

高 Log P 药物无定形态固体分散体的

的聚合物载体的选择

Yonglai Yang; Vivian Bi; Rae-Ann Covington; Thomas Dürig
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

前言

普罗布考是一个 log P 值高达 8.92 的水难溶性化合物，为增溶带来较大挑战。固体分散体是改善难溶性药物溶解度最有效的技术之一。本研究中制备了普罗布考的喷雾干燥固体分散体 (SDDs)。分别选择 Plasdone™ S-630 共聚维酮 (PVP/VA)，Plasdone™ K-29/32 聚维酮 (PVP)，Klucel™ EF 羟丙纤维素 (HPC)，Benecel™ E5 羟丙甲纤维素 (HPMC) 和 AquaSolve™ L, M 和 H 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 作为聚合物载体，载药量分别为 20%，40% 和 60% (w/w)。测定普罗布考 SDDs 的稳定性和溶出度以确定较佳处方。

方法

材料

普罗布考购自 RIA Internal LLC (East Hanover, NJ)，共聚维酮 (Plasdone™ S-630)，聚维酮 (Plasdone™ K-29/32)，羟丙纤维素 (Klucel™ EF)，羟丙甲纤维素 (Benecel™ E5) 和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (AquaSolve™ L, M 和 H 规格) 均由亚什兰特种添加剂 (Wilmington, DE) 生产。

样品制备

对于 HPMC，制备固含量 5% 的甲醇 - 水 9:1 (w/w) 溶液作为喷雾干燥溶液。甲醇作为其它聚合物的溶剂。使用 GEA SD Micro 喷雾干燥机 (配有 1.0mm 的双液喷嘴) 在一个密闭循环设置中进行喷雾。喷雾干燥参数为：进风温度 90°C，出风温度 50°C，空气流速 25kg/hr，雾化压力 0.5bar，雾化气流速 1.5kg/hr。喷雾干燥样品进一步在 40°C 真空干燥过夜。

测定

在稳定性测试 (5°C, 25°C/60%RH 及 40°C/75%RH) 之前和之后分别以 X 射线粉末衍射法 (XRPD) 测定 SDDs。SDDs 的形态通过电镜扫描 (SEM) 测定。使用 pION μDISS Profiler 在非漏漕条件下，以空腹模拟肠液 (FaSSIF) 为介质，测定溶出度。

结果与讨论

形态

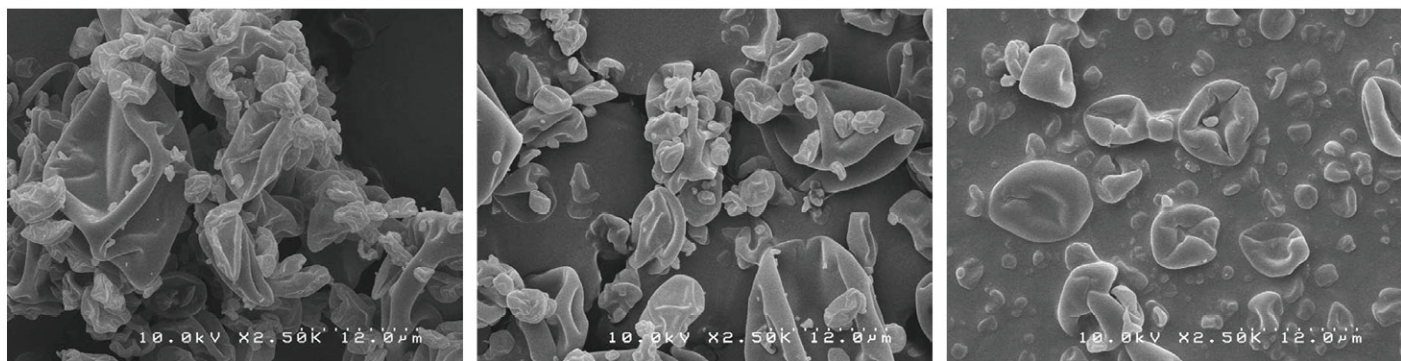


图 1. 载药量分别为 20%，40% 和 60%，载体为 HPMCAS-L 的 SDDs 的 SEM 照片

物理稳定性

将所有 SDDs 分别置于 5 °C, 25 °C/60%RH 及 40 °C/75%RH 条件下 (表 1), 通过 XRPD 来测定物理稳定性。三种规格 HPMCAS 为载体, 且载药量较低 (20%) 时的 SDDs 最稳定, 只有它们可以在 40 °C/75%RH 条件下三个月后依然保持无定形态。

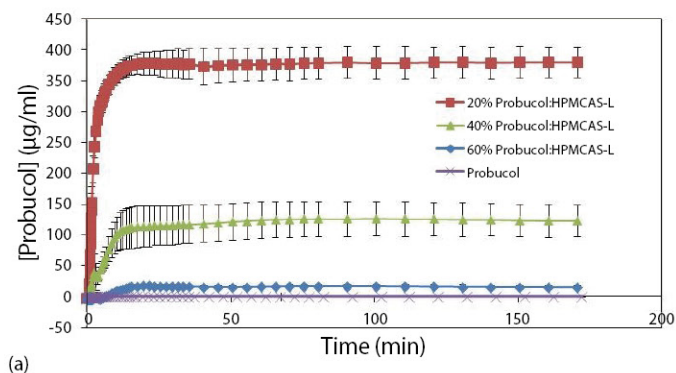
载药量	聚合物	0 月	1 月 5 °C	1 月 25 °C /60%RH	1 月 40 °C /75%RH	3 月 5 °C	3 月 25 °C /60%RH	3 月 40 °C /75%RH
20	PVP	无定形	NT	NT	无定形	NT	无定形	玻璃态
40	PVP	无定形	NT	无定形	结晶	NT	无定形	N/A
60	PVP	无定形	NT	无定形	结晶	无定形	结晶	N/A
20	PVP/VA	无定形	NT	无定形	结晶	NT	无定形	N/A
40	PVP/VA	无定形	NT	无定形	结晶	NT	无定形	N/A
60	PVP/VA	无定形	NT	无定形	结晶	无定形	结晶	N/A
20	HPMCAS-L	无定形	NT	NT	无定形	NT	无定形	无定形
40	HPMCAS-L	无定形	NT	无定形	结晶	NT	无定形	N/A
60	HPMCAS-L	无定形	NT	无定形	结晶	无定形	结晶	N/A
20	HPMCAS-M	无定形	NT	NT	无定形	NT	无定形	无定形
40	HPMCAS-M	无定形	NT	无定形	结晶	NT	无定形	N/A
60	HPMCAS-M	无定形	NT	无定形	结晶	无定形	结晶	N/A
20	HPMCAS-H	无定形	NT	NT	无定形	NT	无定形	无定形
40	HPMCAS-H	无定形	NT	无定形	结晶	NT	无定形	N/A
60	HPMCAS-H	无定形	NT	无定形	结晶	无定形	结晶	N/A
20	HPMC	无定形	无定形	结晶	结晶	无定形	N/A	N/A
40	HPMC	结晶	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
60	HPMC	结晶	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20	HPC	结晶	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
40	HPC	结晶	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
60	HPC	结晶	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A: 因先前更宽松条件下都失败而未分析。NT: 因更严苛条件下都未结晶而未分析

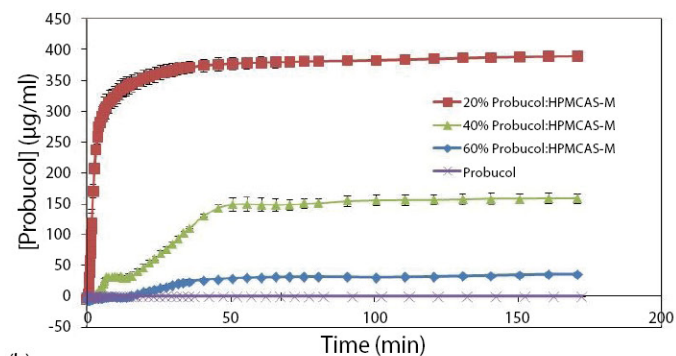
表 1. 所有普罗布考 SDDs 三个月的稳定性结果

溶出度

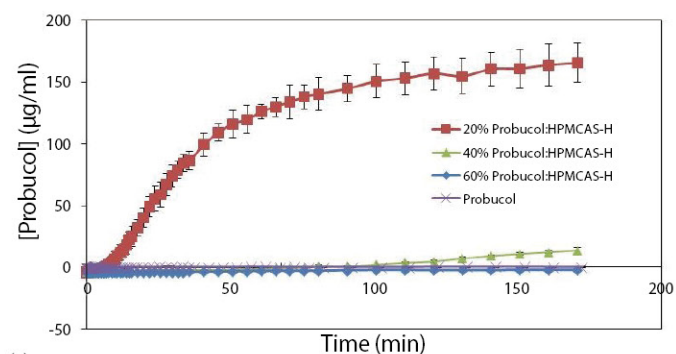
使用 pion μ DISS Profiler 测定普罗布考晶体和所有 SDDs 在 pH6.5 的 FaSSIF 介质中的溶出度, 温度 37 °C, 搅拌速度 300rpm, 测定在线浓度 - 时间曲线。HPMCAS-L, M, H 和 HPMC 为载体的普罗布考 SDDs 与结晶药物相比, 显著提高了溶出度, 如图 2, 3 所示。其它 SDDs 相对结晶药物均未出现有价值的溶出度改善, 图 4 是代表的溶出度曲线。



(a)



(b)



(c)

图 2. HPMCAS 制备的 SDDs 的溶出结果: (a) L 规格, (b) M 规格, (c) H 规格

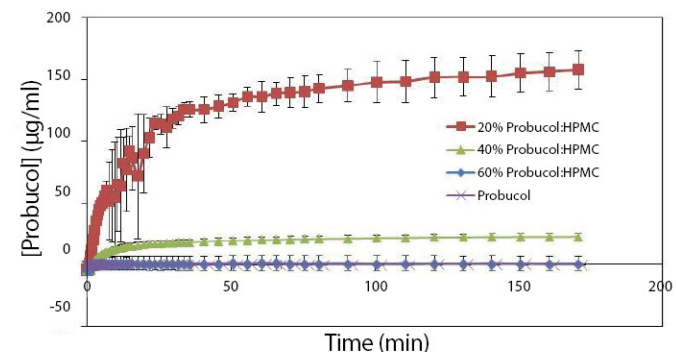


图 3. HPMC 制备的 SDDs 的溶出结果

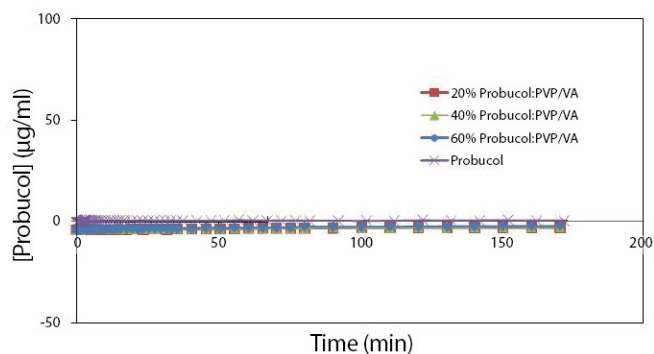


图 4. PVP/VA 制备的 SDDs 的溶出结果

如图 2 所示, 较低载药量 (20%) 的 SDDs 比高载药量 (40% 和 60%) 的增溶效果更好, 这是由于高 log P 的药物需要更高用量的聚合物载体, 以获得更强的药物 - 聚合物相互作用。我们也可以看到, HPMCAS-L 和 M 制备的 20% 载药量的 SDDs 比 HPMCAS-H 具有更高的初始溶出速率和过饱和度, 这是因为 L, M 规格的琥珀酰基 (亲水基团) 取代度更高。维持过饱和度的原因可能是 HPMCAS 制备的 SDDs 会在水性介质中形成无定形药物 - 聚合物纳米结构。

HPMC 制备的 SDDs 也能提高溶出度, 尽管程度不如 HPMCAS 强, 见图 3。其他亲水聚合物如 PVP, PVP/VA 和 HPC, 几乎不能提高普罗布考的溶出度, PVP/VA 作为一个例子的结果见图 4。这些聚合物载体的亲水性能提供较快的初始溶出, 但是由于聚合物缺少与药物分子相互作用和维持过饱和的疏水基团, 药物会快速重结晶。

溶出度数据可以总结为 2 个结果, 相对 AUC_{120} 和 C_{120}/C_{max} , 相对 AUC_{120} 即选定处方在 AUC_{120} 与参照样品 (如结晶药物) AUC_{120} 的比值。 C_{120}/C_{max} 表示前 120min 时沉淀的程度。21 种 SDDs 的相对 AUC_{120} 对 C_{120}/C_{max} 作图, 见图 5。图中 X 表示普罗布考结晶药物, 作为参照物。右上角的处方表示最优的表现, 即最高的过饱和度和过饱和度维持能力。结果表明, HPMCAS-L 和 M 制备的载药量 20% 的 SDDs 的相对 AUC_{120} 值超过 750, 接下来依次为 HPMCAS-H 和 HPMC 制备的 20% 载药量的, 和 HPMCAS-L 和 M 制备的 40% 载药量的 SDDs。

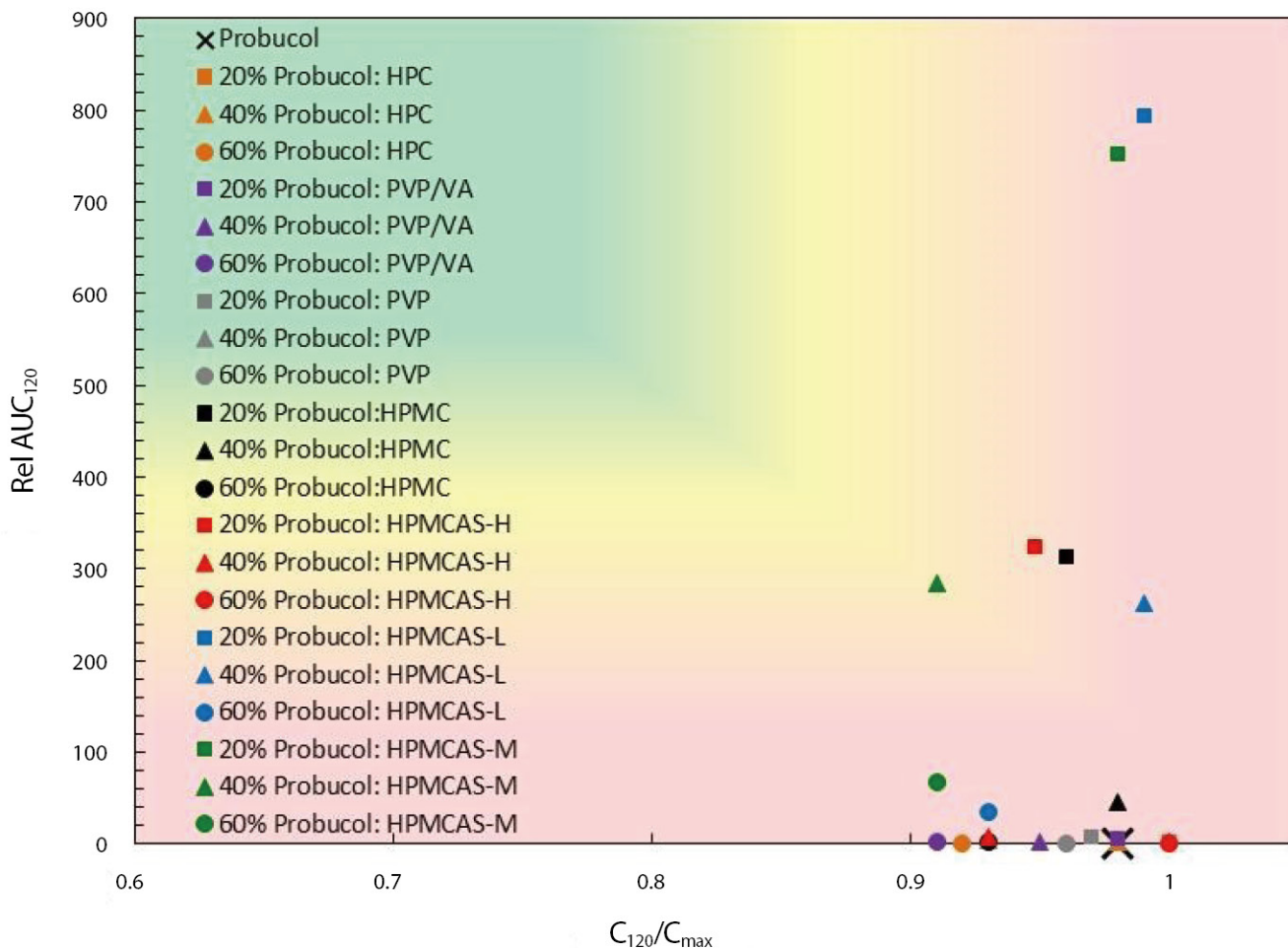


图 5. 采用相对 AUC₁₂₀ (与 API 相比) 和 C_{120}/C_{max} 分析普罗布考溶出的新方法

结论

本研究制备了 21 种普罗布考的喷雾干燥固体分散体并测定了其性质。试验结果表明，较低的载药量（20%）可以维持高 log P 难溶性药物的固体分散体在固态和溶出过程中的稳定性。HPMCAS 作为载体在载药量 20% 时可以同时获得最佳的稳定性和溶解度。溶出曲线显示，HPMCAS-L 和 M 制备的 SDDs 的初始释放度较 HPMCAS-H 的 SDDs 更快，这是由于 L 和 M 规格含较高的亲水取代基团。此外，一种绘制关键溶出参数的新方法可以帮助筛选无定形态固体分散体的聚合物。