

## 盐酸决奈达隆纳米晶体的制备及其质量评价

石文晶, 吴文婷, 吴琼珠\*, 周建平

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

**摘要** 采用反溶剂重结晶结合高压均质法制备盐酸决奈达隆纳米晶体。考察药物浓度、溶剂-反溶剂比、搅拌速度、重结晶温度、高压均质条件及干燥方式等因素对纳晶形貌和粒度的影响。以溶剂-反溶剂比、药物浓度及搅拌速度为主要考察因素, 采用3因素3水平的正交设计得到较优的处方工艺为: 药物浓度 100 mg/mL、溶剂-反溶剂比 1:15、搅拌速度为 1 200 r/min、重结晶温度为 4~8 °C, 表面活性剂为 F127, 浓度为 1 mg/mL, 高压均质  $1.2 \times 10^8$  Pa, 循环 10 次, 喷雾干燥后得到平均粒径为 580 nm 的超细粉体。采用 X 射线衍射、差示扫描量热法、扫描电镜、溶解度及体外溶出实验等对原料药及纳晶性质进行分析表征。结果表明, 盐酸决奈达隆纳晶超细粉体化学结构及晶型不变, 且溶解度及溶出速率明显提高。

**关键词** 盐酸决奈达隆; 反溶剂重结晶; 高压均质; 纳米晶体; 制备; 质量标准

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2013)01-0049-07

## Preparation and quality evaluation of dronedarone hydrochloride nanocrystals

SHI Wenjing, WU Wenting, WU Qiongzhu\*, ZHOU Jianping

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** Dronedarone hydrochloride nanocrystals were prepared by antisolvent recrystallization combined with subsequent homogenization. The effects of the solvent to antisolvent volume ratio, drug concentration, stirring speed, recrystallization temperature, homogenization condition (pressure, circle numbers), type of surfactants and drying method on particle morphology and particle size were investigated. After single factor screening, the optimum conditions were obtained by orthogonal design with 3 factors and 3 levels according to the antisolvent volume ratio, drug concentration and stirring speed. The results indicated that nanocrystals with average 580 nm particle diameter were obtained from the slurry when the ratio of methanol to the hydrochloric acid was 1:15, drug concentration 100 mg/mL, stirring speed over 1 200 r/min, recrystallization temperature at 4-8 °C, homogenisation 10 cycles at  $1.2 \times 10^8$  Pa with 1 mg/mL F127. The products were characterized by differential scanning calorimeter (DSC), powder X-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscope (SEM). The solubility and dissolution rates of the nanocomposite particles and crude drug were also determined. The results indicate that all the nanocrystals have the same chemical structure and crystal form as the crystalline dronedarone, and have a significantly enhanced solubility and dissolution rate.

**Key words** dronedarone hydrochloride; antisolvent recrystallization; homogenization; nanocrystals; preparation; quality evaluation

在药物研发进程中, 40% 以上具有药理活性的化合物因为存在难溶性问题, 致使其不能上市或充分发挥疗效<sup>[1]</sup>。为此研究者们采取了各种增加难溶性药物溶解度的方法, 如成盐、环糊精包合物、固体分散体及自微乳等, 但这些方法所用载体材料多, 载药量小, 使其应用受到限制。药物纳米晶体

(drug nanocrystals)<sup>[2-3]</sup>是指将微米级的药物颗粒通过研磨分散或形成结晶, 使粒径减小到亚微米级 (100~1 000 nm) 甚至毫微米级 (1~100 nm), 并在稳定剂的作用下稳定存在, 载药量高, 可解决大多数难溶性药物的溶解度和溶出度问题, 提高其口服生物利用度, 改善体内分布等<sup>[4-5]</sup>。近 10 年来,

有关纳米药物晶体的研究得到国内外的广泛关注,并取得令人瞩目的成就。2001年上市的免疫抑制剂西罗莫司片(Rapamune<sup>®</sup>)就是第一个美国FDA批准的由伊兰公司(Elan Drug Delivery)采用纳米晶体技术开发上市的产品,加上2003年默克公司(Merck)研发上市的阿瑞吡坦胶囊剂,美国阿布拉西生物公司的紫杉醇白蛋白纳米混悬剂等,现已有6种药物纳米晶体产品上市。

盐酸决奈达隆(dronedarone hydrochloride,商品名为Multaq<sup>®</sup>,图1)是赛诺菲-安万特公司用了近20年时间研发成功的治疗房颤新药。其在结构上与房颤的标准治疗药物胺碘酮相似,无碘取代基,可减小碘源性的器官毒性;在其苯并呋喃环的一侧增加了甲磺酰基,降低其亲脂性,因此缩短了药物的半衰期且减少其组织蓄积作用<sup>[6-7]</sup>,适用于阵发性或持续性房颤或房扑患者<sup>[8-9]</sup>。但盐酸决奈达隆在含水介质中溶解度很低,且在室温下其溶解度呈现pH依赖性,在pH 3~5范围内有较大溶解度,大约为1~2 mg/mL,在pH 6~7溶解度变得很低,只有10 μg/mL,因此存在生物利用度较低和吸收不稳定的问题<sup>[10-11]</sup>。考虑到纳米晶体药物仅需少量稳定剂即可达到稳定分散的纳米状态,特别适用于大剂量难溶性口服药物,以提高此类药物的溶解度和生物利用度,本文联合反溶剂重结晶与高压均质法,在少量表面活性剂的存在下,制得盐酸决奈达隆纳米晶体。

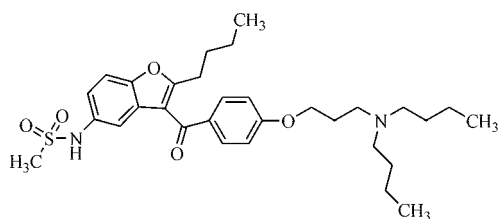


Figure 1 Chemical structure of dronedarone

## 1 材料

### 1.1 仪器

1200型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);JN-3000PLUS型高压均质机(广州聚能生物科技有限公司);190型喷雾干燥仪(瑞士Buchi公司);LEICA DMLP偏光显微镜(美国赛明国际股份有限公司);Zetasizer 3000HSA激光粒度分析仪(英国Malvern公司);DSC 204差示扫描热分析仪(德国

Netzsch公司);X射线粉末衍射仪(德国Karlsruhe公司);ZRS-6型智能溶出实验仪(天津大学无线电厂)。

### 1.2 药品与试剂

盐酸决奈达隆(含量高于99.5%,中国药科大学药物化学教研室,批号:20111215);吐温80(国药集团化学试剂有限公司,批号:F20100517);泊洛沙姆408(Lutrol F127,德国BASF公司);甲醇(色谱纯,江苏汉邦科技有限公司,批号110738);其他试剂均为市售分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 盐酸决奈达隆纳晶的制备<sup>[12-14]</sup>

精密称取盐酸决奈达隆2 g,溶解于甲醇20 mL中,在1 200 r/min的搅拌速度下加入含1 mg/mL F127的0.1 mol/L盐酸溶液300 mL中(4~8℃),混合5 min,在 $1.2 \times 10^8$  Pa下高压均质机均质10个循环(外循环冰水浴3℃恒温),喷雾干燥即得盐酸决奈达隆纳米晶体。

### 2.2 处方工艺的筛选

2.2.1 单因素考察 以粒径为评价指标进行处方工艺筛选。采用偏光显微镜初步观察其形态并计算平均粒径,即照片中 $n$ 个( $n > 200$ )颗粒长径的均值,所用软件为Image-Pro Plus 5.0(美国Media Cybernetics公司)。高压均质后的纳米混悬液采用激光粒度分析仪测定其粒径。

2.2.1.1 溶剂反溶剂种类及其体积比 反溶剂重结晶法中反溶剂需满足两个条件:一是对溶质的溶解性差;二是与溶剂能够互溶。盐酸决奈达隆在水中微溶,在0.1 mol/L盐酸溶液中难溶,在PBS(pH 7.0)中溶解度极低,故从这3种溶剂中选出最优反溶剂。研究发现,在0.1 mol/L盐酸溶液中所制得的重结晶产物形态最佳,为短针状;而在水中无法重结晶;在PBS(pH 7.0)中药物混悬液非常黏,不利于后期处理。盐酸决奈达隆在甲醇、乙醇中均有一定的溶解度,其中在甲醇中极易溶解,且重结晶后所得到的晶体晶型较乙醇均一,故选择甲醇为溶剂,0.1 mol/L盐酸溶液为反溶剂。

分别采用溶剂-反溶剂体积比为1:5,1:10,1:15,1:20,1:30,依法制得混悬液颗粒粒径分别为 $(17.5 \pm 0.8)$ , $(7.6 \pm 0.5)$ , $(4.4 \pm 0.3)$ , $(3.5 \pm 0.3)$ , $(2.3 \pm 0.4)$  μm ( $n = 3$ )。当体积比为1:5

时,整个体系很黏,后期干燥处理麻烦,且颗粒大小不均,粒径较大;体积比由 1:10 变至 1:20 时,溶液体系黏度明显降低,且药物在混合液中的饱和和溶解度降低,过饱和度增加,最终导致颗粒粒径的减小,继续改变比例至 1:30,因整个结晶体系药物浓度变小,降低了晶体的成核速率,药物沉淀较少,收率较低,且颗粒大小不均匀,粒度分布较宽。考虑到节省溶剂及后期喷雾干燥效率,本实验选择溶剂-反溶剂体积比为 1:15。

2.2.1.2 投药量的选择 当药物质量浓度为 30, 50,100,150,200 mg/mL 时,所得混悬液颗粒粒径分别为  $(5.2 \pm 0.3)$ ,  $(4.6 \pm 0.2)$ ,  $(4.8 \pm 0.2)$ ,  $(7.8 \pm 0.5)$ ,  $(7.5 \pm 0.4) \mu\text{m}$  ( $n=3$ )。可知,在较高的过饱和度条件下,成核速率大于晶体生长速率,有利于小颗粒的形成。但随着药物浓度的不断增大,混合过程中迅速生成大量的药物颗粒,药物颗粒数量急剧增加,从而引起颗粒黏连、团聚,使颗粒粒径变大。因此,在制备过程中要尽量避免或减少团聚状态的产生。为此,本实验选择较适宜的药物质量浓度为 100 mg/mL。

2.2.1.3 搅拌速度的影响 当搅拌速度为 400, 800,1 200,1 600 r/min 时,所得混悬液颗粒粒径分别为  $(7.5 \pm 0.8)$ ,  $(5.6 \pm 0.4)$ ,  $(1.8 \pm 0.3)$ ,  $(1.5 \pm 0.2) \mu\text{m}$  ( $n=3$ )。可见,随着搅拌速度的增大,产物粒径逐渐减小,并且粒度分布更窄,粒度更加均匀。当搅拌速度大于 1 000 r/min 后,再提高搅拌速度,粒径变化不大。因此选择搅拌速度为 1 200 r/min。

2.2.1.4 重结晶温度的影响 不同结晶温度对结晶过程的影响结果见表 1。当温度低于 4 ℃ 时,结晶速度快,产品有些结块与团聚现象。当结晶温度提高到 16 ℃ 以上时,颗粒粒径变大,产生肉眼可见的絮状物,一段时间后沉淀严重。故确定重结晶的适宜温度为 4~8 ℃。

**Table 1** Influence of recrystallization temperatures on drug particles ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

$T/^\circ\text{C}$	Particle diameter/ $\mu\text{m}$	Appearance
0	$3.8 \pm 0.3$	Compact
4	$2.7 \pm 0.2$	Compact
8	$2.5 \pm 0.3$	Compact
16	$4.2 \pm 0.3$	Loose
30	$7.3 \pm 0.5$	Loose

2.2.1.5 稳定剂种类及用量的选择 稳定剂可以有效地防止微粒的聚沉。预实验中选择 PVP、

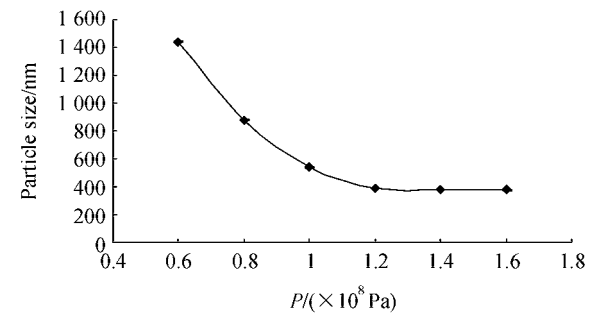
F127、HPMC 和 Tween 80 为稳定剂,将其分别溶解于反溶剂中并配成 3.0 mg/mL 的溶液,含药溶液加入反溶剂后静置 2 h,发现 PVP 药物混悬液沉降严重,HPMC 溶液已析出沉淀,F127 与 Tween 80 的溶液细腻,呈稳定的分散状态,故选择 F127 与 Tween 80 为稳定剂。 $1 \times 10^8$  Pa 压力下均质 10 次后,不同稳定剂及其不同浓度所制纳米混悬液的粒径及多分散指数 (poly-dispersity index, PI) 测定结果见表 2。

**Table 2** Effect of stabilizer types and concentrations on particle diameter and poly-dispersity index (PI) of drug nanosuspensions ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Stabilizer	$c/(\text{mg/mL})$	Particle diameter /nm	PI
F127	0.5	$510 \pm 18$	$0.132 \pm 0.010$
	1.0	$423 \pm 12$	$0.099 \pm 0.004$
	3.0	$449 \pm 16$	$0.18 \pm 0.009$
Tween 80	0.5	/	/
	1.0	/	/
	3.0	$457 \pm 18$	$0.13 \pm 0.005$

由表 2 可见,表面活性剂种类和质量浓度对粒径及多分散指数有较大影响,反溶剂中加入 0.5, 1.0 mg/mL Tween 80 时出现聚集现象,而反溶剂中较高浓度的表面活性剂可阻碍重结晶时溶剂和反溶剂之间的扩散。综合考虑,本研究选用 F127 来用于盐酸决奈达隆纳晶的制备。

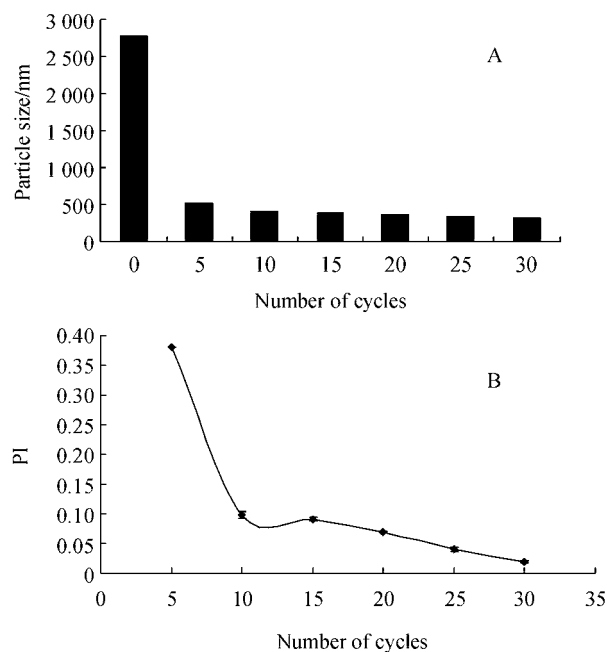
2.2.1.6 均质压力及循环次数的影响 混悬液在  $0.6 \times 10^8 \sim 1.6 \times 10^8$  Pa 压力范围内均质 10 次后粒径测定结果如图 2 所示。由图 2 可知,随着均质机压力的增大,样品颗粒呈逐渐减小的趋势,但压力高于  $1.2 \times 10^8$  Pa 后,粒径减小不明显,考虑到减少仪器损耗,实验采用  $1.2 \times 10^8$  Pa 的均质压力。



**Figure 2** Effect of homogenization pressure on particle diameters ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

在  $1.2 \times 10^8$  Pa 均质压力下均质不同循环次数的样品的粒径和 PI 测定结果见图 3。结果表明,

随着高压均质循环次数的增加,混悬液粒子粒径减小,同时粒子的多分散指数减小。达到10个循环后,高压均质循环次数的增加对样品的粒径和多分散指数的变化无显著影响,故采用高压均质  $1.2 \times 10^8$  Pa,10个循环。经测定,此时决奈达隆混悬液的平均粒径为  $(380 \pm 12)$  nm ( $n=3$ ),多分散指数为  $0.11 \pm 0.02$  ( $n=3$ )。



**Figure 3** Influence of cycle numbers on particle size (A) and PI (B) of drug nanosuspensions at  $1.2 \times 10^8$  Pa ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

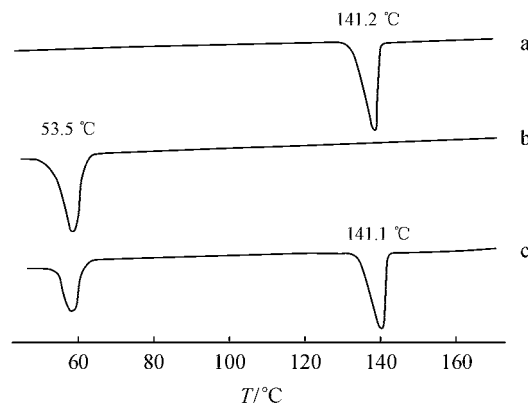
**2.2.1.7 干燥方式的影响** 分别考察了60℃真空干燥、常温喷雾干燥和冷冻干燥3种干燥条件对产物形貌的影响。结果显示真空干燥耗时较长,可能是由于反溶剂为水性介质且比例很高,所制备的纳晶微粉,呈现出不规则的块状,且粒径较大,约为2~10 μm,粒度分布很不均匀。喷雾干燥所制备的产品,粒度分布比较均匀,约为0.5~1 μm。冷冻干燥所制备的产品,其呈现较小的针状,但是粒径较小,约为0.3~0.8 μm,粒度分布比较均匀。因为在冷冻干燥过程中,甲醇挥发得比较快,去离子水挥发较慢,所以颗粒并没有长大,但冷冻干燥耗能较大,且一次处理量很小,费用较高。因此,实验采用喷雾干燥的方式制备纳晶微粉。

**2.2.2 处方工艺优化** 在单因素考察的基础上,对溶剂-反溶剂比、药物浓度、搅拌速度进行3因素3水平  $L_9(3^3)$  正交实验,以粒径为评价指标,优化

处方工艺。结果表明,影响重结晶粒径的因素作用大小依次为投药量、溶剂反溶剂体积比和搅拌速度,最佳重结晶条件为投药量为100 mg/mL,体积比为1:15,转速为1 600 r/min,考虑到搅拌速度的影响不大,且搅拌速度过快,既耗能且对仪器损耗较大,故确定最终条件为药物溶液质量浓度100 mg/mL、溶剂反溶剂体积比1:15、搅拌强度为1 200 r/min,后联合高压均质及喷雾干燥,得到最终的药物纳米微晶。按照优化的处方工艺制备3批纳晶样品,进行纳晶的表征和质量评价。

### 2.3 盐酸决奈达隆纳晶的表征

**2.3.1 差示扫描热分析(DSC)** 分别对盐酸决奈达隆原料及盐酸决奈达隆纳晶微粉进行测定。结果见图4。由图4(a)、(c)可知盐酸决奈达隆原料与纳晶均在141℃出现特征吸收峰,为盐酸决奈达隆熔融峰,图4(b)、(c)中在53℃时出现一个特征吸收峰,为F127熔融峰,由此可以推断盐酸决奈达隆纳晶中药物的结构没有发生变化。



**Figure 4** DSC thermograms of different drug-loaded system of dronedarone hydrochloride

a; Raw materials; b; F127; c; Nanocrystals

**2.3.2 X射线粉末衍射** 分别对盐酸决奈达隆原料及盐酸决奈达隆纳晶微粉进行测定。结果见图5。由图可知,盐酸决奈达隆纳晶与原料药的主要衍射峰位置一致,表明反溶剂重结晶和高压均质过程并没有改变盐酸决奈达隆的晶型。但与原料药相比,纳晶的主要衍射峰强度有所减弱,可能是由于结晶度和颗粒粒径的减小所致。

### 2.4 盐酸决奈达隆纳晶的质量评价

**2.4.1 颗粒形貌及大小测定** 用双面胶分别将原料药和纳晶微粉黏于铜台上,喷金,用扫描电镜(SEM)观察其形态并计算平均粒径,方法见

“2.2.1”项。原料药(过 80 目筛)电镜图如图 6 (a)所示,为柱状颗粒,形状不规则,粒度分布宽,颗粒大小在 20 ~ 100  $\mu\text{m}$  不等;而喷雾干燥后纳米超细粉体如图 6(b)所示,为长椭圆形颗粒,分布均匀(0.5 ~ 1  $\mu\text{m}$ ),其平均粒径为  $(580 \pm 25)$  nm ( $n = 3$ )。

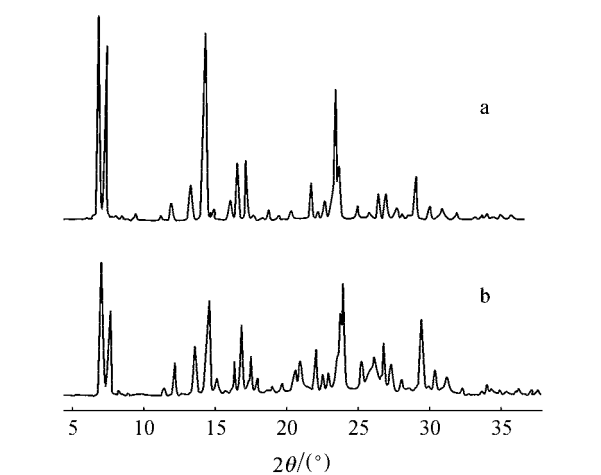


Figure 5 X-ray spectra of dronedarone hydrochloride raw materials (a) and its nanocrystals(b)

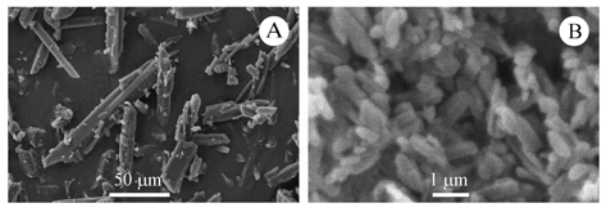


Figure 6 SEM images of dronedarone hydrochloride raw materials (A) and nanocrystals(B)

2.4.2 再分散性研究 取盐酸决奈达隆纳晶微粉 10mg 于 25mL 量瓶中,加 0.1mol/L 盐酸溶液定容至刻度,摇匀,使均匀分散。另取高压均质所得纳米混悬液,分别用激光粒度分析仪测定并比较两者粒径和 PI,结果见表 3。

Table 3 Particle size and PI of re-dispersion of dronedarone hydrochloride nanocrystal ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Nanosuspension	Particle diameter /nm	PI
After homogenization	380 ± 10	0.10 ± 0.02
Re-dispersion	402 ± 14	0.14 ± 0.03

结果发现二者的粒径及多分散指数无显著差异,这是因为喷雾干燥后表面活性剂仍附着在药物纳米粒子表面,故再分散后仍可以形成粒径较小,分散性较好的纳米混悬液。而再分散后纳米混悬液粒径比纳晶干粉小,可能是因为干燥状态晶体表

面附着稳定剂,形成一层毛绒状的外壁,增大了颗粒的粒径。复溶后稳定剂溶解于溶剂中,而药物粒子释放出来,使得粒子比干燥状态小。

2.4.3 流动性的测定<sup>[15]</sup> 采用固定漏斗法测定盐酸决奈达隆原料药与纳晶微粉的休止角,考察其流动性。一般认为粉体休止角  $\alpha$  小于  $40^\circ$  时可满足工业化生产要求<sup>[16]</sup>。盐酸决奈达隆原料药休止角为  $(53.2 \pm 1.2)^\circ$ ,纳晶休止角为  $(30.6 \pm 1.1)^\circ$ 。结果说明所制备的纳晶微粉具有更好的流动性,便于制备多种固体制剂。

2.4.4 载药量测定

2.4.4.1 HPLC 色谱条件 流动相:甲醇-2% 三乙胺 (pH 3.0) (66:34);色谱柱:Diamondsil ODS  $\text{C}_{18}$  色谱柱 (4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$ );检测波长:290 nm;柱温:40  $^\circ\text{C}$ ;流速:1 mL/min;进样量 20  $\mu\text{L}$ 。

2.4.4.2 标准曲线 精密称取盐酸决奈达隆对照品 10 mg,置 100 mL 量瓶中,甲醇溶解并稀释至刻度,配制成质量浓度为 100.0  $\mu\text{g/mL}$  的储备液。分别精密量取适量,用流动相稀释成质量浓度为 8.0,16.0,32.0,48.0,64.0,80.0,100.0  $\mu\text{g/mL}$  的系列标准溶液。精密量取 20  $\mu\text{L}$ ,注入液相色谱仪,记录峰面积,以峰面积(A)对药物质量浓度(c)进行线性回归,得其标准曲线方程  $A = 14.74c - 2.696, r = 0.9999$ ,说明盐酸决奈达隆质量浓度在 8.0 ~ 100.0  $\mu\text{g/mL}$  范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.4.4.3 载药量测定 精密称取盐酸决奈达隆纳晶微粉 10.0 mg,置 10 mL 量瓶中,加流动相适量,振摇并超声 10 min,使溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 20  $\mu\text{L}$ ,依法进样测定,记录峰面积,将峰面积代入标准曲线方程,计算载药量为  $(86.8 \pm 0.08)\%$  ( $n = 3$ )。

2.4.5 溶解度及体外溶出度试验

2.4.5.1 标准曲线 精密称取盐酸决奈达隆 10 mg,置 100 mL 量瓶中,加适量甲醇完全溶解后分别加入适量 pH 1.0, pH 4.5, pH 6.8 的缓冲液及蒸馏水稀释至刻度,摇匀;分别精密量取适量,用不同 pH 缓冲液稀释成质量浓度为 10.0, 15.0,20.0,25.0,30.0  $\mu\text{g/mL}$  系列标准溶液。于 290 nm 处测定吸收度,以盐酸决奈达隆的吸收度(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得其线性方程:

pH 1.0:  $A = 0.0262c + 0.0272$ ,  $r = 0.9995$ ; pH 4.5:  $A = 0.0378c + 0.0244$ ,  $r = 0.9997$ ; pH 6.8:  $A = 0.0201c + 0.0316$ ,  $r = 0.9997$ ; 水:  $A = 0.0334c - 0.0327$ ,  $r = 0.9999$ 。说明盐酸决奈达隆在 pH 1.0, pH 4.5, pH 6.8 的缓冲液及蒸馏水中, 质量浓度在 10.0 ~ 30.0  $\mu\text{g/mL}$  范围内与吸收度呈良好的线性关系。

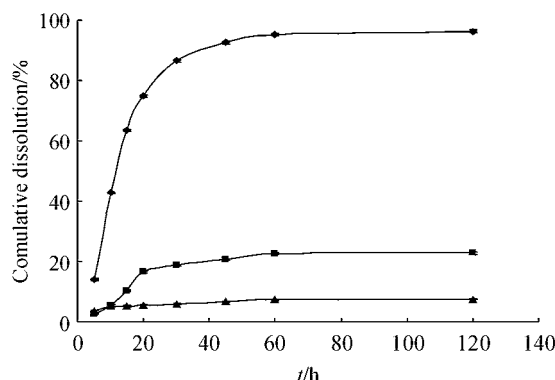
**2.4.5.2 溶解度实验** 采用摇瓶-紫外分光光度法<sup>[17]</sup>测定盐酸决奈达隆原料及纳晶在不同 pH 条件下的平衡溶解度。分别将过量的盐酸决奈达隆原料药和纳晶微粉置 25 mL 具塞三角烧瓶中, 加入适量的 pH 1.0, pH 4.5, pH 6.8 的缓冲液及蒸馏水, 于 37  $^{\circ}\text{C}$  水浴恒温振荡 24 h。0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 适当稀释后在 290 nm 波长处测定其吸收度, 测定结果分别代入标准曲线中计算药物浓度, 结果见表 4。从结果可知, 在不同介质中, 盐酸决奈达隆纳晶微粉的溶解度均比原料药好, 其中在 pH 1.0 的盐酸溶液中盐酸决奈达隆纳晶微粉溶解度是原料药的 50 倍, 在 pH 6.8 的缓冲液中, 纳晶微粉的溶解度是原料药的 100 倍, 均极大地提高了药物的溶解度。

**Table 4** Solubilities of raw materials and drug nanocrystals in different solvents ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

Solvent	Solubility/( $\mu\text{g/mL}$ )	
	Raw materials	Drug nanocrystals
HCl(pH 1.0)	$23 \pm 1.2$	$1\,075 \pm 12$
HAc-NaAc(pH 4.5)	$6\,652 \pm 20$	$6\,766 \pm 17$
PBS(pH 6.8)	$7.38 \pm 0.13$	$705 \pm 7.9$
Water	$932 \pm 11$	$4\,503 \pm 14$

**2.4.5.3 体外溶出度试验** 采用《中华人民共和国药典》(2010 年版)溶出度测定第二法桨法进行测定。取盐酸决奈达隆纳晶微粉、盐酸决奈达隆物理混合物(相当于盐酸决奈达隆 400 mg)和原料药 400 mg 各 6 份, 置于溶出杯中, 转速 100 r/min, 温度  $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ , 溶出介质为 0.1 mol/L 盐酸溶液, 体积为 1 000 mL, 分别于 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120 min 定时取样 5 mL, 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 同时补充等量 37  $^{\circ}\text{C}$  溶出介质。续滤液经适当稀释后在 290 nm 处测定吸收度并代入标准曲线中计算累积溶出百分率, 溶出曲线见图 7 ( $n = 6$ )。实验结果表明, 在 60 min 时盐酸决奈达隆原料药溶出量约为 7%, 物理混合物溶出量约为 23%, 溶出效果稍有改善, 可能是稳定剂 F127 增溶了部

分主药; 而纳晶 30 min 时溶出量即达 90% 以上, 显示盐酸决奈达隆纳晶微粉具有良好的溶出性能。



—◆—Dronedaron hydrochloride nanocrystal; —■—Dronedaron hydrochloride-F127 physical mixture; —▲—Dronedaron hydrochloride crystal  
**Figure 7** Dissolution profiles of dronedarone hydrochloride raw material, physical mixture and nanocrystal in 0.1 mol/L hydrochloric acid solution ( $n = 6$ )

### 3 讨论

通过前期对盐酸决奈达隆在不同 pH 缓冲液中的溶解度及溶出度的研究发现, 由于给药剂量大(每片 400 mg), 且在水性介质中溶解度小, 其固体制剂的溶出很难达到要求。本研究尝试通过减小粒径以提高其溶解度, 分别将药物粉碎过 80, 120, 180, 200, 400 目筛, 测定其在水中的溶解度, 结果发现溶解度随粒径减少变化不大, 说明普通级别的粉碎并不能达到提高其溶解度的目的。随后又尝试了气流粉碎的微粉化方法<sup>[18]</sup>, 此法虽能显著降低药物粒径, 提高其溶解度, 但药物易黏在壁上, 流动性差, 收集困难且得率低。

本实验综合反溶剂重结晶法和高压均质法优点, 制备过程中先由重结晶法制备微晶, 再通过高压均质获得粒径均匀的纳晶, 克服了反溶剂重结晶法生产的产品粒径偏大且不均匀, 容易团聚的问题, 而且经反溶剂重结晶法处理后进入高压均质机的混悬液中药物粒径小于 25  $\mu\text{m}$ , 减少了高压均质机狭窄堵塞的风险, 最后通过喷雾干燥获得纳米级的微粉, 含药量达 87% 左右(13% 为稳定剂 F127)。通过 DSC、X 射线衍射测定, 结果可知药物经反溶剂重结晶和高压均质等工艺处理后, 化学结构和晶型并未发生变化。再分散性研究结果表明, 药物纳晶再分散后所得纳米混悬液的粒径、PI

与高压均质后的纳米混悬液无显著性差异,说明药物纳晶具有良好的再分散性。溶出度实验表明,药物纳晶溶出量与物理混合物相比显著提高,溶出改善的主要原因是粒径的显著减小,而不是 F127 的增溶作用。溶解度实验可知,药物纳米晶体其溶解度较原料药提高 50 ~ 100 倍,且流动性好,可为后续制剂研究奠定基础。

据报道,盐酸决奈达隆具有较强的肝首过作用,空腹口服时绝对生物利用度低,约为 4%,高脂餐时服用,其绝对生物利用度升高至约 15%。前期在体胃肠吸收动力学研究发现,盐酸决奈达隆在胃中以被动扩散的转运方式吸收,且在全肠段中均有较好的吸收,尤其是在小肠的上半段吸收较好,其吸收速率由快到慢的顺序为:十二指肠、空肠≈回肠、结肠。考虑将盐酸决奈达隆纳晶制成分散片,使其快速崩解分散于胃和十二指肠,而且瞬时大剂量的给药,可以导致部分代谢酶的迅速饱和,被肝代谢酶降解的原药量减少,对于提高盐酸决奈达隆的生物利用度非常有利,因此,本项研究对于盐酸决奈达隆制剂的开发具有很好的应用前景。

### 参考文献

- [1] Cornelia MK, Müller RH. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **62**(1): 3 - 16.
- [2] Che RX, Jiang TY, Wang SL. Research progress on drug nanocrystals technology for the formulation of poorly water-soluble drugs [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2010, **27**(12): 1 003 - 1 008.
- [3] Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals; industrially feasible multi-functional formulation technology for poorly soluble actives [J]. *Int J Pharm*, 2010, **399**(1): 129 - 139.
- [4] Xiong RL, Lu WG. Recent progress in nanosuspension [J]. *World Clin Drugs* (世界临床药物), 2007, **28**(2): 117 - 121.
- [5] Xia D, Quan P, Piao H, et al. Preparation of stable nitrendipine nanosuspensions using the precipitation-ultrasonication method for enhancement of dissolution and oral bioavailability [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, **40**(4): 325 - 340.
- [6] He PK, Zhou J. Dronedarone a new drug for arrhythmia [J]. *Clin Med J* (临床药物治疗杂志), 2010, **8**(2): 58 - 62.
- [7] Lu JL, Liu Y, Li Y, et al. Dronedarone a new drug for atrial fibrillation or atrial flutter [J]. *J Pharm Pract* (药学实践杂志), 2011, **29**(1): 41 - 44.
- [8] Yu GY. Reduction hospitalization rate of angiocardiopathy by dronedarone [J]. *Chin J Cardiac Pacing Electrophysiol* (中国心脏起搏与心电生理杂志), 2009, **23**(1): 68 - 69.
- [9] Cohen M, Boiangiu C. The management of patients with atrial fibrillation and dronedarone hydrochloride's place in therapy [J]. *Adv Ther*, 2011, **28**(12): 1 059 - 1 077.
- [10] Abramovich B. Solid composition of drug with benzofuran derivatives: WO, 9858643 [P]. 2002-10-02 [2012-04-20].
- [11] Mo LK. Preparation of oral pharmaceutical composition of dronedarone hydrochlorid: CN, 101152154 A [P]. 2008-04-02 [2012-04-20].
- [12] Zhang HX, Wang JX, Wang LX, et al. Preparation of micro-sized atorvastatin calcium by antisolvent precipitation [J]. *J Chem Ind Eng* (化工学报), 2008, **59**(12): 3 132 - 3 137.
- [13] Wang LY, Tian T, Yang C, et al. Preparation of azithromycin microparticles by high pressure homogenization [J]. *Chem Ind Times* (化工时刊), 2005, **19**(9): 29 - 31.
- [14] Hu TT, Le Y, Zhao H, et al. Preparation of porous spherical agglomerates of budesonide [J]. *J Beijing Univ Chem Tech* (北京化工大学学报), 2009, **36**(2): 9 - 13.
- [15] Wang H, Xu CY, Fan YQ. Characteristics investigation of grape skin ultrafine powder [J]. *Food Sci* (食品科学), 2004, **23**(1): 58 - 61.
- [16] Dong YX, Song ZP, Cui SJ. Perspectives on the measurement of angle of repose [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2008, **39**(4): 317 - 320.
- [17] Lu XX, He L, He L, et al. Determination of equilibrium solubility and oil-water partition coefficient of scutellarin [J]. *Acad J Guangdong Coll Pharm* (广东药学院学报), 2011, **27**(1): 1 - 4.
- [18] Yan FL. Ultramicro airflow grind technology [J]. *J Mater Sci Eng* (材料科学与工程学报), 2000, **18**(4): 145 - 149.