

介孔硅材料提高托伐普坦溶解性的研究

彭俊清*, 余 慧, 徐兴志, 陈 浩, 曹 宇, 黄 丹, 胡功允[#](浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0927-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.19

摘要 目的:研究介孔硅作为难溶性药物托伐普坦(TOL)的载体材料在提高其溶解性方面的作用。方法:取TOL 6.60 g,溶解于173.40 g甲醇溶液中,分别加入给药硅土8.80、26.40、44.00 g,采用溶液吸附法制备托伐普坦-介孔硅载药物,记为TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c;加入给药硅土8.80 g,采用吸附平衡挥发法制备托伐普坦-介孔硅载药物,记为TOL/SLC-2。对比TOL原料药、TOL和给药硅土物理混合物及载药物在0.22%十二烷基硫酸钠水溶液中60 min内的溶出曲线,并采用X射线粉末衍射法和示差扫描量热法表征载药物的性质。结果:与原料药和物理混合物比较,TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c和TOL/SLC-2的溶出速度均增加,其中TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c的溶出速度明显快于TOL/SLC-2,且前三者的溶出速度比较接近。TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c中的药物为无定形态,TOL/SLC-2中的药物为无定形和结晶态混合形式。结论:介孔硅可成为提高TOL溶出速度的载体材料。

关键词 介孔硅;托伐普坦;溶解性;溶液吸附法;吸附平衡挥发法

Study on the Enhancement of Tolvaptan Solubility by Mesoporous Silica Materials

PENG Jun-qing, YU Hui, XU Xing-zhi, CHEN Hao, CAO Yu, HUANG Dan, HU Gong-yun (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang Linhai 317024, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effect of mesoporous silica on the solubility enhancement, which as the carrier of insoluble drug Tolvaptan (TOL). METHODS: 6.60 g TOL was dissolved in 173.40 g methanol solution with administration silica 8.80, 26.40 and 44.00 g. Solution absorption method was conducted to prepare TOL mesoporous silica drug-loaded as TOL/SLC-1-a, TOL/SLC-1-b, TOL/SLC-1-c. Evaporating solvent method was conducted to prepare TOL mesoporous silica drug-loaded as TOL/SLC-2. The dissolution curve of TOL raw materials, TOL physical mixtures and drug-loaded silica in 0.22% SDS solution within 60 min was compared, and the properties of drug-loaded silica was characterized by XRPD and DSC. RESULTS: Compared with raw materials and physical mixtures, the dissolution rate was increased in TOL/SLC-1-a, TOL/SLC-1-b, TOL/SLC-1-c and TOL/SLC-2. Among those, TOL/SLC-1-a, TOL/SLC-1-b, TOL/SLC-1-c was significantly faster than TOL/SLC-2, and the dissolution rate was closer in the former three. Drugs in TOL/SLC-1-a, TOL/SLC-1-b, TOL/SLC-1-c were in an amorphous state and TOL/SLC-2 was in an amorphous and crystalline state. CONCLUSIONS: Mesoporous silica used as carrier material to enhance the dissolution rate of TOL.

KEYWORDS Mesoporous silica; Tolvaptan; Solubility; Solution absorption method; Evaporating solvent method

根据国际纯粹和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)的定义,多孔材料按孔径大小可分为3类:(1)孔径小于2 nm的为微孔(Micropore)材料;(2)孔径2~50 nm的为介孔(Mesopore)材料;(3)孔径大于50 nm的为大孔(Macropore)材料^[1]。自美国Mobil公司技术人员于1992年首次运用纳米结构自组装技术制备出介孔二氧化硅以来^[2-3],介孔材料一直是材料学的研究热点。介孔二氧化硅的热稳定性好,无生物活性,无毒性,具备药物载体的基本条件^[4]。提高难溶性药物的溶解性是制药领域的难题。而介孔二氧化硅中分布有较多的孔径大小为纳米级别的孔,因而具有较大的比表面积^[5],药物分子可被装载于其中,使药物以纳米级小粒子或非晶态存在,从而提高药物的溶解性^[6]。

给药硅土(商品名为Parateck® SLC 500)是德国默克公司生产的一种能作为药用辅料的介孔硅材料,其成分为二氧化

硅,产品质量符合《欧洲药典》《美国药典》等标准。托伐普坦(Tolvaptan, TOL)是日本大冢制药株式会社开发的一种口服非肽类V2受体阻滞药,主要用于低钠血症、心力衰竭、多囊肾病等疾病的治疗^[7-9],属于难溶性药物。有研究报道,采用溶剂法制备固体分散体可提升TOL的溶解性^[10],但该工艺实现工业化生产对设备要求较高,具有一定难度,因此有必要对其他促溶技术进行研究。本文以给药硅土为模型药物,分别采用溶液吸附法和吸附平衡挥发法将TOL装载于给药硅土上,结果表明,载药物中TOL的溶解性相比原料药和物理混合物得到了显著提升。

1 材料

1.1 仪器

DKZ-2 电热恒温振荡水槽、DHG-9140 电热鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);PL2002 电子天平、XS105DU 型电子分析天平、DSC-822 差示扫描量热仪(梅特勒-托利多仪器有限公司);B11-2 磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司);AP-01D 真空泵(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);HWS26 型电热恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司);VK7025 全自

*副主任药师,硕士。研究方向:药物制剂。电话:0576-85016589。E-mail: pengjunqing@huahai-pharm.com

[#]通信作者:教授级高级工程师。研究方向:药物制剂。E-mail: hu@huahai-pharm.com

动溶出仪(美国 Varian 公司); Waters2695 高效液相色谱(HPLC)仪(美国 Waters 公司);MPD 型 X 射线衍射仪(荷兰帕纳科公司)。

1.2 药品与试剂

TOL 原料药、TOL 对照品(浙江华海药业股份有限公司,批号:D518112001、82351101,纯度:99.2%、99.9%);给药硅土(德国默克公司,批号:140401);十二烷基硫酸钠(SDS,美国 Sigma-aldrich 公司,批号:SLBD7649V);甲醇为分析纯,乙腈、磷酸均为色谱纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 载药物的制备

2.1.1 搅拌时间的筛选 称取 TOL 6.60 g,溶解于 173.40 g 甲醇中,配制成 TOL 甲醇溶液。分别称取 3 份给药硅土,各 8.80 g,加入到 60.00 g 上述甲醇溶液中,室温条件下,置于磁力搅拌器上,在转速 300 r/min 条件下搅拌 5、10、15 h。用 0.45 μm 有机膜滤过该混悬液,将过滤物置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥 4 h 挥去残留甲醇,得到 TOL-介孔硅载药物,分别标记为 TOL/SLC-a、TOL/SLC-b、TOL/SLC-c。按照“2.2”项下方法检测上述载药物的含量,结果分别为 2.50%、4.45%、4.48%,表明搅拌 10 h 与 15 h 相比,药物的吸附程度一致;但搅拌 5 h 药物吸附量偏低,可能是搅拌时间偏短、药物吸附程度不如前者所致。

2.1.2 溶液吸附法 依照“2.1.1”项 TOL 甲醇溶液的比例配制溶液,置于烧杯中。分别取给药硅土 8.80、26.40、44.00 g,加入到 60.00 g 上述溶液中,室温条件下,置于磁力搅拌器上,在转速 300 r/min 条件下搅拌 10 h。用 0.45 μm 有机膜将滤过混悬液,将过滤物置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥 4 h 挥去残留甲醇,得到 TOL-介孔硅载药物,分别标记为 TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c。

2.1.3 吸附平衡挥干法 依照“2.1.1”项 TOL 甲醇溶液的比例配制溶液 60.00 g,置于烧杯中,加入给药硅土 8.80 g,室温条件下,置于磁力搅拌器上,在转速 300 r/min 条件下搅拌 10 h。将混悬液置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅中 6 h,挥干大部分甲醇,最后置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥 4 h 挥去残留甲醇,得到 TOL-介孔硅载药物,标记为 TOL/SLC-2。

2.2 含量测定^[10]

采用 HPLC 法测定载药物中药物含量。色谱柱为 YMC-Pack ODS-AQ(150 mm \times 4.6 mm, 5 μm),柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$,进样量为 10 μl ,检测波长为 254 nm,流动相为乙腈-水-磷酸(600:400:1),流速为 1.0 ml/min,稀释液为乙腈-水(1:1)。取“2.1”项下制备的 TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c、TOL/SLC-2,精密称取约 125 mg,置于 100 ml 量瓶中,加稀释液至约 2/3 量瓶体积,超声 15 min,冷却至室温,用稀释液稀释至刻度,摇匀,离心取上清液,稀释至合适浓度,进样测定。测得给药硅土中 TOL 含量分别为 4.47%、4.50%、4.45%、19.80%。

2.3 物理混合物的制备

载药物 TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c 中 TOL 的含量分别为 4.47%、4.50%、4.45%,RSD 为 0.56%,表明 3 个样品中的药物含量较接近。因此按三者平均值 4.47% 配制 TOL 与给药硅土的物理混合物,标记为 TOL/SLC-PM1。另外,按照 TOL/SLC-2 药物含量(19.80%)比例配制 TOL 与给药硅土的物理混合物,标记为 TOL/SLC-PM2。

2.4 载药物的表征

2.4.1 X-射线粉末衍射试验 对 TOL、给药硅土、TOL/LC-PM1、TOL/SLC-PM2、TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c 和 TOL/SLC-2 样品进行 X 射线粉末衍射检测。工作条件:管电流为 40 mA,管电压为 45 kV,起始角度为 3.0 $^{\circ}$,终止角为 50.0 $^{\circ}$,扫描步长为 0.017 $^{\circ}$,扫描时间为 50 s。X 射线粉末衍射图见图 1。

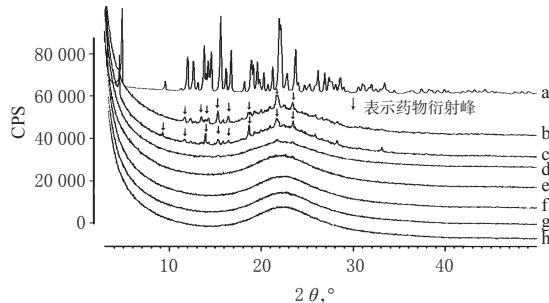


图1 X射线粉末衍射图

a.TOL; b. TOL/LC-PM2; c.TOL/SLC-2; d.TOL/LC-PM1; e.TOL/SLC-1-a; f. TOL/SLC-1-b; g.TOL/SLC-1-c; h.给药硅土

Fig 1 X-ray powder diffraction pattern

a.TOL; b.TOL-PM2; c.TOL/SLC-2; d.TOL-PM1; e.TOL/SLC-1-a; f. TOL/SLC-1-b; g.TOL/SLC-1-c; h. administration silica

由图 1 可见,TOL 在 2θ 为 4.74、11.88、12.48、13.65、14.07、14.44、15.44、16.01、16.57、18.66、18.76、18.96、19.38、21.03、21.73、21.89、22.02、23.52 $^{\circ}$ 处有较强的衍射峰(见图 1a),给药硅土呈弥散峰,TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c 均无主药特征峰(见图 1h、e、f、g),但物理混合物 TOL/SLC-PM1(见图 1d)中,药物的衍射峰被给药硅土掩盖,因此从图谱上不能确定 TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c 中药物以无定形存在。TOL/SLC-2 有特征峰(见图 1c),TOL/SLC-PM2(见图 1b)中,药物的衍射峰没有被给药硅土掩盖,因此从图谱上可以判断 TOL/SLC-2 中依然有结晶态的药物存在。

2.4.2 差示扫描量热试验 对 TOL、给药硅土、TOL/SLC-PM1、TOL/SLC-PM2、TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c 和 TOL/SLC-2 样品进行差示扫描量热检测,测定条件:温度范围为 50~300 $^{\circ}\text{C}$,升温速度为 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$,氮气流速为 40 ml/min,以空铝坩埚为参比物,每次分析样品量约为 3 mg。差示扫描量热图谱见图 2。

由图 2 可见,TOL 在 228.23 $^{\circ}\text{C}$ 有一吸热峰(见图 2H),给药硅土在主药吸热峰附近无吸热峰(见图 2G),TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c 中的主药吸热峰消失(见图 2D、E、F),而药物比例与其一致的物理混合物 PM TOL-PM1 的主药吸热峰依然存在(见图 2C),说明 TOL/SLC-1 制备过程中,药物全部转为无定形态。TOL/SLC-2、药物比例与其一致的物理混合物 TOL/SLC-PM2 的主药吸热峰依然存在,但 TOL/SLC-2 的主药吸热峰明显小于 TOL/SOL-PM1 的主药吸热峰(见图 2A、B),说明在 TOL/SLC-2 制备过程中,药物部分转为无定形态,TOL/SLC-2 中药物呈现无定形与结晶态的混合状态。

2.5 溶出曲线的测定

参照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 XC 第二法^[11],即浆法,以 0.22% SDS 水溶液 900 ml 为溶出介质,温度为 (37 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$,转速为 50 r/min。分别称取 30 mg TOL 与相当于 30

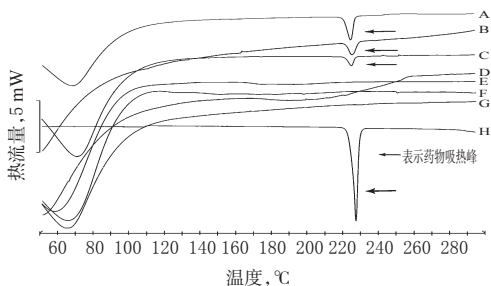


图2 差示扫描量热图谱

A.TOL/SLC-PM2; B.TOL/SLC-2; C.TOL/SLC-PM1; D.TOL/SLC-1-a; E.TOL/SLC-1-b; F.TOL/SLC-1-c; G. 给药硅土; H.TOL

Fig 2 DSC spectrum

A.TOL-SLC-PM2; B.TOL/SLC-2; C.TOL-SLC-PM1; D.TOL/SLC-1-a; E.TOL/SLC-1-b; F.TOL/SLC-1-c; G. administration silica; H.TOL

mg 的 TOL/SOL-PM1、TOL/SOL-PM2、TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c、TOL/SLC-2 进行溶出曲线测定, 取样时间为 5、10、15、20、30、45、60 min。样品用 10 μm 微孔滤膜滤过, 按照“2.2”项方法测定样品含量, 计算溶出量。托伐普坦原料药、物理混合物及介孔硅载药物的溶出曲线见图 3。

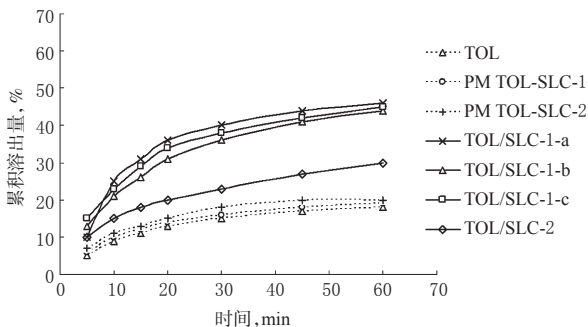


图3 托伐普坦原料药、物理混合物以及介孔硅载药物的溶出曲线

Fig 3 Release profiles of tolvaptan, physical mixture and tolvaptan-loaded silica

由图 3 可见, TOL/SLC-1-a、TOL/SLC-1-b、TOL/SLC-1-c 的溶出速度比较接近, 且均快于 TOL/SLC-2; 而 TOL、TOL/SOL-PM1、TOL/SOL-PM2 的溶出速度比较接近, 且最慢。与后者相比, 介孔硅载药物的溶出速度得到明显提升。

3 讨论

采用溶液吸附法制备的 3 个样品含量分别为 4.47%、4.50%、4.45%, 均小于其投料量, 且三者含量比较接近, 说明制备过程中, 溶液中 TOL 量均超过了给药硅土的最大吸附量, 且给药硅土对药物吸收程度一致。载药硅土 TOL/SLC-1-c 的药物含量接近于其投料量, 说明药物与给药硅土比例达到 2.2:44.0 时, 药物接近被完全吸附。而采用吸附平衡挥发法制备的样品, 由于溶剂直接挥发, 因此药物含量与投料量相吻合。

采用 X 射线粉末衍射试验和差示扫描量热试验对 TOL、给药硅土、介孔硅载药物及物理混合物进行分析。结果表明, 溶液吸附法制备的 3 个载药物, 被给药硅土吸附的药物全转为

无定形态, 未被吸附的药物被过滤掉; 而采用吸附平衡挥发法制备的载药物中, 药物以无定形和结晶态混合形式存在。这可能是采用后一种方法制备载药物过程中, 药物相对给药硅土的比例过大, 超过了给药硅土的最大吸附量, 部分药物没有分散到介孔中而随着溶剂挥发后结晶所致。X 射线粉末衍射试验分析中, 由于载体材料的干扰, 难以判断药物的存在形式, 而结合差示扫描量热图谱可以判断两种方法制备的载药物中药物的存在形式。

从溶出曲线试验看, 相比于原料药和物理混合物, 采用溶液吸附法和吸附平衡挥发法制备的介孔硅载药物, 药物在 0.22% SDS 水溶液中的溶出量得到提升。溶液吸附法制备载药物溶解速度快于吸附平衡挥发法制备的载药物, 这可能是与前者药物全部以无定形存在, 而后者是无定形和晶型混合形式存在有关。本研究采用两种工艺制备了介孔硅载药物, 能显著提升药物的溶解度, 且工艺较简单, 为提高该药物溶解度提供了一条新的工艺思路。

参考文献

- [1] 罗甜, 徐宇虹. 介孔硅材料在水难溶性药物增溶中的应用[J]. 生物医学工程学进展, 2012, 33(3): 163.
- [2] Kresge CT, Leonowicz ME, Roth WJ, *et al.* Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism[J]. *Nature*, 1992, 359(6397): 710.
- [3] Beck JS, Vartuli JC, Roth WJ, *et al.* A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates[J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114(27): 10 834.
- [4] 曹渊, 白英豪, 夏之宁, 等. 硅基介孔材料在药物缓释中的应用[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(7): 481.
- [5] 付廷明, 乐康, 陆瑾, 等. 有序介孔材料 SBA-15 提高难溶性药物吡咯昔康溶出度的研究[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(2): 144.
- [6] 王彦竹, 孙立章, 宋爱华, 等. 介孔二氧化硅纳米粒的制备及对载药与药物溶出度的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(4): 258.
- [7] 贾友宏, 许莉, 田蕾, 等. 口服托伐普坦片对男性健康志愿者的药效学作用及其对水电解质的影响[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(2): 160.
- [8] 赖鑫芬, 黄耀东, 宗矩, 等. 新型心力衰竭治疗药物研究进展[J]. 世界临床药物, 2007, 28(3): 157.
- [9] 刘琛. 托伐普坦可导致血钠水平快速升高和严重神经症状[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(2): 76.
- [10] 彭俊清, 胡功允, 徐彪, 等. 托伐普坦固体分散体的制备及体外溶出特性考察[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(3): 403.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 85.

(收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-11-25)

(编辑: 邹丽娟)