

# 田口设计筛选硝苯地平喷雾干燥分散体的处方研究

张礼仲<sup>1</sup>, 王如意<sup>2\*</sup>, 刘怡<sup>2</sup> (1.江中药业股份有限公司, 南昌 330006; 2.亚什兰中国投资有限公司, 上海 200233)

**摘要:** 目的 考察喷液处方对硝苯地平喷雾干燥分散体(spray dried dispersion, SDD)的表征和非漏槽条件下溶出度的影响。方法 采用 minitab DOE(design of experiment)中的田口设计(Taguchi design)方法, 以 120 min 以内的溶出度曲线下面积(AUC<sub>0~120 min</sub>)及 120 min 时的溶出浓度和最大浓度的比值( $C_{120}/C_{max}$ )为评价指标, 考察载体材料的种类和用量及喷雾溶液的固含量对硝苯地平 SDD 的药物存在状态和体外溶出度的影响。结果 硝苯地平与聚合物的比例对固体分散体中药物的存在状态和体外溶出度均有显著影响, 固含量对结果影响较小。以共聚维酮为载体材料时, 可以获得比醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)更高的最大溶出浓度( $C_{max}$ ), 但是 HPMCAS 的抑制药物重结晶的效果明显优于共聚维酮, 其中药物-HPMCAS LG 1 : 4 时可以获得最大的  $C_{max}$  和 AUC<sub>0~120 min</sub>。结论 硝苯地平与 HPMCAS LG 按照 1 : 4 的比例配成固含量 10% 的溶液进行喷雾干燥, 可以制得溶出度显著改善的 SDD。

**关键词:** 硝苯地平; 喷雾干燥; 固体分散体; 溶出度

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)09-1303-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.007

引用本文: 张礼仲, 王如意, 刘怡. 田口设计筛选硝苯地平喷雾干燥分散体的处方研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1303-1307.

## Formulation Study for Nifedipine Spray Dried Dispersion with Taguchi Design

ZHANG Lizhong<sup>1</sup>, WANG Ruyi<sup>2\*</sup>, LIU Yi<sup>2</sup> (1.Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330006, China; 2.Ashland China Holding Co., Ltd., Shanghai 200233, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To determine the effect of solution formulation on characteristics and non-sink dissolution of nifedipine spray dried dispersion(SDD). **METHODS** Taguchi method in minitab software was used for experiment design. The area under dissolution curve within 120 min (AUC<sub>0~120 min</sub>) and the ratio of released drug at 120 min to the maximum released drug ( $C_{120}/C_{max}$ ) were applied as evaluation index to investigated the effect of polymers type, dosage and solid content of feed solution on drug state in nifedipine SDD and *in-vitro* dissolution. **RESULTS** Ratio of nifedipine to polymer had dramatic effect on drug state in SDD and *in-vitro* dissolution while solid content in feed solution affects a little. Copovidone based SDD got higher  $C_{max}$  compared with Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate(HPMCAS), but HPMCAS performed better in inhibiting recrystallization during dissolution test and storage. SDD with nifedipine-HPMCAS LG 1 : 4 could get highest  $C_{max}$  and AUC<sub>0~120 min</sub>. **CONCLUSION** Spray drying solution with nifedipine-HPMCAS LG 1 : 4 with solid content of 10% can get great SDD with optimized dissolution.

**KEY WORDS:** nifedipine; spray dry; solid dispersion; dissolution

制备固体分散体是改善难溶性药物溶出度的常用技术手段之一, 而适合产业化的制备方法主要有热熔挤出法和喷雾干燥法。喷雾干燥分散体(spray dried dispersion, SDD)是通过喷枪在干燥室中将药物与聚合物的溶液雾化, 雾滴与热空气接触后, 溶剂迅速汽化, 得到药物高度分散在聚合物中的干燥粉末, 具有操作温度较低, 可以减少温度对药物和载体的热降解等特点<sup>[1]</sup>。将药物晶体变为无定型态, 降低颗粒粒径, 增加润湿性, 降低固液界面张力都是 SDD 改善药物溶出度的主要机制<sup>[2-3]</sup>。固体分散体中的聚合物载体不仅有助于

增加药物的溶出速度和溶解度, 而且还可以通过降低分子流动性、提高体系的玻璃化转变温度, 从而提高药物的固态物理稳定性<sup>[4]</sup>。本研究以水不溶性活性成分(active pharmaceutical ingredients, API)硝苯地平(常温下水中溶解度仅 10 ng·mL<sup>-1</sup>)为模型药制备 SDD, 采用 DOE(design of experiment)中的田口试验设计方法, 考察处方中载体材料[醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS)和共聚维酮]的种类和用量及喷雾溶液的固含量对硝苯地平 SDD 中的药物存在状态和体外溶出度的影响。

作者简介: 张礼仲, 男, 工程师  
(021)60906656 E-mail: rwang@ashland.com

Tel: (0791)83797166

E-mail: zlz@jzjt.com

\*通信作者: 王如意, 女, 硕士, 工程师

Tel:

考虑到 SDD 体外溶出度试验时的弹簧效应和降落伞效应<sup>[5]</sup>,笔者采用<120 min 的溶出度曲线下面积(AUC<sub>0-120 min</sub>)及 120 min 时的溶出浓度和最大浓度的比值(C<sub>120</sub>/C<sub>max</sub>)为评价指标,综合体现 SDD 溶出度的改善效果和聚合物抑制药物重结晶的作用。

1 仪器与材料

Q2000 型差示量热扫描仪(美国 TA Instrumentation); μDISS profiler 原位光纤溶出度测定仪(美国 pION Inc.); ADL311S 喷雾干燥器(带 GS410 溶剂回收装置)(日本 Yamato Inc)。

硝苯地平(湖北美尔雅集团美升药业有限公司,批号:160101);硝苯地平对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100338-201503);HPMCAS(规格:AquaSolve LG、MG 和 HG)、共聚维酮(PVP-VA Plasdane S-630)均购自美国亚什兰公司。

2 方法与结果

2.1 硝苯地平 SDD 及物理混合物的制备

在预实验的基础上,按表 1 所示的因素水平表安排田口试验设计,具体见表 2。

2.1.1 SDD 粉末的制备 按表 2 称取相应比例的硝苯地平 and 聚合物,在搅拌状态下加至丙酮-乙醇(10:90)中,制得相应固含量的溶液。避光条件下将溶液在以下操作参数下进行喷雾干燥:进风温度为 85 ℃,雾化压力为 1.0 MPa,风量为 0.13 m<sup>3</sup>·min<sup>-1</sup>,饲料速度为 3.5 g·min<sup>-1</sup>。所有制备的分散体粉末于 40 ℃减压干燥 24 h,然后用双铝袋装好置于干燥器中。

表 1 田口试验设计因素水平表

Tab. 1 Factors and levels for Taguchi experiment

| 水平 | A<br>聚合物       | B<br>API-聚合物比例 | C<br>溶液固含量/% |
|----|----------------|----------------|--------------|
| 1  | HPMCAS LG      | 1:1            | 4            |
| 2  | HPMCAS MG      | 1:2            | 6            |
| 3  | HPMCAS HG      | 1:3            | 8            |
| 4  | Plasdane S-630 | 1:4            | 10           |

2.1.2 物理混合物的制备 按照质量比 1:1 称取硝苯地平与各聚合物适量,分别置研磨中轻轻研磨至混合均匀即可。

2.2 差示扫描量热(DSC)分析

分别将硝苯地平、Plasdane S-630、HPMCAS LG、HPMCAS MG、HPMCAS HG、“2.1.2”项下的各物理混合物、以及“2.1.1”项下 F1~F16 共 16 个处方的 SDD 粉末,置于 Q2000 差示量热扫描仪

的测试铝盘中,以氧化铝为参比物,在氮气吹扫中,从 40 ℃升温至 220 ℃,以 10 ℃·min<sup>-1</sup> 的速率进行升温扫描。结果显示聚合物 Plasdane S-630 和各个规格的 HPMCAS 均无明显吸热峰,而硝苯地平和各物理混合物在约 173 ℃处均有较强的晶体熔融吸热峰。以 HPMCAS 为载体材料时,当 API-HPMCAS 为 1:1 时,SDD 中均有较强的晶体熔融峰出现,而当聚合物比例提高后,晶体熔融吸收峰消失,表明药物呈无定型态分散在 SDD 中。以 Plasdane S-630 为载体材料时,4 个比例的 SDD 均无晶体熔融吸收峰。结果见图 1。

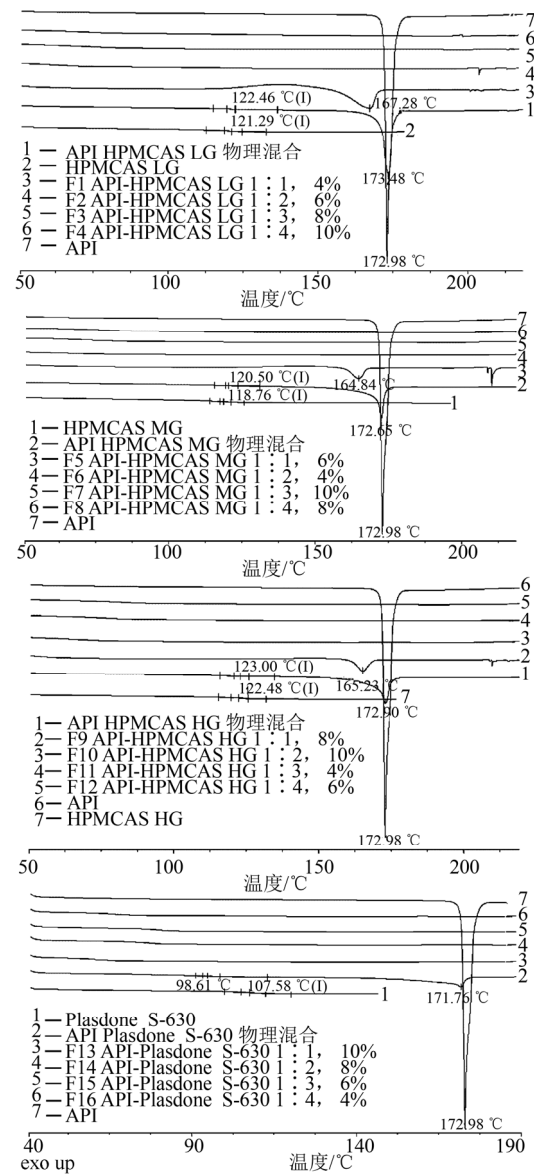


图 1 纯聚合物、硝苯地平、物理混合物及 F1~F16 号 SDD(详见表 2)的 DSC 测定结果

Fig. 1 DSC results for polymers, nifedipine, physical mixtures and F1-F16 SDDs(Tab.2)

### 2.3 非漏槽条件溶出度测定

用  $\mu$ DISS profiler 原位光纤溶出度测定仪测定硝苯地平原料和制备的 SDD 溶出度。在小平底测试杯中加入 15 mL 脱气纯化水, 并保持水温在 37 °C, 杯底搅拌子的转速设定为 800 r·min<sup>-1</sup>, 采用光程为 5 mm 的光纤进行测定, 将样品(平行测定 6 份)加入测试杯中后按照设定的时间点进行测定。测定结果见图 2。

为了同时较好地兼顾 SDD 的最大溶出浓度和维持过饱和浓度的能力, 以 <120 min 的溶出度曲线下面积(AUC<sub>0-120 min</sub>)作为处方评价的主要指标, 结果见表 2。使用 minitab 对试验结果进行主效应分析(图 3)和方差分析(表 3), 同时计算 Rel AUC<sub>120</sub>(<120 min 时 SDD 的 AUC 与硝苯地平原料药的 AUC 的比值, 数值越大, 表示对溶出度的改善作用越好)和  $C_{120}/C_{\max}$ (120 min 时的溶液浓度和最大浓度的比值, 比值越接近 1, 表示维持过饱和溶液的效果越好), 作为处方评价的另一指标, 结果见表 2 和图 4。

由图 2 可知, 以 Plasdone S-630 为载体材料时, 硝苯地平的溶出度可以迅速得到较高的  $C_{\max}$ , 但是在 <30 min 均会产生重结晶而使溶出度快速下降, 当硝苯地平-Plasdone S-630 为 1:4 时, SDD 的  $C_{\max}$  和维持药物过饱和溶液的时间均优于聚合物用量较小的处方。以 HPMCAS 为载体材料时, 各 SDD 的  $C_{\max}$  均小于 Plasdone S-630 体系, 但是维持药物过饱和溶液的效果均优于 Plasdone S-630 体系。其中当 LG 用量为硝苯地平的 4 倍时, 可以同时获得较大的  $C_{\max}$  和良好的维持过饱和溶液能力, MG 和 HG 体系的  $C_{\max}$  依次降低, 但是 MG 和 HG 用量为硝苯地平的 3 倍时表现出比同比例 LG 更好的维持药物过饱和溶液的作用。图 4 Rel AUC<sub>120</sub> 与  $C_{120}/C_{\max}$  图中, 位于图形上部的处方意味着较好的溶出度改善效果, 位于图形右方的意味着较好的抑制重结晶效果, 所以图形右上方的处方就是兼顾了溶出度和抑制重结晶。从图 4 看出, 硝苯地平-HPMCAS LG 1:4、固含量 10% 的溶液喷干得到的 SDD 就是综合效果最佳的处方。

主效应分析和方差分析显示, 硝苯地平与聚合物的比例对溶出度有显著性影响, 在本研究范围内, 随着聚合物比例的增加, SDD 的溶出度的改善效果越明显。喷雾溶液的固含量在本研究范围内对溶出度的影响较小, 考虑到溶剂成本和时

间成本, 选择 10%固含量较为有利。从聚合物种类来看, HPMC LG 和 Plasdone S-630 能获得更好的溶出度 AUC<sub>0-120 min</sub>, Plasdone S-630 体系可以获得较大的  $C_{\max}$  但是很快出现重结晶, HPMC LG 的  $C_{\max}$  较小但是维持过饱和溶液的能力较强, 故综合分析, 选择处方 F4 和 F16 进行稳定性试验。

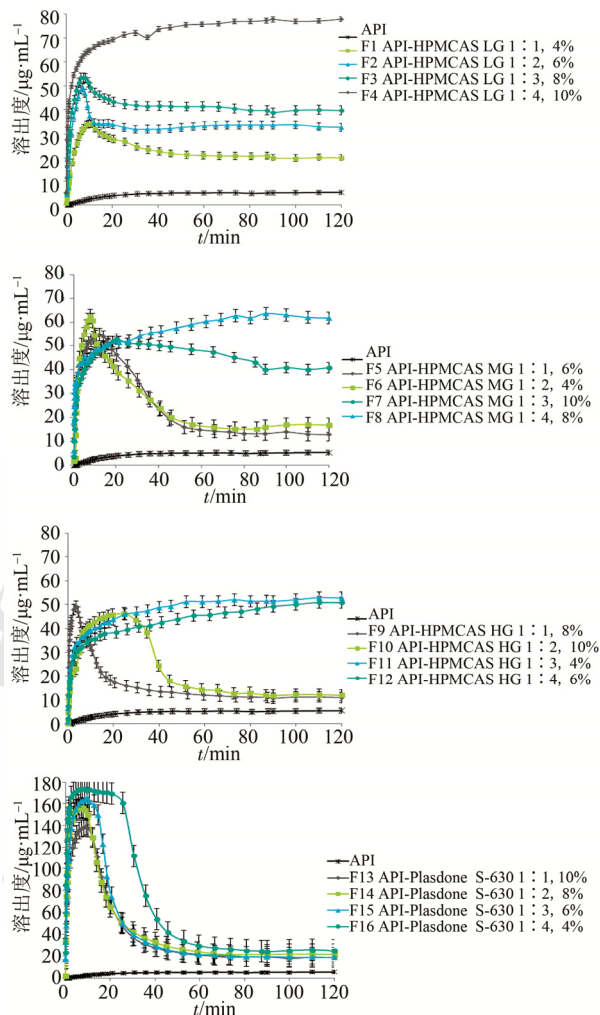


图 2 API(硝苯地平)及 F1~F16 号 SDD(详见表 2)的溶出度测定结果

Fig. 2 Dissolution of API (nifedipine) and F1~F6 SDDs (Tab.2)

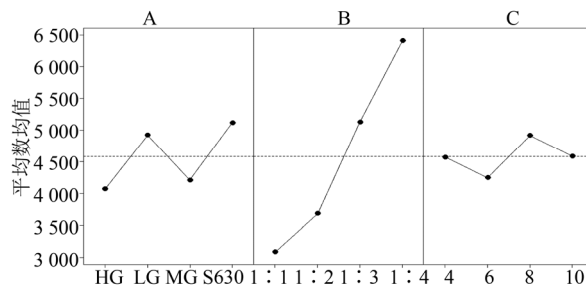


图 3 DOE 主效应分析

Fig. 3 Main effects analysis for DOE results

表 2 田口试验安排及结果

Tab. 2 Results and design of Taguchi experiment

| 编号   | A              | B     | C   | AUC <sub>0-120 min</sub> | C <sub>120</sub> /C <sub>max</sub> |
|------|----------------|-------|-----|--------------------------|------------------------------------|
| F1   | HPMCAS LG      | 1 : 1 | 4%  | 2 931                    | 0.68                               |
| F2   | HPMCAS LG      | 1 : 2 | 6%  | 3 995                    | 0.66                               |
| F3   | HPMCAS LG      | 1 : 3 | 8%  | 5 155                    | 0.75                               |
| F4   | HPMCAS LG      | 1 : 4 | 10% | 7 954                    | 0.99                               |
| F5   | HPMCAS MG      | 1 : 1 | 6%  | 2 709                    | 0.23                               |
| F6   | HPMCAS MG      | 1 : 2 | 4%  | 3 183                    | 0.27                               |
| F7   | HPMCAS MG      | 1 : 3 | 10% | 4 426                    | 0.76                               |
| F8   | HPMCAS MG      | 1 : 4 | 8%  | 6 523                    | 0.98                               |
| F9   | HPMCAS HG      | 1 : 1 | 8%  | 3 025                    | 0.22                               |
| F10  | HPMCAS HG      | 1 : 2 | 10% | 2 624                    | 0.26                               |
| F11  | HPMCAS HG      | 1 : 3 | 4%  | 5 641                    | 1.00                               |
| F12  | HPMCAS HG      | 1 : 4 | 6%  | 4 995                    | 1.00                               |
| F13  | Plasdone S-630 | 1 : 1 | 10% | 3 701                    | 0.14                               |
| F14  | Plasdone S-630 | 1 : 2 | 8%  | 4 956                    | 0.14                               |
| F15  | Plasdone S-630 | 1 : 3 | 6%  | 5 289                    | 0.11                               |
| F16  | Plasdone S-630 | 1 : 4 | 4%  | 6 517                    | 0.14                               |
| 硝苯地平 |                |       |     | 695                      |                                    |

表 3 方差分析结果

Tab. 3 ANOVA results

| 来源 | 自由度 | 离均差平方和    | F     | P     |
|----|-----|-----------|-------|-------|
| A  | 3   | 1 063 090 | 1.69  | 0.267 |
| B  | 3   | 8 863 322 | 14.12 | 0.004 |
| C  | 3   | 297 501   | 0.47  | 0.712 |
| 误差 | 6   | 627 714   |       |       |
| 总和 | 15  |           |       |       |

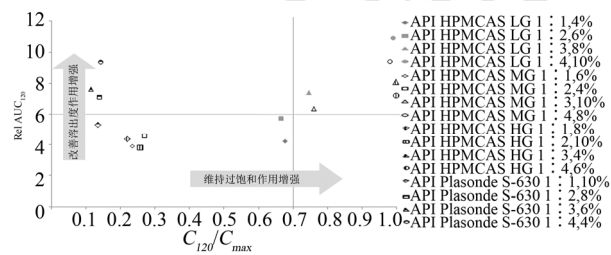


图 4 16 个 SDD 的 Rel AUC<sub>120</sub> 与 C<sub>120</sub>/C<sub>max</sub> 图

Fig. 4 Rel AUC<sub>120</sub> and C<sub>120</sub>/C<sub>max</sub> for 16 SDDs

## 2.4 稳定性试验

取处方 F4(硝苯地平-HPMCAS LG 1 : 4, 10%) 和 F16(硝苯地平-Plasdone S-630 1 : 4, 4%) 的 SDD 粉末各 2 g, 各 2 份, 均匀平铺在敞口称量瓶中, 置盛放饱和氯化钠溶液的干燥器中(相对湿度 75%) 放置 15 d, 观察性质并测定 DSC 和溶出度。结果见图 5。

从图 5 可以看出, 相对湿度 75% 条件下放置 15 d 后, 共聚维酮为载体的 SDD 显示明显重结晶, 而 HPMCAS 为载体的 SDD 仍为粉末状, 与新鲜制备出来的 SDD 相比未出现肉眼可见的性状变

化, 图 6 中 DSC 曲线也未出现明显的硝苯地平晶体熔融峰, 溶出度结果(图 7)也基本未发生变化。可见不同聚合物对环境的耐受性差异巨大, 共聚维酮由于自身较强的吸湿性, 制备的 SDD 较容易吸潮而导致重结晶, 而 HPMCAS LG 引湿性小, 制备的 SDD 稳定性也更好。

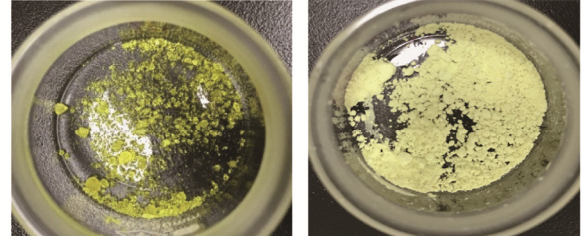


图 5 相对湿度 75% 放置 15 d 后的处方 F16(左)和 F4(右) SDD

Fig. 5 Morphology of F16(left) and F4 (right) after 15 d in RH 75%

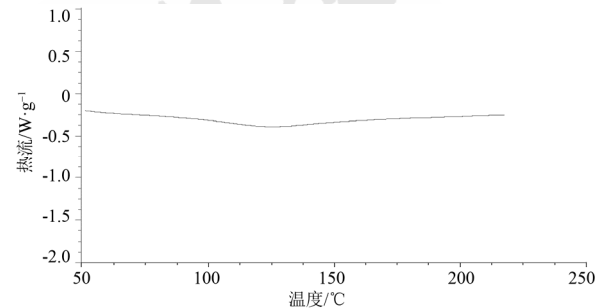


图 6 处方 F4 在相对湿度 75% 中放置 15 d 后的 DSC 图

Fig. 6 DSC of F4 SDD after 15 d in RH 75%

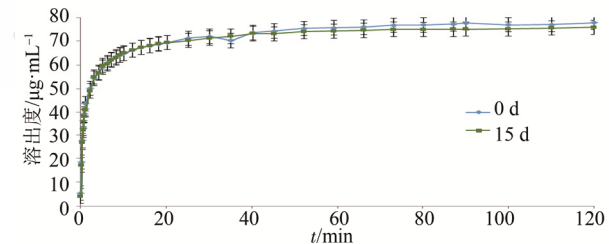


图 7 处方 4 在相对湿度 75% 中放置 15 d 后的溶出度测定结果

Fig. 7 Dissolution results of F4 SDD after 15 d in RH 75%

综上, 硝苯地平与 HPMCAS LG 按照 1 : 4 的比例配成固含量 10% 的溶液进行喷雾干燥, 可以制备较满意的固体分散体。

## 3 讨论

固体分散体通过将晶体药物转化为无定型态可以很好地提高难溶性药物的溶出度, 但是无定型态为高能态不稳定体系, 在其溶于溶出介质或胃肠道消化液后, 能量释放, 迅速释放药物, 达

到过饱和状态,随后迅速重结晶,恢复到晶型药物的浓度水平,形成图8中曲线2的药物释放过程(弹簧效应),加入适当的结晶抑制剂,可形成理想的具有降落伞效应的曲线3<sup>[5]</sup>。

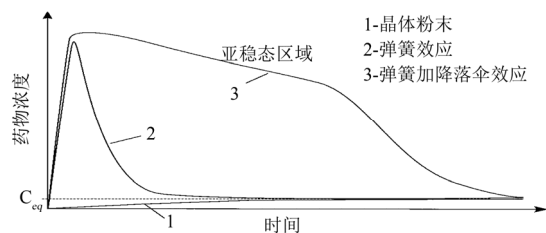


图8 过饱和和释药体系的弹簧效应和降落伞效应<sup>[5]</sup>

曲线1—晶型药物粉末的溶出曲线;曲线2—高能“弹簧态”药物在没有结晶抑制剂时的溶出曲线;曲线3—高能“弹簧态”药物在结晶抑制剂存在时的溶出曲线,显示降落伞效应。 $C_{eq}$ —平衡溶解度。

Fig. 8 Spring and parachute approach of supersaturating drug delivery systems

Profile 1—dissolution of the crystalline phase of drug; profile 2—dissolution of a higher energy “spring” form of the drug in absence of precipitation inhibitors; profile 3—dissolution of a higher energy “spring” form of the drug in presence of precipitation inhibitors that act as a “parachute”;  $C_{eq}$ —the equilibrium solubility.

共聚维酮是由60份乙烯吡咯烷酮与40份乙烯醋酸酯按3:2的比例形成的共聚物,为水溶性聚合物。HPMCAS为羟丙甲纤维素的醋酸酯和琥珀酸酯的混合酯,具有两亲性,是常用的肠溶性聚合物,根据取代基含量的不同,分为3个规格,LG、MG和HG的醋酸酯含量依次升高,分别为5%~9%,7%~11%和10%~14%,故疏水性依次增强;琥珀酰基含量依次降低,分别为14%~18%,10%~14%和4%~8%。这4种聚合物均为制备SDD常用的载体材料。

本研究以共聚维酮及HPMCAS LG、MG和HG为载体材料制备硝苯地平SDD,发现共聚维酮的弹簧效应更明显,可以获得更高的 $C_{max}$ ,但是降落伞效应较弱,不能很好地抑制硝苯地平在溶液中的重结晶,而HPMCAS体系的 $C_{max}$ 较小,但是抑制硝苯地平重结晶的作用更明显,并且这种作用跟HPMCAS的用量有关,当硝苯地平与HPMCAS的比例为1:4时,基本可以维持过饱和浓度120 min而不重结晶。HPMCAS LG、MG和HG制备的SDD的 $C_{max}$ 依次降低,但是抑制硝苯地平重结晶的作用有依次增强的趋势。故 $C_{max}$ 的大小可能跟聚合物在溶出介质中的溶解速度和程度相关度更大,而抑制结晶的效果可能跟药物与聚合物之间的相互作用有关。共聚维酮是水溶性

聚合物,故可获得最大的 $C_{max}$ ,HPMCAS HG中疏水的醋酸酯含量最高,与硝苯地平的疏水相互作用最强,故表现出更好的结晶抑制作用。同时HPMCAS具有两亲性,疏水端醋酸酯基可与难溶性药物产生疏水结合,亲水端有助于在水性介质中形成稳定的胶体结构,而且HPMCAS在pH5以上会电离,产生的负电荷有利于维持药物聚合物胶粒的稳定性,所以具有很好的结晶抑制作用<sup>[6]</sup>。

聚合物用量对硝苯地平溶出度结果具有显著影响,在本研究范围内,随着共聚维酮用量的增加,SDD的 $C_{max}$ 增加,可能是亲水性的共聚维酮用量增加后,整个SDD体系的润湿性增加,从而溶出度增加,结晶抑制作用也略有增强。HPMCAS LG的用量对SDD的 $C_{max}$ 和结晶抑制作用均影响显著,而HPMCAS MG和HG用量的影响更多地体现在结晶抑制作用,可能是MG和HG相对来说亲水性取代基琥珀酰基含量较少,增加用量对增加SDD粉末润湿性的作用有限,所以 $C_{max}$ 的增加较少,而疏水相互作用随着用量的增加而增加,故结晶抑制作用也增加。喷雾溶液固含量在本研究范围内对SDD中药物的状态和溶出度影响均较小,但是提高固含量对缩短操作时间和减少有机溶剂的用量均有利。

致谢:感谢上海凯莱实验设备有限公司提供原位光纤溶出度测定仪。

## REFERENCES

- [1] SI J J, YE X Q, LI X Y, et al. The development of solid dispersions and their progress of preparation techniques [J]. J Jilin Med Coll(吉林医药学院学报), 2015, 36(4): 301.
- [2] TRAN T H, POUDEL B K, MARASINI N, et al. Preparation and evaluation of raloxifene-loaded solid dispersion nanoparticle by spray drying technique without an organic solvent [J]. Int J Pharm, 2013, 44(3): 50-57.
- [3] LEUNER C, DRESSMAN J B. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2000, 50(1): 47-60.
- [4] HE Y, HO C. Amorphous solid dispersions: utilization and challenges in drug discovery and development [J]. J Pharm Sci, 2015, 104(10): 3237-3258.
- [5] BROUWERS J, BREWSTER M E, AUGUSTIJS P. Supersaturating drug delivery systems: the answer to solubility- limited oral bioavailability? [J]. Pharm Sci, 2009, 98(8): 2550-2552.
- [6] CURATOLO W, NIGHTINGALE J, HERBIG S. Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu [J]. Pharm Res, 2009, 26(6): 1419-1431.

收稿日期: 2017-12-05

(本文责编: 李艳芳)