary Drug Supervision Institute, Shijiazhuang 050051, China;

4. Chongqing Ninth People's Hospital, Beibei District, Chongqing 400700, China

Abstract: Objective: To improve the drug loading efficiency, dissolution rate and stability of the main drug in the solid dispersion of mesoporous silica, polyvinylpyrrolidone k30 (PVPk30) and mesoporous SiO₂ Syloid SP53D were applied as solid dispersion carriers for indomethacin (IMC) to prepare the drug-loaded mesoporous SiO₂ solid dispersions (IMC-PVPk30-SiO₂). Methods: IMC-PVPk30 solid dispersion was prepared with the solvent evaporation method; IMC-SiO₂ solid dispersion and IMC-PVPk30-SiO₂ solid dispersion composite were prepared with the immersion-solvent evaporation method. Then samples were characterized by differential scanning calorimetry (DSC) and scanning electron microscopy (SEM). The drug loading efficiency and dissolution rate of the solid dispersion and its complex were determined by ultraviolet-visible spectrophotometry. Results: The results of DSC showed that the melting peak of IMC disappeared practically between IMC-PVPk30, IMC-SiO₂ and IMC-PVPk30-SiO₂, suggesting that IMC existed in the amorphous state in these samples and the solid dispersions were prepared successfully. SEM showed that the IMC-PVPk30 structure was irregularly blocked, and the IMC-SiO₂ and IMC-PVPk30-SiO₂ had a nearly identical particle size. Compared with the mesoporous SiO₂ materials, the particle size increased slightly, which indicated that IMC may be distributed on both the outer surface and the inner channel of SiO₂. The dissolution determination experiment showed that the dissolution rates of IMC-SiO₂ and IMC-PVPk30-SiO₂ were higher than those of IMC-PVPk30 within 2 hours. Conclusion: The IMC silica solid dispersion composite (IMC-PVPk30-SiO₂) has a high drug loading efficiency and dissolution rate, and it is expected to be a novel drug delivery system for poorly soluble drugs with better bioavailability.

Key words: solid dispersion; mesoporous silica; indomethacin; dissolution rate; stability

