

共聚物 Soluplus[®]在药物新剂型与新技术中的应用进展^Δ

王璐^{1*}, 黄婷², 曾佳^{2#}(1.上海中医药大学附属曙光医院中药房, 上海 200021; 2.上海市计划生育科学研究所/国家人口和计划生育委员会计划生育药具重点实验室/上海生殖健康药具工程技术研究中心, 上海 200032)

中图分类号 R979.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2703-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.35

摘要 目的:综述聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus[®])在药物新剂型与新技术中的应用进展,以期为其更好地应用及应用范围的扩充提供参考。方法:以“Soluplus[®]”“聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物”为关键词,组合检索2009—2015年在中国知网、PubMed数据库中的相关文献,就其在药物制剂中的作用及应用范围进行归纳和总结。结果:共检索到相关文献118篇,其中有效文献28篇。文献分析表明,Soluplus[®]作为聚合物载体已广泛应用于固体分散技术、热熔挤出技术和过饱和自乳化释药系统制备中,以提高难溶性药物的溶解度和生物利用度;同时,也可作为聚合物胶束释药系统的载体及一种能量屏障剂通过抑制晶体聚集和生长从而发挥稳定纳米颗粒的作用。结论:Soluplus[®]的应用在一定程度上弥补了现有载体材料的不足,具有较好的应用前景。

关键词 Soluplus[®]; 聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物; 固体分散技术; 热熔挤出技术; 溶解度; 释药系统

聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus[®])是德国巴斯夫公司2009年推出的新型药用载体,是专门为固体分散技术和热熔挤出技术设计的一款骨架聚合物。不同于传统增溶剂,Soluplus[®]具有双重功能,即通过在水中形成胶束可作为固溶体的基质聚合物和活性溶剂,因而被视为第四代固体分散体的成员^[1]。由于其亲水性和非离子型,故溶解度不随胃肠道pH而改变。此外,Soluplus[®]具有轻微的表面活性,可维持难溶性药物在胃肠道中的过饱和,尤其对生物药剂学分类系统(BCS)的II类药物展现了优良的溶解性能,广泛用于提高难溶性药物的溶解度和生物利用度^[1]。笔者以“Soluplus[®]”“聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物”为关键词,组合检索2009—2015年在中国知网、PubMed数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献118篇,其中有效文献28篇。现就Soluplus[®]在固体分散技术、热熔挤出技术、过饱和自乳化释药系统(S-SEDDS)、胶束释药系统、纳米颗粒、微针透皮给药系统和静电纺丝纳米纤维给药系统中的应用进展进行综述,以期为其更好地应用及应用范围的扩充提供参考。

1 Soluplus[®]的组成及特性

1.1 组成^[1]

Soluplus[®]由13%聚乙二醇(PEG)6000、57%乙烯基己内酰胺和30%乙酸乙烯酯组成。其中,亲水性的PEG6000作为主链,亲脂性的乙酸乙烯酯与乙烯基己内酰胺随机共聚作为侧链,化学结构见图1。因此,Soluplus[®]具两亲性,既能溶于水性溶液,又能溶于有机溶剂。

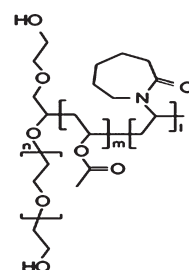


图1 Soluplus[®]的化学结构

基于该双功能特性,一方面其可作为固溶液的骨架聚合物,另一方面可作为增溶剂以增加难溶性药物的溶解度及口服生物利用度。

1.2 特性^[1]

Soluplus[®]的外观为白色至微黄色自由流动的颗粒,具有微弱的特征气味,几乎无味。颗粒呈球状,平均粒径约340 μm,该粒径有利于热熔挤出过程中的进料。Soluplus[®]的平均摩尔质量约118 000 g/mol,降解温度高,吸湿性低,玻璃化转变温度(T_g)约70 °C,可实现较低温度下的物料挤出,易于加

效果比较[J].江西中医药,2011,42(12):69.

[27] 郭育东,单斌,李敏仪.苦瓜多糖脱蛋白方法的比较研究[J].安徽农业科学,2009,37(7):3 225.

[28] 王维香,王晓君,黄潇,等.川芎多糖脱色方法比较[J].离子交换与吸附,2010,26(1):74.

[29] 李红法,郭松波,满淑丽,等.乙醇分级沉淀提取黄芪多糖及其理化性质和抗氧化活性研究[J].中国中药杂志,

Δ 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No. 201540357,20154Y0032)

* 中药师。研究方向:中药调剂。电话:021-63282155。E-mail: 1661275393@qq.com

通信作者:助理研究员,硕士。研究方向:生殖系统相关药物新剂型与新技术。电话:021-64438536。E-mail: zengjia19830413@126.com

2015,40(11):2 112.

[30] 张瑞妮,张海生,赵盈,等.柿子多糖的分离纯化和结构分析[J].天然产物研究与开发,2012,24(12):1 761.

[31] 戚跃明,陈涛.紫芝胞外多糖分离纯化及抗氧化性的研究[J].食品工业科技,2013,34(4):105.

[32] 任海伟,陈海秀,唐学慧,等.大孔树脂纯化薏苡多糖的研究[J].食品工业科技,2012,33(3):249.

[33] 何余堂,潘孝明,宫照杰.利用大孔树脂对玉米花丝多糖脱色的研究[J].食品工业科技,2011,32(5):299.

[34] 颜继忠,廖倩,李行诺.超滤法纯化茯苓多糖的工艺优化[J].浙江工业大学学报,2013,41(2):122.

(收稿日期:2016-03-21 修回日期:2016-05-25)

(编辑:余庆华)

工。此外,该 T_g 可提供足够的硬度和柔韧性,从而保证最终固溶液的存储稳定性,是热熔挤出的理想载体。由于其两亲结构,Soluplus®的临界胶束浓度(CMC)为7.6 mg/L,该值比经典低分子质量表面活性剂低很多,故其增溶效率相对较高。动物模型综合研究已证实Soluplus®的安全性,其无可见有害作用水平(NOEL) $>1\ 000$ mg/kg。

2 Soluplus®在药物新剂型与新技术中的应用

Soluplus®作为聚合物载体广泛应用于固体分散技术、热熔挤出技术和S-SEDDS以提高难溶性药物的溶解度和生物利用度。由于其CMC非常低,可在水中自发形成稳定的聚合物胶束,因此可作为聚合物胶束释药系统的载体。Soluplus®通过降低细颗粒的表面能,从而有效地稳定纳米颗粒,又可作为一种能量屏障起到抑制晶体聚集和生长的作用。此外,也有学者将其应用在微针透皮给药系统和静电纺丝纳米纤维给药系统中。

2.1 应用于固体分散技术和热熔挤出技术

大多数新化学实体虽然具有较高的治疗活性,但水溶性差、口服生物利用度低,进而导致胃肠道的吸收性差。固体分散技术是将一种或多种活性药物成分以分子或无定形状态分散于亲水性载体骨架中的制备技术,是提高难溶性药物溶解度和溶出速率、改善其口服生物利用度的最有效方法之一^[2-3]。制备固体分散体的常用方法有溶剂蒸发法、熔融法、喷雾干燥法和热熔挤出法等。其中,热熔挤出技术是制备固体分散体最常用的方法之一,即在高温和高压下,通过合适的口模将原料药和聚合物共挤出制成形状和密度均一的不同固体制剂^[4],如颗粒、丸剂、片剂、栓剂、埋植剂、透皮给药系统和眼科植入剂等。该技术无需使用有机溶剂,过程连续,制备步骤少,可降低生产成本,且易于工业放大^[5]。热熔过程中物料强烈混合,根据药物和聚合物的相容性,形成不同类型的固体分散体,包括低共熔混合物、微细结晶分散体和固溶液,因此能提高或改善药物的释放。

如前所述,Soluplus®是专门为固体分散技术和热熔挤出技术设计的一款新型骨架聚合物,在其之前,有关固体分散体已发表的大多研究数据或上市产品均基于PEG、聚维酮(PVP)、共聚维酮(PVP/VA)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)及其衍生物等聚合物为载体。但自Soluplus®问世以来短短几年内,作为聚合物载体在制备固体分散体和热熔挤出技术中的应用实例不胜枚举。Liu JW等^[6]以Soluplus®为载体制备阿瑞吡坦固体分散体,经X射线衍射(XRD)、差示扫描量热仪(DSC)和扫描电镜(SEM)证实药物以无定形存在;傅里叶变换红外光谱仪(FTIR)结果提示,药物与Soluplus®之间以分子间氢键存在;溶出度研究表明,固体分散体中阿瑞吡坦的溶出度显著提高,其溶出速率比原料药快5倍;大鼠体内药动学表明,固体分散体中药物吸收程度与市售产品相近,其 AUC_{0-18h} 为原料药的2.4倍。Lin Q等^[7]以Soluplus®为载体,制备西贝母碱固体分散体缓释片,西贝母碱/Soluplus®的比例为1:8。XRD和SEM证实,固体分散体中西贝母碱以无定形存在,直接压片后仍保持无定形;比格犬体内药动学研究表明,西贝母碱的 c_{max} 降低1倍, t_{max} 延长2倍,平均 AUC_{0-24h} 为 $(89.581 \pm 21.243) \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$,生物利用度提高2.46倍;体内外相关性研究表明,体外药物释放百分率与体内吸收率的相关性良好($r=0.990$);药物释放数学模型表明,西贝母碱从缓释片中的释放为不规则过程,涉及聚合物溶胀、药物扩散和骨架溶蚀。

Lian XH等^[8]采用Soluplus®为载体,制备9-硝基喜树碱(9-NC)无定型固体分散体,以提高其口服生物利用度和体内抗肿瘤作用。结果,9-NC/Soluplus®比例为1:15时,9-NC的水溶性增加至1.42 mg/ml;固体分散体稀释后形成胶束结构,平均粒径分布约 $(58 \pm 5) \text{ nm}$;与游离药物相比,固体分散体显著增强人结肠腺癌细胞(Caco-2细胞)的摄取效率;大鼠口服吸收后,9-NC以内酯形式的 AUC_{0-8h} 增加2.68倍;大鼠肠段组织学分析显示,9-NC固体分散体口服后无明显炎症反应和胃肠道毒性。Alshahrani SM等^[9]以Soluplus®和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)共混物为载体,采用热熔挤出技术制备卡马西平固体分散体。结果显示,载药量对卡马西平释放度有显著影响,当载药量增加至40%时,卡马西平完全混溶于Soluplus®和HPMCAS共混物中;经DSC和XRD证实,卡马西平在共混物中形成无定型固体分散体,载药量和药物释放随基本骨架聚合物Soluplus®用量的增加而增加;此外,在40℃、75%相对湿度(RH)条件下,共混物12个月的物理化学稳定性均合格,溶出速率无任何变化。Fule R等^[10]以Soluplus®作为主要载体骨架,采用热熔挤出技术制备同时含有蒿甲醚和苯苄醇两种抗疟药的固体分散体,将表面活性剂PEG400、泊洛沙姆407和泊洛沙姆188以不同比例与Soluplus®混合,以增加热熔挤出过程中的挤压性、润湿性和熔融黏度。研究显示,Soluplus®可有效稳定挤压过程中聚合物网络中的两个药物,形成稳定的固体分散体;经热重分析仪(TGA)、DSC、调制型差示扫描量热仪(MDSC)、FTIR和XRD证实,固体分散体中药物以无定形状态存在;加速稳定性研究表明,固体分散体6个月时仍保持非晶态,与原料药和市售产品相比,固体分散体处方中两个药物的溶解度和体外释放度显著提高,体内研究显示相同的结果,大鼠体内药动学研究表明,固体分散体的 AUC_{0-72h} 和 c_{max} 分别比原料药增加44.12~65.24倍和42.87~172.61倍,其生物利用度比市售产品更好。Ye X等^[11]选择依法韦仑(人类免疫缺陷病毒I型治疗药物)为模型药,采用高压均质技术结合热熔挤出技术制备纳米晶固体分散体,先以十二烷基硫酸钠和PVP作为稳定剂,通过高压均质技术制备纳米混悬剂,然后将其与Soluplus®在挤出机筒混合,最后通过蒸发除去水溶液。经SEM、粒度分析和DSC证实,依法韦仑的粒径和结晶态存在比例均减小;体外释放试验显示其释放速率增加;依法韦仑纳米晶固体分散体储存6个月后仍十分稳定。Lee JY等^[12]以Soluplus®和PEG1000维生素E琥珀酸酯(TPGS)为骨架材料,采用热熔挤出技术制备缬沙坦固体分散体。固态表征结果显示,药物以无定形和分子形式分散于聚合物骨架材料中;与原料药相比,固体分散体处方提高了药物释放,尤其在pH 6.8时;大鼠灌服后体内药物吸收也相应提高。Piao J等^[13]将朝鲜当归(AGN)的超细颗粒与Soluplus®通过热熔挤出机的高剪切力共挤出制备固体分散体。结果,相比AGN乙醇提取物,AGN/Soluplus®共挤出物中AGN的主要活性成分前胡素和异欧前胡素在模拟胃、肠液(pH 1.2、6.8)和水中的释放量显著增高($P<0.05$);大鼠体内药动学研究表明,共挤出物肝脏代谢物前胡醇的相对口服生物利用度比AGN乙醇提取物高8.75倍;Morris水迷宫实验和被动回避实验显示,对东莨菪碱所致记忆障碍小鼠,相比AGN乙醇提取物,共挤出物表现出更有效的认知增强效应,提示热熔挤出工艺制备AGN/Soluplus®固体分散体有望用于治疗记忆障碍。

2.2 应用于S-SEDDS

自乳化释药系统(SEDSS)是由油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的各向同性混合物,口服给药后在胃肠道自发乳化成精细的水包油型乳剂。近年来,SEDSS是药物新剂型研究的热点之一,已越来越多地用于提高难溶性药物的口服生物利用度。常规SEDSS中通常加入过多表面活性剂以防止药物包裹不完全,但过多表面活性剂会引起胃肠道刺激性,从而导致不良反应,使得SEDSS的应用受到一定限制。S-SEDSS是在原SEDSS处方中,加入过饱和促进剂(沉淀抑制剂)而形成的一种释药系统。处于过饱和状态下的乳剂,能明显抑制药物结晶,延长药物在胃肠道的过饱和状态,从而增加药物溶解度,降低原SEDSS处方中表面活性剂的用量。

Soluplus[®]能延缓难溶性药物在水性介质中的沉淀,因此可作为S-SEDSS的沉淀抑制剂,目前相关研究已取得一定进展。Lee DH等^[14]制备5 α -还原酶抑制剂度他雄胺的S-SEDSS,以提高其口服吸收。S-SEDSS由常规SEDSS处方(油相丙二醇单辛酸酯、表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油、助表面活性剂二乙二醇单乙基醚)和沉淀抑制剂Soluplus[®]组成。体外溶出试验显示,SEDSS中药物释放率在初始5 min内很快增加到72%,但2 h内药物发生快速沉淀,释放量减少至原来的1/7;而S-SEDSS中由于加入沉淀抑制剂Soluplus[®],使药物形成结晶的速度变慢,其2 h释放率是SEDSS的3倍。大鼠体内药动学研究显示,S-SEDSS的AUC_{0-24 h}值分别是药物混悬剂、SEDSS的3.9倍和1.3倍, c_{max} 分别比药物混悬剂、SEDSS提高5.6倍和2.0倍。结果表明,新型S-SEDSS有望作为提高5 α -还原酶抑制剂理化性质和口服吸收的一种有效方法。Song WH等^[15]制备塞来昔布S-SEDSS并评价其对药物溶出度的影响。S-SEDSS处方为:油相10%丙二醇单辛酸酯、表面活性剂45%聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯20、助表面活性剂45%四甘醇和沉淀抑制剂Soluplus[®]。体外释放试验显示,SEDSS中药物在最初5 min释放达20%,但随时间推移其释放率降至一半;加入Soluplus[®]后,可延迟药物结晶,S-SEDSS中药物最大溶出度达90%。此外,他们还研究了塞来昔布SEDSS和S-SEDSS的肠道渗透性和口服生物利用度^[16]。结果显示,SEDSS和S-SEDSS的有效渗透率均显著增加,分别为对照溶液的1.5倍和2.9倍;SEDSS和S-SEDSS相对塞来昔布混悬剂的生物利用度分别为263%和355%;尤其S-SEDSS表现出最大的 c_{max} 和最小的 t_{max} ,表明其可快速增强药物吸收。

S-SEDSS吸附于不同固体载体可被固化。Chavan RB等^[17]研究固体载体特性对固体S-SEDSS释药特征的影响,制备优化得到塞来昔布S-SEDSS处方为:油相丙二醇单辛酸酯、表面活性剂聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯20、助表面活性剂二乙二醇单乙基醚(10:45:45, V/V/V),沉淀抑制剂Soluplus[®] 40 mg。以不同等级二氧化硅为固体载体制备固体S-SEDSS。所有固体S-SEDSS处方的释放特征、液滴大小、多分散系数(PDI)和Zeta电位均类似于S-SEDSS。塞来昔布粉末、S-SEDSS和以不同等级二氧化硅(Sylsilia 350 fcp、Aerosil 300 Pharma、Aerosil 200 Pharma和Aerosil R 972 Pharma)为载体的固体S-SEDSS 2 h释药率分别为0.58%、100%、38.44%、9.63%、2.53%和5.99%。固体S-SEDSS的释药特征差异取决于固体载体的不同理化性质,以Sylsilia 350 fcp为载体的固体S-SEDSS表现出更高的药物释放和溶出效率;其 c_{max} 和AUC_{0-24 h}分别是塞来昔布粉末的2.34倍和4.82倍。Kim MS等^[18]以二氧化硅Aerosil 200为固体载体,采用喷雾干燥法将度

他雄胺S-SEDSS固化。加入Soluplus[®]后,度他雄胺从固体S-SEDSS中的释放和口服吸收显著增加;固体S-SEDSS具有更高的口服生物利用度,其 c_{max} 和AUC_{0-36 h}分别为等量物理混合物的6.8倍和5.0倍;体外溶出效率和体内药动学参数呈线性相关。结果表明,采用Soluplus[®]制备固体S-SEDSS是开发度他雄胺固体新剂型的具有前景的处方策略。

2.3 应用于聚合物胶束释药系统

聚合物胶束是两亲性聚合物在水溶液中通过自组装形成的球形内核-外壳结构的胶体分散系统,其疏水部分构成内核,亲水部分形成外壳。内核可作为疏水性药物的“储库”,溶解大量的药物分子,从而提高药物生物利用度,降低毒副作用;外壳则对药物起保护作用,提高药物稳定性,并起到缓释作用。Soluplus[®]的CMC非常低,可在水中自发形成稳定的聚合物胶束,当其浓度高于CMC时,可聚集成纳米聚集体,即聚合物胶束,因此可作为聚合物胶束释药系统的载体。

Dian LH等^[19]采用薄膜分散法,将潜在的化疗药槲皮素包封于Soluplus[®]聚合物胶束,以提高其水溶性和稳定性。槲皮素胶束的平均粒径分布为(79.00 \pm 2.24) nm,提示其在水中完全分散;XRD结果表明,槲皮素在胶束中呈无定形或分子形式存在;FTIR分析表明,槲皮素与载体形成分子间氢键;体外透析试验表明,槲皮素胶束具有明显的缓释特性;加速条件下制剂的稳定性至少达6个月;比格犬体内药动学研究表明,Soluplus[®]胶束口服给药后可显著提高药物吸收,其半衰期是游离槲皮素的2.19倍,相对口服生物利用度为286%。以上结果提示,Soluplus[®]聚合物胶束可用于包封各种难溶性药物以提高其生物利用度。此外,广东医学院分别对包载大黄素、姜黄素和多柔比星(DOX)的Soluplus[®]胶束进行体外缓释作用研究^[20-22]。结果显示,大黄素原料药在48 h内释放量达94.50%,而大黄素Soluplus[®]胶束在48 h内释放量仅为33.42%;姜黄素原料药在48 h内释放量达90.54%,而姜黄素聚合物胶束在48 h内释放量仅为32.11%;DOX原料药在24 h内释放量达91.22%,而DOX聚合物胶束在24 h内释放量仅为40.41%。以上结果表明,分别包载大黄素、姜黄素和DOX的Soluplus[®]胶束具有明显缓释作用,提示Soluplus[®]聚合物胶束适合作为缓释制剂的载体。

肿瘤的多药耐药性(MDR)是肿瘤细胞对许多结构不相关的化疗药物表现出交叉抵抗现象,其机制包括多药耐药外排泵或MDR相关蛋白的表达、谷胱甘肽代谢改变和降低拓扑异构酶II活性。其中,P糖蛋白(P-gp)的过多表达是MDR的典型标志。某些能形成胶束的嵌段共聚物具有逆转多药耐药的作用,并能减少耐药细胞ATP的产生,从而抑制P-gp活性。因此,有学者展开了Soluplus[®]该方面作用的研究。Jin X等^[23]制备了包载DOX的Soluplus[®]胶束(DOX-M),并对其进行体内外评价。体外试验表明,Soluplus[®]胶束可显著增强人乳腺癌MCF-7/DOX细胞中DOX的累积浓度;细胞膜流动性试验也证实其可抑制P-gp介导的药物外排,MCF-7/DOX细胞对DOX-M的细胞毒作用更为敏感;体内实验显示,P-gp抑制剂维拉帕米和Soluplus[®]均能提高MCF-7/DOX荷瘤小鼠体内DOX·HCl的细胞毒性;此外,静脉注射DOX-M显示了优异的抗肿瘤作用,表明Soluplus[®]的P-gp抑制作用可增强耐药肿瘤对DOX的敏感性。以上结果提示,Soluplus[®]胶束作为一种适合的药物输送系统能增强P-gp底物的抗肿瘤作用。

2.4 作为纳米颗粒的稳定剂

近年来,将难溶性药物制备成纳米颗粒从而增加溶解度和生物利用度的方法引起了广泛的关注和研究。纳米颗粒主要通过两种方式实现:(1)将大颗粒药物晶体通过压裂等途径分成较小颗粒(自上而下法);(2)将药物从分子状态沉淀下来构成颗粒(自下而上法)。纳米颗粒可以黏附在肠黏膜,延长药物的转运时间,从而产生更好的吸收。此外,主体间性变异小、无食物影响和剂量均衡都是纳米颗粒的潜在优势。然而,纳米颗粒在研磨和储存过程中由于范德华力或疏水作用力,很容易发生粒子聚集和晶体生长,因此,需要加入一个或多个稳定剂以确保其充分分散。Soluplus®可通过降低细颗粒的表面能,从而有效地稳定纳米颗粒,作为一种能量屏障剂起到抑制晶体聚集和生长的作用。

Yang H等^[24]以Soluplus®作为稳定剂,采用湿式介质研磨技术制备非诺贝特纳米颗粒。体外释放试验显示,非诺贝特纳米颗粒几乎完全释放,而其物理混合物和原料药仅分别释放30%和13%;体内评价显示,纳米颗粒具有更大的AUC_{0-72 h}、c_{max}及更小的t_{max},这与物理混合物的差异显著。笔者认为,Soluplus®包裹药物形成胶束比药物直接溶于纯水扩散速度慢,进而导致较弱的Ostwald熟化效应,因此能有效地稳定纳米颗粒。Gadadare R等^[25]以Soluplus®为稳定剂,TPGS为口服吸收促进剂,分别采取自上而下法和自下而上法制备降糖药瑞格列奈纳米颗粒。结果显示,与瑞格列奈原料药相比,两种方法制得的纳米颗粒的饱和溶解度分别增加19.86和25.67倍;无论禁食或进食状态下,口服生物利用度分别增加10倍和15倍;此外,纳米颗粒还表现出显著的降糖活性(P<0.01),且起效时间<30 min,持续时间长达8 h,而原料药60 min后才起效,持续时间仅4 h。Homayouni A等^[26]以不同浓度Soluplus®作为亲水性稳定剂,分别采用反溶剂沉淀法(A法)和高压均质技术(B法)制备塞来昔布纳米颗粒。结果显示,Soluplus®加入结晶介质中可获得塞来昔布纳米颗粒,药物粒径和释放受Soluplus®浓度及纳米颗粒制备方法控制;采用B法制得的纳米颗粒(含5% Soluplus®)4 min释放达90%;在相同Soluplus®浓度下,高结晶区比高无定形区塞来昔布样品表现出更好的释放度;经DSC和XRD证实,B法比A法制得样品的结晶度高。

2.5 应用于微针透皮给药系统

微针透皮给药系统是由数十至数百枚微针阵列组成的透皮贴片,其长约10~2 000 μm,通过穿透皮肤形成微通道,从而促进药物穿透皮肤角质层,因此可实现疫苗、蛋白、寡核苷酸和DNA等大分子药物的透皮给药。该给药系统集成皮下注射与透皮贴片双重释药两大优势,并克服它们单独使用的不足。目前,微针透皮给药系统有固体微针、包衣微针、可溶解微针和空心微针4种典型的给药方式。然而,典型给药方式存在很多局限性,如固体微针形成的微通道不能长时间地保持打开状态,无法有效输送药物;包衣金属微针虽然穿透能力强、药物输送效率高,但其包衣工艺存在载药量有限、影响含量均匀度的因素多和材料浪费等问题;聚合物微针由水溶性聚合物组成,机械强度差,很难完全插入皮肤,导致药物输送无效和材料浪费;空心微针对液体药物的稳定性要求高,且不容易自行给药。

喷墨打印技术是制备包衣微针的新方法,它将各种药物成分以微小液滴形式分散于微针表面,形成均匀、精准、可重现的包衣层,整个过程无材料损耗。当触发陶瓷驱动器后,压电分配器以“按需滴墨”的方式产生液滴,通过调节振幅、脉冲宽

度和激励频率等压电参数控制液滴大小。Uddin MJ等^[27]以Soluplus®作为载体,采用喷墨打印技术分别将3种抗癌模型药物(氟尿嘧啶、顺铂、姜黄素)包于金属微针表面,包衣处方由不同比例药物-Soluplus®溶液组成。采用Franz扩散池测定体外释药率,而释药速率取决于药物-聚合物比例、药物亲脂性和皮肤厚度。结果显示,所有药物的体外释放均呈不同程度增加,且皮肤越薄,释药越快。这是由于Soluplus®具有增溶和促透能力,可促进药物特别是难溶性药物(姜黄素、顺铂)的体外释放。

2.6 应用于静电纺丝纳米纤维给药系统

静电纺丝技术具有超微结构、较大的表面积-体积比、小孔径及高孔隙率等独特特征,是制备高分子纳米纤维药物输送系统的有效方法。其工作原理相对简单,即在毛细管和接地金属收集器之间施加高电压,使聚合物溶液从毛细管射流到收集器。电纺聚合物载体的选择至关重要,因为聚合物种类及药物-聚合物-溶剂之间的相互作用将影响最终纳米纤维给药系统的形成、形态、力学性能、药物释放(包括突释效应)及生物相容性。目前,Soluplus®作为载体用于静电纺丝及其他纳米制备方法鲜有文献报道,有待进一步深入研究。Paaver U等^[28]以Soluplus®作为静电纺丝纳米纤维给药系统的亲水载体聚合物,负载难溶性药物吡罗昔康制备纳米纤维给药系统、用于创面愈合及皮肤烧伤治疗;并采用拉曼光谱、XRD、DSC和SEM对其进行物理表征。结果显示,Soluplus®载药纳米纤维截面圆的平均直径为500 nm~2 μm;静电纺丝使无定形状态的药物稳定;在伤口愈合治疗的生理学相关温度和pH条件下,该纳米纤维给药系统可实现缓释作用,表明Soluplus®可作为制备纳米纤维给药系统的新型备选聚合物。

3 结语

药物与聚合物的相容性是形成稳定固体分散体的先决条件。如果药物可以溶解于聚合物中,那么就能形成一个单组分系统(包括非晶相)。因此,在进行热熔挤出工艺之前,尝试预测药物与聚合物的相容性及药物增溶效果十分重要,尤其在药物信息有限的情况下。然而,很多增溶剂(表面活性剂、配位剂和共溶剂等)的增溶能力有限,或难以形成固体分散体。此外,尽管现有聚合物之间或聚合物与表面活性剂的联合应用是获得优良性能载体系统的一种途径,但仍需要新的载体材料来补充现有载体材料的局限性。Soluplus®是内部增塑的两亲分子,具有与药物形成固溶液的能力,从而提高药物溶解度。目前,Soluplus®作为一种有前景的载体聚合物,广泛应用于固体分散技术、热熔挤出技术以及过饱和自乳化释药系统,以提高难溶性药物的溶解度和生物利用度;同时也可作为聚合物胶束释药系统的载体及一种能量屏障剂,起到抑制晶体聚集和生长的作用。新剂型、新技术、新材料的相互配合应用是构建理想递药系统的前提和基础,Soluplus®的出现及其应用在很大程度上弥补了现有载体材料的不足,具有较好的应用前景。

参考文献

- [1] Reintjes T. *Solubility enhancement with BASF pharma polymers solubilizer compendium*[M]. Lampertheim Germany: Pharma Ingredients & Services, 2011:67-72.
- [2] Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs[J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(23/24):1 068.

- [3] Chokshi RJ, Zia H, Sandhu HK, *et al.* Improving the dissolution rate of poorly water soluble drug by solid dispersion and solid solution: pros and cons[J]. *Drug Deliv*, 2007,14(1):33.
- [4] Chokshi R, Zia H. Hot-melt extrusion technique: a review[J]. *Iran J Pharm Res*, 2004,3(1):3.
- [5] Chokshi RJ, Sandhu HK, Iyer RM, *et al.* Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion process as a means to manufacture solid dispersion/solution[J]. *J Pharm Sci*, 2005,94(11):2 463.
- [6] Liu JW, Zou MJ, Piao HY, *et al.* Characterization and pharmacokinetic study of aprepitant solid dispersions with soluplus®[J]. *Molecules*, 2015,20(6):11 345.
- [7] Lin Q, Fu Y, Li J, *et al.* A (polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer) -dispersed sustained-release tablet for imperialine to simultaneously prolong the drug release and improve the oral bioavailability[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, doi: 10.1016/j.ejps. 2015.08.018.
- [8] Lian XH, Dong JX, Zhang JJ, *et al.* Soluplus® based 9-nitrocamptothecin solid dispersion for peroral administration: preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2014,477(1/2):399.
- [9] Alshahrani SM, Lu W, Park JB, *et al.* Stability-enhanced hot-melt extruded amorphous solid dispersions via combinations of Soluplus® and HPMCAS-HF[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015,16(4):824.
- [10] Fule R, Dhamecha D, Maniruzzaman M, *et al.* Development of hot melt co-formulated antimalarial solid dispersion system in fixed dose form (ARLUMELT): evaluating amorphous state and in vivo performance[J]. *Int J Pharm*, 2015,496(1):137.
- [11] Ye X, Patil H, Feng X, *et al.* Conjugation of hot-melt extrusion with high-pressure homogenization: a novel method of continuously preparing nanocrystal solid dispersions[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, doi: 10.1208/s12249-015-0389-7.
- [12] Lee JY, Kang WS, Piao J, *et al.* Soluplus®/TPGS-based solid dispersions prepared by hot-melt extrusion equipped with twin-screw systems for enhancing oral bioavailability of valsartan[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, doi: 10.2147/DDDT.S84070.
- [13] Piao J, Lee JY, Weon JB, *et al.* Angelica gigas Nakai and Soluplus-based solid formulations prepared by hot-melting extrusion: oral absorption enhancing and memory ameliorating effects[J]. *PLoS One*, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0124447.
- [14] Lee DH, Yeom DW, Song YS, *et al.* Improved oral absorption of dutasteride via Soluplus®-based supersaturable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS)[J]. *Int J Pharm*, 2014,478(1):341.
- [15] Song WH, Park JH, Yeom DW, *et al.* Enhanced dissolution of celecoxib by supersaturating self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS) formulation[J]. *Arch Pharm Res*, 2013,36(1):69.
- [16] Song WH, Yeom DW, Lee DH, *et al.* In situ intestinal permeability and in vivo oral bioavailability of celecoxib in supersaturating self-emulsifying drug delivery system [J]. *Arch Pharm Res*, 2014,37(5):626.
- [17] Chavan RB, Modi SR, Bansal AK. Role of solid carriers in pharmaceutical performance of solid supersaturable SEDDS of celecoxib[J]. *Int J Pharm*, 2015,495(1):374.
- [18] Kim MS, Ha ES, Choo GH, *et al.* Preparation and in vivo evaluation of a dutasteride-loaded solid-supersaturable self-microemulsifying drug delivery system[J]. *Int J Mol Sci*, 2015,16(5):10 821.
- [19] Dian LH, Yu EJ, Chen XN, *et al.* Enhancing oral bioavailability of quercetin using novel soluplus polymeric micelles[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2014,9(1):684.
- [20] 典灵辉,于恩江,程纪伦,等. 大黄素 soluplus 聚合物胶束的制备及质量评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014,20(16):15.
- [21] 典灵辉,郭向华,程纪伦,等. 多柔比星聚合物胶束制备、表征及其体外释药研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2015,40(7):526.
- [22] 林晓,典灵辉,于恩江,等. 姜黄素聚合物胶束的制备及体外评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2015,35(3):213.
- [23] Jin X, Zhou B, Xue LZ, *et al.* Soluplus® micelles as a potential drug delivery system for reversal of resistant tumor [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, doi: 10.1016/j.biopha. 2014.12.028.
- [24] Yang H, Teng F, Wang PX, *et al.* Investigation of a nano-suspension stabilized by Soluplus to improve bioavailability[J]. *Int J Pharm*, 2014,477(1/2):88.
- [25] Gadadare R, Mandpe L, Pokharkar V. Ultra rapidly dissolving repaglinide nanosized crystals prepared via bottom-up and top-down approach: influence of food on pharmacokinetics behavior[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015,16(4):787.
- [26] Homayouni A, Sadeghi F, Varshosaz J, *et al.* Promising dissolution enhancement effect of soluplus on crystallized celecoxib obtained through antisolvent precipitation and high pressure homogenization techniques[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.07. 037.
- [27] Uddin MJ, Scutaris N, Klepetsanis P, *et al.* Inkjet printing of transdermal microneedles for the delivery of anti-cancer agents[J]. *Int J Pharm*, 2015,494(2):593.
- [28] Paaver U, Tamm I, Laidmäe I, *et al.* Soluplus graft copolymer: potential novel carrier polymer in electrospinning of nanofibrous drug delivery systems for wound therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, doi:10.1155/2014/789765.

(收稿日期:2015-12-08 修回日期:2016-02-24)

(编辑:余庆华)