

载体材料类型对黄体酮固体分散体体外性质的影响

权静楠^{1,2}, 程艺², 周静宇², 李蒙², 王增明², 刘楠², 赵子明^{1*},
张慧^{2*}, 郑爱萍^{1,2*}

(1. 徐州医科大学药学院, 江苏 徐州 221004; 2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 本研究考察了不同载体材料对黄体酮固体分散体体外性质的影响, 以流变学性质为考察指标, 采用热熔挤出技术制备难溶性药物黄体酮固体分散体, 并对固体分散体的体外性质进行表征。扫描电子显微镜显示固体分散体具有粗糙的表面和团聚的微观结构, 呈不规则块状颗粒。差示扫描量热法和粉末 X-射线衍射法显示固体分散体中黄体酮晶型的变化, 由结晶态转变为无定形态。体外溶出度研究显示不同载体材料制备的固体分散体可以有效地改善药物的溶出速度。研究结果表明, 载体材料类型对固体分散体的体外性质具有显著影响, 为固体分散体在难溶性药物控释方面的研究提供了参考。

关键词: 黄体酮; 热熔挤出; 载体材料; 固体分散体; 溶出度

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)03-0735-08

Effect of type of carrier material on the *in vitro* properties of solid dispersions of progesterone

QUAN Jing-nan^{1,2}, CHENG Yi², ZHOU Jing-yu², LI Meng², WANG Zeng-ming², LIU Nan²,
ZHAO Zi-ming^{1*}, ZHANG Hui^{2*}, ZHENG Ai-ping^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: This study investigated the effect of different carrier materials on the *in vitro* properties of progesterone solid dispersions. The solid dispersions of the insoluble drug progesterone were prepared by hot melt extrusion technique using rheological properties as the index of investigation, and the *in vitro* properties of the solid dispersions were characterized. Scanning electron microscope revealed solid dispersions with rough surfaces and agglomerated microstructures into irregular lumpy particles. Differential scanning calorimetry and powder X-ray diffraction showed the change of progesterone crystalline form in solid dispersions from crystalline to amorphous state. *In vitro* dissolution studies showed that solid dispersions prepared with different carrier materials can effectively improve the dissolution rate of drugs. The results of the study showed that the type of carrier material had a significant effect on the *in vitro* properties of solid dispersions, providing a reference for the study of solid dispersions in the controlled release of insoluble drugs.

Key words: progesterone; hot melt extrusion; carrier material; solid dispersion; dissolution

其中固体分散体通常为惰性载体材料或基质(本质上是晶体或无定型)和难溶性药物组成的固体产物^[7], 因其制备过程简单, 成为改善难溶性药物溶出程度和速率应用较为广泛的技术。固体分散体的制备方法多样, 有热熔挤出法、喷雾干燥法、共沉淀法和超临界流体技术等。其中热熔挤出(hot melt extrusion, HME)是制备固体分散体的新型加工技术之一, 因其具有工艺成熟、可连续加工且不需要溶剂等优势, 已被广泛用于制备片剂、胶囊、薄膜和植入剂等多种药物剂型^[8]。该工艺通过热能和机械力的作用, 将药物和载体材料混合、熔融和剪切, 经过短暂停留后, 从而制备出API均匀分散和分布于载体材料中的产品^[9]。

黄体酮(progesterone)为月经周期、生殖和类固醇激素生物合成的关键生理成分^[10], 为黄体支持的首选药物, 结构如图1所示。根据生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS), 黄体酮为BCS IV类药物, 具有低溶解性和低渗透性, 但其热稳定性良好, 鉴于在热熔挤出工艺中, 黄体酮与不同载体材料制备固体分散体的相关研究较少, 因而被选为模型药物。对固体分散体来说, 载体材料在处方中占比较高, 其性质是决定固体分散体特性的重要因素, 根据用途选择合适的载体材料至关重要。在本研究中, 将黄体酮分别与不同类型的载体材料, 通过热熔挤出工艺制备固体分散体, 并进行体外表征。载体材料包括水溶性载体乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(PVP VA64)、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)以及难溶性载体丙烯酸树脂(Eudragit RS PO), 通过对比以上几种载体材料制备的固体分散体的性质, 并利用流变学行为指导制备过程, 研究黄体酮与不同载体材料制备的固体分散体的微观结构、晶型、热力学性质、分子间相互作用以及溶出等体外性质的差异。

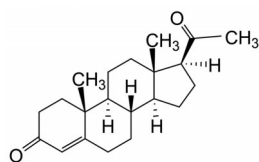


Figure 1 Chemical structure of progesterone

材料与方法

药品与试剂 黄体酮(浙江仙琚制药股份有限公司, 批号: QY011-200506); 聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus, 批号: 20747936WO)、乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(PVP VA64, 批号: 95070356PO)(德国巴斯夫公司); 丙

烯酸树脂(Eudragit RS PO, Evonik, 批号: G190538543); 甲醇(色谱级, Fisher Chemical公司); 乙腈(色谱级, Fisher Chemical公司)。

仪器 热熔挤出机(美国Thermo Scientific公司, 型号: Process 11); 流变仪(美国TA公司, 型号: Discovery HR); 压片机(天津天光光学仪器有限公司, 型号: HY-12); 高效液相色谱仪(美国赛默飞世尔科技公司, 型号: UltiMate 3000); 差示扫描量热仪(和晟科技有限公司, 型号: DSC101); 高通量球磨仪(天津市东方天净科技发展有限公司, 型号: TJG-215); 激光粒度仪(德国新帕泰克有限公司, 型号: HELOS BR); 扫描电子显微镜(日本日立公司, 型号: S-4800); X-射线衍射仪(日本Rigaku公司, 型号: Ultima IV); 傅里叶变换红外光谱仪(美国Thermo Scientific公司, 型号: Nicolet iS20)。

Hansen溶解度参数(Hansen solubility parameter, HSP)法 根据不同基团的不同贡献, 化合物的HSP用基团贡献法计算, 计算公式如下:

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (1)$$

$$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V}, \quad \delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V}, \quad \delta_h = \frac{\sqrt{\sum E_{hi}}}{V} \quad (2)$$

其中, δ 为HSP, δ_d 为色散力分量, δ_p 为极性力分量, δ_h 为氢键力分量, F_{di} 为色散力基团的贡献, F_{pi} 是极性力基团的贡献, E_{hi} 是氢键基团的贡献, V 是摩尔体积。

流变学测定 采用流变仪分别对黄体酮、载体材料以及药物与载体材料按照3:7的比例混合成的物理混合物进行流变学评价。将样品进行压片处理, 压成直径约为25 mm, 厚约1 mm的圆片, 使用流变仪测试。采用直径为25 mm的平行板, 间隙距离设置为1 mm, 测试均在线性黏弹区内进行, 且开始温度应高于样品的玻璃化转变温度, 并在此温度下平衡3 min, 使样品受热均匀后, 以3 °C·min⁻¹的速率进行升温测试, 得到药物、不同载体材料和物理混合物的黏弹特性随温度变化的曲线图。

黄体酮固体分散体的制备 将黄体酮分别与载体材料PVP VA64、Soluplus以及Eudragit RS PO按照3:7的比例混合均匀后, 采用同向旋转的双螺杆挤出机制备固体分散体。将热熔挤出机进行预热, 达到预先设定的温度后, 在低转速下进行加料, 待固体分散体即将从模口挤出, 逐步调高转速进行挤出。将制备的固体分散体使用切粒机进行初步的粉碎, 之后通过高通量球磨仪, 按照一定比例的研磨珠配比, 以1 000 r·min⁻¹的速度对固体分散体研磨粉碎。

黄体酮固体分散体粉末的形态学研究 采用扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)观察

固体分散体的微观结构。将固体分散体粉末铺在双面导电带上, 预附在铜带上。涂敷金层后, 通过SEM对样品进行观察。

黄体酮固体分散体的热力学性质测定 分别对黄体酮、载体材料PVP VA64、Soluplus和Eudragit RS PO、固体分散体以及物理混合物进行差示扫描量热分析。精密称取5~10 mg样品置于铝制坩埚中, 在充满氮气的环境下, 以10 °C·min⁻¹的升温速率从室温加热到200 °C。在所设置的模式下对黄体酮、载体材料、固体分散体以及物理混合物进行差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)检测。

黄体酮固体分散体的物理状态测定 使用粉末X-射线衍射仪进行测试, 以Cu-K α 作为辐射源, 在5~50°的2 θ 范围内, 以电压40 kV、电流40 mA、波长1.541 8及2°·min⁻¹的扫描速率, 对原料药、载体材料PVP VA64、Soluplus和Eudragit RS PO、固体分散体以及物理混合物进行粉末X-射线衍射测试。

黄体酮固体分散体的光谱测定 采用溴化钾压片法, 对上述样品进行傅里叶变换红外光谱测试, 在干燥的环境中, 取微量(1~2 mg)样品和适量干燥的溴化钾粉末, 经过充分研磨后将其压成透明薄片, 放入仪器中测试, 波数范围为400~4 000 cm⁻¹, 扫描次数32次, 分辨率4 cm⁻¹。

黄体酮固体分散体的体外溶出度测定 考察黄体酮、药物与不同载体材料的物理混合物(以3:7的比例)以及固体分散体的体外溶出。精密称取适量样品于具塞锥形瓶中, 加入到400 mL pH = 7.4的磷酸盐缓冲液中, 在37 °C、100 r·min⁻¹条件下持续晃动, 于适当时间间隔取样品溶液, 同时补加相同温度的等量新鲜介质, 过0.22 μ m微孔滤膜后取续滤液至进样小瓶中, 并在241 nm的最大吸收波长下进行高效液相色谱分析, 计算黄体酮的累积溶出量。

结果

1 Hansen溶解度参数计算

HSP是基于不同物质的内聚能密度(cohesive energy density, CED)值, 进一步细化了分子间相互作用的类型, 从而预测不同体系之间的混溶性, 在热熔挤出工艺中, 可用来判断载体材料与API是否相容^[11]。一般来说, 当HSP的差值小于7 MPa^{1/2}时, 表明药物和载体材料可能具有良好的相容性, 当差值大于10 MPa^{1/2}时, 可预测药物与载体材料彼此不混溶^[12]。此外, HSP考虑了影响溶解度的3种贡献力的综合, 即极性力、色散力和氢键力, 用 δ 表示, 其国际标准单位为MPa。

黄体酮不同基团的极性力、色散力及氢键力的贡

献如表1所示, 依据上述公式(1)和(2), 计算得黄体酮的溶解度参数 δ 为21.59 MPa^{1/2}。根据各自的化学结构和相关文献^[13,14]得到3种载体材料的溶解度参数 δ 以及与黄体酮的溶解度参数之差 $\Delta\delta$, 如表2所示。由表中数据可知, 不同载体材料与黄体酮的溶解度参数之差 $\Delta\delta$ 均小于7 MPa^{1/2}, 证明所选载体材料与黄体酮具有良好的混溶性和相容性, 均可用于黄体酮固体分散体的制备。

Table 1 Solubility parameter of progesterone

Chemical group	<i>n</i>	F_{di} /J ^{1/2} cm ^{3/2} mol ⁻¹	F_{pi} /J ^{1/2} cm ^{3/2} mol ⁻¹	E_{hi} /J·mol ⁻¹	V /cm ³ mol ⁻¹
CH ₃	3	420	0	0	33.5
CH ₂	8	270	0	0	16.1
CH	4	80	0	0	-1.0
C	2	-70	0	0	-19.2
=CH	1	200	0	0	13.5
C=O	2	290	770	2 000	10.8
C=	1	70	0	0	-5.5
Σ	/	4 450	1 185 800	4 000	216.5
δ	/	20.55	5.03	4.30	/

Table 2 Solubility parameters of progesterone and different carrier materials

Drug and carrier material	δ /MPa ^{1/2}	$\Delta\delta$ /MPa ^{1/2}
Progesterone	21.59	-
Eudragit RS PO	20.37 ^[13]	1.22
PVP VA64	21.10 ^[14]	0.49
Soluplus	23.40 ^[14]	1.81

2 流变学测定

通常适用于热熔挤出的聚合物载体是黏弹性材料, 根据温度和剪切速率的变化表现出变形和流动行为。而热熔挤出工艺则是对其施加温度、剪切速率和应力的过程, 此过程可通过流变学研究进而预设挤出参数。因此, 在热熔挤出工艺制备之前, 通过流变学研究, 分析载体材料的黏弹性具有重要的指导意义。在与载体材料相关的黏弹性质中, 复合黏度与载体材料的热熔挤出过程联系最为密切, 可用于指导工艺参数的设置^[15]。研究显示载体材料的黏度范围在1 000~10 000 Pa·s之间适用于热熔挤出^[16], 通过流变学行为可知不同温度下的熔体黏度以及添加API对聚合物熔体黏度的影响, 确定适宜的温度区间, 进而对热熔挤出的温度设置提供参考。采用流变仪测定黄体酮的流变学性质, 如图2A所示, 黄体酮达到熔融态后, 黏度为0.04~0.8 Pa·s, 无黏流态的过程, 表明其无法在热熔挤出过程中变为黏性流体进行挤出。因此, 需要载体材料作为载药基质, 通过载体材料的高分子特性, 进而制备固体分散体。载体材料Eudragit RS PO、PVP VA64

和 Soluplus 的流变学特性如图 2B~D 所示, 其复合黏度和储能模量均随着温度的升高逐渐下降, 这意味着与温度相关的熔体的弹性性能降低, 载体材料在高温下塑性占主导地位。也有研究报道 API 加入到载体材料体系中, 会导致塑化效应和复合黏度的降低^[17]。而在本研究中, 当加入 30% 比例黄体酮, 药物溶于载体材料后, 物理混合物的复合黏度相较于单纯的聚合物载体在温度区间内显著下降, 这表明溶解的药物分子对高分子聚合物具有增塑作用, 药物以无定型形式存在, 分散的载体酮分子可以大大增加聚合物链之间的自由体积, 加速聚合物链的移动, 从而导致熔体黏度的下降^[16]。由图 2 可知, 不同载体材料在相同的黏度区间内所对应的温度区间不同, 最终也会导致热熔挤出工艺中温度区间的差异, 考虑与载体材料的化学结构、分子量和玻璃化转变温度有关。

3 黄体酮固体分散体的制备

在热熔挤出过程中, 物料会受到热能和剪切作用的影响, 以热能为主, 因此, 温度是首要考虑的因素。由于载体材料以及物理混合物随着温度的升高, 复合黏度逐渐下降, 在挤出过程中, 若温度过低, 物料不能

软化或者熔融, 黏度较大导致流动性差, 物料滞留时间长; 相反, 温度过高, 药物则易受热分解。因而, 在热熔挤出过程中需要设置合适的温度范围。结合图 2 可知, 在 1 000~10 000 Pa·s 的黏度范围内, 载体材料 PVP VA64、Soluplus 和 Eudragit RS PO 所对应的温度区间分别为 147~172 °C、137~175 °C 及 118~165 °C, 指导了热熔挤出过程中温度的设置。由此根据黄体酮的自身性质以及载体材料的流变学特性设置了实际的挤出参数, 保证了挤出装置在合适的扭矩范围内, 同时也避免了任何成分的降解, 挤出速度为 50 r·min⁻¹, 具体参数设置见表 3。载体材料 PVP VA64、Soluplus 和 Eudragit RS PO 具有不同的黏度范围及黏弹特性, 因此, 在适用于热熔挤出的黏度区间下, 导致各自的温度区间有所差异。此外, 由于药物以分子的形式存在于固体分散体中, 导致其外观呈现透明状。

4 黄体酮固体分散体粉末的形态学研究

黄体酮与不同载体材料制备的固体分散体粉末的扫描电镜如图 3 所示, 不同的载体材料经热熔挤出后微观结构不同。SEM 显示出固体分散体具有粗糙的表面和团聚的微观结构, 呈块状。其中, 块状的形貌不

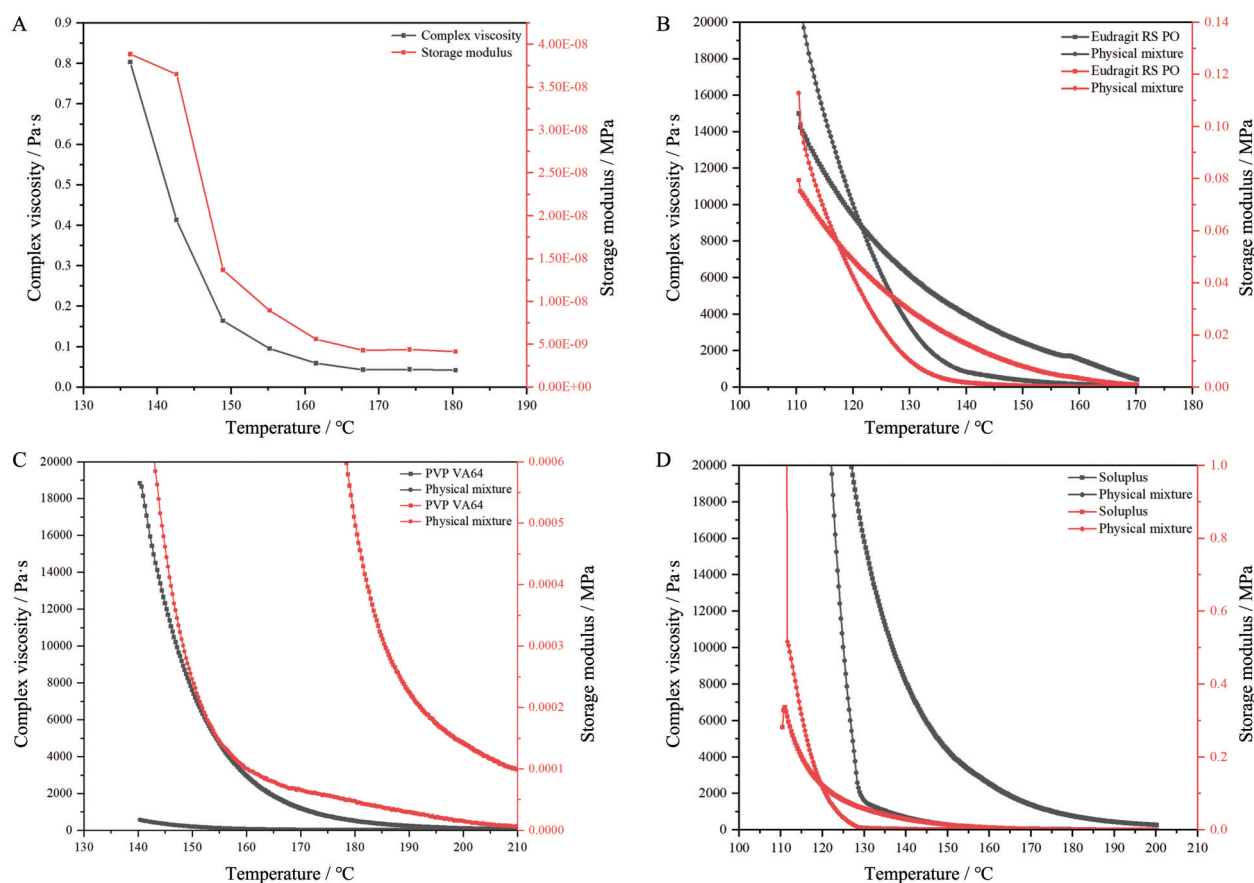


Figure 2 Rheological temperature sweep of progesterone and different carrier materials. A: Progesterone; B: Eudragit RS PO and progesterone/Eudragit RS PO (30 wt%) physical mixture; C: PVP VA64 and progesterone/PVP VA64 (30 wt%) physical mixture; D: Soluplus and progesterone/Soluplus (30 wt%) physical mixture

Table 3 Parameters setting of hot melt extrusion

Carrier material	Drug loading/%	Temperature /°C	Torque /%	Appearance
Eudragit RS PO	30	145	12	Transparent
PVP VA64	30	150	11	Transparent
Soluplus	30	140	13	Transparent

规整、尺寸大小不均一。研究发现, 处方中使用的材料的类型, 如药物、载体材料、添加剂的量以及关键的挤出参数都会对固体分散体的微观结构产生影响^[18]。而在本研究中, 固体分散体的微观结构不同的主要原因, 考虑是载体材料类型及挤出温度造成的。

5 黄体酮固体分散体的热力学性质及物理状态测定

DSC 用于确定药物在固体分散体中的存在状态, 并与物理混合物中药物的存在状态进行比较^[19]。通过 DSC 研究可以预测药物和载体材料的混溶性, 从而预测挤出温度。研究表明载体材料的玻璃化转变温度 (glass transition temperature, T_g) 受多种因素影响, 如分子量、分子间相互作用、化学结构及自由体积等, 当载体材料与小分子药物接触时, T_g 的变化程度与弹性性能的损失和因增溶而增加的自由能有关, 此现象与上述流变学研究中弹性模量随着温度的升高逐渐降低相吻合。DSC 结果如图 4 所示, 黄体酮的 DSC 热分析图显示在 135.4 °C 存在尖锐的熔融吸热峰, 表明在此温度下黄体酮发生相转变, 由固态转变为熔融态; 而物理混合物的热分析图中仍存在熔融峰, 说明其保留了原料药的固有热特性, 药物仍以晶体的形式存在, 但吸收峰加宽、向较低温度值的移动, 考虑可能是由载体材料引发的黄体酮熔化行为的显著变化^[16]; 而在固体分散体的 DSC 曲线中, 黄体酮的吸收峰消失, 说明药物可能以无定型的形式存在, 可归因于小分子药物逐渐溶解到聚合物载体中, 使得聚合物载体的自由度增大, T_g 降低。药物与载体材料之间的相互作用可以降低分子迁移率, 抑制体系的转晶, 从而能够更好地维持药物的

无定型状态, 使其稳定性提高, 将在后续光谱测定中证实此猜测。

黄体酮、载体材料 PVP VA64、Soluplus 和 Eudragit RS PO、固体分散体以及物理混合物的粉末 X-射线衍射图如图 5 所示, 黄体酮在 2θ 的散射角处具有许多尖锐的明显特征峰, 表明其是高度结晶的, 而载体材料不存在相应特征峰; 物理混合物中具有许多与黄体酮相应尖锐的高强度衍射峰, 表明黄体酮以晶体的形式存在于物理混合物中; 以 Soluplus 为载体材料的固体分散体中, 观察到与结晶药物相关的微量衍射峰, 说明在 HME 制备过程中挤出温度较低、停留时间短, 固体分散体中仍存在少量残留的原料药晶体。而以 PVP VA64 和 Eudragit RS PO 为载体时则观察到平滑的曲线, 原料药的特征峰消失, 说明药物以无定型的形式分散于载体材料中, 反映了结晶药物在相对高的温度下通过加工可以完全转变为无定型形式^[16]。

6 黄体酮固体分散体的光谱测定

黄体酮、载体材料 PVP VA64、Soluplus 和 Eudragit RS PO、固体分散体以及物理混合物的傅里叶变换红外光谱如图 6 所示, 黄体酮在 $1\ 697\ \text{cm}^{-1}$ 处存在尖锐的吸收峰, 为 C=O 伸缩振动; $1\ 662\ \text{cm}^{-1}$ 处的尖锐吸收峰为 α,β -不饱和酮由于共轭作用, C=O 伸缩振动向低波数方向移动; $1\ 615\ \text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰为 C=C 的伸缩振动, 由于共轭效应导致频率降低; 在 $2\ 943\sim 2\ 850\ \text{cm}^{-1}$ 处表现出 C-H 的伸缩振动。如图 6A 所示, 在以 Eudragit RS PO 为载体时, 与物理混合物相比, 黄体酮的吸收峰未发生位移或消失, 说明药物与载体未发生相互作用, 但是峰强度有所降低。考虑在固体分散体中药物的占比较低, 且黄体酮由结晶状态向非晶状态转变, 使得原料药的特征峰变弱。在以 PVP VA64 为载体时 (图 6B), 当黄体酮与载体材料物理混合时, 黄体酮的特征峰没有明显变化。但在 PRG-PVP VA64 固体分散体中, 黄体酮的 $1\ 697$ 、 $1\ 662$ 和 $1\ 615\ \text{cm}^{-1}$ 三个波段的特征

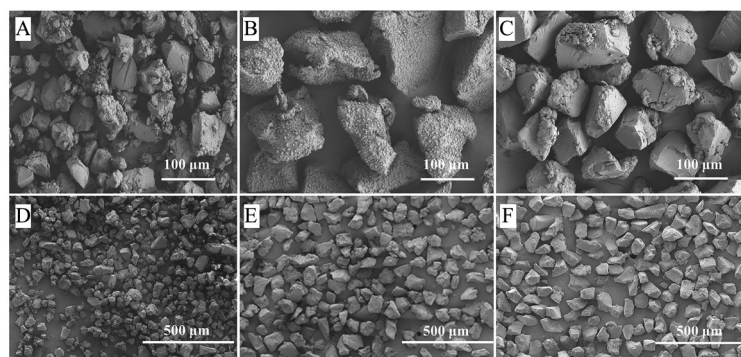


Figure 3 Scanning electron micrographs of progesterone with different carrier materials after hot melt extrusion. A, D: PRG-PVP VA64 solid dispersion; B, E: PRG-Soluplus solid dispersion; C, F: PRG-Eudragit RS PO solid dispersion. PRG: Progesterone

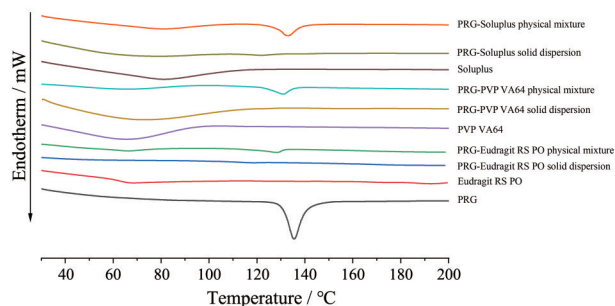


Figure 4 DSC curves of PRG-Soluplus physical mixture, PRG-Soluplus solid dispersion, Soluplus, PRG-PVP VA64 physical mixture, PRG-PVP VA64 solid dispersion, PVP VA64, PRG-Eudragit RS PO physical mixture, PRG-Eudragit RS PO solid dispersion, Eudragit RS PO and PRG. DSC: Differential scanning calorimetry

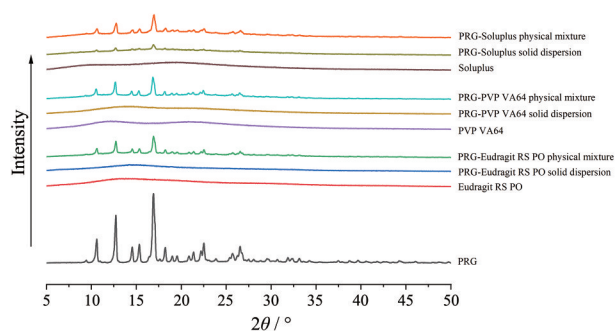


Figure 5 Powder X-ray diffraction patterns of PRG-Soluplus physical mixture, PRG-Soluplus solid dispersion, Soluplus, PRG-PVP VA64 physical mixture, PRG-PVP VA64 solid dispersion, PVP VA64, PRG-Eudragit RS PO physical mixture, PRG-Eudragit RS PO solid dispersion, Eudragit RS PO and PRG

峰消失或减弱,表明在黄体酮与PVP VA64形成的体系中,黄体酮的C=O与PVP VA64的酰胺部分形成了氢键,并且在 3538 cm^{-1} 处检测到了羟基的伸缩振动,吸收峰较宽。如图6C所示,Soluplus在 2922 cm^{-1} 显示出 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 中C-H的伸缩振动, 1738 cm^{-1} 对应酯基中C=O的伸缩振动, 1632 cm^{-1} 对应酰胺基中羰基的伸缩振动。以Soluplus为载体时,固体分散体中黄体酮的羰基在 1662 cm^{-1} 处的伸缩振动峰显著减弱,C=C的伸缩振动峰移至 1630 cm^{-1} ,而在物理混合物中没有明显变化,结果表明,药物的羰基与Soluplus的羟基发生了相互作用,在 1662 cm^{-1} 处形成了氢键。

7 黄体酮固体分散体的体外溶出度测定

通过对比黄体酮、物理混合物及固体分散体的体外溶出(图7),发现物理混合物的溶出与原料药相似,而不同载体材料制备的固体分散体的溶出速率有明显的差异。由于药物以无定型的形式存在,具有更高的自由能,相比晶体形式,具有更高的化学势,在没有相

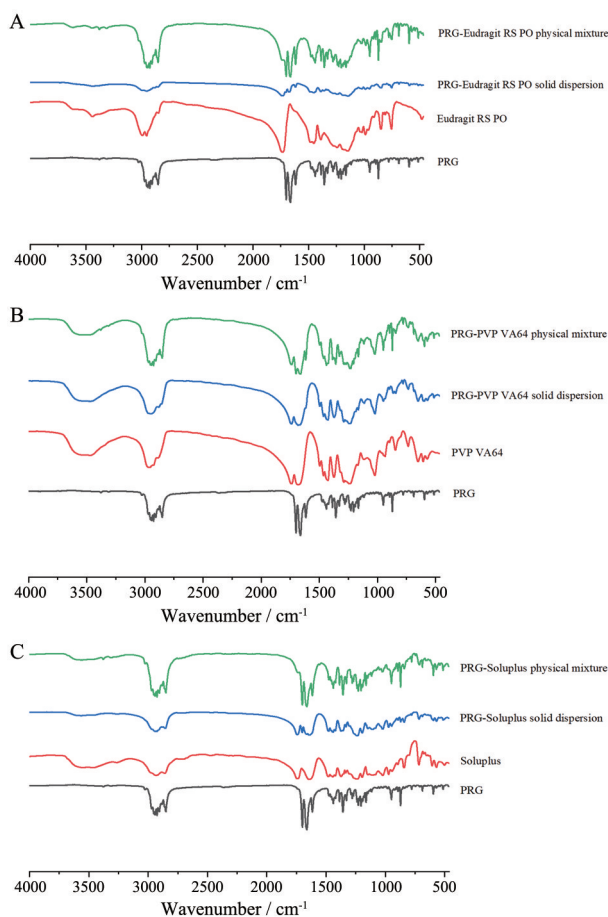


Figure 6 A: FT-IR spectra of PRG-Eudragit RS PO physical mixture, PRG-Eudragit RS PO solid dispersion, Eudragit RS PO and PRG; B: FT-IR spectra of PRG-PVP VA64 physical mixture, PRG-PVP VA64 solid dispersion, PVP VA64 and PRG; C: FT-IR spectra of PRG-Soluplus physical mixture, PRG-Soluplus solid dispersion, Soluplus and PRG. FT-IR: Fourier transform infrared spectroscopy

变的情况下,预期具有更高的瞬态溶解度^[20],使溶出速率有所增加。当以水溶性载体PVP VA64和Soluplus制备固体分散体时,在5 min可达到90%以上的溶出,且在60 min之内释放完全,因两种载体材料可提高药物的润湿性,且能与药物形成牢固的氢键以抑制药物结晶,可显著提高药物的溶出速率。如前所述,也可用溶解度参数解释此现象,黄体酮与PVP VA64之间的 $\Delta\delta$ 小于黄体酮与Soluplus之间的 $\Delta\delta$,由于PVP VA64为水溶性载体材料,在溶出过程中,溶解的黄体酮分子更容易存在其扩散路径中,相对于Soluplus而言,溶出速率较快;但当以难溶性载体材料Eudragit RS PO制备固体分散体时(图7B),黄体酮以分子态嵌入到聚合物基质中,由于载体材料在溶出介质中可与药物发生疏水相互作用,可以有效控制药物的释放,导致溶出速率较前两者慢。

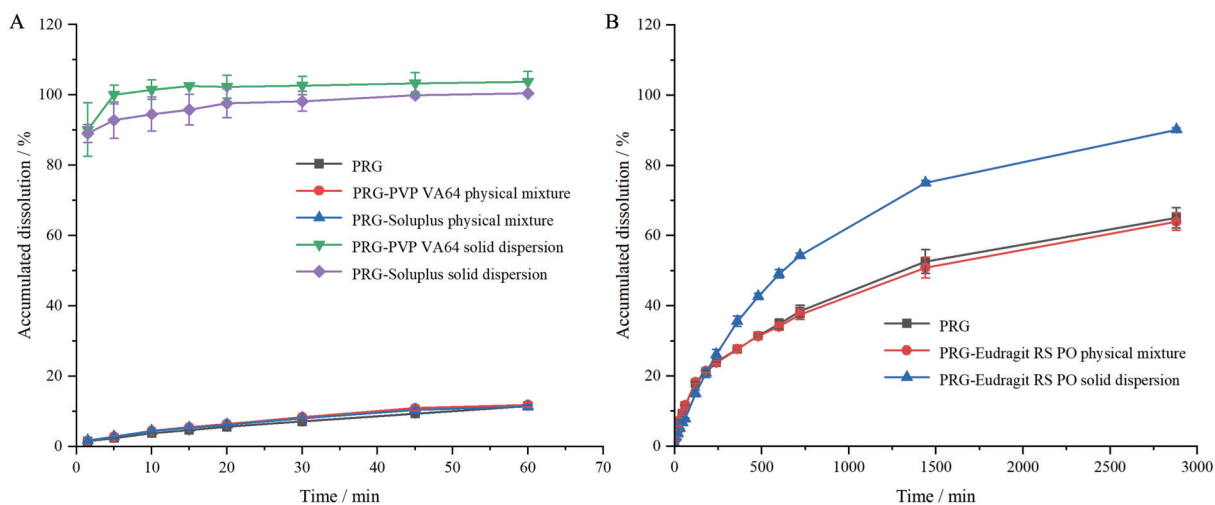


Figure 7 A: Dissolution profiles of PRG, PRG-PVP VA64 physical mixture, PRG-Soluplus physical mixture, PRG-PVP VA64 solid dispersion and PRG-Soluplus solid dispersion; B: Dissolution profiles of PRG, PRG-Eudragit RS PO physical mixture and PRG-Eudragit RS PO solid dispersion

讨论

相较于传统的制备工艺,热熔挤出工艺在制备固体分散体时具有独特的优势,无需溶剂参与、操作步骤少且可连续加工,因而备受关注。本研究采用热熔挤出工艺,以黄体酮为模型药,旨在研究载体材料类型对制备的固体分散体外性质的影响。

首先,本研究利用溶解度参数筛选合适的载体材料;随后,流变学行为对载体材料的黏弹性及黏度特性进行早期评估,通过载体材料的流变学性质对热熔挤出的工艺参数进行预设;最后,对制备的固体分散体进行多方面评价,考察其体外性质的差异。由于在无定型固体分散体中,药物以非晶态均匀分散在载体材料中,然而非晶态是热力学不稳定的,易转变为更稳定的结晶态。因此,在长期贮藏过程中,需对API的存在状态进行监测。同时,可通过选择具有较高 T_g 的载体材料,使无定型固体分散体具有相对较高的 T_g ,进而提高其物理稳定性。本研究采用取样分离法测定药物的溶出行为,该方法平行性好,准确度高,相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)较小,改善了浆法溶出时重现性差、RSD值偏大的情况,以及透析袋法中样品间平行性差,药物释放受透析袋的放置位置以及药物在透析袋中的分散情况的影响较大,存在无法测得真实的溶出速率的问题。

本文通过将具有代表性的水溶性和难溶性载体材料进行对比研究,考察了不同载体材料对固体分散体中药物释放速度的影响。结果发现,与难溶性载体材料相比,水溶性载体在提高难溶性药物黄体酮的溶出速度方面更有效。在实际临床应用中,黄体酮作为高

剂量和长期服用的药物,为了减少给药次数,更好地调节药物的释放速度,可以考虑将水溶性载体和难溶性载体结合使用,形成一个调控的释放机制,为将来难溶性药物在控释方面的研究提供了参考。

作者贡献: 权静楠具体完成实验操作、数据分析和文章撰写;程艺、周静宇完成文献检索和筛选;李蒙、王增明和刘楠共同完成实验的设计;赵子明对文章撰写的内容进行了审校与把关;张慧、郑爱萍确定文章方向和内容组成。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

- [1] Haser A, Huang S, Listro T, et al. An approach for chemical stability during melt extrusion of a drug substance with a high melting point [J]. *Int J Pharm*, 2017, 524: 55-64.
- [2] Kaushik R, Budhwar V, Kaushik D. An overview on recent patents and technologies on solid dispersion [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2020, 14: 63-74.
- [3] Akram A, Irfan M, Abualsunun WA, et al. How to improve solubility and dissolution of irbesartan by fabricating ternary solid dispersions: optimization and *in-vitro* characterization [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 2264-2283.
- [4] Bhujbal SV, Mitra B, Jain U, et al. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: a review of manufacturing strategies [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 2505-2536.
- [5] Subongkot T. Development and mechanistic study of a micro-emulsion containing vitamin E TPGS for the enhancement of oral absorption of celecoxib [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 3087-3102.
- [6] Roy P, Kumari N, Pandey N, et al. Development of ezetimibe eutectic with improved biopharmaceutical and mechanical

- properties to design an optimized oral solid dosage formulation [J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, 27: 989-998.
- [7] Alves TFR, Barros CT, Baldo D, et al. Preparation, characterization and *ex vivo* intestinal permeability studies of ibuprofen solid dispersion [J]. *J Dispers Sci Technol*, 2018, 40: 546-554.
- [8] Patil H, Tiwari RV, Repka MA. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 17: 20-42.
- [9] Han JW, Tang MY, Yang Y, et al. Amorphous solid dispersions: stability mechanism, design strategy and key production technique of hot melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2023, 646: 123490.
- [10] Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, et al. Key to life: physiological role and clinical implications of progesterone [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11039.
- [11] Li JL, Li CH, Zhang H, et al. Preparation of azithromycin amorphous solid dispersion by hot-melt extrusion: an advantageous technology with taste masking and solubilization effects [J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14: 495-509.
- [12] Ponnammal P, Kanaujia P, Yani Y, et al. Orally disintegrating tablets containing melt extruded amorphous solid dispersion of tacrolimus for dissolution enhancement [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10: 35-49.
- [13] Quinten T, Andrews GP, DeBeer T, et al. Preparation and evaluation of sustained-release matrix tablets based on metoprolol and an acrylic carrier using injection moulding [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13: 1197-1211.
- [14] Thiry J, Lebrun P, Vinassa C, et al. Continuous production of itraconazole-based solid dispersions by hot melt extrusion: pre-formulation, optimization and design space determination [J]. *Int J Pharm*, 2016, 515: 114-124.
- [15] Kayser K, Monschke M, Wagner KG. ASD formation prior to material characterization as key parameter for accurate measurements and subsequent process simulation for hot-melt extrusion [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23: 176-187.
- [16] Yang FY, Su YC, Zhang JT, et al. Rheology guided rational selection of processing temperature to prepare copovidone-nifedipine amorphous solid dispersions *via* hot melt extrusion (HME) [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13: 3494-3505.
- [17] Yang FY, Su YC, Zhu L, et al. Rheological and solid-state NMR assessments of copovidone/clotrimazole model solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2016, 500: 20-31.
- [18] Alqahtani F, Belton P, Zhang B, et al. An investigation into the formations of the internal microstructures of solid dispersions prepared by hot melt extrusion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 155: 147-161.
- [19] Li YL, Xu J, Guan QR, et al. Impact of hypromellose acetate succinate and Soluplus[®] on the performance of β -carotene solid dispersions with the aid of sorbitan monolaurate: *in vitro-in vivo* comparative assessment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253: 126639.
- [20] Li N, Taylor LS. Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions [J]. *J Control Release*, 2018, 279: 114-125.