Soluplus[®]、PVP VA64 为载体的氟苯尼考固体分散体的制备及体外评价

刘雯君,费煊婷,胡巧红*,邱玉琴*(广东药科大学药学院,广州 510006)

摘要:目的 采用新型载体材料 Soluplus[®]和 PVP VA64 制备氟苯尼考固体分散体,以增加其溶解度及体外溶出度。方法 应用溶解度参数法初步预测药物与载体材料的相容性,进一步采用溶剂蒸发法制备氟苯尼考-Soluplus[®]和氟苯尼考-PVP VA64 固体分散体,并采用差示扫描量热法(DSC)、X-射线粉末衍射法(XPRD)、傅里叶变换红外光谱法(FTIR)对所得固体 分散体进行表征,且与 PVP K30 进行比较。以溶解度和体外溶出度为评价指标,对不同载体制备的氟苯尼考固体分散体 进行比较。结果 DSC、XPRD 和 FTIR 结果表明,不同高分子材料制得的氟苯尼考固体分散体中药物均呈无定型状态; 几种载体材料均能增加氟苯尼考的溶解度及溶出速率,增溶效果为 PVP VA64>PVP K30>Soluplus[®],其中 PVP VA64 固体 分散体的溶解度增加最为显著,25 ℃在标准硬水、自来水、纯化水中的溶解度约为原料药的 3 倍,且自来水中 5 min 时 累积溶出率可达 88.23%,为氟苯尼考原料药的 20.56 倍。结论 采用溶剂蒸发法制备氟苯尼考-PVP VA64 固体分散体可 以显著提高药物的溶解度及体外溶出度。

关键词: 氟苯尼考; 固体分散体; 溶解度; 溶出度

中图分类号: R944 文献标志码: B

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.002

引用本文:刘雯君,费煊婷,胡巧红,等. Soluplus[®]、PVP VA64 为载体的氟苯尼考固体分散体的制备及体外评价[J].中国现代应用药学,2021,38(9):1031-1037.

文章编号: 1007-7693(2021)09-1031-07

Preparation and *in Vitro* Evaluation of Florfenicol Solid Dispersions with Soluplus[®] and PVP VA64 as Matrix

LIU Wenjun, FEI Xuanting, HU Qiaohong^{*}, QIU Yuqin^{*}(School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare florfenicol solid dispersions(FF-SDs) with Soluplus[®] and PVP VA64 as matrix to improve its solubility and *in vitro* dissolution. **METHODS** The solubility parameter method was used to predict the compatibility between florfenicol and carrier materials. Consequently, FF-SDs were prepared by solvent evaporation method with Soluplus[®] and PVP VA64 as matrix, respectively; and characterized by differential scanning calorimetry(DSC), X-ray powder diffraction(XPRD) and fourier transform infrared spectroscopy(FTIR), and compared with FF-SDs with PVP K30 as matrix. The effects of different carriers on the solubility and *in vitro* dissolution of florfenicol in solid dispersions were compared. **RESULTS** The results of DSC, XPRD and FTIR showed that FF was amorphous after being prepared into solid dispersions. In addition, compared with florfenicol, the solubility and cumulative dissolution of FF-SDs were improved. The efficiency of solubilization was as follows: PVP VA64>PVP K30>Soluplus[®]. Especially, FF-SD with PVP VA64 as matrix could enhance the solubility remarkably. The solubility was about 3 times of free florfenicol in standard hard water, tap water, and purified water at 25 °C, and the cumulative dissolution reached 88.23% at 5 min in hard water, which was 20.56 folds of florfenicol. **CONCLUSION** The FF-SDs prepared with PVP VA64 as matrix by solvent evaporation method can significantly enhance the solubility and dissolution of florfenicol.

KEYWORDS: florfenicol; solid dispersion; solubility; dissolution

氟苯尼考(florfenicol, FF),又称氟甲砜霉素, 是一种新型氯霉素类广谱抗生素^[1-2]。FF 可用来 预防、治疗各类细菌性疾病,且对许多耐氯霉素 或甲砜霉素的菌株仍具有较好的抗菌活性,通常 被认为是这 2 种药物的理想替代品^[3-4]。自 1999 年 FF 批准上市以来,广泛用于兽医临床^[2]。目前, 市售的 FF 制剂主要有注射剂、粉剂、溶液剂和预 混剂 4 种剂型^[5]。随着大型养殖场的集约化养殖, 可溶性粉等便于通过饮水给药的剂型无疑是今后 的发展方向。然而,由于 FF 在水中溶解度较低, 分散性较差,且在胃肠道中溶出缓慢,导致其在 体内的吸收受限,因此,开发新剂型或改善原有 剂型,以增加 FF 的溶解度及溶出速率一直是国内 外的研究热点。针对这个问题,研究者们开展了前 药、纳米乳、自微乳、微晶等的研究^[6]。前药虽然 能显著增加 FF 溶解度,但是存在制备工艺复杂或

作者简介:刘雯君,女,硕士生 Tel: 18826226880 E-mail: 1182556473@qq.com *通信作者:胡巧红,女,博士,教授 Tel: (020)39352117 E-mail: qiaohong-hu@gdpu.edu.cn 邱玉琴,女,博士,副研究员 Tel: (020)39352117 E-mail: qiuyq2001@163.com

中国现代应用药学 2021 年 5 月第 38 卷第 9 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2021 May, Vol.38 No.9 \cdot 1031 \cdot

反应条件苛刻、成本较高的缺点^[7]。而纳米乳是一种热力学不稳定的非平衡系统,存在稳定性较差的问题,不利于开发应用^[8]。微晶技术通过得到粒径小的药物微晶体增大比表面积,以及增加药物与水的亲和性来提高溶解度,但增溶效果不理想^[9]。

固体分散体(solid dispersion, SD)是改善难溶 性药物溶解度的一种常用策略,具有制备工艺相 对简单、给药方便,且能显著改善药物溶解性的 优点[10-11]。载体材料是固体分散体增加难溶性药 物溶解度和溶出速率作用的重要因素之一, 故载 体材料的选择尤为关键。溶解度参数法可以为载 体材料的合理选择提供依据,其原理是通过药物 与载体的溶解度参数差值(Δδ)来预测两者之间的 相容性^[12-13]。当 $\Delta\delta$ (MPa^{0.5})<7 时, 药物与载体可 能会有较好的相容性,当 $\Delta\delta(MPa^{0.5})>10$ 时,药物 与载体相容性较差。一般选择药物的 $\Delta\delta(MPa^{0.5})$ 为 1.6~7.5 的载体来进行制备。聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus®)和 乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(PVP VA64)是近 几年推出的新型载体材料,目前尚未有文献报道 其作为 FF 固体分散体载体的应用。Soluplus[®]具有 黏度较低、流动性良好的特点,且可作为两亲性 物质在水中形成胶束,对很多难溶性药物有明显 的增溶效果^[14-15]。PVP VA64 具有抑制药物结晶、 稳定药物在载体材料中的无定型或分子状态的优 势^[16-17]。聚维酮 K30(PVP K30)是常用的固体分散 体载体, 且与 PVP VA64 是家族同系物。因此, 本 研究选用 PVP K30、PVP VA64 和 Soluplus[®] 3 种载 体,应用溶度参数法预测 FF 与载体的相容性,并 制备固体分散体,一方面可根据增溶效果验证溶 解度参数是否能预测药物与载体相容性,为载体 材料的选择提供理论依据,另一方面可以筛选出 对 FF 增溶效果较好的辅料。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

FA2004B 电子天平(上海精科天美科学仪器有限公司); UV-1700 紫外可见分光光度计(日本岛津公司); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器责任有限公司); RE-2000A 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); TS-100B 恒温振荡器(匡贝实业上海有限公司); ZRS-8GD 智能溶出仪(天津市天大天发科技有限公司); Spectrum100 傅里叶红外光谱仪(美国 PerkinElmer 仪器有限公司); DSC214 差示扫描量热仪(德国 NETZSCH公司); 锐影(Empyrean)X 射线衍射仪(德国 Bruker 公

司)等。

1.2 试剂

FF 原料药(湖北龙翔药业科技股份有限公司, 批号: 200634); FF 对照品(四川省维克奇生物科 技有限公司, 批号: wkq19080802; 含量≥98%); PVP VA64(批号: 94700697VO)、Soluplus[®](批号: 36369336WO)均购自巴斯夫公司; PVP K30(安徽 山河药用辅料有限公司, 批号: 190801); 无水乙 醇为分析纯。

2 方法

2.1 分析方法的建立

2.1.1 检测波长的确定 称取适量 FF 对照品,用 少量无水乙醇溶解后,以纯化水配制成适宜浓度 的 FF 对照品溶液。分别精密称取适量 Soluplus[®]、 PVP VA64 和 PVP K30 溶于纯化水,配制成一定浓 度的辅料溶液。以纯化水作为空白对照,按紫外 分光光度法,于 200~400 nm 进行扫描。

2.1.2 标准曲线的绘制 精密称取FF对照品适量 置于量瓶中,少量无水乙醇溶解后,用水定容, 摇匀,配制成浓度为1mg·mL⁻¹的FF储备液。分 别精密吸取适量储备液配制成浓度为50,90,130, 170,210,250,290 μg·mL⁻¹的FF溶液。采用紫 外分光光度法,以水为空白对照,于266 nm 测定 吸光度值(*A*)。

2.2 溶解度参数的计算

采用基团贡献法(group contribution method, GCM)^[18-20]计算 FF、Soluplus[®]、PVP VA64、PVP K30 的溶解度参数,并计算 FF 分别与 3 种辅料的 $\Delta\delta$,初步预测 3 种载体材料与 FF 的相容性。GCM 的理论依据是分子的内聚能是可加和的。分子的 内聚能可视为 3 种分子间作用力的贡献之和,分 别是色散力、偶极力和氢键。方程式见(1)~(3),其 中 δ_t 为总溶解度参数, δ_d 、 δ_p 和 δ_h 分别代表色散 溶解度参数、极性溶解度参数和氢键溶解度参数, *F_{di}*为色散力基团贡献,*F_{pi}*为偶极力基团贡献,*E_{hi}* 为氢键力基团贡献,*V*为摩尔体积^[21-22]。

$$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \tag{1}$$

$$\delta_t^2 = \left(\frac{\sum F_{di}}{\sum V}\right)^2 + \left(\frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{\sum V}\right)^2 + \left(\sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{\sum V}}\right)^2 \quad (2)$$

 $\Delta \delta =$

$$\sqrt{\left(\delta_{ddrug} - \delta_{dpoly}\right)^2 + \left(\delta_{pdrug} - \delta_{ppoly}\right)^2 / 4 + \left(\delta_{hdrug} - \delta_{hpoly}\right)^2 / 4}$$
(3)

中国现代应用药学 2021 年 5 月第 38 卷第 9 期

2.3 物理混合物(FF-PMs)的制备

固定药物与载体的质量比为1:4,分别精密称取处方量 FF 原料药和 Soluplus[®]、PVP VA64、PVP K30,充分混匀,过80 目筛即得,置于干燥器中备用。

2.4 固体分散体(FF-SDs)的制备

固定药物与载体的质量比为 1:4,分别称取 处方量的各载体置于 250 mL 茄形瓶中,加入适量 无水乙醇,于 50 ℃水浴搅拌溶解,再分别加入处 方量的 FF,继续搅拌一定时间,使 FF 与载体完 全溶解且分散均匀。然后旋转蒸发除去无水乙醇, 干燥后,将其粉碎,过 80 目筛,即得 FF-SD₈,置 于干燥器中备用。

2.5 物相鉴别

2.5.1 差示扫描量热法(DSC) 分别取 FF 原料 药、FF-PMs、FF-SDs 样品适量,进行 DSC 测 定。测定条件: N₂流速为 40 mL·min⁻¹,温度范 围为 25~220 ℃,升温速率为 10 ℃·min⁻¹。记录 每个样品的 DSC 曲线。

2.5.2 X-射线粉末衍射(XPRD) 分别取 FF 原 料药、FF-PMs、FF-SDs 样品适量,进行 XPRD 分析。测定条件: Cu 靶 Ka 射线,电压 40 kV, 电流 40 mA,发散狭缝 1/32°,防散射狭缝 1/16°, 防散射狭缝 7.5 mm, 2θ 角度范围 1°~50°,步 长 0.02°,每步停留时间 40 s。记录每个样品的 X-射线衍射曲线。

2.5.3 傅里叶变换红外光谱(FTIR) 分别取 FF 原料药、FF-PMs、FF-SDs 样品适量,采用溴化 钾压片,进行 FTIR 分析。扫描波数范围 4 000~400 cm⁻¹,分辨率为 4 cm⁻¹。

2.6 平衡溶解度的测定

分别称取过量 FF 原料药、FF-SDs, 与标准硬 水、自来水、纯化水混合均匀后,分别置于 (25±0.5)℃和(37±0.5)℃、100 r·min⁻¹ 恒温振荡器 中,振荡 72 h 后取出,于 5 000 r·min⁻¹离心 5 min, 取上清液过 0.45 µm 微孔滤膜,用水稀释一定倍数 后,测定 FF 浓度,并计算溶解度。

2.7 体外溶出度的测定

分别测定 FF 原料药、FF-PMs 及 FF-SDs 的体 外溶出度。精密称取样品适量(相当于 FF 200 mg), 根据《中华人民共和国兽药典》2015 年版一部附 录 160 第二法(桨法)进行测定,以 900 mL 自来水 作为溶出介质,转速为 100 r·min⁻¹,室温条件下。 依法操作,分别于 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60 min 取样 5 mL, 并经 0.45 μm 微孔滤膜过滤。续滤液 用于测定 FF 浓度, 计算 FF 的累积溶出率, 并绘 制溶出曲线。

3 结果

3.1 分析方法建立

FF 对照品和辅料的紫外扫描结果见图 1。FF 溶液在 266 nm 处有最大吸收。PVP K30 和 PVP VA64 溶液在此处无吸收,因此选择 266 nm 作为 FF 的测定波长。而 Soluplus[®]溶液在 200~400 nm 处均有吸收,故测定含 Soluplus[®]的样品时,应配 制等比例不含药物的 Soluplus[®]溶液作为空白对 照,以消除干扰。



图1 FF 及辅料的紫外吸收波长扫描图谱

Fig. 1 UV/VIS absorption spectrum of FF and accessories

以吸光度(*A*)对浓度(*C*, μg·mL⁻¹)进行线性回 归,得回归方程 *A*=0.002*C*+0.017 3, *R*²=0.999 5, 表明 FF 在 50~290 μg·mL⁻¹内线性关系良好。低、 中、高浓度的日内精密度 RSD 分别为 1.38%, 0.36%, 0.58%, 日间精密度 RSD 分别为 0.77%, 0.44%, 0.10%; 24 h 内低、中、高浓度稳定性 RSD 分别为 1.43%, 0.96%, 0.58%; 均满足方法 学要求。

3.2 溶解度参数计算结果

FF 对照品、PVP K30、PVP VA64 和 Soluplus[®] 的 δ 以及药物与各载体的 $\Delta\delta$ 见表 1。从表中数据可 知, PVP K30、PVP VA64 与 FF 的 $\Delta\delta$ 均<7 MPa^{0.5}, 说明载体与 FF 有较好的相容性, 而 Soluplus[®]与 FF 的 $\Delta\delta$ >7 MPa^{0.5}, 说明载体与 FF 可能相容性较差。 **3.3** 物相鉴别结果

3.3.1 DSC 结果 FF 原料药在 154 ℃处有一尖 锐的特征熔融吸热峰, PVP K30 和 PVP VA64 分 别在 59,62 ℃有微弱的吸热峰,可能是辅料易吸 湿,在空气中潮解形成的水分蒸发峰^[23],而 Soluplus[®]不存在熔融吸热峰。物理混合物中能看 到晶体药物极微弱的熔点峰,且较原料药均有所

中国现代应用药学 2021 年 5 月第 38 卷第 9 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2021 May, Vol.38 No.9 $$\cdot 1033 \cdot $$

表1 FF 和不同高分子载体材料的溶解度参数

药物和载体材料	化学结构式	δ /MPa ^{0.5}	$\Delta \delta / MPa^{0.5}$
FF		23.77	_
Soluplus®		26.26	7.41
PVP VA64		22.96	5.67
PVP K30		24.46	6.93

提前,说明药物以晶体形式存在于物理混合物中。 而固体分散体中,FF吸热峰消失,表明药物在固 体分散体中的晶型发生了改变,药物以无定型或 分子状态存在。结果见图 2。

3.3.2 XPRD 结果 FF 原料药在 2θ 为 8.11°, 16.23°, 21.05°, 23.57°, 24.46°, 26.93°, 31.87°, 41.29°和 43.53°处有较强的特征衍射峰,表明 FF 是具有特定晶型结构的一种化合物。PVP K30、 PVP VA64 和 Soluplus[®]的衍射图谱中无显著的吸

收峰,表明3种载体均不具有特定的晶型结构。 FF-PMs的衍射图谱中有较明显的FF衍射峰,表 明药物仍以结晶形式存在于物理混合物中。而 FF-SDs中,FF的特征衍射峰全部消失,说明药 物以无定型或分子状态存在。结果见图3。

3.3.3 FTIR 结果 FF 的-OH 伸缩振动为 3 455 cm⁻¹, C=O 伸缩振动为 1 683 cm⁻¹, -NH 的 弯曲振动以及-C-N-的伸缩振动为 1 535 cm⁻¹。PVP K30 在波数为 3 452 cm⁻¹ 和 1 661 cm⁻¹ 处出现-OH 和-C=O的伸缩振动特征峰; FF-PVP K30 PM的 红外吸收图谱中,能够检测到 FF 相应的特征峰, 且基本不变;制备成FF-PVPK30SD后,FF的羟 基峰吸收减弱、变钝、变宽且向低波数移动,由 3 455 cm⁻¹ 变为 3 438 cm⁻¹, 羰基峰向低波数移动 到1661 cm⁻¹,而且仲酰胺特征峰消失。PVP VA64 存在-OH、O=C-O-和酰胺基中的-C=O 的伸缩振 动特征峰,分别位于3456,1736,1666 cm⁻¹; FF-PVP VA64 PM 的红外吸收图谱为两者的叠加 特征峰;制备成 FF-PVP VA64 SD 后, FF 的羟基 峰变宽变钝并且向高波数移动到 3 451 cm⁻¹, 羰 基峰减弱且移动到 1663 cm⁻¹, 仲酰胺特征峰消 失,而 PVP VA64 的羰基峰基本没发生改变。 Soluplus[®]存在-OH、O=C-O-和 O=C-NH-的伸缩振



图 2 FF、载体、FF-SDs 及 FF-PMs 的差示扫描量热分析图 A-PVP K30 为载体; B-PVP VA64 为载体; C-Soluplus[®]为载体; a-FF; b-FF-PMs; c-载体; d-FF-SDs。 Fig. 2 Differential scanning calorimetry curves of FF, carriers, physical mixtures and solid dispersions A-PVP K30 as the carrier; B-PVP VA64 as the carrier; C-Soluplus[®] as the carrier; a-FF; b-FF-PMs; c-carriers; d-FF-SDs.



图 3 FF、载体、FF-PMs及FF-SDs的X-射线粉末衍射图谱

A-PVP K30 为载体;B-PVP VA64 为载体;C-Soluplus®为载体;a-FF;b-FF-PMs;c-载体;d-FF-SDs。

Fig. 3 X-ray powder diffraction patterns of FF, carriers, physical mixtures and solid dispersions

A-PVP K30 as the carrier; B-PVP VA64 as the carrier; C-Soluplus® as the carrier; a-FF; b-FF-PMs; c-carriers; d-FF-SDs.

动特征峰,分别位于 3 461,1 736 和 1 637 cm⁻¹; FF-Soluplus[®] PM 的红外吸收图中,FF 及 Soluplus[®] 的特征峰仍清晰可见,可能相互作用导致有些特 征峰发生微小的偏移;制备成 FF-Soluplus[®] SD 后, FF 的羟基吸收峰显著降低、变宽、变钝,羰基峰 向低波数移动到 1 638 cm⁻¹,仲酰胺特征峰消失, 而 Soluplus[®]的羰基峰减弱且位置不变。结果见图 4。综上所述,物理混合物的红外图谱基本上是药 物与载体吸收峰的简单叠加,说明二者未发生相 互作用;固体分散体的图谱发生了改变,FF 的特 征结构消失,推断FF 与载体之间发生了氢键结合。 3.4 溶解度测定结果

将 FF 分别与 PVP K30、PVP VA64、Soluplus[®] 制备成 FF-SDs 后,溶解度较 FF 原料药均有增加。 FF 与 FF-SDs 在标准硬水、自来水与纯化水中的 溶解度无显著差异。总体来说,增溶效果为 PVP VA64> PVP K30>Soluplus[®]。结果见表 2。

3.5 体外溶出度测定结果

FF 原料药的溶出速率较为缓慢,在 60 min 时,累积溶出率仅为 40.47%。在 2 min 时,FF-PVP VA64 PM、FF-PVP K30 PM、FF-Soluplus[®] PM 的累积溶出率分别为 52.62%, 39.76%, 28.85%, 而 FF-PVP VA64 SD、FF-PVP K30 SD、FF-Soluplus[®] SD 的累积溶出率分别为 70.79%, 79.83%, 42.71%。 在 5 min 时, FF-PVP VA64 PM、FF-PVP K30 PM、 FF-Soluplus[®] PM 的累积溶出率分别为 82.64%, 67.83%, 58.38%, 而 FF-PVP VA64 SD、FF-PVP K30 SD、FF-Soluplus[®] SD 的累积溶出率分别为 88.23%, 87.84%, 73.62%。说明物理混合物和固体分散体 均可增加 FF 的溶出速率, 且固体分散体效果更 显著。结果见图 5。

4 讨论

由表 1 可知, FF 与 PVP VA64 的 $\Delta\delta$ 最小, 为 5.67 MPa^{0.5}, <7 MPa^{0.5}, 相比于 PVP K30 和 Soluplus[®], PVP VA64 与药物的相容性更好, 且 PVP VA64 可以抑制药物结晶, 使固体分散体体系更稳 定。溶解度和体外溶出的试验结果也表明, PVP VA64 对 FF 的增溶效果最佳。说明溶解度参数法 可以有效地预测药物与载体之间的相容性, 可为 固 体 分 散 体 选 择 载 体 材 料 提 供 理 论 依 据。

由于 FF 是动物专用酰胺醇类抗菌药,给药方 式一般是将药物加到动物饮用水中使用,因此, 考察其在水中的溶解度尤为重要。溶解度测定一 般选用纯化水,但由于不同地区水的硬度存在差 异,可能影响药物的溶解。因此,本研究考察了 不同温度下 FF、FF-SDs 在标准硬水、自来水和纯



图4 FF、载体、FF-PMs及FF-SDs的FTIR图谱

A-PVP K30 为载体;B-PVP VA64 为载体;C-Soluplus[®]为载体;a-FF;b-FF-PMs;c-载体;d-FF-SDs。

A-PVP K30 as the carrier; B-PVP VA64 as the carrier; C-Soluplus® as the carrier; a-FF; b-FF-PMs; c-carriers; d-FF-SDs.

表 2	FF 和 FF-SDs	在 25,	37 ℃的溶解度(<u>x</u> ±s,	<i>n</i> =3)

1ab. 2 Solubility of FF and FF-SDs at 25, 37 °C ($x \pm s$, $n=5$)								
药物和载体 -	25 °C			37 °C				
	标准硬水	自来水	纯化水	标准硬水	自来水	纯化水		
FF	$1.194{\pm}0.050$	1.268 ± 0.048	$1.219{\pm}0.072$	2.097 ± 0.070	2.174±0.056	2.062 ± 0.062		
FF-Soluplus® SD	2.038 ± 0.049	1.941 ± 0.050	2.003 ± 0.059	2.891 ± 0.067	$2.849{\pm}0.054$	$2.808 {\pm} 0.050$		
FF-PVP VA64 SD	3.334 ± 0.043	$3.369{\pm}0.037$	$3.402{\pm}0.061$	4.223±0.033	4.161±0.041	4.225±0.038		
FF-PVP K30 SD	2.646±0.032	2.695±0.057	2.701±0.037	3.474 ± 0.038	3.630±0.032	3.508±0.064		

中国现代应用药学 2021 年 5 月第 38 卷第 9 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2021 May, Vol.38 No.9 · 1035 ·

Fig. 4 FTIR spectra of FF, carriers, physical mixtures and solid dispersions





图5 FF 物理混合物(A)和固体分散体(B)的溶出曲线 Fig. 5 Dissolution profiles of physical mixtures(A) and solid dispersions(B)

化水的溶解度。并以自来水为溶出介质,测定了 25 ℃下 FF 和 FF-SDs 的体外溶出速率。

由表 2 可知, FF 和 FF-SDs 在标准硬水、自 来水和纯化水 3 种水质中的溶解度无明显差别, 推断水质可能不影响 FF 和 FF-SDs 的溶解度。由 于 FF 原料药水溶性较低,且分散性较差,导致其 体外溶出度低。物理混合物在水中的溶出均有很 大的提高,这是由于载体材料的亲水性降低了药 物与溶出介质之间的表面张力^[24]。另外,以亲水 性高分子材料作为载体制备的固体分散体,可使 药物高度分散于载体中,增加疏水性药物的可润 湿性, 增大药物与溶出介质的接触面积, 从而提 高药物的溶出度[25-26]。且固体分散体相对于物理 混合物增加体外溶出的效果更明显。

分别对 FF、载体材料、物理混合物和 FF-SDs 进行物相鉴别。PVP K30、PVP VA64 和 Soluplus® 制备的固体分散体中 FF 的特征峰均消失, 而物理 混合物中均能检测到减弱的 FF 特征峰和载体材料 的特征峰,表明在固体分散体中 FF 能以无定型存 在。而且,由FTIR分析结果推断,药物与载体材 料之间均存在氢键相互作用。因此,制备成固体 分散体后 FF 的溶解度及体外溶出度能得到明显的 提高。

本研究通过溶解度参数法初步预测药物与辅 料的相容性,采用溶剂蒸发法制备 FF-SDs,以溶 解度和体外溶出度为评价指标,结合 DSC、XPRD 和 FTIR,结果表明, FF 在 PVP K30、PVP VA64 和 Soluplus[®]中以无定型存在。所选的 3 种载体均 能提高 FF 的溶解度及体外溶出度,且 PVP VA64 的效果最好,室温下溶解度约为FF原料药的3倍, 且在 5 min 时累积溶出率可达 88.23%, 为 FF 原料 药的 20.56 倍。因此, 应用溶解度参数法预测药物

与辅料相容性,并据此选择合适的水溶性载体材 料制备 FF-SDs 是提高 FF 溶解度以及体外溶出度 的有效方法。

REFERENCES

- XU Y, WEN X, FENG X, et al. Preparation, characterization, [1] and pharmacokinetics in swine of a florfenicol enteric formulation prepared using hot-melt extrusion technology[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2018, 41(4): 572-580.
- ZHANG L, ZHANG G F, ZHU C M, et al. Study on [2] pharmacokinetics of cyclodextrin-encapsulated flufenicol in pigs[J]. China Anim Husb Vet Med(中国畜牧兽医), 2020, 47(6): 1934-1941.
- [3] ZHANG Y, ZHANG X, GUO R, et al. Effects of florfenicol on growth, photosynthesis and antioxidant system of the non-target organism Isochrysis galbana[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2020(233): 108764. Doi:10.1016/j.cbpc.2020.108764
- [4] ZHUN C H, XING G X, HU X F, et al. Reviewed on the animal medicine florfenicol[J]. J Tradit Chin Vet Med(中兽医 医药杂志), 2019, 38(5): 95-98.
- WANG Z X, LI X, WU M R, et al. Progress on improving [5] solubility of florfenicol based on new preparation technology[J]. Prog Vet Med(动物医学进展), 2020, 41(10): 91-95.
- LIANG J K, WU Z L, WU G H, et al. Advances on improving [6] the solubility of florfenicol[J]. Chin J Vet Drug(中国兽药杂 志), 2018, 52(1): 69-76.
- HECKER S, PANSARE S V, GLINKA T W. Florfenicol [7] prodrug having improved water solubility: US7153842[P]. 2006-12-26.
- GONG W, ZHU J B. Advances in the research of optimization [8] methods and instability mechanisms of nano-emulsions[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2010, 19(12): 1036-1040.
- CAO H, FU H L, HE Y F, et al. Preparation and [9] characterization of Florfenicol microcrystal modified by HPMC[J]. West China J Pharm Sci(华西药学杂志), 2015, 30(2): 152-154.
- [10] LIU Y H, GU W W, LU Z J, et al. Study on the dissolution model of efavirenz in solid dispersion based on HPMCAS carrier[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(9): 1096-1101.

- [11] FU T T, ZUO W B, GUO J S, et al. Research advances in dissolution mechanism and physical stability of solid dispersions[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(3): 275-280.
- [12] LIU S S, ZHAO H Y, HOU Z X. Preparation of quercetin solid dispersion by hot melt extrusion[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(7): 748-755.
- [13] PONNAMMAL P, KANAUJIA P, YIN Y N, et al. Orally disintegrating tablets containing melt extruded amorphous solid dispersion of tacrolimus for dissolution enhancement[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(1): 35. Doi: 10.3390/pharmaceutics 10010035.
- [14] 王璐, 黄婷, 曾佳. 共聚物 Soluplus®在药物新剂型与新技 术中的应用进展[J]. 中国药房, 2016, 27(19): 2703-2707.
- [15] ZI P, ZHANG C, JU C, et al. Solubility and bioavailability enhancement study of lopinavir solid dispersion matrixed with a polymeric surfactant-Soluplus[J]. Eur J Pharm Sci, 2019(134): 233-245.
- [16] WU Q, CHANG J H, XUE H F, et al. Preparation and evaluation of composite carrier oleanolic acid solid dispersion[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2020, 40(4): 385-390.
- [17] LI Y, LU M, WU C. PVP VA64 as a novel release-modifier for sustained-release mini-matrices prepared via hot melt extrusion[J]. Drug Deliv Transl Res, 2018, 8(6): 1670-1678.
- [18] 刘大壮, 王兆勤. 溶度参数及其在涂料工业中的应用[M]. 北京:海洋出版社,2008.
- [19] SHI C, SUN Y, WU H, et al. Exploring the effect of hydrophilic and hydrophobic structure of grafted polymeric micelles on drug loading[J]. Int J Pharm, 2016, 512(1): 282-291.

- [20] JUST S, SIEVERT F, THOMMES M, et al. Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 85(3): 1191-1199.
- [21] WLODARSKI K, SAWICKI W, KOZYRA A, et al. Physical stability of solid dispersions with respect to thermodynamic solubility of tadalafil in PVP-VA[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015(96): 237-246.
- [22] GUAN J, LIU Q Y, ZHANG X F, et al. Alginate as a potential diphase solid dispersion carrier with enhanced drug dissolution and improved storage stability[J]. Eur J Pharm Sci, 2018(114): 346-355.
- [23] ZHAO N, SHI Y, WANG Z Y. Preparation and characterization of honokiol solid dispersion[J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2019, 36(6): 469-473.
- [24] SONG H, GAO L F, FU Q, et al. Improvement of in vitro dissolution and physical stability for spironolactone solid dispersion formulated with Soluplus[J]. Acta Pharm Sin(药学 学报), 2019, 54(1): 14-21.
- [25] PAN-ON S, RUJIVIPAT S, OUNAROON A, et al. Development and characterization of clay facial mask containing turmeric extract solid dispersion[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2018, 44(4): 590-597.
- [26] SONG I S, CHA J S, CHOI M K. Characterization, in vivo and in vitro evaluation of solid dispersion of curcumin containing d-a-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate and mannitol[J]. Molecules, 2016, 21(10). Doi:10.3390/molecules

收稿日期: 2020-09-17 (本文责编:蔡珊珊)