

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意，刘怡

亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233

摘要

制备固体分散体是提高难溶性药物溶解度的最常用技术手段之一，而喷雾干燥法是适合于工业放大且已经成功用于上市产品的制备固体分散体的一种方法，具有操作温度较低，避免高温对药物和载体的热降解，显著改善难溶性药物溶解度等特点。本文根据近年来喷雾干燥法制备难溶性药物固体分散体的报道与自身研究经验，从基础理论，影响因素，重结晶及其控制方法等进行综述，以期找到该技术应用方面的共同特性和注意事项，为后续的制剂研究者提供有益参考。

关键词

喷雾干燥；固体分散体；难溶性药物；重结晶

化合物不溶于水性介质是现代制剂研究者经常面临的挑战之一，制备固体分散体是提高难溶性药物溶解度的最常用技术手段之一。制备固体分散体的常用方法有熔融法，溶剂法（又称为共沉淀法或共蒸发法），溶剂-熔融法，研磨法和喷雾（冷冻）干燥法^[1]。而适合产业化的制备方法主要有热熔挤出法（HME，是熔融法的一种）和喷雾干燥法，也有市售产品采用共沉淀法制备。其中喷雾干燥法具有操作温度较低，可以减少温度对药物和载体的热降解，可以显著改善难溶性药物溶解度等特点^[2]。近年来，采用喷雾干燥法制备的固体分散体（spray dried dispersion，SDD）的上市产品代表见下表^[3]。虽然上市产品不多，但是随着候选药物的溶解度挑战日益增多，该技术受到了国内外制剂研究者的广泛青睐。本文主要根据喷雾干燥法制备难溶性药物固体分散体的案例报道与自身研究经验，从基础理论，影响因素，重结晶及其控制方法等进行综述，以期为该技术的研究者提供有益参考。

制备SDD的基础理论

喷雾干燥法是通过喷枪在干燥室中将溶液或混悬液雾化，雾滴与热空气接触后，溶剂迅速汽化，得到干燥产品的技术。对于制备SDD而言，一般是将聚合物和难溶性药物溶于适当的溶剂中，再

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意，刘怡

亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233

药品名称	活性物	聚合物	适应症	生产商
Intelligence	依曲伟林	HPMC	艾滋病	杨森
Zortress	依维莫司	HPMC	抗排斥	诺华
Incivek	特拉匹韦	HPMCAS	丙肝	Vertex
kalydeco	伊伐卡托	HPMCAS	囊性纤维化	Vertex
Orkambi	鲁玛卡托/ 伊伐卡托	HPMCAS	囊性纤维化	Vertex

注：HPMC为羟丙甲纤维素的缩写，HPMCAS为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的缩写。

表1 近年采用SDD的上市产品代表

喷干，使药物以无定型态高度分散在聚合物中。将药物晶体变为无定型态，降低颗粒粒径，增加润湿性，降低固液界面张力都是SD改善药物溶解度的主要机理^[4,5]。

溶剂、药物和聚合物是SDD处方的三个基本要素。沸点、对药物和聚合物的溶解性及毒性是有机溶剂选择时需要主要考量的。一般来说，较低的沸点可以降低操作温度并降低最终产品的溶剂残留，在能溶解药物与聚合物的前提下，尽量选毒性较小且不易残留的溶剂。制剂领域常用的有机溶剂有甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯及其混合溶剂等。而聚合物在这些溶剂中的溶解度决定了聚合物的应用广度，如羟丙甲纤维素（HPMC）只部分溶于丙酮、丙酮-甲醇、二氯甲烷-甲醇等溶剂，大大制约了其应用

范围，而共聚维酮 Plasdane S-630 和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）在上述大部分溶剂中均能溶解，可以更好的满足不同药物的要求，在溶剂选择上具有更大的灵活性和选择面。创新的四流式喷嘴的喷雾干燥设备，喷嘴由2个液路和2个气路组成，可以满足将药物和载体分别溶于不同溶剂中，由不同通路喷入进行干燥，这在一定程度上解决了某些药物和聚合物难以溶于同一种有机溶剂的难题^[6]。

聚合物与药物之间的相互作用对药物溶解度的改善具有重要意义，如HPMC分子链上的羟基和2-羟丙基都是氢键供体，甲氧基上的-O-也能形成弱氢键；共聚维酮由于醋酸乙烯基和吡咯烷酮环的羰基都是氢键受体，所以它们都能与某些药物产生氢键作用^[7]；HPMCAS是pH依赖型聚合物，在pH 5以上会部分电离，电荷有利于维持药物聚合物胶粒的稳定性，同时HPMCAS分子上的醋酸酯和琥珀酸酯使其具有两亲性，疏水端可与难溶性药物产生疏水结合，亲水端有助于在水性介质中形成稳定的胶体结构^[8]；这些相互作用可能都是聚合物提高并维持药物溶解度的重要机理。

喷雾干燥法整个工艺过程分为四个步骤；液体的雾化，液滴与干燥气体接触，溶剂挥发，干粉与

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意，刘怡

亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233

气体分离^[9]。其中每个步骤的工艺参数，如溶液浓度、进料速度，雾化压力，进风温度和抽风风量等都对最终产品的质量或收率等有影响。如溶液浓度低，粘度就低，喷雾时形成的液滴就小，所得的喷干粉往往比较圆且细。浓度较高的溶液会导致中空的喷干颗粒和粗糙的表面，较高的孔隙率和密度，并且得到较粗的易于分离的颗粒，从而提高得率。在溶液浓度相同时，较高的雾化压力可以得到较细的液滴，从而得到较细的干燥粉末。较快的进料速度会降低出风温度，使颗粒粒径变大，较小的比表面积使溶出度降低，同时溶剂残留可能增加。较高的进风温度使出风温度增加，残留溶剂变少，并增加产品得率。较高的抽风速率，使溶剂残留降低，出风温度可能增加，同时旋风分离效果更好。干燥空气湿度增加时，溶剂残留可能增加，并且颗粒可能黏壁造成得率降低^[10]。具体的处方和工艺参数的影响我们可以从下面的具体案例得到更详细的了解。

影响SDD的因素

Osama 等比较了HME和喷雾干燥法对制备的非洛地平固体分散体的影响^[11]。将硝苯地平与聚合物（聚维酮或HPMCAS）按照比例1:1,1:2,1:3，分别溶于甲醇或丙酮，制得固含量2.5%的溶液，在进风温度65℃，出风温度40℃，进料速度

2ml/min，空气流量50Nm³/h的条件下喷雾干燥。HME制备时载药量相同。结果发现，对于两种聚合物，不管采取何种工艺，药物与载体比例为1:1时均显示了最佳的溶出度。HME制备的非洛地平固体分散体溶出度比喷雾干燥法慢，在30min时约慢一倍，可能是因为其物料比表面积较小，亲水表面较少导致。另外，HME的挤出物需要粉碎，会加速结晶的形成，从而降低药物溶出。对于2种工艺，HPMCAS对药物溶解度的改善作用均优于共聚维酮。

将不同比例的非洛地平-共聚维酮溶于甲醇-丙酮（80/20，v/v），制成10%（w/w）的溶液，在进风温度100℃下喷雾干燥，并在40℃减压干燥过夜。结果显示，载药量对SDD粉末溶出影响极其显著（图1上）。将制备的SDD粉末压制成500mg的片剂，溶出度出现显著下降（如图1下）。载药量在5和15%时，压制的SDD溶蚀速度相似，是载体控制释药行为。在载药量30和50%时，水分进入压制SDD的速度变慢，在3hr溶出度试验结束，样品形状依旧保持比较完整。提示我们在制备含SD的固体制剂时，崩解剂和载药量的重要性^[12]。

Dwayne等^[13]采用喷雾干燥法，制备了139多个药物-HPMCAS的SDD，发现药物的熔点/玻璃态

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意, 刘怡

亚什兰(中国)投资有限公司, 上海, 200233

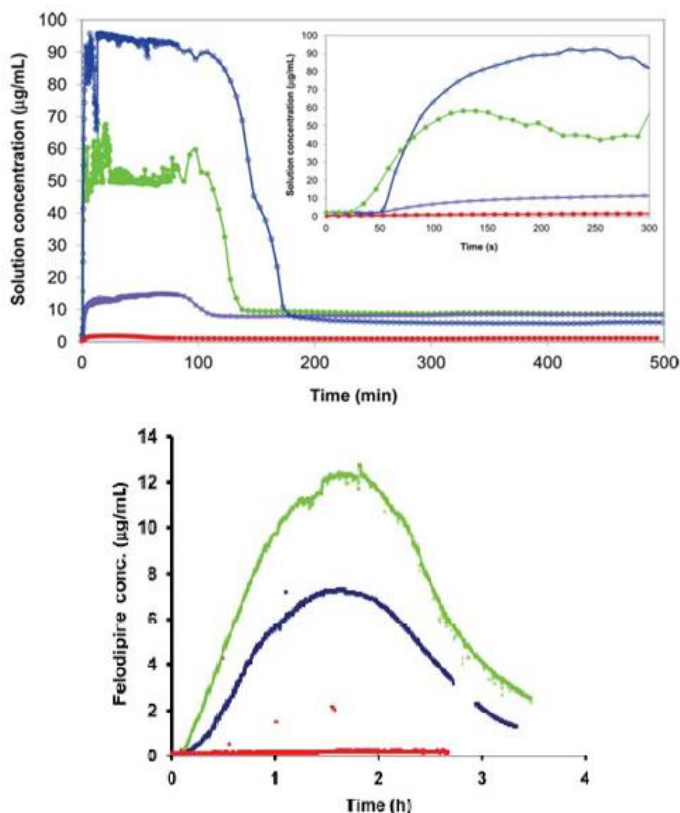


图1: 上图, 非洛地平SDD粉末的溶出度, 从上至下蓝色, 绿色, 紫色和红色曲线分别为载药量5%, 15%, 30%, 50%。下图, SDD压成片后的溶出度, 从上至下绿色, 蓝色, 红色曲线分别为载药量5%, 15%, 30%和50%

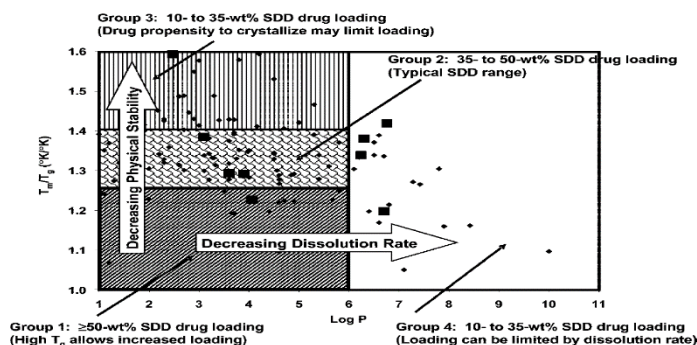


图2: 139个成功制成SDD的难溶性化合物的 T_m/T_g 和 $\log P$ 图。这些方块代表研究的化合物

转化温度 (T_m/T_g) 和油水分配系数 ($\log P$) 对载药量的选择有重要影响。 T_m/T_g 可以预测SDD中药物结晶的可能性大小, 较高的 T_m 导致较大的热力学驱动力和较低的 T_g 在阻碍分子扩散时动力学障碍较小, 就是说 T_m/T_g 越大, 重结晶的趋势越大。 $\log P$ 是亲油性的表征, 大于4时, 药物很疏水, 水溶性极低, 提高溶解度的难度很大。但是这2方面的消极作用都可以通过降低载药量得到抵消。图2显示的就是139个药物的 T_m/T_g 和 $\log P$ 值与载药量的关系。

以甲醇-二氯甲烷50:50为溶剂, 以HPMC E5, E15, 聚乙二醇2000 (PEG20000) 和生育酚聚乙二醇1000 (TPGS1000) 的一种或几种的组合为载体制备伊曲康唑SDD。结果发现, HPMC最利于制得无定型的固体分散体。而PEG 20000为载体时, 伊曲康唑溶出度最低, 因为低 T_g 会加速药物重结晶。加入HPMC用量25%(w/w) 的TPGS1000 具有双重作用, 首先它会诱发半结晶结构, 主要是因为低 T_g 聚合物嵌入到HPMC-药物SDD的亚稳态结构中加速了分子运动, 使得伊曲康唑溶出度的峰值降低, 但是与纯HPMC体系相比, TPGS1000依然会增加药物在头一小时内溶出度, 可能是TPGS1000的表面活性剂作用和它促进药物分子分散的结果。HPMC体系中加入HPMC

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意，刘怡

亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233

用量1/3的PEG20000，在诱发药物结晶的同时还是会增加药物溶出，可能是因为PEG的润湿性，潜溶性和抑制结晶的作用^[14]。可见在SDD时加入适量的亲水性更好的聚合物对改善溶出度具有积极作用。

将800mg HPMCAS LF溶于丙酮，制备不同浓度的聚合物溶液，考察进风温度，空气流量和聚合物浓度对喷雾速率，得率，干燥效率和颗粒性质的影响。结果显示，聚合物浓度对得率，喷雾速率和干燥效率都有显著影响。聚合物浓度增加时粘度增加，喷雾速率降低，而温度和空气流量对喷雾速率影响较小。聚合物浓度越高，进风温度越高，干燥粉的得率就越高。聚合物浓度对干燥效率有显著影响，研究中浓度为1.7%时干燥效率最高。向HPMCAS LF溶液中加入0.57-1.7%的难溶性药物，喷干粉得率几乎无变化，干燥效率得到显著提高，主要是因为药物的加入对粘度影响较小却显著提高了整体溶液的固含量^[15]。

也有一些药物对方剂和工艺的敏感性较低。将缬沙坦与丙烯酸树脂Eudragit EPO，泊洛沙姆按照1:2:1，1:3:1.5和1:4:2的比例制成透明溶液。在进风温度120℃和出风温度65-70℃下喷干，饲料速度为3ml/min，喷雾压力为4kg/cm²。溶出度

结果显示，药物在pH1.2-4.0环境下15min内释放小于1.0%，而所有SDD在30min内均能几乎达到100%，在研究条件下，载药量对药物溶出度影响很小^[16]。将萘普生-聚维酮K25(PVP K25)按照比例4:6溶于甲醇，配成固含量10%w/v的溶液，分别在进风温度40℃,60℃,80℃，雾化压力5L/min,10 L/min,15 L/min下喷干。结果显示这些参数下制备的SDD的溶出度并无显著性差异^[17]。

重结晶及其控制方法

喷雾干燥法可以制得微米甚至纳米级别的无定形态SDD粉末，比表面积巨大，所以一般具有良好的溶出度改善作用。而企业不愿意开发固体分散体的一个重要原因是其与生俱来的较差的物理和化学稳定性。1998年欧美市场Abbott公司的抗病毒药利托那韦(ritonavir)固体分散物灌装的胶囊剂(Norvir)就因其药物重结晶，药效减轻，治疗效果明显降低而暂退市场^[18]。

SDD中药物的重结晶问题自制备阶段就可能存在，喷雾干燥时如果温度对各个成分的溶解度差异较大，那么干燥过程中就有可能重结晶；其次，无定型SDD属高能态不稳定体系，在贮存过程中有向稳态的结晶转变的倾向，同时高温和高湿会加剧重结晶；再次，SDD溶于溶出介质或胃肠道消

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意，刘怡

亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233

化液后，能量释放，迅速释放药物，达到过饱和状态，也容易重结晶而回到晶型药物的浓度水平。总之，处方、工艺参数、储存条件和包装等都会对SDD中药物的重结晶产生影响。

一般来说，喷雾干燥时较高的进风温度和雾化压力(小液滴)可以加快溶剂挥发的速度，溶质分子快速扩散，无序的分子运动抑制了重组，故较难重结晶，但容易形成无定型态药物与无定型态聚合物相分离的分散状态。相反较低的溶剂挥发速度会形成相对较均相的分散体系，但是也较易导致晶体的形成,同时其残留溶剂较高，稳定性较差^[17]。

以醋酸纤维素乙二酸丙酸酯（CAADP），羧甲基纤维素醋酸丁酸酯（CMCAB），HPMCAS和PVP为载体制备姜黄素SDD^[19]。结果姜黄素与所有聚合物在9:1的高载药量情况下，均能形成无定形态。在pH6.8缓冲溶液中，以HPMCAS或PVP为载体的SD，药物溶出度远较（CMCAB）和CAADP快。而在保护姜黄素化学稳定性方面，在pH7.4缓冲溶液中放置24h后，姜黄素与CAADP，CMCAB，HPMCAS和PVP(1/9)制成的SDD及纯姜黄素的降解率分别约为4%，11%，14%，18%和33%。可见，HPMCAS是兼顾提高溶出度和维持稳定性的较理想载体。仍以上述聚合物为

载体，以鞣花酸为模型药，制备SDD^[20]。结果表明，在pH6.8的缓冲液介质中，纯鞣花酸24小时会降解20%，而鞣花酸与CMCAB，CAADP，PVP和HPMCAS（1/9）制成的SDD中鞣花酸降解率分别为16%，14%，6%和5%。在pH6.8的缓冲液介质中，鞣花酸/PVP（1/9）SDD的溶出度最快且完全，1h达到92%；HPMCAS，CMCAB，CAADP体系的溶出度依次降低。在pH1.2的模拟胃液条件下，与其他三种肠溶材料不同，PVP制备的SDD很快释放鞣花酸并在几秒内快速重结晶。这就提示我们，虽然PVP制备的SDD在pH6.8的缓冲液中释放最快最完全，但是在人体中，这一优势并不会出现，因为鞣花酸会在胃液中快速释放然后重结晶，不利于药物吸收利用。可见聚合物对SDD的稳定性，不管是在溶出介质中还是体内环境中都具有重大意义。此外，在制备好的SDD粉末中加入一定的聚合物作为结晶抑制剂，对维持药物溶液的过饱和状态和防止重结晶具有积极意义，如HPMC、HPMCAS和PVP都是比较常用的优异的结晶抑制剂^[21]。

虽然聚合物的适量增加可以抑制SDD中药物的重结晶，但是大量的聚合物会显著增加溶解时需要的有机溶剂，增加使用成本，也会导致片剂压制时易粘冲，崩解困难等问题。而在溶液中加入适

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意，刘怡

亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233

量二氧化硅，不仅可以利用巨大的比表面积在增加溶出的同时改善上述问题^[22]。此外，在溶液里加入二氧化硅进行喷雾干燥可以减少粉末与干燥器壁间的静电，提高得率和改善粉体流动性^[23]。

环境温度对SDD中药物的重结晶有重大影响，有数据表明，SDD的T_g与储存温度之差每增加10℃，产生5%相分离所需要的时间就增加10倍^[13]。为了在较长的存储时间内减少分子运动，抑制药物重结晶，一般要求储存温度在SDD的T_g以下50-100℃为宜^[24]，并应注意防潮。

其他

喷雾干燥法一般被认为要使用有机溶剂而产生较大的成本压力和环保压力。但是Tuan^[25]等将不同用量的载体PVPK30和吐温80溶于水后，再加入过60目筛的雷洛昔芬得到混悬液，然后制备SDD，结果当药物- PVP K30-吐温80为1:2.33:1.67时SDD获得较好的溶出度。SDD颗粒粒径均在纳米级范围内，可能因为溶解了的PVP K30和吐温80吸附在药物颗粒表面，药物均以无定型存在。SDD在水中的溶出度比纯药物提高3倍以上。大鼠体内药代动力学试验显示，SDD的血药浓度曲线下面积是纯药物的2.33倍，暗示SDD可能具有更高的生物利用度。该研究给我们提供了一种无需

采用有机溶剂，就可以制得较好SDD的可能性。

结语

喷雾干燥法可以制得微米甚至纳米级别的固体分散体粉末，是提高难溶性药物溶解度的有效技术，尤其适合于对热敏感的药物。虽然该法也存在一些不足，比如为了保证喷雾的均匀和有效的干燥，通常要求溶液的浓度比较小，因此需要消耗大量的有机溶剂，会显著增加工艺成本和设备成本等，稳定性也是一个较大的挑战。但是通过处方和工艺的完善，以及设备的不断改进，制得成本合理、性质稳定的产品是完全可行的，相信将来会有更多的采用SDD的上市产品出现。

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意, 刘怡

亚什兰(中国)投资有限公司, 上海, 200233

参考文献

[1] 朱盛山. 药物新剂型[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 26-29.

[2] 司俊仁, 叶小强, 李新月等. 固体分散体的发展及制备工艺研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2015, 36(4): 301

[3] Brough C, Williams RO. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery[J]. Int J Pharm 2013, 453(1): 157-66.

[4] Tran TH, Poudel BK, Marasini N, et al., Preparation and evaluation of raloxifene-loaded solid dispersion nanoparticle by spray drying technique without an organic solvent[J]. Int. J. Pharm. 2013, 44(3): 50-57.

[5] Leuner C, Dressman JB. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions[J]. Eur. J. Pharm. Biopharm., 2000, 50: 47-60,

[6] Chen, R, Okamoto, H, Danjo, K. Preparation of functional composite particles of salbutamol sulfate using a 4-fluid nozzle spray-drying technique[J]. Chem Pharm Bull. 2008, 56(3), 254-259

[7] Bee, T, Rahman, M, Using polymer technology to enhance bioavailability[EB/OL]. [2010-09]. <http://www.pharmtech.com>

[8] Curatolo W, Nightingale J, Herbig S, Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu [J]. Pharm. Res., 2009, 26(6): 1419-1431.

[9] Paudel A, Worku ZA, Meeus J, et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying Formulation and process considerations[J]. Int J pharm 2013, 453(1): 253-284

[10] Patel BB, Patel JK, Chakraborty S, et al. Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement [J]. Saudi Pharmaceutical Journal (2014),

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.013>

[11] Mahmah O, Tabbakh R, Kelly A, et al. A comparative study of the effect of spray drying and hot-melt extrusion on the properties of amorphous solid dispersions

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意, 刘怡

亚什兰(中国)投资有限公司, 上海, 200233

containing felodipine[J]. Pharm. Pharmacol. 2014,66 (2) :275-284

[12] Langham, ZA, Booth J, Hughes LP, et al. Mechanistic insights into the dissolution of spray-dried amorphous solid dispersions[J]. Pharm. Sci. 2012, 101, 2798–2810

[13]Friesen DT,Shanker R,Crew M, et al. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate -Based Spray-Dried Dispersions:An Overview[J]. Mol. Pharmaceutics. 2008, 5 (6) : 1003–1019

[14] Gilani K,Daman Z,Moazeni E, , et al. Preparation and characterization of various solid dispersion formulations of itraconazole to enhance the drug dissolution profile[J]. J. DRUG DEL. SCI. TECH., 2014,24 (6): 659-664

[15] Gu B,Linehan B,Tseng YC.Optimization of the Büchi B-90 spray drying process using central composite design for preparation of solid dispersions[J]. Int. J Pharm., 491 (1-2), 208-217.

[16] Pradhan R,Kim SY, Yong CS, Preparation and characterization of spray-dried valsartan-loaded Eudragit® EPO solid dispersion microparticles[J]. Asian J

Pharm.Sci.2016,11(6): 744-750.

[17] Pausel R,Loyson Y,Mooter GVD.An Investigation into the Effect of Spray Drying Temperature and Atomizing Conditions on Miscibility, Physical Stability, and Performance of Naproxen–PVP K 25 Solid Dispersions [J]. J Pharm Sci. 2013,102(4):1249–1267.

[18] 赵巧玲, 高永良. 固体分散体的释药机制及其稳定性的研究进展 [J] . 国外医学: 药学分册, 2005 , 32 (1) : 52-56

[19] Li B,Konecke S,Wegiel LA, at al. Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices[J]. Carbohydr. Polym., 2013, 98(1) : 1108-1116.

[20] Li B, Kim H, Lindsay W,et al. Stability and solubility enhancement of ellagic acid in cellulose ester solid dispersions[J]. Carbohydr. Polym., 2013, 98(2) : 1443-1450.

[21]Xu, S., Dai, W.-G., Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations[J]. Int J Pharmaceut ,2013,453(1):37-38.

[22] Chauhan B,Shimpi S,Paradkar A. Preparation and evaluation of

喷雾干燥法制备固体分散体的应用

王如意，刘怡

亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233

glibenclamide-polyglycolized glycerides

solid dispersions with silicon dioxide by spray

drying [J]. Eur J Pharm Sci. 2005, 26(2):219-

230

[23] Mahajan, HS, Girnar, GA, Nerkar, P,

Dissolution and bioavailability enhancement

of gliclazide by surface solid dispersion using

spray drying technique[J]. Indian J Novel

Drug Deliv. 2012 , 4 : 115–124.

[24] Newman A. pharmaceutical amorphous

solid dispersions[M]. New Jersey: John Wiley

& Sons. Inc., 2014.

[25] Tran TH, Poudel BK, Marasini N, et al.

Preparation and evaluation of raloxifene -

loaded solid dispersion nanoparticle by

spray-drying technique without an organic

solvent [J]. Int J Pharmaceut , 2013, 443(1):

50-57.