

热熔挤出法制备苯氧乙酸吡嗪酯类化合物 FC 固体分散体的研究

王磊¹, 李德刚², 李晓祥^{1,2}

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽省新星药物开发有限责任公司, 安徽 合肥 230088)

摘要:目的 利用热熔挤出法制备难溶性的药物苯氧乙酸吡嗪酯类化合物 FC 固体分散体, 提高 FC 的溶出度。方法 选用亲水性的 PVPK30、PEG6000、Poloxamer188 作为载体辅料, 采用热熔挤出技术制备 FC 固体分散体。通过比较药物 FC 在不同载体挤出物中的差示扫描量热图和累积溶出曲线图, 来判断热熔挤出技术对提高难溶性药物 FC 溶出度方面的作用。结果 利用热熔挤出法制备的固体分散体能够显著的提高 FC 的溶出度。结论 用热熔挤出法制备的 FC 固体分散体, 在提高难溶性药物的溶出度方面具有显著的作用。

关键词:热熔挤出技术; 差示扫描量热法; 溶出度; FC; 固体分散体

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.010

Research of hot melt extrusion technology in preparation of solid dispersion of phenoxyacetate acid pyrazine esters compounds FC

WANG Lei¹, LI Degang², LI Xiaoxiang^{1,2}

(1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230012, China;

2. Anhui New Star Pharmaceutical Development Co. Ltd, Hefei, Anhui 230088, China)

Abstract: Objective To prepare the solid dispersion of phenoxyacetate acid pyrazine esters compounds FC by the hot melt extrusion (HME) technique. Methods Using PVPK30, PEG6000, Poloxamer188 as the hydrophilic carrier, solid dispersion was prepared by deploying hot melt extrusion method. Differential scanning calorimetry (DSC) and dissolution measurements were employed to explain the differences in drug release rates of FC from powders produced by the HME techniques. Results The hot melt extrusion technology can greatly enhance the dissolution rate of FC. Conclusions The hot melt extrusion technology can greatly promote the dissolution.

Key words: Hot melt extrusion technology; DSC; Dissolution; FC; Solid dispersion

热熔挤出技术(HME)又称熔融挤出技术是近些年由欧美等发达国家研发、使用的一种新的制备固体分散体的技术,它主要用来提高难溶性药物的溶出度,对其生物利用的提高具有非常明显的作用^[1-4]。与熔融法制备固体分散体相比,热熔挤出法具有更加独特的优势,如对药物的溶出性能、稳定性方面的提高有显著效果,此外,它还具有分散效果好,污染少,药物的损失少,生产效率高等特点^[5-6]。热熔挤出法在实际的操作过程当中,螺杆转动,会产生强烈的混合、剪切力,药物在剪切力的作用下,能够很大程度的提高其在载体中的分散度,同时,载体的存在又进一步抑制了已分散药物的再聚集,如此反复,从而能够更大程度地提高药物体外的溶出度^[7]。本课题以苯氧乙酸吡嗪酯类

化合物 FC 作为模型药物,选用亲水性的 PVPK30、PEG6000、Poloxamer188 作为载体辅料,研究热熔挤出技术在提高 FC 溶出度方面的作用。

FC 是以川芎嗪醇和非诺贝特酸成酯而成,化学结构式如图 1,分子式为 $C_{25}H_{25}ClN_2O_4$,分子量为 452.93。FC 属于难溶性的药物,微溶于甲醇,乙腈,易溶于氯仿,几乎不溶于水。为了提高 FC 的水溶性,增加溶解度,提高其生物利用,可将 FC 制备成固体分散体。由于 FC 的热稳性良好,故可尝试使用热熔挤出法制备 FC 固体分散体。

目前市场上降血脂类的药物有很多种,它按照作用机制简单的可分为:(1)影响脂质的合成、代谢以及清除的药物,如羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂、苯氧芳酸类药物、烟酸类药物;(2)影响胆固醇、胆酸吸收的药物,如胆酸螯合剂;(3)多烯脂肪酸类等^[8]。以上的各类降血脂药物均具有各自的降血脂特点,但是都有一个共同的不足点,即对高脂血病人的高血液黏度影响不大,不能

基金项目:重大新药创制科技重大专项(2009ZX09103-014)

作者简介:王磊,男,硕士研究生

通信作者:李晓祥,男,研究员,研究方向:创新药物设计与研究、新剂型研究, E-mail:xxing168@sina.com

有效地降低血液黏度。FC 属于创新型药物,是苯氧乙酸吡嗪酯类化合物 I ~ XIII 中的一种,而苯氧乙酸吡嗪酯类化合物是以苯氧芳酸类药物结构为基础,经过大量的实验和药理筛选,发现了这样的一类化合物,它在降血脂作用同时,还能够较好的降低血液的黏度,而且比他汀类、苯氧芳酸类药物具有更高的降低血液黏度的作用。

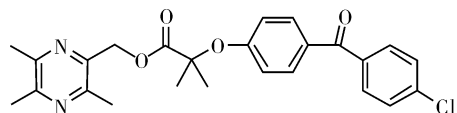


图1 FC 的结构式

1 仪器与试药

1.1 仪器 同向双螺杆热熔挤出机 Process 11(德国赛默飞),UV-2450 型紫外可见分光光度计(日本岛津),ZRS-8GD 型智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司),热重分析仪(TGA Q5000,美国 TA 公司),差示扫描量热分析仪(DSC Q2000,美国 TA 公司)。

1.2 试药 FC(安徽省新星药物开发有限责任公司,批号:20160518E,纯度 99.19%),聚乙二醇 6000(PEG6000,天津市永大化学试剂有限公司),聚乙烯吡咯烷酮 K-30(PVPK30,国药集团化学试剂有限公司),泊洛沙姆 188(巴斯夫有限公司),十二烷基硫酸钠(国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法

2.1 HME 技术制备 FC 固体分散体

2.1.1 药物与载体热稳定性的考察 热重分析(TGA)法,分别取一定量的药物和载体,把它们放置于铝盘中,用氧化铝作参比物,置于氮气流当中,扫描从室温 20℃ 开始,在 600℃ 停止,升温速率设定为 10℃·min⁻¹。

2.1.2 药物及载体熔点的确定 差示扫描量热(DSC)法,取 PVPK30、PEG6000、Poloxamer188 及药物适量,把它们放置于铝盘中,用氧化铝作参比物,放在氮气流当中,扫描从室温 20℃ 开始,在 200℃ 停止,升温速率设定为 5℃·min⁻¹。过程当中会出现相应的吸热峰,它所对应的温度即为载体或药物的熔点。

2.2 热熔挤出操作 通过 DSC 法得知药物的熔点为 126℃,故可将操作温度设定为 150℃。另外得知 PVPK30、Poloxamer188、PEG6000 的熔点分别为 55、56、62℃,而从 TGA 法的操作分析知晓,载体在药物的熔点处稳定。根据这些情况,可将一至四区到机头的温度都设为 150℃,开机等待 30 min 以

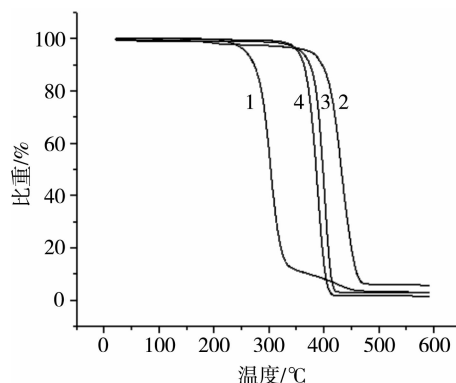
后,将螺杆的转动转速调设为 30 r·min⁻¹,将药物与载体按质量比按 1:4 预先混合均匀,取物理混合物 100 g 投入到加料斗中。在操作过程中,挤出物从机头模孔中挤出得到,舍弃前 3 min 所得挤出物,将后来所得的挤出物放在不锈钢盘中,室温环境下存放 24 h,最后将挤出物粉碎,用 80 目的筛子过筛,备用。

2.3 DSC 分析 取适量的药物及挤出物样品,把它们放置于铝盘中,用氧化铝作参比物,放在氮气流当中,扫描从室温 20℃ 开始,在 200℃ 停止,升温速率设定为 5℃·min⁻¹,通过分析图谱来确定药物在载体中的具体分散情况。

2.4 体外溶出度试验 分别取 FC 50 mg 及含有相同量药物的不同辅料比例的挤出物,参照《中国药典》2010 年版二部附录 XC 规定的溶出度测定法第二法装置^[9],分别以 0.2% 十二烷基硫酸钠、0.5% 十二烷基硫酸钠、1.0% 十二烷基硫酸钠及 2.0% 十二烷基硫酸钠为溶出介质,转速为 50 r·min⁻¹,温度(37.0 ± 0.5)℃,分别于 10、20、30、50、70、100 min 取样 10 mL,同时补加相同温度的介质 10 mL,用 0.45 μm 滤膜过滤,取续滤液 1 mL 稀释至 10 mL,于 280 nm 处测定紫外吸收度,用标准曲线计算累积溶出度,根据结果绘制出随时间变化的溶出度曲线。

3 结果

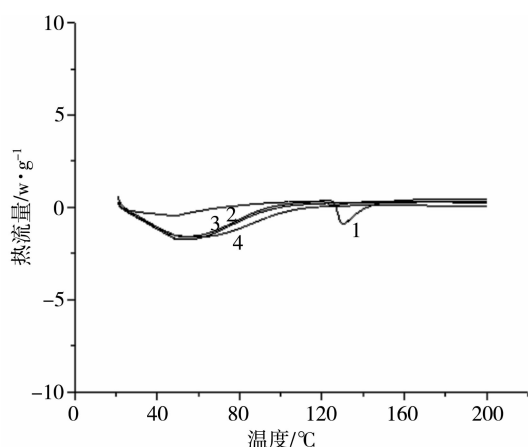
3.1 药物与载体稳定性 药物、载体的 TGA 曲线如图 2。



注:1. FC;2. PVPK30;3. PEG6000;4. Poloxamer188。

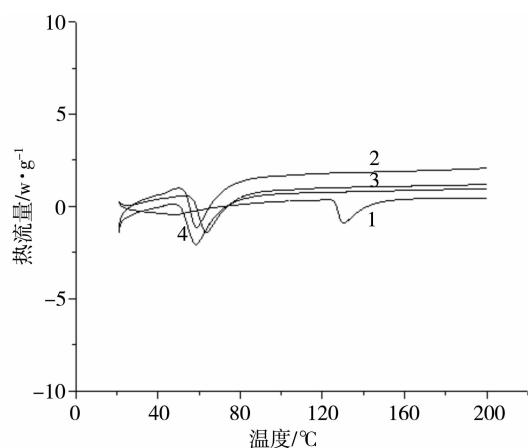
图2 TGA 图谱

3.2 DSC 图谱 药物、载体、物理混合物和挤出物的 DSC 图谱如图 3~5。



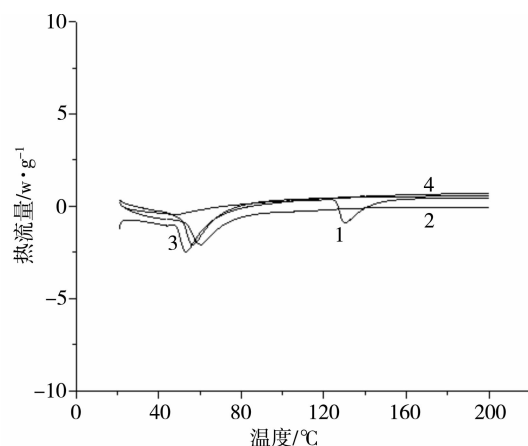
注:1. FC;2. FC 和 PVPK30(1:4) 的物理混合物;3. FC 和 PVPK30(1:4) 的挤出物;4. PVPK30。

图3 PVPK30 的相关 DSC 图谱



注:1. FC;2. FC 和 PEG6000(1:4) 的物理混合物;3. FC 和 PEG6000(1:4) 的挤出物;4. PEG6000。

图4 PEG6000 的相关 DSC 图谱



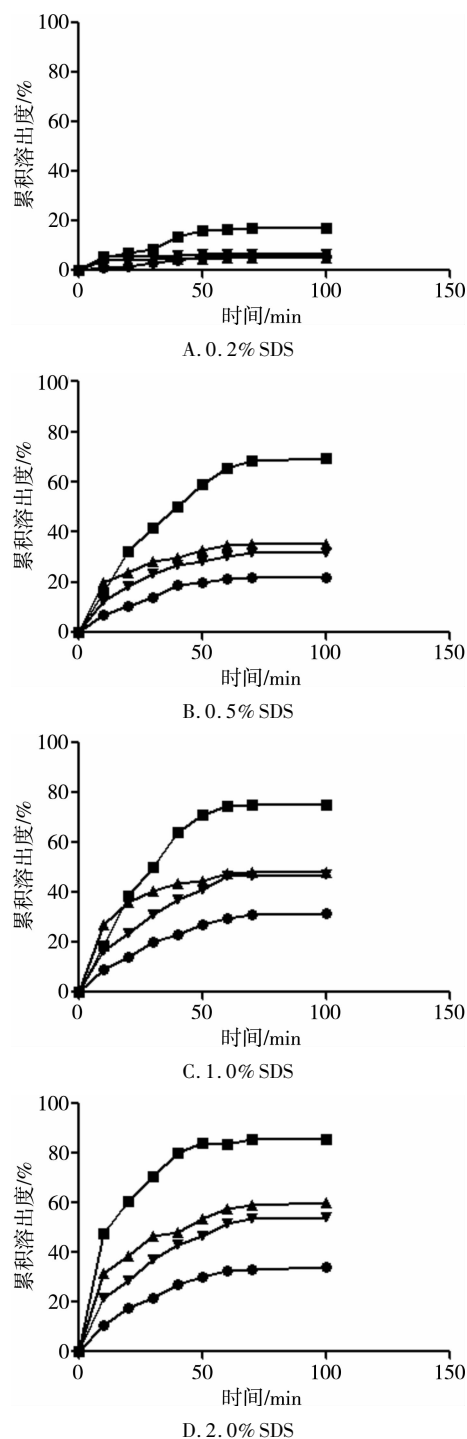
注:1. FC;2. FC 和 Poloxamer188(1:4) 的物理混合物;3. FC 和 Poloxamer188(1:4) 的挤出物;4. Poloxamer188。

图5 Poloxamer188 的相关 DSC 图谱

从图3~5 可看出,在 PEG6000、Poloxamer188 的物理混合物以及挤出物中,药物 FC 的吸热峰均消

失,只在载体的熔点处附近留下了比较明显的吸热峰。在 PVPK30 的物理混合物中,药物的结晶峰依然存在。

3.3 体外溶出度测定结果 分别以 PVPK30、PEG6000、Poloxamer188 作为载体,测定其挤出物以及原料药 FC 在这 4 种不同溶出介质当中的溶出度,溶出度曲线如图 6 所示。



● FC ■ FC与PVPK30的物理混合物
▲ FC与P188的物理混合物 ▼ FC与PEG6000的物理混合物

图6 溶出度曲线

4 讨论

4.1 TGA 结果分析 图 2 显示, FC、PVPK30、PEG6000 以及 Poloxamer188 的失重温度分别为 200、175、300、315 ℃, 说明将操作温度设定为 150 ℃, 药物和载体均稳定存在。

4.2 DSC 结果分析 DSC 结果显示, 原料药 FC 在 126 ℃ 处有一个非常明显的吸热峰, 但是在不同载体的挤出物中, 吸热峰的位置均发生了变化。用热熔挤出法制备的 FC 固体分散体, 药物的结晶峰会移向低温方向或者完全消失, 说明药物在这 3 种载体中, 均能够以微晶的形式存在, 同时载体对药物也具有较好的分散作用。在这 3 种载体和药物的物理混合物中, 以 PVPK30 作为载体, 其物理混合物中, 药物的结晶峰还存在, 而分别以 PEG6000、Poloxamer188 作为载体, 它们的物理混合物中, 药物的结晶峰均消失^[10]。出现这种情况, 可能是因为 PEG6000、Poloxamer188 受热均熔化, 药物又溶解在这些熔化的载体当中, 载体恰好充当了药物的溶剂, 进而造成了药物结晶峰的消失^[11]。

4.3 体外溶出结果分析 根据体外溶出度的测试结果, 分析得知, 在以上这 4 种不同的溶出介质当中, 原料药 FC 都具有一定的溶出度, 但是溶出效果都不明显, 并且溶出度会随着十二烷基硫酸钠比例浓度的增加而相应的增加。在平衡溶解度的测定过程中, FC 在 1.0% 十二烷基硫酸钠溶液中, 已经达到漏槽条件。PEG6000 挤出物和 Poloxamer188 挤出物的溶出度在以上几种溶出介质中, 也随着十二烷基硫酸钠比例浓度的增加, 溶出度得到了明显提高, 且高于原料药 FC 在这 4 种溶出介质中的溶出度。可能是因为 PEG6000 和 Poloxamer188 它们都是水溶性的载体, 都具有良好的水溶性, 同时在挤出操作的过程中, PEG6000 和 Poloxamer188 均熔化, 溶质充当了溶剂, 其相应的挤出物在体外溶出的过程中, 更加有利于它们的溶出。PVPK30 挤出物在 3 种载体挤出物中, 体外溶出度最高, 在 1.0% SDS 的溶出度达到 75% 左右, 在 2.0% SDS 的溶出度达到 85% 左右。

5 结论

实验结果表明, 以 PVPK30 作为载体, 用热熔挤出技术得到的固体分散体能够显著的提高难溶性药物 FC 的溶出度。用 PVPK30 作为载体的挤出物在 1.0% SDS 和 2.0% SDS 的溶出介质中的溶出度均可达到 75% 左右, 在 2.0% SDS 的介质中更高, 达到 85% 左右。而把 PEG6000 和 Poloxamer188 作为载体得到的挤出物, 它们对药物溶出度的提高不如以 PVPK30 为载体的挤出物明显, 但都比原料药 FC 的溶出度提高了不少。由此可见, 以高分子材料作载体, 用热熔挤出技术中来制备 FC 的固体分散体, 其溶出度会得到显著的提高。

参考文献

- [1] WILSON M, WILLIAMS MA, JONES DS, et al. Hot-melt extrusion technology and pharmaceutical application[J]. Ther Deliv, 2012, 3(6):787-797.
- [2] PIMPARADE MB, MOROTT JT, PARK JB, et al. Development of taste masked caffeine citrate formulations utilizing hot melt extrusion technology and in vitro-in vivo evaluations[J]. Int J Pharm, 2015, 487(1/2):167-176.
- [4] ASHOUR EA, MAJUMDAR S, ALSHETELI A, et al. Hot melt extrusion as an approach to improve solubility, permeability and oral absorption of a psychoactive natural product, piperine[J]. J Pharm Pharmacol, 2016, 68(8):989-998.
- [5] 张维, 张志云, 张志丽, 等. 超临界流体技术制备固体分散体的研究进展[J]. 安徽医药, 2013, 17(6):903-905.
- [6] 贺倩. 热熔挤出固体分散制备工艺对穿心莲提取物药物动力学的影响研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [7] 陈美婉, 陈文荣, 陈桐楷, 等. 热熔挤出技术制备固体分散体的应用研究[J]. 药科学报, 2012, 47(2):163-167.
- [8] 任琳君. 药膳山楂绞股蓝汤对高脂血症大鼠血脂及血液流变学的影响[D]. 扬州: 扬州大学, 2014.
- [9] 国家药典委员会. 中国药典(二部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 XC.
- [10] 姚倩, 唐星. 热熔挤出技术制备硝苯地平固体分散体的研究[J]. 中国药剂学杂志, 2014, 12(6):177-184.
- [11] 张烨, 杜祯, 孙少平, 等. 喷雾冷冻干燥法制备丹参酮 II A 固体分散体及其理化性质评价[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(3):204-208.

(收稿日期: 2016-10-18, 修回日期: 2016-10-28)