

药物的结晶倾向和亲脂性

对醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯固体分散体物理稳定性和溶出的影响

Yonglai Yang, Rae-Ann Covington, Stephanie Sido, Vivian Bi, Thomas Durig

Ashland Inc., Wilmington, DE 19808 USA

目的

评估具有不同结晶倾向和亲脂性的模型药物经喷雾干燥工艺以醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS, AquaSolve™ L, M 和 H) 为载体材料制备的无定形态固体分散体的物理稳定性和溶出行为。

方法

物料

选择卡马西平, 非洛地平, 依哲麦布和普罗布考作为模型药物, 它们具有不同的结晶倾向 (T_m/T_g) 和亲脂性 ($\log P$), 见表 1。选择 HPMCAS (AquaSolve™ L, M 和 H 规格, Ashland Inc., Wilmington, DE) 作为聚合物载体材料, 取代基团见表 2。

模型药物	T_m/T_g 值	Log P
卡马西平	1.54	2.45
非洛地平	1.32	3.86
依哲麦布	1.27	4.50
普罗布考	1.33	8.92

表 1. 模型药物的 T_m/T_g 值和 $\log P$

规格	乙酰基 (%)	琥珀酰基 (%)
HPMCAS-L	5-9	14-18
HPMCAS-M	7-11	10-14
HPMCAS-H	10-14	4-8

表 2. HPMCAS 的取代基团

样品制备

配制总固含量为 5% 的甲醇溶液用于喷雾干燥, 载药量分别为 20, 40 和 60wt%。喷雾干燥设备为 GEA SD Micro™, 该设备具有 1.0mm 双流体喷嘴, 以开放构型操作。喷雾干燥后的样品进一步放置在真空干燥箱中 40°C 干燥过夜。

定性表征

固体分散体在稳定性实验 (40°C/75% RH) 前后分别使用 X-射线粉末衍射 (XRPD) 表征, 稳定性实验周期为 12 个月。固体分散体的体外溶出实验以禁食状态的模拟肠液 (FaSSIF) 为溶出介质, 使用 Pion μ DISS Profiler™ 在非漏漕条件下测量。

结果

物理稳定性

XRPD 分析结果显示，所有经喷雾干燥制备的固体分散体在初期均是无定型态。表 3 中显示了所有固体分散体在 40°C/75% RH 条件下的物理稳定性检测结果。T_m/T_g 值低的化合物（依哲麦布，T_m/T_g = 1.27）制备的固体分散体在加速试验 12 个月后依然保持无定型状态，即使载药量高达 60%。而 T_m/T_g 值高的化合物（卡马西平，T_m/T_g=1.54）制备的固体分散体，只有在载药量为 20% 时才能在检测条件下保持物理稳定。

Drug load	Polymer	Carbamazepine				Felodipine				Probutol				Ezetimibe			
		1 M	3 M	6 M	12 M	1 M	3 M	6 M	12 M	1 M	3 M	6 M	12 M	1 M	3 M	6 M	12 M
20	HPMCAS-L	Green				Green				Green				Green			
40	HPMCAS-L	Red	White			Green				Green				Green			
60	HPMCAS-L	Red	White			Red	White			Green				Green			
20	HPMCAS-M	Green				Green				Green				Green			
40	HPMCAS-M	Red	White			Green				Green				Green			
60	HPMCAS-M	Red	White			Red	White			Green				Green			
20	HPMCAS-H	Green				Green				Green				Green			
40	HPMCAS-H	Red	White			Green				Green				Green			
60	HPMCAS-H	Red	White			Red	White			Green				Green			
	Amorphous	Red	Crystalline			M	Month										

表 3. 不同模型药物制备的固体分散体在 40°C/75% RH 条件下 12 个月的物理稳定性实验结果

溶出

非洛地平 and 依哲麦布具有中等水平的 logP 值，使用 L 规格的 HPMCAS 制备的固体分散体，其溶解度在初期迅速增加，之后出现坠落。而使用 M 和 H 规格制备的固体分散体也可以提高溶解度，尽管没有 L 规格提高的多。但是，M 和 H 规格比 L 规显示出了更强的维持过饱和状态的能力。这主要是因为 M 和 H 规格的 HPMCAS 分子中乙酰基含量更高，可以与 API 分子间产生更强的疏水间相互作用，从而具有更好的沉淀抑制作用。

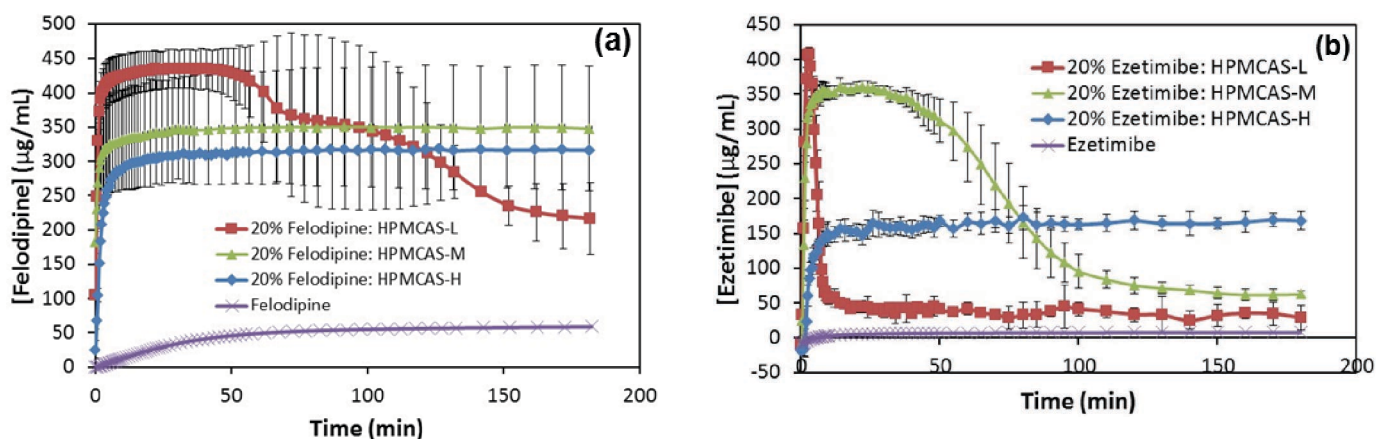


图 1. 非洛地平 (a) 和依哲麦布 (b) 固体分散体的溶出曲线

不同取代度的 HPMCAS 对低 logP 的卡马西平的溶出行为影响不大。然而，对于 logP 极高的普罗布考，L 和 M 规格比 H 规格的 HPMCAS 制备的固体分散体溶解度更高，这主要归因于 L 和 M 规格的固体分散体具有更好的润湿性和更快的溶解性能。

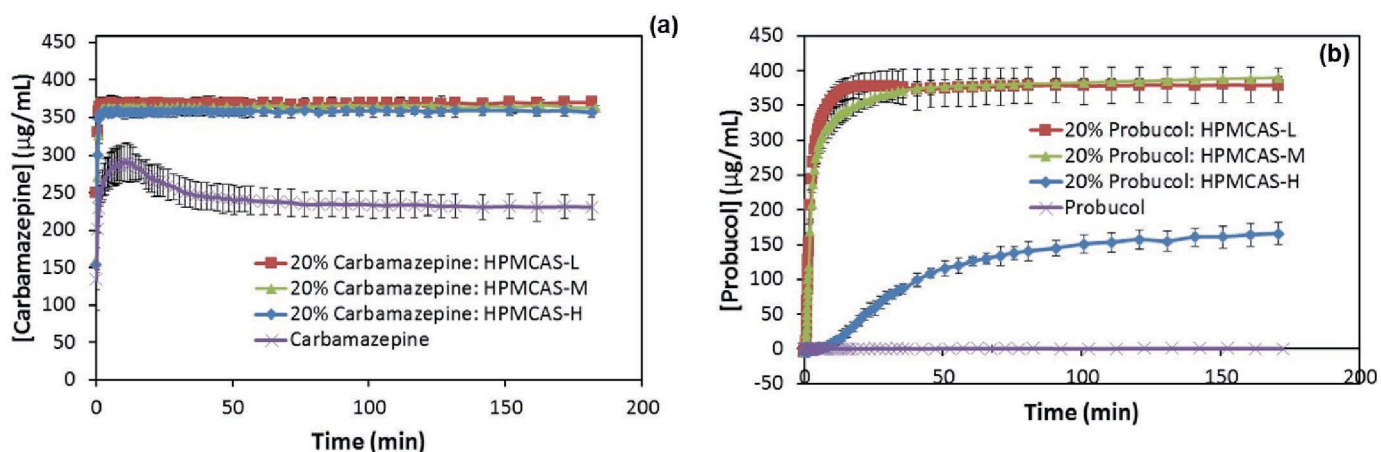


图 2. 卡马西平 (a) 和普罗布考 (b) 固体分散体的溶出曲线

结论

高 T_m/T_g 值比低 T_m/T_g 值的化合物制得的固体分散体更快地出现结晶。在所有研究的实验条件下，未见到 HPMCAS 的不同规格对固体分散体物理稳定性的影响；化合物的结晶倾向是影响稳定性的最主要因素。对于低 logP 的化合物，所有三个规格的 HPMCAS 均可以提高化合物的溶解度到相同的程度。对于 logP 非常高的化合物，L 和 M 规格比 H 规格的 HPMCAS 能够更加有效地达到快速溶出。对于中等 logP 的化合物，M 和 H 规格比 L 规格的 HPMCAS 具有更好的抑晶作用。