◇药学研究◇

超临界二氧化碳流体制备拉帕替尼固体分散体的考察

孟晴,裴英,单冬媛,程泓波,礼彤
(沈阳药科大学制药工程学院,辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 采用超临界二氧化碳(CO_2)流体制备拉帕替尼固体分散体,提高拉帕替尼的体外溶出度。**方法** 考察载体种类、药载比、工艺条件(压力、温度、制备时间)对固体分散体中拉帕替尼溶出情况的影响,筛选制备工艺。**结果** 工艺条件为45 ℃、20 MPa、2 h时,药载量为35%的拉帕替尼-Soluplus固体分散体的溶出速率较原料药显著提高,在pH=1.0介质中90 min溶出率约97%。由差示扫描量热法和粉末X射线衍射法分析可知,拉帕替尼以无定形状态和微晶态分散于载体中。**结论** 采用超临界CO_2法制备的拉帕替尼-Soluplus固体分散体的体外溶出度较拉帕替尼原料药明显提高,工艺简单,为其工业化生产提供了基础。

关键词:超临界CO_2流体;拉帕替尼;固体分散体;体外溶出度
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.006

Investigation of supercritical CO_2 fluid technology in preparation of solid dispersions of lapatinib

MENG Qing, PEI Ying, SHAN Dongyuan, CHENG Hongbo, LI Tong
(*School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning* 110016, *China*)

Abstract: Objective The solid dispersions (SDs) of Lapatinib were prepared by supercritical CO_2 fluids technology to improve the in vitro dissolution. **Methods** The effects of carrier type, weight ratio of drug to carrier, temperature and pressure of supercritical CO_2 and reaction time on the dissolution profiles of Lapatinib from the SDs were investigated to screen the preparation process. **Results** The rate and extent of dissolution of Lapatinib from the optimal SDs with soluplus as carriers and drug-to-carrier ratio of 35% prepared at 45 ℃ and 20 MPa for 2 h were significantly increased compared with the bulk drug. The dissolution of Lapatinib in pH=1.0 medium at 90 min from the optimal SDs was about 97%. The results of differential scanning calorimetry and powder X-ray diffractometry showed that Lapatinib existed in amorphous and microcrystal state in carriers in SDs. **Conclusions** Using soluplus as the carrier, the solid dispersion prepared by supercritical CO_2 method can obviously improve the dissolution rate of Lapatinib in vitro, which provides the basis for industrial production.

Keywords: supercritical carbon dioxide fluid; lapatinib; solid dispersion; in vitro dissolution

拉帕替尼分子式为$C_{41}H_{40}ClFN_4O_{11}S_3$,是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂,分子量为925.46,通常以二甲苯磺酸盐,即二甲苯磺酸拉帕替尼的形式存在,结构式如图1所示[1-3]。但拉帕替尼的溶解度较差、溶出速率较低,限制了其在体内的吸收,生物利用度较低。目前主要的上市产品是Tykerh片剂,由葛兰素史克研发生产,并于2007年获美国食品药品管理局(FDA)批准上市[4],用于治疗乳腺癌。

固体分散体指药物在固态载体中分散所形成的体系,药物常以胶态、微晶、分子或无定形等状态存在,与晶态药物相比,固体分散体溶解时不需要破坏其晶格能,因此具有较高的溶解度和较快的溶出速率[5-6]。药物体内生物利用度在很大程度上受药物的分散状态和溶解度的影响,固体分散技术是使药物高度分散于水溶性高分子载体中的有效方法,以提高难溶性药物的溶出速度和溶解度的方式来提高药物的生物利用度[7]。固体分散体的制备方法有:熔融法[8-9]、热熔挤出法[10]、溶剂法、喷雾(冷冻)干燥法[11]、研磨法和超临界流体技术[12-13]等。超临界二氧化碳(CO_2)流体(SC-CO_2)技术作为一种新型的固体分散体制备方法,因其较温和的临界温度和惰性气体性质可以极大程度的避免热敏性和易氧化物质的破坏;同时其黏度低、表面张力小、渗透性强,可减少制备时间、提高制备效

通信作者:礼彤,女,副教授,硕士生导师,研究方向:生物化工研究,E-mail:2491246674@qq.com

率[14]。本研究运用 SC-CO_2 法制备拉帕替尼固体分散体的方法以达到提高拉帕替尼体外溶出速度和溶解度的目的。

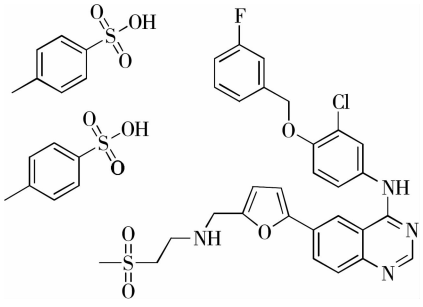


图 1　二甲苯磺酸拉帕替尼的结构式

1　仪器与试药

ALC-210.4 电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);TU-1880 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);ZRS-6G 智能溶出仪(天津市天大天发仪器有限公司);STARTER2100 pH 计(沈阳杰龙仪器有限公司);CLJ-B-120-35-1 超临界流体设备(沈阳东宇药物技术研究院超临界设备制造公司);GG92-Q1000 型差示扫描量热仪(美国 TA 检测仪器公司);Bruker D8 粉末 X 射线衍射仪(德国布鲁克光谱仪器公司)。

拉帕替尼(药用级,杭州荣大医药化工有限公司,111222);Poloxamer 407[药用级,巴斯夫(中国)有限公司];Soluplus[药用级,巴斯夫(中国)有限公司];聚乙烯吡咯烷酮[PVP K30,药用级,亚什兰(中国)投资有限公司];甲醇(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);蒸馏水(分析纯,沈阳药科大学自制);CO_2(食品级,沈阳景泉气体厂);其它试剂均为分析纯。

2　方法与结果

2.1　拉帕替尼含量的测定

2.1.1　*紫外检测波长的选择*　称取适量的拉帕替尼和处方量的各种辅料,溶于甲醇∶水 = 4∶1(v/v)的混合溶剂 A 中。以混合溶剂 A 为空白,紫外扫描条件为 200 ~ 400 nm。结果表明,拉帕替尼的极大吸收分别在 208、261 和 328 nm 处,而辅料在此无紫外吸收,同时拉帕替尼在 261 nm 处的吸光度强于 328 nm 处,故选 261 nm 作为拉帕替尼的检测波长。

2.1.2　*标准曲线的绘制*　准确称拉帕替尼原料药 10 mg 于 100 mL 量瓶中,加入混合溶剂 A 充分溶解并精确定容,制得储备液。分别移取 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL 储备液于 10 mL 量瓶中,加入混合溶剂定容。以混合溶剂为空白,在 261 nm 处测定不同浓度的溶液的吸光度,以吸光度 A 对溶液浓度 C 作图,用最小二乘法进行线性拟合,得回归方程:$A = 0.026\,6\,C - 0.017\,8$($R^2 = 0.999\,8$)。

2.2　体外溶出实验　取拉帕替尼或含有相同药量的固体分散体 20 mg,溶出介质达到药物的漏槽条件下,在温度(37 ± 0.5)℃、转速 75 r · min^{-1}、浆法的条件下实验。以 pH = 1.0 的盐酸为溶出介质,分别于 5、10、20、30、45、60 和 90 min 取样 5 mL(同时补加同温等量介质),使用 0.45 μm 滤膜将取出液体过滤,取续滤液平行 3 次测定 A 值,根据标准曲线计算出拉帕替尼的浓度及溶出度。

2.3　SC-CO_2 技术制备拉帕替尼固体分散体过程

在高压釜加入充分混合均匀的药物和载体,设定好反应压力与温度,静态反应至规定时间后快速降压,收集产物,研磨备用。

2.4　SC-CO_2 技术制备拉帕替尼固体分散体的考察

2.4.1　*载体种类对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响*　将拉帕替尼分别与载体(Soluplus、PEG4000、PVP K30)按载药比为 35% 混合均匀,SC-CO_2 条件为温度 45 ℃、压强 20 MPa,时间为 2 h。将固体分散体进行体外溶出考察,制得溶出曲线,如图 2,可知拉帕替尼原料药的溶出度不高,溶出速度较慢,制备得到的拉帕替尼固体分散体的溶出度显著增加,溶出速率较快,不同载体的累积溶出度排序为:Soluplus > PEG4000 > PVP K30。其中以 Soluplus 为载体所得产物溶出效果最好,在 5 min 时溶出度已经达到 97%。因此,选用 Soluplus 为载体。

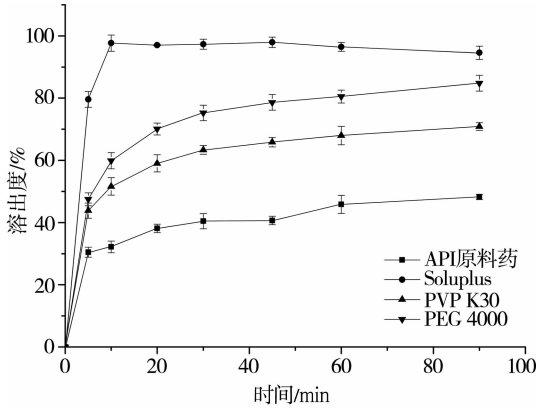


图 2　API 原料药与固体分散体的溶出曲线

2.4.2　*药载比对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响*　将拉帕替尼与 Soluplus 分别按载药比为 25%、35%、45%、55% 混合,超临界制备工艺条件为

45 ℃、20 MPa、2 h,对不同载药比的拉帕替尼固体分散体的体外溶出情况进行考察,结果(图3)表明,载药比为35%的溶出速率最快,最终溶出度最高,可达到97%。因此选择载药比为35%较为适宜。

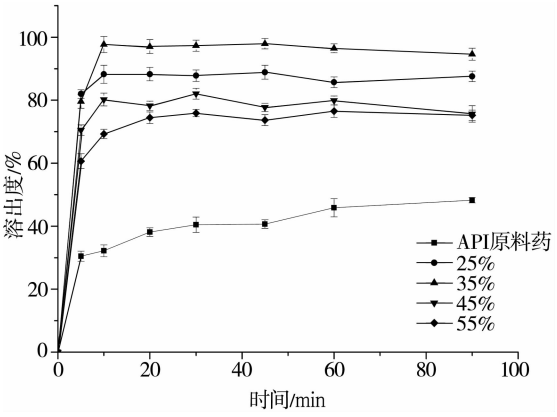


图3 药载比对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响

2.4.3 压强对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响 将拉帕替尼与Soluplus按载药比为35%混匀,超临界温度45 ℃,反应时间2 h,对不同压强下的固体分散体的溶出情况进行考察,结果(图4)表明,压力在15 MPa时,固体分散体的溶出情况较差,压力在20、25、30 MPa时,拉帕替尼固体分散体的溶出度随着压力的增加略有提高,相差不明显。当CO_2达到超临界状态后,压强越大,CO_2密度越大,其溶解性能增加,更多的药物溶解在SC-CO_2中,从而使药物在载体中分散的更均匀,形成的非晶态也更完全,但当CO_2的压力超过一定值后,药物会完全溶解在SC-CO_2中,其溶解度不会再随压力的增大而增加,且过高的压力会使在泄压过程中,药物被CO_2带出,造成损失,因此从经济性,安全性和可操作性考虑,压力优选20 MPa。

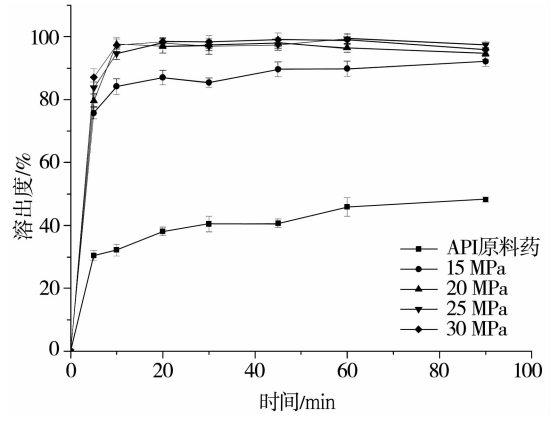


图4 压强对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响

2.4.4 温度对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响 将拉帕替尼与Soluplus按载药比为35%混匀,超临界压力20 MPa,反应时间2 h,对各温度下的拉帕替尼固体分散体的溶出情况进行考察,结果(图5)表明,在40~55 ℃内,温度对拉帕替尼固体分散体的溶出速率影响不大,45 ℃条件下制备的拉帕替尼固体分散体其体外溶出度略优。分析认为,温度会影响SC-CO_2的密度,温度越高,SC-CO_2密度越低,溶解药物的能力下降。因此,反应温度选择45 ℃。

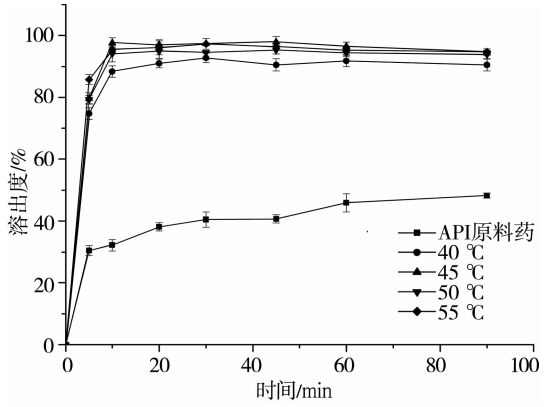


图5 温度对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响

2.4.5 时间对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响 将拉帕替尼与Soluplus以载药比为35%混匀,超临界条件为压强20 MPa、温度45 ℃,对不同时间下的固体分散体的体外溶出情况进行考察,结果(图6)表明,拉帕替尼固体分散体的溶出度与制备时间正相关,这是因为随着时间的延长,药物在SC-CO_2中溶解越充分,形成的非晶态更完全,在载体中分散也越均匀,但一定时间后,药物在载体中已充分分散,制备时间对其溶出效果影响就不显著了,从操作性和经济性方面考察,制备时间优选2 h。

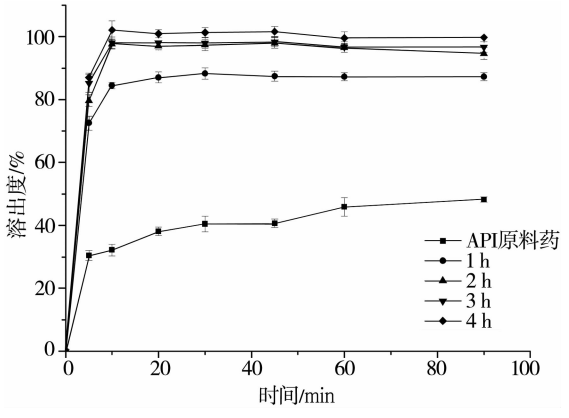
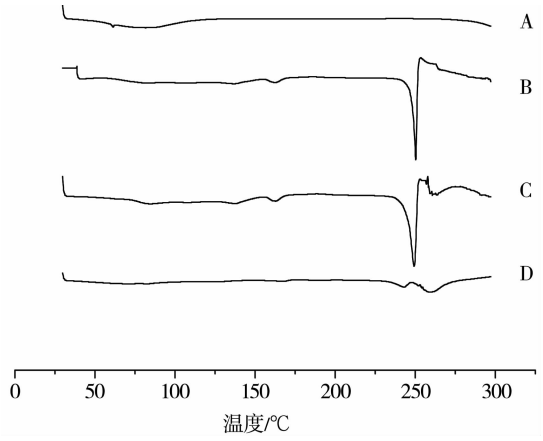


图6 反应时间对拉帕替尼固体分散体溶出度的影响

2.5 差示扫描量热(DSC)分析 差示扫描热量法图谱中吸热峰的面积大小反应了晶体的数量的多少。铝盘中称取3 mg左右的样品,氮气流量为50 mL·min^{-1},以10 ℃·min^{-1}速率从30 ℃升温至

300 ℃,结果见图7。

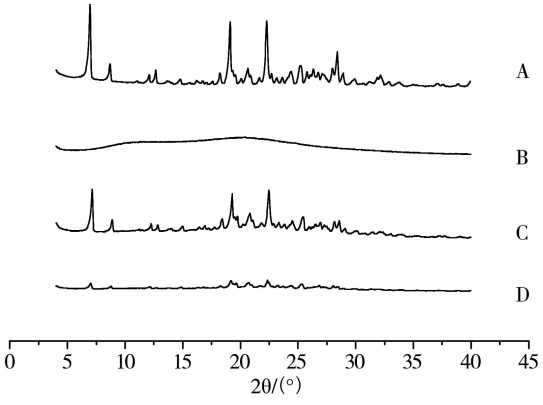


注:A. Soluplus;B. API 原料药;C. 物理混合物(35%);D. 固体分散体(35%)。

图7 不同样品的 DSC 曲线

由图7可以看出,拉帕替尼原料药在温度为253 ℃处存在一个明显的吸热峰,载体在253 ℃附近无可见吸热峰,拉帕替尼物理混合物在253 ℃区域存在吸热峰。而拉帕替尼固体分散体在253 ℃附近吸热峰显著减小,但是,吸热峰并未完全消失,说明拉帕替尼在载体中分别以微晶态和无定形状态存在,载体对拉帕替尼的分散作用明显。

2.6 粉末 X 射线衍射(PXRD)分析 工作条件:Cu 靶,Kα 射线,管电流 40 mA;高压强度 40 kV;扫描步距 0.05°;扫描速率 5.0 °·min^{-1};测定范围 4°~40°,扫描方式为连续扫描。结果见图8。



注:A. API 原料药;B. Soluplus;C. 物理混合物(35%);D. 固体分散体(35%)。

图8 不同样品的 PXRD 曲线

由 PXRD 扫描图知,原料药在 2θ = 6.945°、8.695°、12.650°、19.090°、20.665°、22.275°、25.215°以及28.400°等位置存在较强的衍射峰,物理混合物与之相比衍射峰的峰强度降低或衍射峰消失。采用SC-CO_2制备的拉帕替尼固体分散体衍射峰数量和强度均明显小于拉帕替尼原料药及其物理混合物,但衍射峰并没有完全消失,说明拉帕替尼部分以无定形形式存在于载体中。

3 讨论

本研究运用 SC-CO_2 技术制备拉帕替尼的固体分散体,以拉帕替尼的体外溶出情况为标准,对载体种类、药载比、制备工艺(温度、压力、反应时间)等对拉帕替尼固体分散体的影响进行考察。用 DSC、PXRD 对该体系进行了物相鉴别。结果发现:载药比为35%,压力20 MPa,温度45 ℃,反应时间2 h 是制备拉帕替尼的固体分散体的较佳工艺条件。拉帕替尼与 Soluplus 的氢键缔合作用抑制了拉帕替尼晶核的形成和生长,使拉帕替尼以无定形状态和微晶态存在于载体 Soluplus 中,加快了溶出速率,提高了体外溶出度约50%,最终溶出结果达到97%左右。SC-CO_2 技术制备拉帕替尼固体分散体时,条件温和、工艺简单、不需要有机溶剂、绿色环保。实验表明,制得的拉帕替尼固体分散体的溶出速率和体外溶出度显著提高,SC-CO_2 技术制备拉帕替尼固体分散体的工艺可行,为其工业化生产提供了可能。

参考文献

[1] BONNEFOI H, ZAMAN K, DEBLED M, et al. An European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase I study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive locally-advanced/inflammatory or large operable breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(2): 281-289.

[2] LARSEN PB, K MLER I, NIELSEN DL. A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(7): 720-727.

[3] HURVITZ SA, HU Y, O'BRIEN N, et al. Current approaches and future directions in the treatment of HER2-positive breast cancer [J]. Cancer Treatment Reviews, 2013, 39(3): 219-229.

[4] FDA. Approves Tykerb for Advanced Breast Cancer Patients[EB/OL]. [2017-03-13]. http://// www. fda. gov/bbs/topics/NEWS/2007/ NEW 01586. html.

[5] 刘娱姗,高署,柯学,等. 难溶性药物固体分散体研究新进展[J]. 药学进展, 2013, 37(4): 166-173.

[6] YANG G, ZHAO Y, FENG N, et al. Improved dissolution and bioavailability of silymarin delivered by a solid dispersion prepared using supercritical fluids[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 10(3): 194-202.