

文章编号: 1006-2858(2012)08-0581-05

西洛他唑/介孔碳固体分散体的制备及 体外溶出性质的考察

牛霞¹, 万龙¹, 郑鑫², 车尔玺¹, 孙长山¹, 王思玲^{1*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳110016; 2. 沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁沈阳110016)

摘要: 目的 为了提高难溶性药物西洛他唑的溶出度, 制备西洛他唑/介孔碳固体分散体。方法 以表面活性剂 F127 为胶束模板, 以酚醛树脂的乙醇溶液为碳源制备介孔碳, 选用西洛他唑作为模型药, 采用吸附平衡挥发法和溶液吸附法载药制得西洛他唑固体分散体, 采用扫描电镜、氮气吸附-脱附和热分析手段表征介孔碳及西洛他唑/介孔碳固体分散体的性质。结果 制得的介孔碳孔径均一, 其孔径主要集中在 6.3 nm, 载体的比表面积为 $1\ 255.4\ \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, 孔容为 $1.441\ \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, 载体的载药质量可高达 33.1%, 溶出数据表明西洛他唑/介孔碳固体分散体的溶出速率与累积溶出度与药物西洛他唑相比均有了显著提高。结论 介孔碳有望成为能提高难溶性药物溶出度的优良载体。

关键词: 介孔碳; 固体分散体; 西洛他唑; 溶出性质

中图分类号: R 94 **文献标志码:** A

近年来无机多孔材料如二氧化硅^[1-3]、羟基磷灰石^[4-5]、二氧化钛^[6]、碳^[7-10]等作为水难溶性药物载体有了很大的发展, 因其良好的物理化学稳定性、纳米级的多种形态的孔道和巨大的吸附表面积给装载各类药物分子提供了有利条件。作者选用介孔碳做为药物载体, 将难溶性药物负载在碳载体上, 可以减小药物的粒径, 提高药物的分散性从而改善水难溶性药物的溶出。西洛他唑(cilostazol, CLT) 是喹啉类衍生物, 通过抑制磷酸二酯酶(特别是对 PDE III 的抑制) 来治疗间歇性跛行。其亲脂性较高, 透膜性快, 但水溶性极差, 口服给药后, 溶出缓慢导致了较低的口服生物利用度^[11-14], 因此提高西洛他唑的溶出度, 有极大的可能性提高药物的口服生物利用度。所以作者选用西洛他唑作为模型药, 通过制备介孔碳/西洛他唑固体分散体, 有望提高西洛他唑的体外溶出度。

1 仪器与材料

DF-401S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市子华仪器有限公司), SHZ-D(III) 循环水式真空泵(巩义市英峪子华仪器厂), KQ5200 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司), 扫描电子

显微镜(德国 ZEISS 公司), 箱式电阻炉(沈阳市节能电炉厂), AH-400D 高压均质机(上海 ATS 工业系统有限公司), SA3100 比表面孔径分析仪(美国 Beckman Coulter 公司), WFZ800-D2 型紫外-可见分光光度(北京第二光学仪器厂), RC-8D 溶出度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司), 旋转蒸发仪(上海强森生物技术有限公司), 数显鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司), 管式电阻炉(上海光学精密研究所)。

西洛他唑(义乌高等化学公司), 普郎尼克 F127(德国 Basf 公司), 正硅酸乙酯、苯酚、氢氧化钠(分析纯, 天津市博迪化工有限公司), 甲醛、盐酸(分析纯, 沈阳经济技术开发区试剂厂), 乙醇、甲醇(分析纯, 天津富宇精细化工有限公司)。

2 方法

2.1 酚醛树脂的制备

将 5.021 g 苯酚在 43 °C 恒温水浴中熔化, 称取约 1.083 g 质量分数为 20% 的 NaOH 溶液加入至熔融的苯酚中, 于所得混合液中逐滴加入 8.852 g 质量分数为 37% 的甲醛溶液后, 继续在 70 °C 恒温水浴中反应 60 min, 冷却至室温, 用 $2\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 将 pH 值调至 7.0 后, 在 50 °C 真空

收稿日期: 2012-02-24

基金项目: 国家重大基础研究计划项目(2009CB930300)

作者简介: 牛霞(1987-), 女(汉族), 内蒙古乌兰察布人, 硕士研究生, E-mail niuxia307@163.com; * 通讯作者: 王思玲(1962-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 主要从事药剂学的研究, Tel. 024-23986348, E-mail wangslsy@163.com。

条件下除去水份,最后将所得样品配制成质量分数为20%的乙醇溶液作为碳源备用^[15]。

2.2 介孔碳载体的制备

以表面活性剂 F127 作为胶束模板,按表 1 所示的不同条件制得介孔碳,具体过程如下:将一定量表面活性剂溶解在 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl 溶液和乙醇中,在 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 恒温水浴下反应 1 h,加入一定量正硅酸已酯和碳源继续反应 2 h 后,经高压匀质机

(AH-100D, ATS) 均化,均化条件^[11]为 $3.0 \times 10^7 \text{ Pa}$ 循环 10 次,将匀质后的样品在室温静置 5~8 h 后,置入箱式电阻炉, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下固化 24 h 后,再置于管式电阻炉中,在氮气气氛下,以 $2\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升温速率升至 $700\text{ }^\circ\text{C}$,在 $700\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下灼烧 3 h 后,用质量分数为 10% 的 HF 除去 SiO_2 ,用蒸馏水将样品 pH 值洗至 7.0,放置于 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 烘箱干燥 24 h,得载体介孔碳^[15]。

Table 1 Different preparation conditions of mesoporous carbons

表 1 介孔碳的不同制备条件

Samples	<i>m</i> (F127) /g	<i>m</i> (carbon souce) /g	<i>m</i> (EtOH) /g	<i>m</i> (HCl) /g	<i>m</i> (TEOS) /g
C ₁	1.00	5.00	10.00	1.00	2.08
C ₂	1.60	5.00	8.00	1.00	2.08
C ₃	1.00	2.50	10.00	1.00	2.08

2.3 载药实验

2.3.1 溶液吸附法

精密称取 CLT 1.103 g 溶解在 20 mL 二氯甲烷中,涡旋 5 min 后,称取 0.497 g 载体加入上述溶液中,将所得混合液再涡旋 5 min 后,置于电磁搅拌仪,在转速 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下搅拌 12 h 后,经 $0.45 \mu\text{m}$ 有机滤膜滤过,弃去滤液,将所得样品在 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 烘箱中放置 24 h,得 CLT-C。

2.3.2 吸附平衡挥发法

配制 $30 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ CLT 二氯甲烷甲醇(体积比为 1:1) 溶液,分别精密量取 2 mL 于 3 个西林瓶中,然后按质量比为 1:1 和 1:2 的比例称取载体 60 mg 和 120 mg 依次放入西林瓶中,未加载体的西林瓶作为对照品,将所得混合液涡旋 5 min 后,置于电磁搅拌仪,在转速为 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下搅拌 12 h 后,室温挥发溶剂,最后在 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 真空条件下放置 24 h,得 CLT-C-1(药与载体的质量比为 1:1)、CLT-C-2 及纯药。

2.3.3 载药量的测定

分别精密称取一定量(m_1) 各载药载体,置于烧杯中,加入甲醇少量,超声(KQ5200) 30 min 溶解后,放冷至室温,定量转移至于 100 mL 容量瓶中,加甲醇至刻度,经 $0.45 \mu\text{m}$ 有机滤膜滤过后,精密量取续滤液 1 mL,经适宜稀释,作为供试品溶液;另精密称取 CLT 对照品适量,稀释成 $12 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的西洛他唑溶液,作为对照品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液用紫外-可见分光光度法在波长 257 nm 处测定吸光度,按外标法计算药

物的质量浓度及质量(m_2),根据公式:载药量($w/\%$) = $100\cdot(m_2/m_1)$,计算介孔碳的载药量^[4-5]。

2.4 氮气吸附-脱附实验

用氮气吸附-脱附分析仪对样品进行分析,所有样品在 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 真空条件下脱气 2 h 后,以氮气为吸附质,在液氮温度为 $-196\text{ }^\circ\text{C}$ 下测定。

2.5 扫描电镜表征

采用扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM) 对介孔碳载体的外观形态进行表征。将介孔碳载体分散于载玻片上,喷金处理后,置于样品台中抽真空后观察。

2.6 热分析实验

用差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC) 对各样品进行分析。称取 CLT 20 mg 及含药量 20 mg 的各载药载体 CLT-C、CLT-C-1 及 CLT-C-2 置于铝坩埚内,在差动量程 40 mW,升温速率为 $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的条件下,在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $180\text{ }^\circ\text{C}$ 进行物相分析。

2.7 体外溶出实验

参照《中华人民共和国药典》2002 年增补本中西洛他唑片溶出度检查方法,采用溶出度测定法第二法装置,以质量分数为 0.3% 的十二烷基硫酸钠溶液 500 mL 做为溶出介质,在转速为 $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,温度为 $37.0\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下,将含药量为 50 mg 的各西洛他唑/介孔碳固体分散体置于溶出仪中,分别于 5、10、15、20、30、45、60 min 取样 5 mL,并立即补充等温等体积空白介质,样品经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤后,精密量取续滤液,经适

当稀释,作为供试品溶液;另精密称取 CLT 对照品适量,稀释成 $12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 CLT 溶液,作为对照品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液用紫外-可见分光光度法在 257 nm 处测定吸光度,按外标法计算样品在不同时间的药物浓度及溶出度。

3 结果与讨论

3.1 介孔碳载体的比表面积及孔体积

通过对介孔碳的比表面积及孔结构进行测试,依据 IUPAC 的规定,图 1a 所示的所有碳载体

的氮气吸附/解吸等温曲线呈现典型的 IV 型等温线的特点,属于介孔材料的吸附特征曲线。由图 1b 及表 2 数据可知,当表面活性剂 F127 与碳源质量比值为 0.2 时制得的 C_1 ,孔径分布范围较宽,且比表面积较小,而 F127 与碳源的质量比值为 0.3 和 0.4 时,介孔碳 C_2 和 C_3 的比表面积和孔容都较大,其中 C_3 的比表面积为 $1\,255.4 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 和孔容为 $1.441 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$,其孔径主要分布在 6.3 nm,孔径分布较集中,表明载体的孔结构有序度较好。

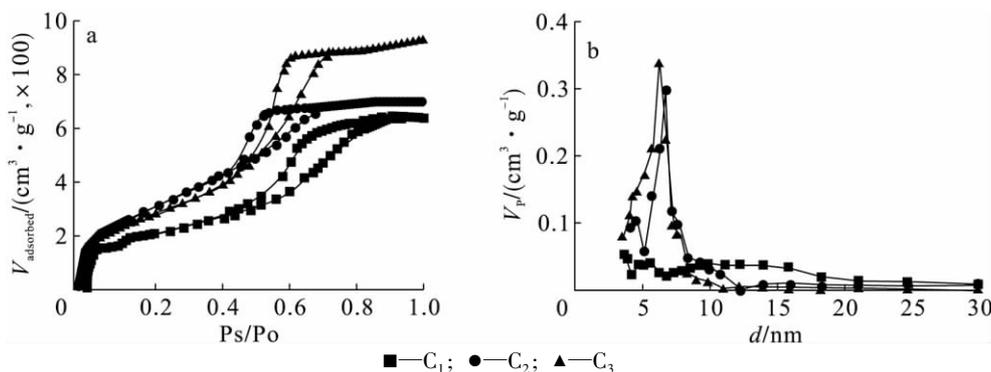


Fig. 1 The nitrogen adsorption isotherms (a) and the pore size distributions (b) of prepared mesoporous carbons.

图 1 各介孔碳的等温吸附-解吸附图 a 及孔径分布图 b

Table 2 The specific surface area and pore characterization of mesoporous carbons

表 2 各介孔碳的比表面积及孔特征参数

Sample	$A_{\text{BET}} / (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	$V_p / (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	d / nm
C_1	739.1	0.859	3.0-25.0
C_2	1 052.0	1.200	7.0, 5.0
C_3	1 255.4	1.441	6.3

3.2 介孔碳载体的形貌

由图 2-A 观察可见,介孔碳 C_2 的形貌不规则,团簇成不均一的块状,介孔碳 C_3 是由 50 nm

左右的小颗粒堆积而成。由于一定规律性的载体形貌、较大的比表面积、孔容和均一的孔径有利于对载体的载药量及释放动力学的精确控制,所以作者选择介孔碳 C_3 作为西洛他唑的载体。

3.3 西洛他唑/介孔碳的热分析

采用 DSC 对西洛他唑/介孔碳中药物的存在状态进行分析,通过观察样品 DSC 图谱有无药物熔点吸热峰出现,判断药物的结晶情况。由图 3 可见,CLT 和 CLT- C_1 在 161 °C 均出现熔融吸热峰,但空白介孔碳载体并未出现吸热峰,所以可以归属为药物 CLT 晶体的吸热峰。CLT- C_1 吸热

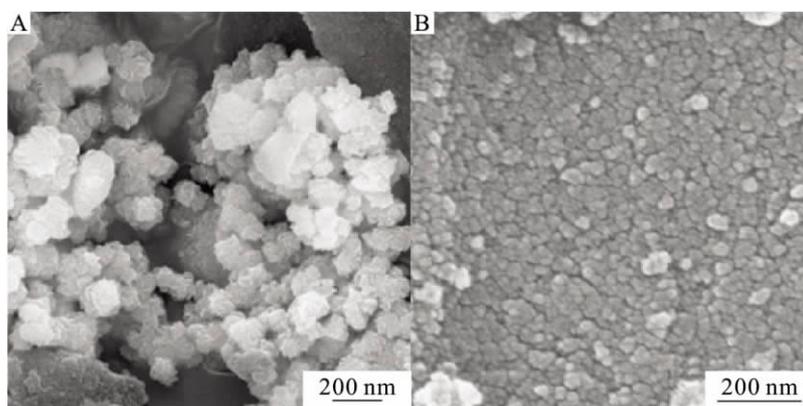


Fig. 2 SEM photographs of mesoporous carbon C_2 (A) and C_3 (B)

图 2 扫描电镜图 C_2 (A) 和 C_3 (B)

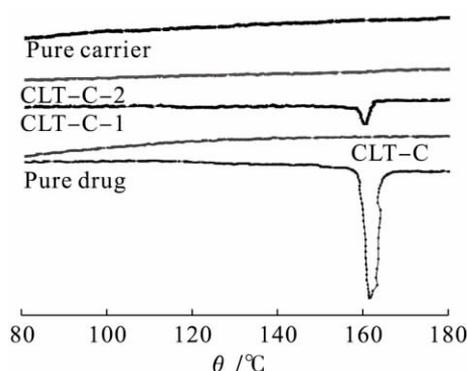


Fig. 3 The DSC patterns of the samples

图3 各样品的 DSC 图

峰强度比原料药小,说明部分药物在载体中存在

状态发生改变,用吸附平衡法制得的 CLT-C-2 及用溶液吸附法载药制得的 CLT-C,并未出现 CLT 晶体的吸热峰,说明药物在介孔碳载体中以非晶态存在。

3.4 载药量测定结果

采用溶液吸附法及吸附平衡挥发法载药, CLT-C、CLT-C-1 及 CLT-C-2 的载药量见表 3。CLT-C 的载药量比较接近 CLT-C-2 的载药量,经 DSC 分析结果表明,CLT-C 和 CLT-C-2 中的药物以非晶态存在于载体的表面及介孔孔道中,而在 CLT-C-1 中部分药物以晶体状态存在,说明药物与载体的质量比为 1:1 时已超出了载体的最大载药量。

Table 3 The drug loading of the samples ($n = 3$)

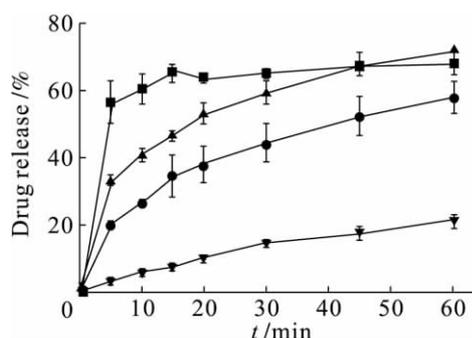
表3 各样品载药量的测定

Samples	CLT-C	CLT-C-1	CLT-C-2
$w_{\text{drug loading}} / \%$	29.0 ± 1.57	49.6 ± 2.50	33.1 ± 3.86

3.5 西洛他唑/介孔碳的体外溶出结果

如图 4 为各样品以质量分数为 0.3% 的十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS) 溶液作为溶出介质的溶出曲线。由图可见,未经载体分散的 CLT 的溶出速率较低,5 min 时药物累积溶出度仅为 3%,60 min 后仅溶出 21%,而西洛他唑/介孔碳分散体与其相比溶出速率均有了不同程度的提高,其原因归结于一方面药物高度分散在载体的表面及介孔孔道中,使的药物粒子大小减小,药物的表比面积增大;另一方面药物以非晶态存在于载体中,使得药物具有更高的 Gibbs 自由能,从而有利于药物的溶出。其中 CLT-C 在 5 min 时累积溶出度达 55%,CLT-C-2 累积溶出度达 33%,用溶液吸附法制得的 CLT-C 在溶出初期其溶出速率明显大于用吸附平衡挥发法制得的 CLT-C-2,所以 CLT-C 比 CLT-C-2 更有利于被肠道快速吸收。CLT-C 与 CLT-C-2 中的药物以非晶态存在于载体中,药物溶出初期药物溶出速率较为迅速,然后溶出速率趋于平缓。原因可能

是,在载药过程中,药物一部分进入介孔孔道内部,另一部分药物吸附在载体的表面,如图 5 所示,吸附在载体表面的药物被溶出介质润湿后,药物较迅速扩散至溶出介质中,但包埋在载体介孔孔道的药物被溶出介质润湿后,因需克服介孔孔道产生的扩散阻力才能到达载体外部,使得药物溶出速率变慢,所以药物溶出过程表现为先快后慢。



■—CLT-C; ●—CLT-C-1; ▲—CLT-C-2; ▼—Pure drug

Fig. 4 *In vitro* drug dissolution profiles of the samples ($n = 3$)

图4 各样品的体外溶出图

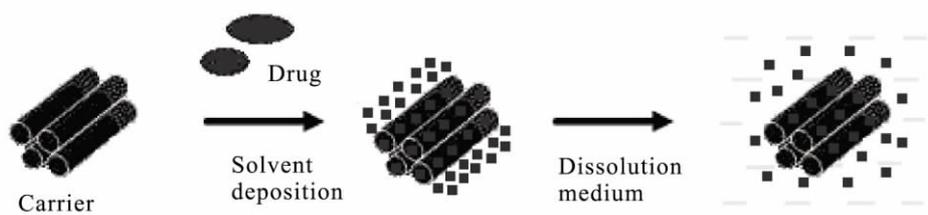


Fig. 5 The simple process of carrying and releasing the drug

图5 介孔碳载体载药与释药的示意图

4 结论

本文作者用软模板法制备得到了高比表面积和孔径均匀分布的介孔碳,分别采用溶液吸附法和吸附平衡挥发法载药后,药物在载体中的存在状态发生了改变,通过溶出数据表明,介孔碳载体对西洛他唑药物起到了分散作用,药物溶出速率与累积溶出率比原料药均有显著的提高,所以介孔碳有望成为水难溶性药物的优良载体。

参考文献:

- [1] HU Yan-chen, ZHI Zhuang-zhi, Zhao Qin-fu, et al. 3D cubic mesoporous silica microsphere as a carrier for poorly soluble drug carvedilol [J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2012, 147(1): 94 - 101.
- [2] ZHANG Yan-zhuo, ZHI Zhuang-zhi, JIANG Tong-ying, et al. Spherical mesoporous silica nanoparticles for loading and release of the poorly water-soluble drug telmisartan [J]. *Journal of Controlled Release*, 2010, 145(3): 257 - 263.
- [3] WU Chao, WANG Jing, HU Yan-chen, et al. Development of a novel starch-derived porous silica monolith for enhancing the dissolution rate of poorly water soluble drug [J]. *Materials Science and Engineering*, 2012, 32(2): 201 - 206.
- [4] ZHAO Qin-fu, WANG Tian-yi, WANG Jing, et al. Fabrication of mesoporous hydroxycarbonate apatite for oral delivery of poorly water-soluble drug carvedilol [J]. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2012, 358(2): 229 - 235.
- [5] ZHAO Qin-fu, WANG Tian-yi, WANG Jing, et al. Template-directed hydrothermal synthesis of hydroxyapatite as a drug delivery system for the poorly water-soluble drug carvedilol [J]. *Applied Surface Science*, 2011, 257(23): 10126 - 10133.
- [6] JIANG Hai-tao, WANG Tian-yi, WANG Li-hong, et al. Development of an amorphous mesoporous tio₂ nanoparticle as a novel carrier for poorly water soluble drugs: effect of different crystal forms of tio₂ carriers on drug loading and release behaviors microporous and mesoporous materials [J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2012, 153: 124 - 130.
- [7] ZHAO Peng, WANG Li-hong, SUN Chang-shan et al. Uniform mesoporous carbon as a carrier for poorly water soluble drug and its cytotoxicity study [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2012, 80(3): 535 - 543.
- [8] LI Yu-ting, WANG Tian-yi, WANG Jing, et al. Functional and unmodified MWNTs for delivery of the water-insoluble drug carvedilol—a drug-loading mechanism [J]. *Applied Surface Science*, 2011, 257(13): 5663 - 5670.
- [9] ZHAO Peng, JIANG Hai-tao, JIANG Tong-ying, et al. Inclusion of celecoxib into fibrous ordered mesoporous carbon for enhanced oral bioavailability and reduced gastric irritancy [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 45(5): 639 - 647.
- [10] WANG Tian-yi, ZOU Mei-juan, JIANG Hai-tao, et al. Synthesis of a novel kind of carbon nanoparticle with large mesopores and macropores and its application as an oral vaccine adjuvant [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 44(5): 653 - 659.
- [11] MIAO Xiao-qing, SUN Chang-chan, JIANG Tong-ying, et al. Investigation of nanosized crystalline form to improve the oral bioavailability of poorly water soluble cilostazol [J]. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2011, 14(2): 196 - 214.
- [12] JINNO J, KAMADA N, MIYAKE M, et al. In vitro-in vivo correlation for wet-milled tablet of poorly water-soluble cilostazol [J]. *Journal of Controlled Release*, 2008, 130(1): 13029 - 13037.
- [13] PATEL S G, RAJPUT S N. Enhancement of oral bioavailability of cilostazol by forming its inclusion complexes [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2009, 10(2): 660 - 669.
- [14] JINNO J, KAMADA N, MIYALE M, et al. Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs [J]. *Journal of Controlled Release*, 2006, 111(1-2): 56 - 64.
- [15] ZHAI Yun-pu, DOU Yu-qian, LIU Xiao-xia, et al. Soft-template synthesis of ordered mesoporous carbon/nanoparticle nickel composites with a high surface area [J]. *CARBON*, 2011, 49(2): 545 - 555.

(下转至第 590 页)

Drug adsorption properties of porous hydroxyapatite microspheres

ZHAO Yan-qiu¹, MA He², XU Hui¹, CAO Shuang-min¹, WANG Shao-ning^{2*}, WANG Guo-qing²

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To study the drug adsorption properties on porous hydroxyapatite microspheres (HAP-MS). **Methods** The absorption of various drugs on commercial HAP-MS was examined using solution absorption method. The absorption of strontium on HAP was analyzed using SEM-EDX, and the specific surface area and pore size of HAP-MS were determined with nitrogen adsorption method. **Results** The amount of drugs adsorbed on HAP-MS was relatively high for drugs which can chelate with calcium ion, while only small amount of drug was adsorbed for drugs which can only physically adsorb via hydrogen bonding or charge interaction. The amount of insoluble drugs adsorbed on HAP-MS was generally lower than that of water soluble drugs. The commercial HAP-MS was mesoporous material with a most probable pore size of 30 nm, and the drugs adsorbed mainly distributed on the outer layer of HAP-MS. **Conclusions** The drug adsorption properties on HAP-MS are determined, the results may provide valuable implication for the application of HAP-MS in drug delivery.

Key words: hydroxyapatite; microsphere; drug adsorption; mesoporous

(上接第 585 页)

Preparation of cilostazol-mesoporous carbon solid dispersion and the preliminary study *in vitro* release

NIU Xia¹, WAN Long¹, ZHENG Xin², CHE Er-xi¹, SUN Chang-shan¹, WANG Si-ling^{1*}
(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To improve the water-insoluble drug cilostazol (CLT) dissolution via the preparation of the cilostazol-mesoporous carbon solid dispersion. **Methods** The mesoporous carbon was obtained using Pluronic block co-polymer F127 as template and ethanol solution of resols as the carbon source by the soft template. The morphology, specific surface area and pore size distribution were studied by the scanning electron microscopy and the nitrogen adsorption/desorption. The cilostazol/mesoporous carbon solid dispersion was prepared by evaporating solvent and filtering solvent, respectively. Through differential scanning calorimetry and the dissolution experiment, the basic properties of cilostazol solid dispersion were researched. **Results** The mesoporous carbon was showed on SEM images. The pore size was focused on 6.7 nm. The specific surface area was reaching up to 1 255.4 m²·g⁻¹ and the volume of 1.441 cm³·g⁻¹. The dissolution of cilostazol was dramatically improved compared with the pure drug. **Conclusions** Mesoporous carbon is expected to become the prospect of water-insoluble drug carrier.

Key words: mesoporous carbon; solid dispersion; cilostazol; dissolution property