

一个高剂量难溶性药物的

固体分散体处方

Vivian Bi, Mohammad Rahman, James Lester Thomas Dürig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

前言

当前，在研的新药中超过 70% 为难溶性药物。这导致药物吸收困难或吸收不稳定，经常需要不切实际地增加剂量，从而导致成本增加，患者顺应性差和副作用。无定形态固体分散体是一种被证明的可以有效提高该类药物溶解度和生物利用度的技术。然而，由于无定形态物质的固有性质，特别在高载药量时要同时达到可接受的物理稳定性和理想的溶出表现，是非常具有挑战性的。

本研究中，制备了难溶性药物 A 与各种聚合物载体的无定形态固体分散体 (ASDs)，期望能筛选出一个载药量高，物理稳定性可接受并显著提高溶出的处方。基于高载药量时固体分散体的物理稳定性筛选出主要的载体材料。通过第二聚合物的加入，溶出表现显著改善，得到一个符合目标溶出曲线的处方。

实验方法

材料

化合物 A 是一个几乎不溶于水的模型药 (5.3µg/ml)，在常规剂型中生物利用度低，有很强的食物效应。本研究采用的聚合物载体和结晶抑制剂包括聚维酮 (PVP) Plasdone™ K-29/32 (亚什兰特种添加剂)，羟丙甲纤维素 (HPMC) Benecel™ E5 (亚什兰特种添加剂)，羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP) HP-55* (信越)，羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯 (HPMCAS) AQOAT M* (信越)，甲基丙烯酸共聚物 Eudragit* L100 (赢创)。

固体分散体的制备

固体分散体均以喷雾干燥法制备，使用 GEA SD Micro 喷雾干燥机，在预设的 API- 聚合物比例下，采用相似的溶剂系统，恒定的固含量，相似的喷雾干燥工艺参数。

固体分散体定性分析

热力学性质和无定形态含量通过差示扫描量热法 (DSC) 测定。无定形态含量同时还采用 X 射线粉末衍射法 (XRPD) 和偏振光显微镜 (PLM) 评估。动力溶解度在模拟胃液 (SGF) 和空腹模拟肠液 (FaSSIF) 中测定。将样品分别置于 40°C/75% 相对湿度 (RH)，25°C/60% RH 和 5°C 冷藏环境下测定物理稳定性。

结果与讨论

化合物 A 与 PVP, HPMC, HPMCAS, HPMCP 和甲基丙烯酸共聚物均可以通过喷雾干燥制得无定形态固体分散体 (数据未显示)。如图 1 所示，除了 PVP 固体分散体，所有其它的固体分散体在 70% (w/w) 载药量时，在 40°C/75% RH 条件下放置 3 个月均产生结晶。

PVP 固体分散体在 40°C/75% RH 存贮条件下放置 6 个多月物理稳定性良好，但是，其处方在人体的生物利用度并没有改善 (图 2)。化合物 A 在 SGF 中出现沉淀，表明无定形态化合物 A 在胃肠道 (GIT) 中潜在的不稳定性 (图 3)，这将导致固体分散体不能有效改善生物利用度。

通过对各种沉淀抑制剂 (PPIs) 的筛选，确认化合物 A 在 GIT 中最有效的沉淀抑制剂是 HPMC，并且，HPMC 外加比内加更有效 (图 4 和图 5)。此外，化合物 A 的过饱和程度可以通过控制 HPMC 在处方中的用量来调节 (图 6)。

* 第三方拥有品牌

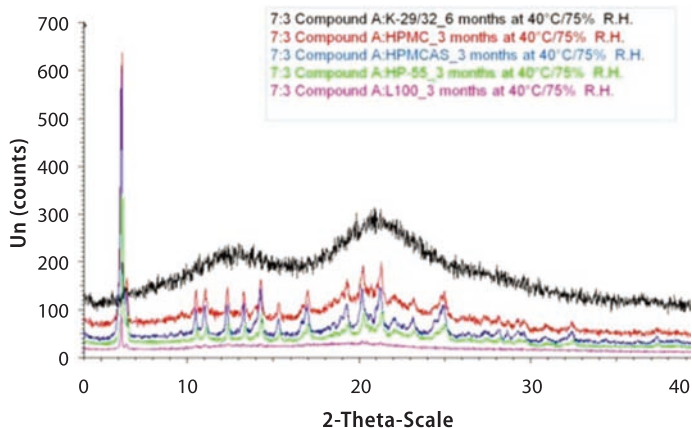


图 1. 化合物 A 的 70 w/w% 载药量固体分散体于 40°C/75% RH 放置 3, 6 个月 X 射线粉末衍射图

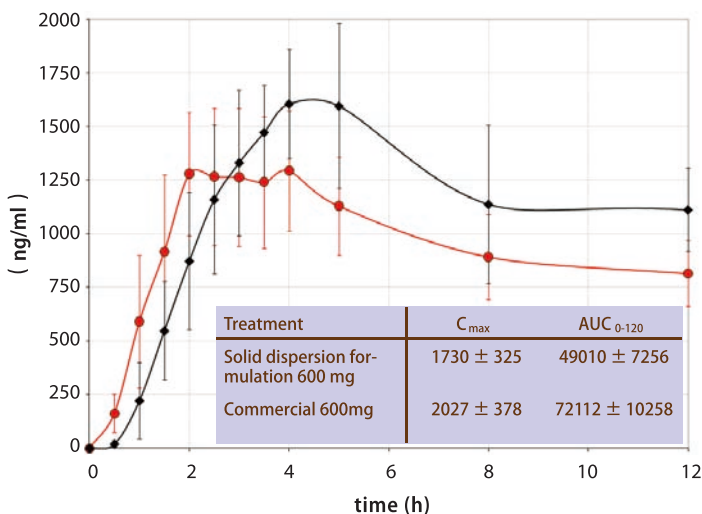


图 2. 健康志愿者口服化合物 A 后的血浆浓度

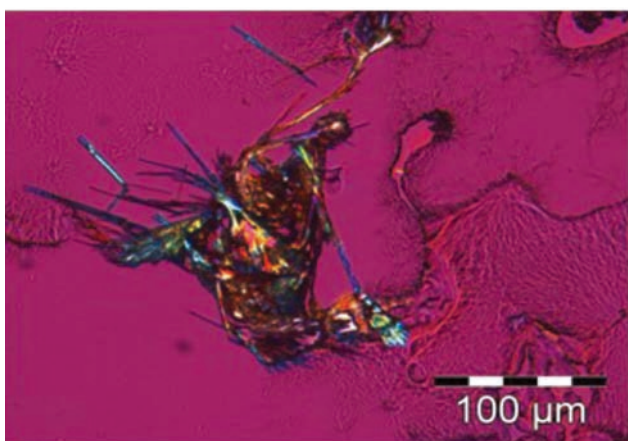


图 3. 化合物 A/PVP70/30W/W 固体分散体在 SGF 中重结晶 (偏振光显微镜图)

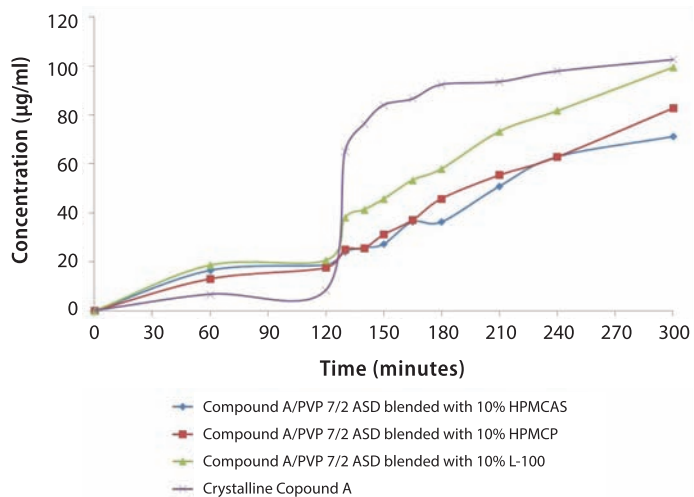


图 4. 各沉淀抑制剂对化合物 A/PVP 固体分散体的动力溶解度影响极小

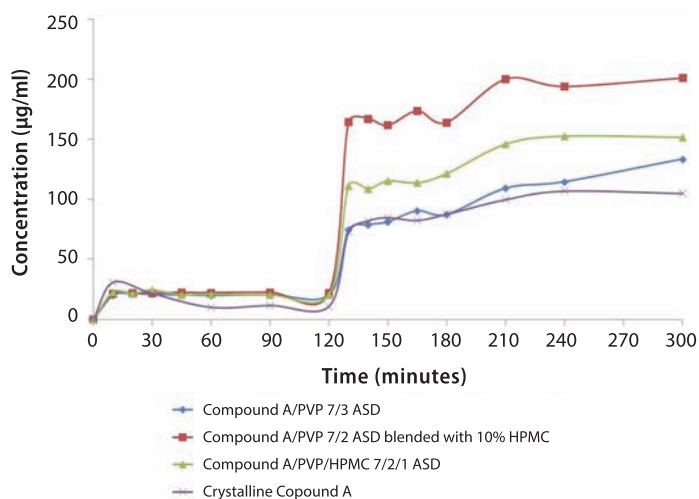


图 5. HPMC 对化合物 A/PVP 固体分散体的动力溶解度具正面影响

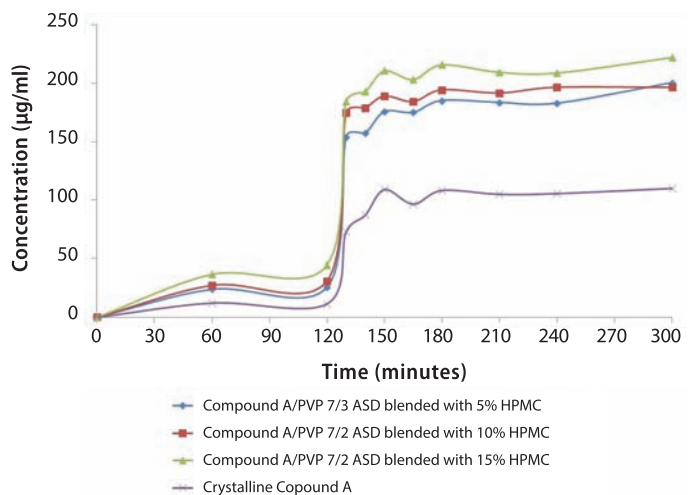


图 6. 不同用量 HPMC 对化合物 A/PVP 固体分散体的动力稳定性的影响

结论

我们使用不同的聚合物载体，采用喷雾干燥工艺制备难溶性化合物 A 的固体分散体。Plasdone™ K-29/32 (PVP) 是唯一能在高载药量 (70 w/w%) 时保持良好物理稳定性的载体。当其与少量沉淀抑制剂羟丙甲纤维素 Benecel™ (HPMC) 合用时，固体分散体可以在模拟胃肠液中维持过饱和状态超过 6 小时。具有理想物理稳定性和溶出行为的高载药量固体分散体能显著降低化合物 A 的剂量，这就使得该药物可以单片给药。