

头孢托仑匹酯超饱和自乳化颗粒剂的制备及质量评价

巨鲜婷, 王 颖

咸阳职业技术学院, 陕西 咸阳 712000

摘要: 目的 制备添加了沉淀抑制剂的头孢托仑匹酯超饱和自乳化释药系统(CEFP-S-SEDDSs)及其颗粒剂,并评价其质量。方法 通过溶解度实验和伪三元相图确定头孢托仑匹酯自乳化释药系统(CEFP-SEDDSs)的处方组成及比例,并以羟丙基甲基纤维素(HPMC-E5)作为沉淀抑制剂,制备得到CEFP-S-SEDDSs;采用硅酸铝镁作为载体固化CEFP-S-SEDDSs,并与其他辅料混合制备成CEFP-S-SEDDSs颗粒剂;评价CEFP-S-SEDDSs颗粒剂的理化性质——热力学稳定性、自乳化效果、稀释稳定性、微观形态;比较CEFP-S-SEDDSs颗粒剂和市售头孢托仑匹酯颗粒剂的体外溶出度。结果 CEFP-SEDDSs的处方组成:单亚油酸甘油酯(Maisine CC)为油相,15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(Solutol HS15)为乳化剂,乙二醇单乙基醚(Transcutol HP)为助乳化剂,配比为6:2:2。CEFP-S-SEDDSs及其颗粒剂经pH 1.2盐酸溶液稀释后均形成的微乳呈球状,分散性良好,其形成的微乳粒径分别为 (104.6 ± 3.7) 、 (139.5 ± 3.8) nm,分散性指数(PDI)分别为 (0.174 ± 0.009) 和 (0.208 ± 0.012) ,Zeta电位分别为 (-13.6 ± 0.6) mV和 (-13.4 ± 0.3) mV。CEFP-S-SEDDSs颗粒剂在pH 1.2盐酸介质溶液中溶出速度与市售头孢托仑匹酯颗粒剂相当;但当介质溶液pH值升高至6.8后,市售CEFP颗粒剂中的药物浓度急剧下降,大量药物以沉淀形式析出,CEFP-S-SEDDSs颗粒剂仅有少部分以沉淀形式析出。结论 CEFP-S-SEDDSs颗粒剂能够有效抑制因pH值变化而导致CEFP析出沉淀,有望促进药物充分吸收,提高药物生物利用度

关键词: 头孢托仑匹酯;超饱和自乳化释药系统;颗粒剂;伪三元相图;溶出度

中图分类号: R944.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)10-2165-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.013

Preparation of cefditoren pivoxil supersaturated self-emulsifying drug delivery systems granules

JU Xianting, WANG Ying

Xianyang Vocational College, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To prepare cefditoren pivoxil supersaturated self-emulsifying drug delivery systems (CEFP-S-SEDDSs) and its granules, and to evaluate their properties. **Methods** The composition and proportion of CEFP-SEDDSs were determined by solubility test and pseudo-ternary phase diagram, and HPMC-E5 was used as a precipitation inhibitor to prepare CEFP-S-SEDDSs. The CEFP-S-SEDDSs granules were prepared by using aluminum magnesium silicate as a carrier and mixing with other excipients. The physicochemical properties (thermodynamic stability, self-emulsification effect, dilution stability, microstructure) of CEFP-S-SEDDSs granules were evaluated. The *in vitro* dissolution of ceftoren pivoxil granules and CEFP-S-SEDDSs granules were compared. **Results** The formulation of CEFP-SEDDSs was composed of Maisine CC as the oil phase, Solutol HS15 as the emulsifiers, and Transcutol HP as the co-emulsifiers, with the ratio of 6:2:2. The microemulsions formed by CEFP-S-SEDDSs and its granules diluted with pH 1.2 hydrochloric acid solution were spherical and well dispersed. The particle size of the microemulsions formed by CEFP-S-SEDDSs and its granules were (104.6 ± 3.7) nm and (139.5 ± 3.8) nm, the PDI were (0.174 ± 0.009) and (0.208 ± 0.012) , the Zeta potential were (-13.6 ± 0.6) mV and (-13.4 ± 0.3) mV, respectively. The dissolution rate of CEFP-S-SEDDSs granules in pH1.2 hydrochloric acid medium solution was equivalent to that of cefditoren pivoxil granules, however, when the pH value of the medium solution increases to 6.8, the drug concentration in commercially available CEFP granules sharply decreases, and a large number of drugs precipitate in the form of precipitation, and only a small portion of CEFP-S-SEDDSs granules precipitate in the form of precipitation. **Conclusion** CEFP-S-SEDDSs granules can effectively inhibit the precipitation of

收稿日期: 2023-03-19

基金项目: 咸阳职业技术学院科研项目(2023SKB01)

第一作者: 巨鲜婷,从事药学专业教学、药事管理学。E-mail:xyjuxianting1984@126.com

CEFP caused by pH changes, which is expected to promote full drug absorption and improve drug bioavailability.

Key words: cefditoren pivoxil; supersaturated self-emulsifying drug delivery systems; granules; pseudo-ternary phase diagram; dissolution

头孢托仑匹酯(CEFP)是由日本明治制药株式会社于1994年4月研制开发的第3代口服头孢类抗菌素前药,进入肠道后可被肠道酯酶代谢成头孢妥仑而发挥抗菌活性^[1],对革兰阳性菌和革兰阴性菌具有广谱抗菌作用,临床用于敏感菌引起的皮肤感染、乳腺炎、泌尿生殖系统感染、胆囊炎、中耳炎、牙周炎、睑腺炎、扁桃体炎、急慢性支气管炎等^[2]。头孢托仑匹酯属于生物药剂学分类系统(BCS)中的II类药物^[3],其溶解度具有pH依赖性,这会导致已溶解在胃液中的药物进入小肠后,由于肠液pH升高,药物又以沉淀形式析出^[4],不利于药物的充分吸收利用,影响其临床治疗效果^[5]。自乳化释药系统(SEDSSs)已成为改善难溶性药物的溶解度和口服生物利用度的一种有效手段^[6],且在SEDSSs中加入沉淀抑制剂能够长时间维持药物的超饱和状态,防止药物在肠道中析出沉淀^[7]。然而,SEDSSs是以液态形式存在,不利于储存与携带,可将其制备成颗粒剂以克服其缺陷^[8-9]。因此,本研究将头孢托仑匹酯制备成超饱和SEDSSs,并进一步制备成颗粒剂,为提高头孢托仑匹酯的口服生物利用度提供一种有效策略。

1 材料

1.1 仪器

Malvern Zetasizer Nano ZS90 纳米粒度电位仪(英国马尔文公司);Tecnai G2 F20 S-TWIN型透射电镜(美国FEI公司);FADT-800RC/1200RC自动溶出度仪(上海富科思分析仪器有限公司);HT-110X30水浴振荡器(江苏新春兰科学仪器有限公司);LC-10AD岛津高效液相色谱仪(日本岛津)。

1.2 试药及试剂

头孢托仑匹酯(药用级,批号20220314-2,上海源叶生物科技有限公司);单油酸甘油酯(Pecol)、单辛酸甘油酯(Capmul MCM C8)、单亚油酸甘油酯(Maisine CC)、丙二醇辛酸酯(Capmul PG8)、辛酸/癸酸甘油三酯(Miglyol 812)、辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol)、二乙二醇单乙基醚(Transcutol HP)均由嘉法狮贸易有限公司惠赠;聚氧乙烯氢化蓖麻油(Cremophor RH 40)、15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(Solutol HS15)、聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL)、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝

共聚物(Soluplus)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30)、羟丙基甲基纤维素E5(HPMC-E5)均由巴斯夫应用化工有限公司惠赠;羟丙基纤维素(HPC-EXF)由亚什兰中国投资有限公司惠赠;橄榄油、玉米油、聚乙二醇400(PEG400)、聚山梨酯80(Tween 80)均由西阿尔法高科药业有限公司惠赠;羟丙基甲基纤维素(HPMC-E5)由陶氏化学有限公司惠赠;硅酸镁铝由罗辅医药科技有限公司惠赠。

2 方法与结果

2.1 平衡溶解度测定

2.1.1 CEFP在不同pH介质溶液中的平衡溶解度 采用水浴振荡法^[10]测定CEFP在不同pH介质溶液中的平衡溶解度。量取pH值分别为1.2、2.0、3.0、4.5、6.8的介质溶液和纯化水各10 mL加入到具塞试管中,做上标记,再将过量的CEFP依次加入到上述具塞试管中,涡旋混合5 min,固定到水浴振荡器中,在37 °C条件下持续振荡72 h,取出混合物至离心管中,并以10 000 r·min⁻¹离心10 min,上清液经0.45 μm滤膜滤过,滤液经流动相稀释适当倍数后,参照文献报道的方法^[11]进行HPLC检测分析[色谱柱:Cosmosil C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈:水(50:50),体积流量1.2 mL·min⁻¹,检测波长218 nm,进样量20 μL,柱温30 °C],计算平衡溶解度。每组实验重复测定3次,取平均值,结果见表1。

表1 CEFP在不同pH介质溶液中的平衡溶解度($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Equilibrium solubility of CEFP in different pH medium solutions ($\bar{x} \pm s, n=3$)	
介质溶液	平衡溶解度/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
pH 1.2 盐酸溶液	896.9±10.2
pH 2.0 盐酸溶液	583.4±15.6
pH 3.0 盐酸溶液	35.3±0.8
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	3.5±0.2
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	3.3±0.3
水	2.4±0.2

实验结果显示,CEFP的溶解度呈pH相关性,在酸性介质中溶解度较大,而随着pH值增加,药物溶解度显著降低。

2.1.2 CEFP在不同辅料中的平衡溶解度 采用水

浴振摇法^[10]测定 CEFP 在油 (Peceol、Capmul MCM C8、Maisine CC、Capmul PG8、Miglyol 812、橄榄油和玉米油)、乳化剂 (Labrasol、Cremophor RH 40、Solutol HS15、Cremophor EL 和 Tween 80) 和助乳化剂 (Transcutol HP 和 PEG 400) 中的平衡溶解度。称取上述所选的油、乳化剂和助乳化剂各 2 g 加入到具塞试管中, 做上标记, 再将过量的 CEFP 依次加入到上述具塞试管中, 涡旋混合 5 min, 固定到水浴振荡器中, 在 37 °C 条件下持续振摇 72 h, 室温保存 24 h, 取出混合物至离心管中, 并以 10 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 上清液经 0.45 μm 滤膜滤过, 滤液经流动相稀释适当倍数后进行 HPLC 检测分析, 计算平衡溶解度。每组实验重复测定 3 次, 取平均值, 结果见表 2。

表 2 CEFP 在不同种类油、乳化剂和助乳化剂中的平衡溶解度 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Equilibrium solubility of CEFP in different oils, emulsifiers and co-emulsifiers ($\bar{x} \pm s, n=3$)

辅料名称	类别	平衡溶解度/(mg·g ⁻¹)
Peceol	油	98.5±3.8
Capmul MCM C8	油	125.6±8.6
Maisine CC	油	353.5±12.4
Capmul PG8	油	67.5±4.7
Miglyol 812	油	206.4±9.2
橄榄油	油	37.57±1.1
玉米油	油	14.7±0.6
Labrasol	乳化剂	397.8±10.3
Cremophor RH 40	乳化剂	136.8±9.3
Solutol HS15	乳化剂	426.5±13.5
Cremophor EL	乳化剂	98.4±4.6
Tween 80	乳化剂	94.8±5.3
Transcutol HP	助乳化剂	398.5±8.7
PEG 400	助乳化剂	15.7±0.3

通常选择对药物溶解能力较强的油相、乳化剂和助乳化剂作为 SEDDSs 的组成成分, 达到最大载药能力, 避免药物在储存过程中析出沉淀^[12]。溶解度测定结果显示, 在所选的油相中, Maisine CC 对 CEFP 具有较大的溶解能力, 达到了 (353.5±12.4) mg·g⁻¹; 在所选的乳化剂中, CEFP 在 Labrasol 和 Solutol HS15 中溶解度较大, 分别为 (397.8±10.3) mg·g⁻¹ 和 (426.5±13.5) mg·g⁻¹; 在所选的助乳化剂中, Transcutol HP 对 CEFP 的溶解性最好, 为 (398.5±8.7) mg·g⁻¹。本研究初步确定 SEDDSs 的处方组成: Maisine CC 作为油相, Labrasol 或者 Solutol HS15 作为乳化剂,

Transcutol HP 作为助乳化剂, 并通过配伍相容性研究以及伪三元相图最终确定 CEFP-SEDDSs 的处方组成。

2.2 配伍相容性实验

分别按照质量比为 6:2:2、5:3:2、4:3:3 和 3:4:3 称取油相 (Maisine CC)、乳化剂 (Labrasol 或者 Solutol HS15) 和助乳化剂 (Transcutol HP) 加入到具塞试管中, 涡旋混合 5 min, 静置 24 h, 5 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 记录混合物性状; 取性状均匀透明的混合物溶液 1 g 加入到烧杯中 (37 °C 水浴保温), 向其加入 pH 1.2 的盐酸溶液 100 mL, 同时进行磁力搅拌 (50 r·min⁻¹), 记录形成乳状液的时间及外观, 按照表 3 等级进行自乳化效果评价^[13], 配伍相容性实验结果见表 4。

表 3 自乳化效果等级评价标准

Table 3 Self-emulsification effect grade evaluation standard

等级	自乳化效果评价标准
A	在 1 min 内快速形成微乳液, 外观呈透明状或淡蓝色
B	在 1~2 min 内快速形成微乳液, 外观呈透明状或带蓝色
C	在 2~3 min 内形成乳状液, 外观呈白色乳状
D	缓慢形成乳状液 (>3 min), 外观呈灰白色, 略带油滴
E	乳化性差或微弱, 表面有大量油滴

相容性实验结果显示, 以 Maisine CC 作为油相, Labrasol 或者 Solutol HS15 作为乳化剂, Transcutol HP 作为助乳化剂构成的 SEDDSs 在静置、离心后外观均呈均匀透明状, 无分层现象出现, 说明各辅料间相容性较好; 而由 Maisine CC/Solutol HS15/Transcutol HP 构成的自乳化体系在不同配比中自乳化评级为 A 级或 B 级, 自乳化效果良好, 因此, 确定 CEFP-SEDDSs 的油相为 Maisine CC, 乳化剂为 Solutol HS15, 助乳化剂为 Transcutol HP。

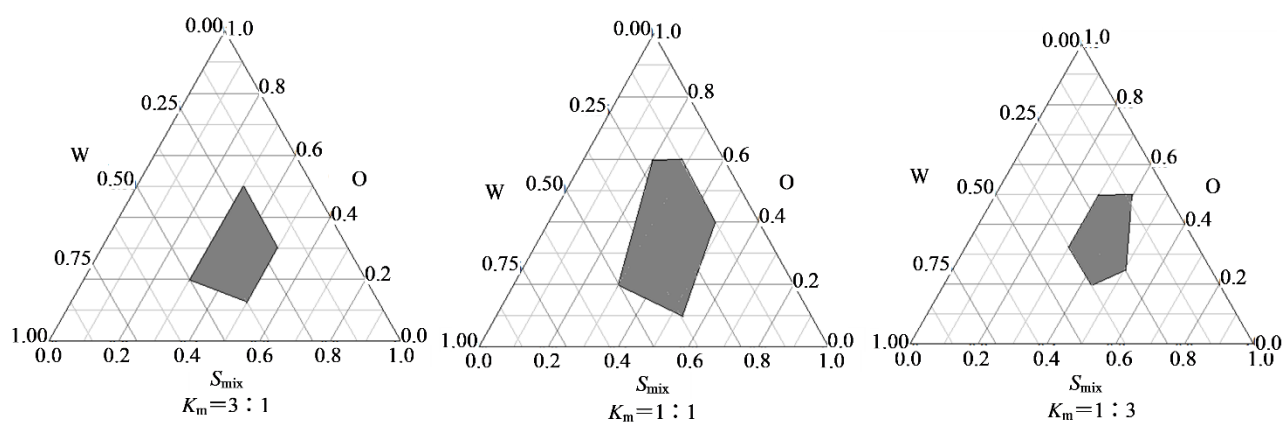
2.3 伪三元相图的绘制

分别按照质量比 (K_m) 为 3:1、1:1、1:3 称取乳化剂 Solutol HS15 和助乳化剂 Transcutol HP 加入到具塞试管中, 涡旋混合 5 min, 形成均匀透明状乳化剂混合物 (S_{mix}), 再按照质量比为 9:1~1:9 称取油相 (O) Maisine CC 和 S_{mix} , 涡旋混合 5 min, 向其滴加 pH 1.2 的盐酸溶液 (37 °C), 同时进行磁力搅拌 (50 r·min⁻¹), 直到体系自乳化形成 A 级或 B 级微乳, 记录此时加水量, 分别以油 (O)、 S_{mix} 、水 (W) 占比作为等边三角形三条边线, 通过 Origin 8.0 软件绘制伪三元相图, 比较形成的微乳区域面积^[14], 结果见图 1。

表4 配伍相容性实验结果

Table 4 Compatibility between different excipients

处方	配比	配伍相容性		自乳化效果等级
		放置 24 h	离心 10 min	
Maisine CC/Labrasol/Transcutol HP	6:2:2	均匀透明	均匀透明	E
	5:3:2	均匀透明	均匀透明	C
	4:3:3	均匀透明	均匀透明	B
	3:4:3	均匀透明	均匀透明	A
Maisine CC/Solutol HS15/Transcutol HP	6:2:2	均匀透明	均匀透明	A
	5:3:2	均匀透明	均匀透明	A
	4:3:3	均匀透明	均匀透明	A
	3:4:3	均匀透明	均匀透明	A

图1 油(O)/ S_{mix} /水(W)构成的伪三元相图Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of oil (O)/ S_{mix} /water (W)

自乳化区域面积越大说明该处方的自乳化性能越强^[15]。伪三元相图结果显示, K_m 为3:1、1:1、1:3形成的自乳化区域面积分别为12.6%、21.7%和8.5%,以质量比为1:1时形成的自乳化区域面积最大,因此选择 K_m 为1:1作为最佳配比。另外,处方中的乳化剂量应尽量降低,以减轻其对胃肠道产生刺激性,因此油相与 S_{mix} 的质量比为6:4。最终确定CEFP-SEDDSs的油相为Maisine CC,乳化剂为Solutol HS15,助乳化剂为Transcutol HP,配比为6:2:2。

2.4 沉淀抑制剂考察

按照确定的处方配比称取Maisine CC 30.0 g、Solutol HS15 10.0 g、Transcutol HP 10.0 g加入到具塞试管中,涡旋混合5 min,得到空白SEDDSs溶液,另称取头孢托仑匹酯10.0 g加入到上述溶液中,涡旋使药物充分分散,经磁力搅拌至药物溶解,得到均匀透明状CEFP-SEDDSs。将CEFP-SEDDSs平均分成5份,取4份溶液分别加入溶液质量3%的沉淀抑制剂(HPC-EXF、HPMC-E5、PVP-K30和Soluplus),涡旋混合直至完全溶解,得到4种加入抑

制剂的CEFP-SEDDSs(CEFP-S-SEDDSs),并以pH 6.8作为溶出介质考察药物溶出行为^[3],确定沉淀抑制剂种类,结果见图2。

溶出结果表明,未加沉淀抑制剂的CEFP-SEDDSs,在10 min内药物可达到95%以上溶出,但

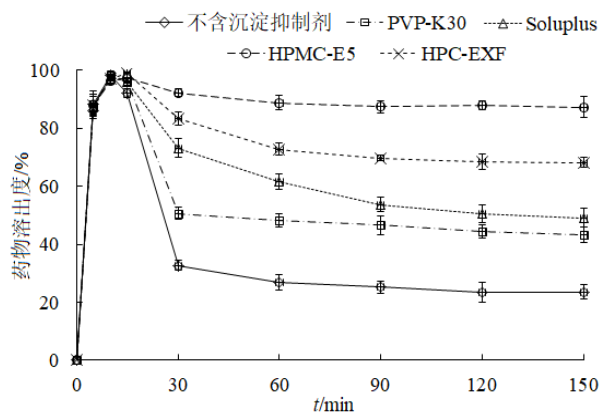


图2 不同种类沉淀抑制剂对CEFP-S-SEDDSs中药物溶出度的影响

Fig. 2 Effects of precipitation inhibitor on the dissolution profiles of CEFP-S-SEDDSs

随着时间延长,药物浓度出现明显降低,这是由于CEFP在pH 6.8溶出介质中溶解度较低,析出了沉淀;而加入沉淀抑制剂的4种CEFP-S-SEDDSs,虽然药物浓度也均表现出降低趋势,但相比CEFP-SEDDSs,其药物浓度均较高,尤其以HPMC-E5作为沉淀抑制剂制备的CEFP-S-SEDDSs,药物溶度降低最少,因此本研究确定选择HPMC-E5作为沉淀抑制剂制备CEFP-S-SEDDSs。

2.5 CEFP-S-SEDDSs颗粒剂制备

以HPMC-E5作为沉淀抑制剂,按照“2.4”项下方法制备CEFP-S-SEDDSs,称取CEFP-S-SEDDSs 50 g加入到硅酸铝镁150 g中,搅拌均匀,即得到CEFP-S-SEDDSs固体颗粒。取上述CEFP-S-SEDDSs固体颗粒经30目筛网整粒,并与表5中辅料采用等量递加法混合均匀,分装至铝箔袋中,得到CEFP-S-SEDDSs颗粒剂。

表5 CEFP-S-SEDDSs颗粒剂处方组成

Table 5 Formulation composition of CEFP-S-SEDDSs tablets

处方组成	单片用量/g	实验批用量/g	作用
CEFP-S-SEDDSs	2.4	480	活性成分
固体颗粒	(含头孢妥仑匹酯0.1 g)		
蔗糖	0.594	118.8	甜味剂
橙味香精	0.006	1.2	调味剂
总质量	3.0	600	/

2.6 CEFP-S-SEDDSs及其颗粒剂性质评价

2.6.1 热力学稳定性考察 取CEFP-S-SEDDSs约5 g加入到西林瓶中,加塞密封,先放置在 $(5\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 冰箱中3 d,接着放置在 $(50\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 稳定箱中3 d,经低温/高温连续循环放置3次,用肉眼观察其性状^[16]。实验结果显示,CEFP-S-SEDDSs经低温/高温3次循环放置,样品仍为均匀透明状溶液,未出现分层现象,也未观察到有药物沉淀析出,说明CEFP-S-SEDDSs的热力学稳定性良好。

2.6.2 自乳化效果考察 取CEFP-S-SEDDSs 600 mg及颗粒剂3.0 g,分别加入到烧杯中,向其滴加pH 1.2的盐酸溶液 (37°C) 100 mL,同时进行磁力搅拌 $(50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1})$,记录CEFP-S-SEDDSs及颗粒剂的自乳化时间。实验结果显示,CEFP-S-SEDDSs可以在 $(38\pm 5)\text{s}$ 内形成微乳,CEFP-S-SEDDSs颗粒剂在 $(45\pm 3)\text{s}$ 内形成微乳,自乳化效果均较强,无明显差异。

2.6.3 稀释稳定性考察 取CEFP-S-SEDDSs 600 mg及颗粒剂3.0 g,向其滴加pH 1.2的盐酸溶液 (37°C) 100 mL,同时进行磁力搅拌 $(50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1})$,形成微乳后静置放置,分别在0、6、24 h取样,纳米粒度电位仪测量微乳的粒径、Zeta电位、分散性指数(PDI),结果见表6。

实验结果显示,CEFP-S-SEDDSs颗粒剂经稀释后形成的微乳,其Zeta电位与CEFP-S-SEDDSs基本一致,但微乳的粒径有一定程度的增长,这可能是由于CEFP-S-SEDDSs在固化成颗粒过程或处方中的辅料导致微乳粒径增大^[17];另外,2份样品在放置24 h后,其粒径和Zeta电位与0 h相比没有出现明显变化,表明CEFP-S-SEDDSs及颗粒剂的稀释稳定性较好。

2.6.4 微观形态考察 取CEFP-S-SEDDSs及颗粒剂,向其滴加pH 1.2的盐酸溶液 (37°C) 100 mL,同时进行磁力搅拌 $(50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1})$,形成微乳,静置10 min,取上清液 $4\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min。分别移取2份微乳液滴加到400目铜网无碳方华膜表面,均匀铺展,用滤纸从边缘吸尽水分,再各自滴加1滴磷钨酸水溶液(质量浓度为 $20\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$),放置10 min充分染色,在透射电子显微镜下观察并拍照(图3)。通过透射电镜照片可知,CEFP-S-SEDDSs及颗粒剂所形成的微乳均呈球形,均匀分散,无聚集,粒径大部分分布在50~150 nm。

2.6.5 体外溶出考察 通过体外溶出实验考察CEFP-S-SEDDSs颗粒剂与市售CEFP颗粒剂的药物溶出速度。先以pH 1.2盐酸溶液作为溶出介质,体

表6 CEFP-S-SEDDSs及颗粒剂稀释稳定性结果 $(\bar{x}\pm s, n=3)$

Table 6 Stability results of CEFP-S-SEDDSs and granules after dilution $(\bar{x}\pm s, n=3)$

t/h	CEFP-S-SEDDSs			CEFP-S-SEDDSs颗粒剂		
	粒径分布/nm	PDI	Zeta 电位/mV	粒径分布/nm	PDI	Zeta 电位/mV
0	104.6 $\pm$ 3.7	0.174 $\pm$ 0.009	-13.6 $\pm$ 0.6	139.5 $\pm$ 3.8	0.208 $\pm$ 0.012	-13.4 $\pm$ 0.3
6	105.7 $\pm$ 3.9	0.169 $\pm$ 0.012	-12.4 $\pm$ 0.5	143.6 $\pm$ 4.3	0.213 $\pm$ 0.009	-12.8 $\pm$ 0.3
24	105.2 $\pm$ 3.3	0.170 $\pm$ 0.011	-13.7 $\pm$ 0.3	142.9 $\pm$ 3.6	0.205 $\pm$ 0.007	-13.8 $\pm$ 0.4

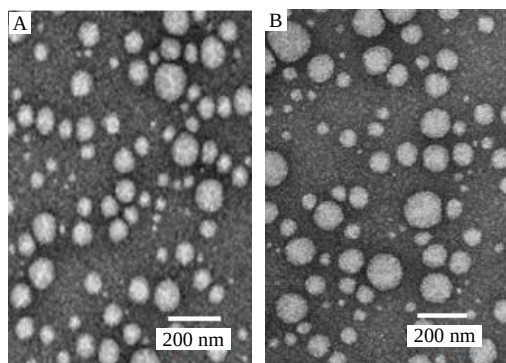


图3 CEFP-S-SEDDSs(A)及其颗粒剂(B)形成的微乳的透射电镜照片

Fig. 3 Transmission electron microscopy of microemulsion formed by CEFP-S-SEDDSs (A) and CEFP-S-SEDDSs Granules (B)

积为 700 mL, 温度为 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速为 $(50 \pm 1) \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 分别将 CEFP-S-SEDDSs 颗粒剂与市售头孢托仑匹酯颗粒剂加入到溶出杯中, 进行溶出考察; 120 min 后再向溶出杯中加入浓度为 $0.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸钠溶液 200 mL (37°C), 并调节 pH 值至 6.8, 继续进行溶出考察^[18]。实验过程中在设定的时间点抽取溶出介质 5 mL (同时补加同温同体积对应 pH 值介质溶液), 经 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 滤液经流动相稀释适当倍数后进行 HPLC 检测分析, 计算药物含量, 并绘制药物溶出曲线图 (图 4)。

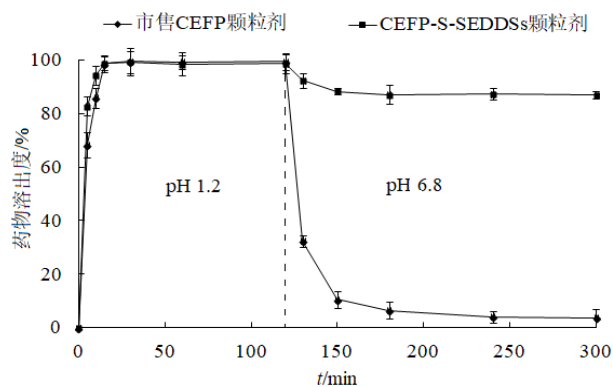


图4 CEFP-S-SEDDSs颗粒剂与市售CEFP颗粒剂的药物溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 4 Dissolution profile of CEFP-S-SEDDSs granules and commercial CEFP granules ($\bar{x} \pm s, n=6$)

体外溶出实验结果显示, CEFP-S-SEDDSs 颗粒剂与市售CEFP颗粒剂在 pH 1.2 盐酸介质中均表现出药物快速完全溶出, 且溶出速率基本一致; 而当溶出介质 pH 值调节至 6.8 后, 市售CEFP颗粒剂中的药物浓度开始急剧下降, 在 180 min 后药物浓度基本不再下降, 处于平衡态, 此过程说明大量药物

以沉淀形式析出; 同样, CEFP-S-SEDDSs 颗粒剂在溶出介质 pH 值调节至 6.8 后药物浓度也出现下降, 但降低趋势较为微弱且缓和, 此过程说明仅有少部分以沉淀形式析出。本研究表明 CEFP-S-SEDDSs 颗粒剂能够有效抑制因 pH 值变化而导致 CEFP 析出沉淀, 有望促进药物充分吸收, 提高药物生物利用度^[19]。

3 讨论

头孢托仑匹酯在不同 pH 介质溶液中的平衡溶解度测定结果显示, 药物在 pH 1.2 盐酸溶液中的溶解度为 $(896.9 \pm 10.2) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 随着介质 pH 值的升高, 溶解度急剧降低, 在 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中溶解度仅为 $(3.5 \pm 0.2) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 这会导致已在胃液中溶解的药物分子随着胃排空进入肠道后, 由于肠液 pH 升高, 药物析出晶体, 药物无法完全吸收利用。超饱和 S-SEDDSs 已成为解决 pH 依赖性药物析出沉淀的有效手段之一, 而沉淀抑制剂的选择对 S-SEDDSs 处方设计和开发起着决定性作用^[20]。

本研究基于头孢托仑匹酯在不同油、乳化剂和助乳化剂中的平衡溶解度以及辅料配伍相容性结果, 确定了 CEFP-SEDDSs 的处方组成, 并通过绘制伪三元相图, 得到了 CEFP-SEDDSs 的处方组成为: 油相为 Maisine CC, 乳化剂为 Solutol HS15, 助乳化剂为 Transcutol HP, 其配比为 6:2:2, 并进一步通过沉淀抑制剂种类筛选, 确定以 HPMC-E5 作为沉淀抑制剂制备 CEFP-S-SEDDSs。

本研究以硅酸铝镁作为吸附载体将液态状 CEFP-S-SEDDSs 转化成固体颗粒, 并与其他辅料混合后制备得到 CEFP-S-SEDDSs 颗粒剂, 通过与市售 CEFP 颗粒剂体外溶出比较, 实验结果表明 CEFP-S-SEDDSs 颗粒剂能够有效抑制因环境 pH 值变化而导致 CEFP 析出沉淀, 有望提高药物的口服生物利用度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Darkes M J M, Plosker G L. Cefditoren pivoxil [J]. Drugs, 2002, 62(2): 319-336.
- [2] 张明发. 头孢妥仑匹酯的抗菌活性 [J]. 上海医药, 2005, 26(7): 307-310.
Zhang M F. Antibacterial activity of cefditoren pivoxil [J]. Shanghai Med Pharm J, 2005, 26(7): 307-310.
- [3] Venugopalarao G, Lakshminpathy R, Sarada N C. Preparation and characterization of cefditoren pivoxil-loaded liposomes for controlled *in vitro* and *in vivo* drug

- release [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10(Suppl 1): 149-157.
- [4] 包品, 高春华. 双嘧达莫自乳化颗粒剂的制备及质量评价 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(3): 128-133.
- Bao P, Gao C H. Preparation and evaluation of dipyridamole self-microemulsion granules [J]. Northwest Pharm J, 2022, 37(3): 128-133.
- [5] Zheng C L, Li Y, Peng Z, et al. A composite nanocarrier to inhibit precipitation of the weakly basic drug in the gastrointestinal tract [J]. Drug Deliv, 2020, 27(1): 712-722.
- [6] Ruiz P S L, Serafini M R, Almeida Alves I, et al. Recent progress in self-emulsifying drug delivery systems: A systematic patent review (2011-2020) [J]. Crit Rev Ther Drug Carr Syst, 2022, 39(2): 1-77.
- [7] 白戎彪, 郭风雪, 杨劲, 等. 聚合物对 pH 依赖性药物沉淀抑制作用的研究进展 [J]. 广东化工, 2021, 48(12): 82-86.
- Bai R B, Guo F X, Yang J, et al. Research progress on the inhibitory effect of polymers on drug precipitation in supersaturated state [J]. Guangdong Chem Ind, 2021, 48(12): 82-86.
- [8] Mandić J, Zvonar Pobirk A, Vrečer F, et al. Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective [J]. Int J Pharm, 2017, 533(2): 335-345.
- [9] Bin Seo E, du Plessis L H, Viljoen J M. Solidification of self-emulsifying drug delivery systems as a novel approach to the management of uncomplicated malaria [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(2): 120.
- [10] 钦富华, 蔡雁, 俞佳丹. 大黄酸平衡溶解度和油水分配系数的测定 [J]. 医药导报, 2018, 37(1): 88-91.
- Qin F H, Cai Y, Yu J D. Determination of equilibrium solubility and apparent oil/water partition coefficients of Rhein [J]. Her Med, 2018, 37(1): 88-91.
- [11] Annapurna M M, Goutam S V S, Anusha S, et al. Development and validation of the stability-indicating LC-UV method for the determination of Cefditoren pivoxil [J]. J Pharm Anal, 2012, 2(6): 466-469.
- [12] Rahman M A, Hussain A, Hussain M S, et al. Role of excipients in successful development of self-emulsifying/microemulsifying drug delivery system (SED DS/SMEDDS) [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 39(1): 1-19.
- [13] 果秋婷, 闫海英, 朱钰叶, 等. 三黄地榆油微乳凝胶的制备及其治疗烫伤药效学初探 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1674-1680.
- Guo Q T, Yan H Y, Zhu Y Y, et al. Preparation of SanhuangDiyu oil microemulsion gel and evaluation of pharmacodynamics in treating eczema [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(8): 1674-1680.
- [14] 陈吼. 依维莫司自微乳化释药系统的制备及质量评价 [J]. 医药导报, 2017, 36(5): 544-548.
- Chen H. Preparation and quality evaluation of everolimus self-microemulsifying drug delivery system [J]. Her Med, 2017, 36(5): 544-548.
- [15] Elnaggar Y S R, El-Massik M A, Abdallah O Y. Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: Design and optimization [J]. Int J Pharm, 2009, 380(1/2): 133-141.
- [16] Kassem A A, Abd El-Alim S H, Salman A M, et al. Improved hepatoprotective activity of *Beta vulgaris* L. leaf extract loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS): *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2020, 46(10): 1589-1603.
- [17] 祁静波, 王敏, 谢鹏. 他达拉非自乳化片的制备与体外溶出研究 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(3): 444-448.
- Qi J B, Wang M, Xie P. Preparation and *in vitro* dissolution of Fast-Dissolving Tablets tadalafil based on self-microemulsifying drug delivery system [J]. Northwest Pharm J, 2021, 36(3): 444-448.
- [18] Jede C, Wagner C, Kubas H, et al. Improved prediction of *in vivo* supersaturation and precipitation of poorly soluble weakly basic drugs using a biorelevant bicarbonate buffer in a gastrointestinal transfer model [J]. Mol Pharmaceutics, 2019, 16(9): 3938-3947.
- [19] Chai F J, Sun L L, Ding Y F, et al. A solid self-nanoemulsifying system of the BCS class IIb drug dabigatran etexilate to improve oral bioavailability [J]. Nanomedicine, 2016, 11(14): 1801-1816.
- [20] 刘挺峰. 桂利嗪过饱和自乳化释药系统的制备与质量评价 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 81-86.
- Liu T F. Preparation and quality evaluation of cinnarizine supersaturated self-emulsifying drug delivery system [J]. Northwest Pharm J, 2022, 37(5): 81-86.

[责任编辑 兰新新]