扎鲁司特介孔二氧化硅固体分散体的制备及其体外释放考察

纪嘉宾，葛海燕，王子淳，赵在臻，王仁亮*(泰山医学院化学与制药工程学院，山东 泰安 271016)

摘要：目的 制备扎鲁司特(zafirlukast，ZLST)介孔二氧化硅固体分散体，提高体外溶出速度。**方法** 通过溶胶凝胶法制得介孔二氧化硅(MCM-41)，将其甲基化改性(MCM-41CH_3)；采用浸渍挥干法将 ZLST 载入，测定体外溶解速度；并采用 X 射线衍射、差示扫描量热、傅立叶变换红外光谱、扫描电镜、透射电镜等手段对固体分散体进行表征。**结果** 药物介孔二氧化硅固体分散体可以显著地加快药物的溶出速度，ZLST-MCM-41 的释放率略高于 ZLST-MCM-41CH_3；物相鉴定表明，ZLST 以无定型或微晶形式分散于介孔载体中。**结论** 介孔二氧化硅可以作为 ZLST 优良的载体材料。

关键词：介孔二氧化硅；扎鲁司特；固体分散体；溶出度

中图分类号：R944 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2019)09-1071-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.008

引用本文：纪嘉宾, 葛海燕, 王子淳, 等. 扎鲁司特介孔二氧化硅固体分散体的制备及其体外释放考察[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1071-1074.

Preparation and *in Vitro* Release of Zafirlukast Mesoporous Silica Solid Dispersion

JI Jiabin, GE Haiyan, WANG Zichun, ZHAO Zaizhen, WANG Renliang*(*School of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Taishan Medical University, Tai'an 271016, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare zafirlukast-mesoporous silica solid dispersion in order to improve the dissolution rate of zafirlukast. **METHODS** Mesoporous silica(MCM-41) was synthesized via sol-gel method, the samples were also modified by silylation using trimethylchlorosilane(denoted as: MCM-41CH_3); zafirlukast was loaded into mesoporous silica by impregnation method. The dissolution rate of solid dispersions were tested, and the samples were also characterized by means of X-ray diffraction, differential scanning calorimeter, scanning electron microscope, Fourier Transform infrared spectroscopy, transmission electron microscopy. **RESULTS** The dissolution rate of solid dispersions were significant increased, the accumulated dissolution of ZLST-MCM-41 was slight higher than that of ZLST-MCM-41CH_3. According to the characterization results, the drug in samples was amorphous or fine crystals. **CONCLUSION** It is believed that mesoporous silica is a good carriers for zafirlukast .

KEYWORDS: mesoporous silica; zafirlukast; solid dispersion; dissolution

扎鲁司特(zafirlukast，ZLST)是一种新型的抗哮喘药物。它可以作为白三烯受体拮抗剂，竞争性抑制白三烯活性，有效地预防白三烯多肽所致的血管通透性增加而引起的气道水肿，同时抑制白三烯多肽产生的气道嗜酸细胞的浸润，减少气管收缩和炎症，减轻哮喘症状[1]。ZLST 属于 BCS 分级Ⅱ类药，有不同的晶型结构，在水中溶解度小。上市药品“安可来”(Accolate)采用的是 ZLST 的无定型态。制备无定型态药物需要消耗大量能量，而且其表面能巨大，容易再聚集导致溶出度下降。

介孔(2~50 nm)二氧化硅材料由于其良好的生物相容性、较高的孔隙率、较大的比表面积及较好的稳定性，成为近几年药物载体方面的热点[2-5]。本实验分别选取介孔二氧化硅(MCM-41)、甲基改性介孔二氧化硅(MCM-41CH_3)为载体，ZLST 为水难溶性模型药物，将其制成 ZLST-介孔二氧化硅复合物，用 X-射线衍射、差示扫描量热、傅立叶变换红外光谱、透射电镜进行表征；体外溶出法测定固体分散体的溶出速率。

1 材料与仪器

1.1 仪器

UV-2450 紫外分光光度计(日本岛津)；TENSOR 27 型傅立叶变换光谱仪(德国布鲁克)，Q10 型差示扫描量热仪(美国 TA)；AUY120 分析天平(日本岛津)；KQ-250DB 型超声波仪(昆山市超声仪器有限公司)，D/max-rB 型 X 射线衍射仪(日本理学)；Tecnai G2 F20 S-Twin 扫描电镜、Nova

基金项目：教育部高等教育司国家级大学生创新创业训练计划项目(201710439184)

作者简介：纪嘉宾，男 Tel: (0538)6236934 E-mail: 51423136@qq.com *通信作者：王仁亮，男，硕士，高级实验师 Tel: (0538)6236934 E-mail: renliangw@163.com

Nano SEM450(美国 FEI)；RC-610 药物溶出仪(天津市医疗器械研究所)。

1.2 试药

ZLST 原料药(山东京卫制药，批号：20160302；纯度：98.6%)；甲苯、三甲基氯硅烷、硅酸钠(分析纯，中国医药集团上海试剂公司)；硫酸(分析纯，天津科密欧化学试剂有限公司)；实验室自制去离子水；十六烷基三甲基溴化铵(CTAB，含量≥99.0%，天津市科密欧化学试剂有限公司)；二氯甲烷(分析纯，天津市富宇精细化工有限公司)；十二烷基硫酸钠(分析纯，天津博迪化工股份有限公司)；甲醇(色谱纯，山东禹王实业有限公司化工分公司)；其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 MCM-41、MCM-41CH_3 的制备

MCM-41 的制备参照文献[6]，典型合成过程如下：将 CTAB 2.49 g 溶解于 60 mL 蒸馏水中，搅拌 15 min 得溶液 A；另取 3.40 g 硅酸钠溶解于 60 mL 蒸馏水中，得到溶液 B，将溶液 A、B 在剧烈搅拌下迅速混合。继续搅拌 15 min，得到澄清透明溶液。持续搅拌下，将 2 mol·L^{-1} 硫酸溶液逐滴加入到混合溶液中，调节 pH 至 9；然后将混合液转移到反应釜中，80 ℃水浴 3 d。将产品过滤、洗涤，室温下干燥得到原粉。在索氏提取器中加入 MCM-41 原粉 3 g，甲醇 320 mL，85 ℃回流，36 h 后，冷却、抽滤、室温晾干，产品记作 MCM-41。

MCM-41CH_3 制备：取 1.60 g MCM-41、80 mL 无水甲苯加入烧杯中，后滴加 1 mL 的三甲基氯硅烷，超声 5 min 后，装入 100 mL 的反应釜放入 85 ℃烘箱中恒温 2 h，冷却、抽滤、室温晾干，产品记作 MCM-41CH_3。

2.2 ZLST-MCM-41 和 ZLST-MCM-41CH_3 的制备

称取 ZLST 50 mg 溶于 25 丙酮中，分别加入 MCM-41、MCM-41CH_3 各 200 mg，室温下搅拌挥干，后放入 40 ℃烘箱中彻底干燥，产品记作 ZLST-MCM-41 和 ZLST-MCM-41CH_3。

2.3 物相表征

2.3.1 X 射线粉末衍射分析　分别对 MCM-41、MCM-41CH_3 进行 X 射线衍射测试；对 ZLST 原料药、ZLST-MCM-41，ZLST-MCM-41CH_3 进行粉末 X 射线衍射测量。测试条件：Cu 靶，管电压 30 kV，管电流 20 mA，扫描速度 2°·min^{-1}，小角扫描范围 2~9°，广角扫描范围 3~60°。

2.3.2 差示扫描量热(DSC)分析　以空白铝坩埚为参比，测试坩埚中放入约 3 mg 样品，分别对 ZLST 原料药、ZLST-MCM-41，ZLST-MCM-41CH_3 差热分析。测试条件：N_2 氛围，升温速率 10 ℃·min^{-1}，扫描范围为 70~230 ℃。

2.3.3 样品的红外光谱测量　分别取少量待测样品，在研钵中研磨后，加入 KBr 粉末使两者充分混匀、压片，用傅立叶红外光谱仪扫描其在 4 000~400 cm^{-1} 内的红外吸收光谱。

2.3.4 ZLST-MCM-41、ZLST-MCM-41CH_3 的电镜分析　样品透射电镜是在 Tecnai G2 F20 S-Twin 上观察，操作电压 200 kV。扫描电镜在 Nova NanoSEM450 上观察，操作电压 1 kV，用牙签黏取样品，黏压在碳导电胶带上，无喷镀，直接进入样品室观察。

2.4 溶出速度的测定

按中国药典 2015 年版第四部 0931 溶出度与释放度测定法第一法，分别测定 ZLST 原料药、ZLST-MCM-41，ZLST-MCM- 41CH_3 的溶出度：取 ZLST 原料药 10 mg，ZLST-MCM-41、ZLST-MCM-41CH_3 各 50 mg(含 ZLST 10 mg)，用于测定体外溶出度。选择质量分数为 1% SDS 的水溶液 500 mL 为溶出介质，搅拌桨转速为 70 r·min^{-1}，温度为 37 ℃。在给定的时间点取样 1.0 mL，过滤，同时补给相同温度相同体积的介质，稀释适当的倍数，在 240.1 nm 测定吸光度值，根据工作曲线计算出浓度，平行测定 3 次，取平均值。

3 结果

3.1 X 射线粉末衍射分析

小角 X 射线衍射结果显示，样品 MCM-41 在 3.06°，5.29°，6.05°出现了明显的衍射峰，对应于 MCM-41 的 (100)(110)(200) 晶面衍射。MCM-41CH_3 与 MCM-41 衍射图相当，基本没有变化，说明甲基改性对 MCM-41 的孔道结构无明显影响。2 种载体载药后衍射峰强度略微下降，但依然尖锐，说明载药过程并未对载体结构有明显影响。与文献[3]报道一致。结果见图 1。

广角 X 射线衍射结果显示，固体分散体中 ZLST 衍射峰完全消失，表明 ZLST 与载体形成了复合物，失去原有的晶体结构，以无定型态或分子态高度分散于介孔二氧化硅载体中。结果见图 2。

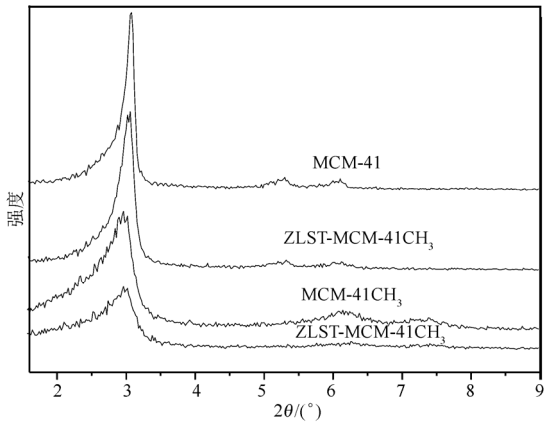

图 1 MCM-41、MCM-41CH_3、ZLST-MCM-41CH_3、ZLST-MCM-41 小角 X 射线衍射图

Fig. 1 Small angle X-ray diffraction of MCM-41, MCM-41CH_3, ZLST-MCM-41CH_3 and ZLST-MCM-41

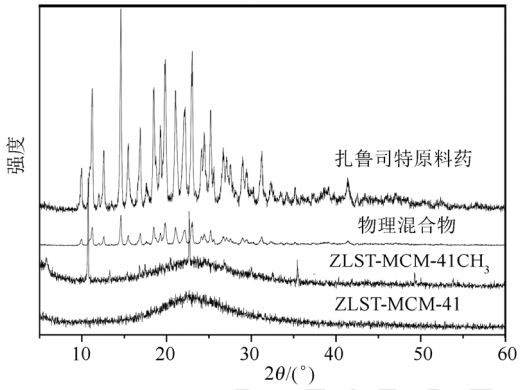

图 2 扎鲁司特原料药、物理混合物、ZLST-MCM-41CH_3、ZLST-MCM-41 广角 X 射线衍射图

Fig. 2 Wide angle X-ray diffraction of zafirlukast, physical mixture, ZLST-MCM-41CH_3 and ZLST-MCM-41

3.2 DSC 分析

DSC 分析结果显示，原料药在 147.2 ℃出现明显的吸热峰，为 ZLST 熔融峰。ZLST-MCM-41、ZLST-MCM-41CH_3 并无明显的吸热峰，表明 ZLST 是以无定型或分子态分散于载体中，这与 X 射线衍射的检测结果一致[4,7]。结果见图 3。

3.3 红外测试结果

红外光谱分析结果显示，在 1 058 cm^{-1} 附近峰属于 Si-O 键反对称伸缩振动，798，450 cm^{-1} 附近峰属于 Si-O 键对称伸缩振动，970 cm^{-1} 属于硅羟基的弯曲振动峰。ZLST-MCM-41、ZLST-MCM-41CH_3 与 ZLST、MCM-41 的峰位相符，未出现特征衍生峰的跃迁，说明 ZLST 和介孔二氧化硅载体未发生相互反应，属于物理吸附。结果见图 4。与文献[8]报道一致。

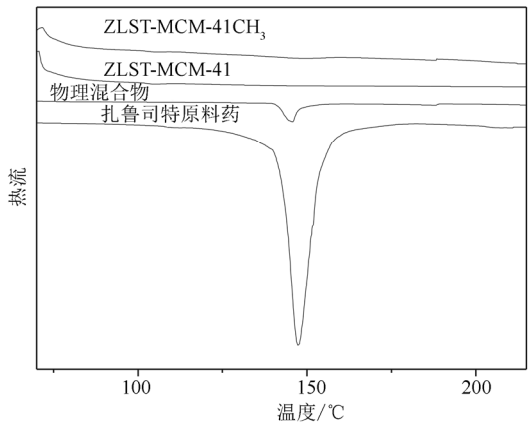

图 3 扎鲁司特原料药、物理混合物、ZLST-MCM-41，ZLST-MCM-41CH_3 的 DSC 图谱

Fig. 3 DSC curves of zafirlukast, physical mixture, ZLST-MCM-41 and ZLST-MCM-41CH_3

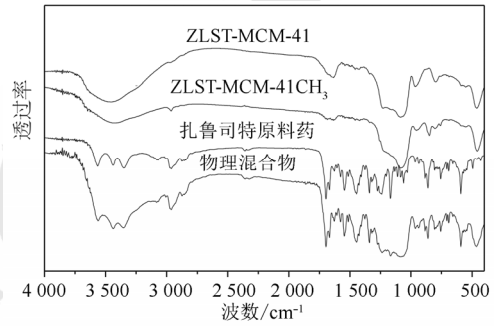

图 4 扎鲁司特原料药、物理混合物、ZLST-MCM-41，ZLST-MCM-41CH_3 的 FTIR 图谱

Fig. 4 FTIR spectra of zafirlukast, physical mixture, ZLST-MCM-41 and ZLST-MCM-41CH_3

3.4 电镜测试

扫描电镜结果显示，样品显示为不规则的片状结构，大小不均一，见图 5A~B。利用透射电镜可以观察样品孔道、孔径情况。样品显示出规则有序的孔道结构，载药后孔道依旧规则、有序，说明药物加载过程及药物并未对介孔材料结构有明显影响，见图 5C~D。

3.5 体外溶出度测定

溶出度测定结果显示，ZLST-MCM-41、ZLST-MCM-41CH_3 溶出率一直高于 ZLST 原料药；在 15 min，ZLST-MCM-41、ZLST-MCM-41CH_3 溶出率分别为 14.5%和 19.3%，远高于原料药溶出率 7.45%；在 500 min 时，溶出率分别达到 99%和 87%，而原料药的溶出率仅为 25%。以上数据说明，介孔二氧化硅载体极大地改善了模型药物的溶出度。笔者认为介孔二氧化硅巨大的比表面积对药物产生了良好的分散效果。ZLST 药物以无定型或

微晶形式附着于载体表面及孔道中。另外，ZLST-MCM-41 的最终释放率略微高于 ZLST-MCM-41CH_3，可能是由于后者载体表面改性的甲基基团对药物有较强的范德华作用力，导致部分药物被吸附于载体上，难以释放。结果见图 6。

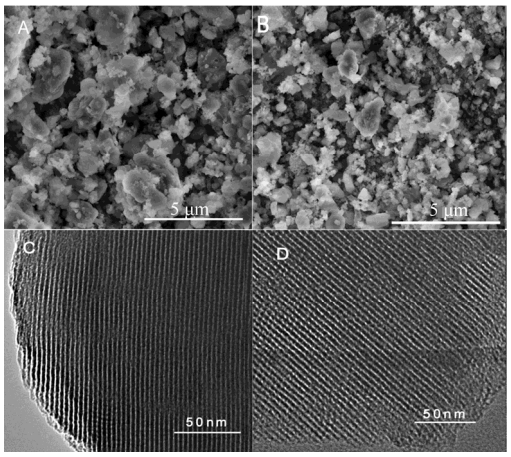

图 5 ZLST-MCM-41 扫描及透射电镜(A、C)，ZLST-MCM-41CH_3 扫描及透射电镜(B、D)

Fig. 5 SEM and TEM images of ZLST-MCM-41(A, C)and ZLST-MCM-41CH_3(B, D)

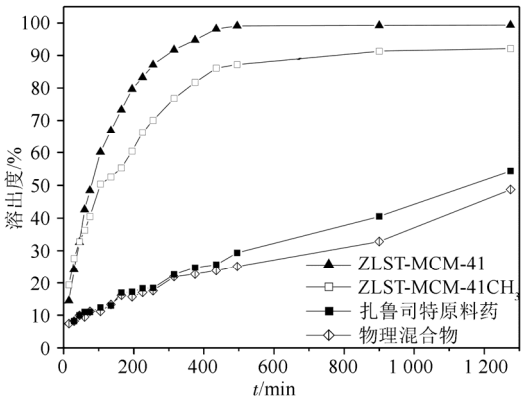

图 6 扎鲁司特、物理混合物、ZLST-MCM-41、ZLST-MCM-41CH_3 在 1%SDS 中的溶出曲线

Fig. 6 Dissolution curves of zafirlukast, physical mixture, ZLST-MCM-41 and ZLST-MCM-41CH_3 in 1% SDS solution

4 讨论

口服给药由于其方便、廉价、患者的依从性好的优点，一直是医师的首选给药方式。药物口服大体经过 3 个阶段：药物在胃肠系统中崩解、适当量的药品溶于胃肠液中、足够量的药物渗透过胃肠壁进入血液系统。据统计，目前世界上新开发的药品约 40%为难溶性药物，这些药物体外实验有效、而体内实验无疗效很大部分原因是溶解度差、体内难以达到治疗浓度。提高难溶性药物的溶解度有重要的应用价值[9-10]。

本实验采用了孔道结构有序、比表面积巨大的介孔二氧化硅 MCM-41 为固分散体，采用浸渍法将难溶性药物 ZLST 引入到孔道中；为了改善药物的分散性，将 MCM-41 进行了表面改性，引入甲基基团，形成 MCM-41CH_3。通过物性表征说明，药物 ZLST 以无定型或微晶的形式分散于介孔二氧化硅的表面及孔道中，且并未显著改变载体的物性。体外释放实验证明：ZLST-MCM-41，ZLST-MCM-41CH_3 溶出率远高于原料药 ZLST，ZLST-MCM-41CH_3 溶出率稍低，可能是因为介孔材料表面甲基对原料药的吸附作用。介孔二氧化硅 MCM-41 可以作为 ZLST 优良的分散体，本实验也为提高难溶性药物溶出率提供了一条新的思路。

REFERENCES

[1] PHIPATANAKUI W, EGGLESTON P, CONOVERWALKER M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of zafirlukast on upper and lower respiratory responses to cat challenge [J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105(4): 704-710.

[2] MALEKI A, KETTIGER H, SCHOUBBEN A. Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs [J]. J Control Release, 2017(262): 329-347.

[3] LU J, FU T M, GUO L W. Improving the issolution rate of silybin by loading into SBA-15 mesoporous silica [J]. Chin Pham J(中国药学杂志), 2011, 46(2): 112-117.

[4] WANG Y Z, SUN L Z, SONG A H. Synthesis of mesoprous silica nanoparticle and theeffect on drug loading and dissolution [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2012, 29(4): 258-263.

[5] CHEN J, CHEN Y, WU J, et al. Preparation and anti-cancer activity assessment of gemcitabine loaded mesoporous silica nanoparticles [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 706-710.

[6] WANG R L, HAN S H, HOU W G. Highly ordered supermicroporous silica [J]. J Phys Chem C, 2007, 111(29): 10955-10958.

[7] LI J, XU L, YANG B X, et al. Facile synthesis of functionalized ionic surfactant template mesoporous silica for incorporation of poorly water-soluble drug [J]. Int J Pharm, 2015, 492(1/2): 191-198.

[8] FANG H H, GUO J, GUI S Y. Preparation and *in vitro* dissolution of tacrolimus solid dispersions [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2016, 36(9): 710-714.

[9] FASINU P, PILLAY V, NDESENDO VALENCE M K, et al. Diverse approaches for the enhancement of oral drug bioavailability [J]. Biopharm Drug Dispos, 2011, 32(4): 185-209.

[10] JIANG H, ZHANG D K, HAN X. Research progress of solid dispersion of porous material as carrier to improve the dissolution rate of poorly water-soluble drugs [J]. Chin Pham J(中国药学杂志), 2017, 52(17): 1477-1482.

收稿日期：2018-07-21

(本文责编：蔡珊珊)