

制剂工艺：无定形固体分散体开发之稳定性辅料选择

木下土 药物研发客 2024年07月09日 17:32 上海

本文为此本的第八篇推送。固体分散体作为增溶手段，总是被提起，其物理稳定性也是选择此制剂策略不可逾越的高山。那么，为了解决问题，高分子聚合物成为不可忽略的配方组成部分。本篇文章似乎可以回答些许问题，如果你对固体分散体这项增溶策略感兴趣的情况下。**觉得文章不错，就请帮我们转发一下呗！**



药物研发客

药物研发，需要默默的专研经典文献以及指导原则。不经一番实践与理论的结合，药学研...

104篇原创内容

公众号

此书系列文章推荐如下：

- 制剂工艺：辅料相互作用对固体制剂药物生物利用度的影响
- 制剂工艺：基于药物生物药剂学系科学的制定辅料选择策略（书籍信息见此文）
- 制剂工艺：解决配方设计和药物开发中辅料的可变性
- 制剂工艺：辅料与药物释放的“私人定制”-控制药物缓控释与提高生物利用度
- 制剂工艺：含湿敏药物口服固体制剂辅料的选择
- 制剂工艺：辅料中的反应性杂质来源与控制
- 诺华：手把手教你仿制药反向工程-仿制药开发决策树

正文如下！

摘要：无定形在研究水溶性差的药物的生物利用度中的重要性再怎么强调也不为过。无定形的更高的自由能和因此的表现高溶解度是促进无定形与其晶体相比较的一些优点。众所周知，无定形在热力学上是不稳定的。这可能导致亚稳态形式在储存过程中转化为其稳定的晶型形式。由于结晶形式的溶出性能较差，这种转化也可能导致产品在储存过程中失效。辅料在防止储存过程中发生这种转化以及最大限度地提高无定形材料的治疗效果方面发挥着关键作用。本书旨在强调与无定形药物有关的递送问题，特别强调在稳定制剂中的无定形药物时最常用的辅料。

15.1引言

药物固体很少以100%无定形或100%结晶相的形式存在。因此，在配方开发过程中应考虑部分结晶或无定形体系的行为。一种材料的两种或多种热力学不同状态的共存可能会导致：（i）显著且可测量的结构不均匀性，（ii）物理化学性质的批次间变化，以及（iii）自发相变，如结晶（Torrado和Torrado2002）。此外，由于每一个相都紧密分散在另一个相，因此它们的行为可能不完全独立。例如，据报道，结晶药物在无定形载体中的分散会改变观察到的无定形状态的玻璃化转变温度（Timko和Lordi1984）。

近年来，在研究水溶性差的药物的生物利用度和溶出度时，无定形状态的重要性显著增加。关于结晶固体，与结晶固体的情况下的长程分子顺序相比，无定形固体可以被定义为具有短程分子顺序并且没有明确定义的分子构象（即，相对于相邻分子）的物质。在药物材料的情况下，无定形固体的重要性源于这样一个事实，即它们比相应的晶体具有更高的溶解度、溶出速率，有时还具有更好的压缩特性（Kaushal 等人，2004a）。此外，无定形固体可以通过标准制药工艺生产，甚至可能是某些材料最常见的形式。（例如，蛋白质、肽、一些糖和聚合物）（Yu2001b）。无定形固体由于其物理化学性质，如水溶性差的药物的生物有效性增加，在未来的制剂中具有巨大的潜力。此外，无定形材料用于在冷冻干燥和储存过程中稳定蛋白质制剂。众所周知，对于许多药物来说，在胃肠道内的溶解可能是吸收的限速步骤。因此，溶出速率的提高可能会提高这类药物的生物利用度。一种方法是制备无定形形式的药物。与等效晶体材料相比，无定形形式更高的分子迁移率将提高溶出速率和生物有效性（Shah 等人，2006）。一个很好的例子是新生霉素，一种由放线菌链霉菌产生的氨基香豆素抗生素。新生物素以晶体和无定形体形式存在。结晶形式吸收不良并且不能提供治疗活性血液水平；相反，无定形形式易于吸收，并表现出更高的生物利用度。进一步的研究表明，当使用 $<10\mu\text{m}$ 的颗粒时，在 25°C 的 0.1N HCl 中，无定形形式的溶解度是结晶形式的70倍（Mullins和Macek1960）。无定形药物增强溶解的一些其他例子可在文献中获得（Craig 等人，1999）。发现无定形吡啶美辛的溶解度是其结晶固体的5-17倍（Sun 等人，2012）。类似地，据报道，与结晶相比较，无定形利托那韦的溶出速率增加（Law 等人，2004）。

尽管无定形形式相对于其晶体相对部分具有一些优点，包括更高的自由能，因此其表观高溶解度，但由于其固有的物理和/或化学不稳定性，无定形剂型的商业应用非常有限。无定形在热力学上是不稳定的，这导致在储存过程中不可逆地转变为其晶体形式，其降解率高于其晶体对应物。为了最大限度地提高无定形材料的治疗效果并防止在制备和储存过程中发生这种转变，活性药物成分（API）通常与适当的辅料（如聚合物）配制以形成固体分散体。无定形固体在制造、储存或溶解（给药后）过程中倾向于再结晶，并且具有比结晶状态更高的降解率。相对于它们的结晶形式，物理和化学稳定性的降低给它们的使用带来了重大挑战。在溶出介质中，无定形固体由于其溶解度增加，可能导致其周围形成过饱和溶液。药物的过饱和溶液是亚稳的，可能会发生相变，以较低的自由能态形成更稳定的晶体。如果发生相变，药物在溶出介质中的实际浓度将远低于预期浓度。如果无定形固体转化为其结晶形式或降解，则无定形固体的存在所获得的优势将丧失。因此，需要投入大量精力来研究能够稳定并确保API作为无定形固体的益处的辅料。在过去的二十年里，几篇综述和研究文章强调了无定形药物固体的优势、它们的制备、用于定量药物固体中发现的无定形/结晶相的分析技术（Shah 等人，2006；Yu2001a），以及它们对结晶的稳定性（Bhattacharya和Suryanarayanan2009；Yoshioka和Aso2007；Willart和Descamps2008；Sun 等人2012）。

15.2用于表征无定形固体的性质

15.2.1结构

无定形固体中的分子排列不像气相中那样完全是随机的，而是具有短距离的分子顺序、残余结晶度、多晶态和不同密度的区域。与晶体不同，无定形固体缺乏分子堆积的

长程有序性 (Yu2001b)。如图15.1所示，无定形分子 (k) 的分子环境与晶体的分子环境可能没有任何显著差异，但无定形固体缺乏任何长程平移取向对称性，这是晶体的特征 (Yu2001b)。

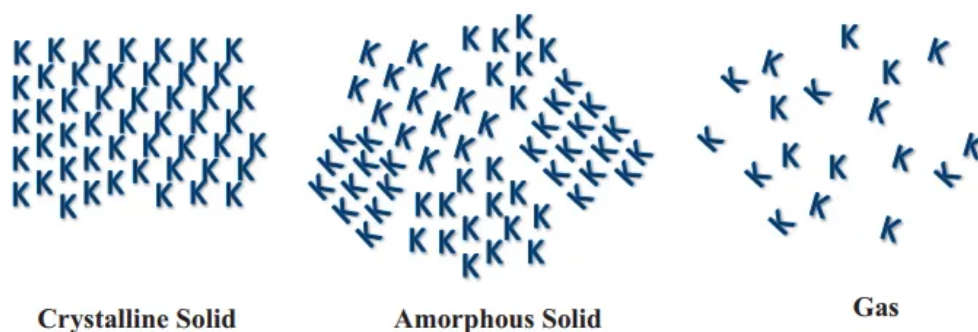


Fig. 15.1 Schematic representation of the structure of an amorphous solid in comparison to a crystalline solid and gas

15.2.2 玻璃化转变温度

通常存在于结晶材料中的三维长程有序不以无定形存在。分子相对于彼此的位置更随机，就像在液体状态下一样 (Hancock和Zografil1997)。通常，无定形固体在几个分子尺度上表现出短程有序，其物理性质与其相应的晶态截然不同。

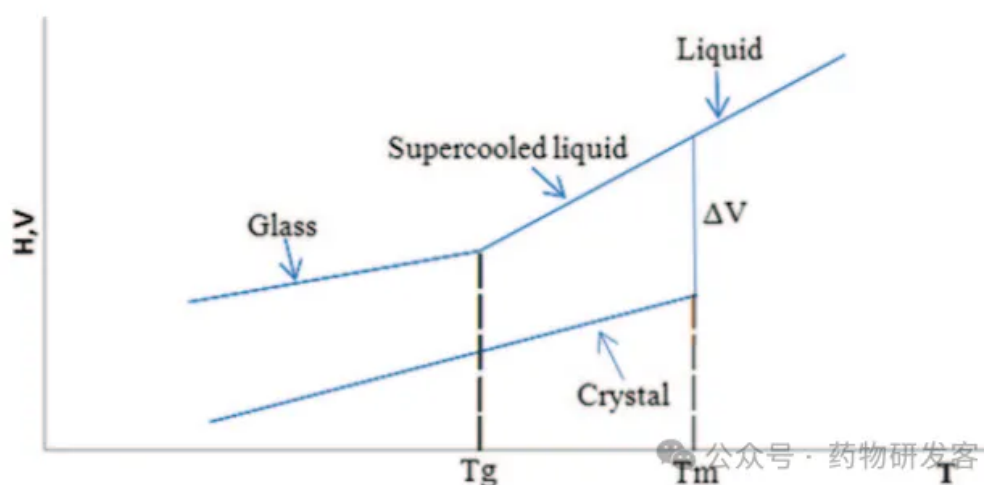


图15.2 经历结晶或玻璃化转变的材料的热焓或体积随温度变化的示意图。短虚线表示以比 T_m 慢的速率冷却的系统的行为。长虚线表示系统的 T_g 。(经麦克米伦出版有限公司许可改编：[自然] (Debenedetti和Stillinger, 2001年)，版权所有 (2015年))

固体物质的焓 (H) 或比体积 (V) 作为温度函数的示意图如图15.2所示。对于晶体材料，在低温下，焓相对于温度有小幅增加，这表示一定的热容 (C_p) 和热膨胀热系数。在熔化温度 (T_m) 下，(H) 和 (V) 都存在不连续性，这表示向液态的一阶相变。在熔体快速冷却时，(H) 和 (V) 的值可能跟随超过熔融温度的液体进入“过冷”液体区域 (图15.2; Debenedetti和Stillinger, 2001年)。在冷却时，通常在称为玻璃化转变温度 (T_g) 的特征温度下看到斜率的进一步变化 (Paufler1985)。在 (T_g) 下，玻璃质材料的性质与等平衡过冷液体的性质存在偏差，从而产生具有比过冷液体更高的 (H) 和 (V) 的非平衡态 (Hancock和Zografil1997)。理论上，由于其更高的内能 (例如，头孢菌素的 $\approx 25 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ (Pikal等人, 1978))，无定形式应具有相对

于结晶状态增强的热力学性质（例如，溶解度（Graeser等人，2010）和蒸汽压力）和更大的分子运动。

无定形系统预计表现出更大的分子化学反应性（Pikal等人，1978），并表现出自发结晶的一些趋势，可能在 T_g 以下和以上的不同速率下（Yoshioka等人，1994）。从药学的角度来看，这是一个有趣的情况。无定形相对于晶态的高内能和比体积可导致增强的溶解性和生物利用度。然而，在加工或储存过程中，无定形形式有可能不可逆地转变回晶态（Yoshioka等人，1994）。

15.2.3 分子迁移率

分子迁移率是与无定形固体稳定性相关的一个非常重要的因素（Lu，2008）。分子迁移率可分为两大类：全局运动和局部运动（Bhardwaj等人，2013）。全局迁移率（初级或 α -弛豫）是指分子运动，它负责玻璃在自然界中的迁移和协同（Bhattacharya和Suryanarayanan，2009）。 α -弛豫的时间尺度在100s左右或小于100s（Lu，2008）。许多研究已经研究了无定形固体的全局迁移率和物理稳定性之间的相关性（Bhugra等人，20072008；Aso等人，2004）。Bhardwaj和Suryanarayanan观察到全局迁移率和结晶动力学之间有很强的相关性，即在低于和高于 T_g 的温度下，无定形固体的不稳定性与 α -弛豫有关（BhardwajandSuryanarayanan，2012）。全局流动性也被证明是化学稳定性的一个重要决定因素（Yoshioka和Aso，2007年）。全局迁移率可以通过使用以下方程的结构弛豫时间（ τ ）来描述

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{DT_0}{T - T_0}\right)$$

式中， τ 为温度 T 下的结构弛豫时间； D 描述了与阿伦尼斯行为的偏差； τ_0 是温度 T_0 下的结构弛豫时间，并与 D 相关。

局部迁移率（二次或 β -弛豫）是指涉及整个或部分分子的分子运动。与 α -弛豫相反， β -弛豫是非协同的，并且具有更快的弛豫时间（即通常小于10-1s）（Paluch等人，2003）。 β -弛豫的概念普遍存在于有机小分子玻璃中。与 α -弛豫相比， β -弛豫服从阿伦尼斯动力学。 α -和 β -弛豫都随着温度的降低而增加。两种弛豫的温度依赖性如图15.3所示。

局部迁移率也被证明是无定形固体物理稳定性的重要决定因素（Bhattacharya和Suryanarayanan，2009年）。Hikima等人（1999）证明，三苯乙烯中的晶体生长受到 β -弛豫过程的控制。

τ (τ) 为无定形材料的可能性能提供了解释。短的弛豫时间表明无定形药物适用于实验室研究，但不适用于加速稳定性条件。相反，那些具有高 τ 值的材料，降低储存温度将有助于降低分子迁移率，从而允许在货架上储存数年。在估计这种药物的保质期时，有必要将这些材料暴露在模拟实际储存条件的预定温度和湿度条件下。这有助于制备主曲线并确定玻璃状药物的有效年龄。然而，当结晶发生时，弛豫现象不再是本体性质，因为当无定形药物处于完全玻璃态时，可能的构型数量比其可用的构型数量减少。

研究发现，结晶过程与分子运动之间也存在一定的相关性。在这种情况下，研究结晶动力学可以用于预测保质期。

15.2.4 晶化动力学

晶化是稳定晶核形成的过程，最终导致无晶体无定形固体中的晶体生长（Bhugra和Pikal，2008）。Amorphous固体在减少其自由能的过程中发生晶化。这可以在制剂开发过程中通过几种应力因子（也称为“devit”）在药物固体中引发和增强。其中一些包括混合（机械应力）、造粒（机械和湿度应力），干燥（热应力）和压缩（机械和热应力，以及暴露于液体制剂）等（Estopa和Ramirez1992；York1983）。无定形药物的静态晶化动力学为这种反向转化的速率和机制提供了更好的思路。晶化动力学可以通过模型拟合和无模型方法进行预测（Kaushal等人，2004b；周等人，2003）。在模型拟合方法中，动力学数据[表示为转化程度， α （其中 $0 \leq \alpha \leq 1$ ）与时间， t]在每个温度下拟合到各种反应模型。然后选择最佳拟合模型，并且通常假设该模型表示描述所检查过程的实际模型。然后使用从最佳模型导出的参数，如活化能（ E_a ）和指数前因子（ A ）来预测不同条件下的动力学，并阐明反应的分子机制。在数学上，模型拟合方法采用以下方程：

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) = A \exp(-E_a / RT)f(\alpha)$$

其中， $k(T)$ 是速率常数， $f(\alpha)$ 是动力学函数，当定义其数学形式时，称为反应模型。在无模型方法的情况下，假设反应模型与不同条件下给定反应的给定 α 相同。这种方法可以检测反应进行时 E_a 的任何变化，从而深入了解不同转化阶段反应机制的可能变化，并对理解固态反应非常有帮助。

15.2.5 分子相互作用

结晶固体和无定形固体之间的物理化学性质（如溶解度和稳定性）的差异是由于其分子间和分子内相互作用的差异，尤其是氢键模式的差异。唐等（2002）研究了二氢吡啶钙通道阻滞剂结晶相和无定形中的氢键模式。通过红外光谱和拉曼光谱的结合，他们观察到无定形固体的氢键强度低于其反晶态。他们还发现，与结晶类化合物不同，这一组中所有测试的无定形化合物都显示出相似的氢键模式和强度。在另一项研究中，三种环氧合酶-2（COX-2）抑制剂结晶态和无定形氢键模式的差异与无定形的物理稳定性有关。无定形塞来昔布和伐地昔布中氢键对分子运动的限制有助于它们相对于罗非昔布的相对稳定性，罗非昔布没有表现出氢键（Kaushal等人，2004b）。

分子相互作用有助于选择合适的辅料，这些辅料可以与无定形药物分子强相互作用，并提高其稳定性和溶解性。在Gupta等人（2005）的一项研究中，一种难溶性药物塞来昔布在其结晶和无定形式之间表现出分子间相互作用的改变。这一测定迫使他们确定一种合适的辅料聚（乙烯基吡咯烷酮）（PVP），该辅料可以与塞来昔布特异性相互作用，形成更强的氢键（ $-C=O \cdots H-N-$ ），从而提高其溶解度和稳定性（Gupta等人，2004）。

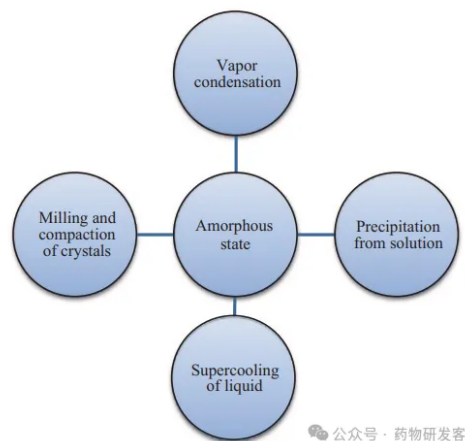


图15.4在药物系统中诱导无定形特征的四种最常见方法的示意图。（修改自Yoshioka（Yoshioka等，1994））

15.3无定形固体的制备

无定形在决定许多药物剂型的固态物理和化学性质方面起着关键作用（Camp1986）。在开发新药合成程序的最后阶段，非常重视获得高纯度的材料，以及其物理、化学和生物特性的再现性。重点是该化合物是否可以以多晶型或溶剂化的晶体形式存在（Hancock和Zograf, 1997）。这些形式可以具有不同的热力学性质（例如，熔化温度、蒸汽压、溶解度等），并且需要了解它们的存在，以预测在材料的储存和/或处理过程中固体性质的自发变化。材料在分离时可能以完全或部分无定形态存在（Chiang等人，2007）。制备无定形形式的四种最常见方法如图15.4所示。这些包括来自蒸气状态的冷凝产物、熔体的过冷、结晶物质的机械活化（例如在研磨过程中）和从溶液中的快速沉淀（例如在冷冻干燥或喷雾干燥过程中）。

15.4通过使用辅料稳定无定形材料的方法

15.4.1抗塑化方法

如上所述，无定形物质的特征在于玻璃转化温度（ T_g ）。 T_g 可以限定无定形材料结晶的倾斜度。与纯无定形药物相比，具有更高 T_g 的聚合物可用于增加无定形制剂的总 T_g 。增加无定形制剂的 T_g 可以降低结晶所需的无定形药物分子的迁移率（Lu2008）。热力学上，药物-聚合物混合物结晶的趋势较低（Qian等人，2010）。根据Gordon-Taylor方程，二元混合物的 T_g 与两种成分的 T_g 和重量分数有关（VandenMooter等人，2001）。

$$T_{g,mix} = \frac{w_1 T_{g1} + K w_2 T_{g2}}{w_1 + K w_2}$$

其中， w_1 和 w_2 分别是无定形药物和聚合物的重量分数， T_{g1} 和 T_{g2} 分别是药物和聚合物辅料的 T_g 。K是根据每种成分的密度（ ρ ）和两种成分的 T_g 之比计算得出的（VandenMooter等人，2001）。

$$K = \frac{\rho_1 T_{g1}}{\rho_2 T_{g2}}$$

其中，（ ρ ）分别表示无定形药物（ ρ_1 ）和聚合物（ ρ_2 ）的密度。当 ρ_1 接近 ρ_2 时，也可以通过Fox-Flory方程进行预测（Shamblin等人，1996）：

$$\frac{1}{T_{g,mix}} = \frac{w_1}{T_{g1}} + \frac{w_2}{T_{g2}}$$

两种成分混合的理想性可以从实验数据对Gordon-Taylor方程的拟合优度来评估。正偏差表示组分之间的强分子相互作用，负偏差表示弱相互作用。Couchman-Karasz方程也用于描述 T_g 及其对玻璃溶液成分的依赖性。

然而，Gordon-Taylor方程是使用最广泛的方程（Janssens和VandenMooter，2009年）。Couchman-Karasz方程采用与Gordon-Taylor方程相同的形式，但 K 定义为

$$K = \frac{\Delta C_{p1}}{\Delta C_{p2}}$$

式中， ΔC_p 是各成分在 T_g 下的比热容变化。

15.4.2 无定形药物和辅料之间的特定相互作用

分子间药物-辅料的可逆相互作用（如氢键）会干扰药物-药物的相互作用，从而阻止结晶过程（Lu2008）。药物-辅料复合物可使聚集体不稳定或在成核阶段阻止聚集体的生长。在晶体生长阶段，药物-辅料复合物可以中断晶体药物分子和进入的药物分子之间的相互作用，从而阻断晶体生长。许多技术，包括傅立叶变换红外光谱（FT-IR）、傅立叶拉曼光谱和核磁共振（NMR），是研究粉末形式的药物-辅料相互作用的常用分析工具。在溶液中，药物和辅料之间的相互作用也可以通过紫外/可见光谱和各种溶解度方法进行研究（Lu2008）。

15.4.3 药物与辅料的混溶性

无定形药物和聚合物优选在分子水平上混合。药物与聚合物的不相容性决定了混合后吉布斯自由能减少了多少，并与无定形固体相对于结晶的稳定性直接相关。结晶药物的化学势等于其熔点（ T_m ）下液体形式药物的化学势能（Qian和Bogner，2012）。如果药物与聚合物混溶，药物分子分散到聚合物基质中可以降低混合物中药物分子的化学势，而不是以其纯无定形形式。因此，在药物和聚合物的分子混合物中，无定形药物结晶的驱动力有效降低。

15.4.4 共无定形药物制剂

将亲水性聚合物掺入制剂是将药物的结晶形式转化为其各自的无定形形式的最广泛使用的方法。然而，由于药物的物理稳定性和重结晶不足，这种策略只导致了少数上市产品。尽管T_g值有所增加，但聚合物和药物之间缺乏强大的分子间相互作用，导致药物重结晶（Löbmann2013）。研究了共无定形药物制剂作为一种替代方案，以提高两种无定形小药物分子的溶解性和稳定性，这两种药物分子具有相似的剂量和药理学特征，有望用于联合治疗（Löbmann2013）。药物和低分子量伴侣分子之间的强分子相互作用将增加T_g，从而确保必要的物理稳定性（Löbmann2013）。例如，萘普生和吲哚美辛的共无定形药物制剂导致药物异二聚体的形成。在1:1摩尔比下，萘普生和吲哚美辛表现出比摩尔比为2:1和1:2的各自共无定形混合物和无定形单个药物更高的物理稳定性和同步固有溶出（Laitinen等人，2013；Loöbmann等人，2011）。甚至共无定形药物-氨基酸组合也被用于增强溶出动力学（Lobmann等人，2013）。

15.5使用辅料稳定无定形药物

无定形药物优越的生物药剂学性能被其固有的物理和化学不稳定性所掩盖。无定形固体是亚稳的，并且表现出比其晶体对应物更高的降解。目前正在进行广泛的努力，通过使用合适的辅料制备稳定的无定形固体分散体来防止无定形药物的结晶。固体分散体是由一种或多种活性成分分子分散在惰性载体或基质中组成的混合物（Sridhar等人，2013）。固体分散体通过熔融、溶剂或溶剂熔融方法制备，辅料通过一种或多种上述方法稳定无定形产物。这些方法通常要求辅料浓度超过20%w/w。无定形药物的化学稳定性可以通过几种机制通过辅料增强，包括：改变小原料药的结晶度或蛋白质的二级结构，改变API在基质中的分子迁移率，与药物反应，以及改变基质的极性。这些机制的影响程度取决于降解的化学性质（Lu，2008）。

例如，尿素是一种水溶性、无臭、无色的有机化合物。它参与含氮化合物的代谢过程。尿素用于改善难溶于水的药物在固体分散体中的溶解已经被广泛报道。刘等人报道，罗非昔布与尿素的固体分散体以无定形状态存在（刘等人，2004）。罗非昔布在固体分散混合物中的溶出速率随着尿素浓度的增加而增加。在一项不同的研究中，尿素对无定形甲苯丁酰胺的重结晶的抑制作用比经典的结晶抑制剂聚乙烯吡咯烷酮（PVP）要好得多（图15.5）。作者将此归因于尿素和甲苯丁酰胺之间的强氢键，而非抗塑化。与聚合物相比，小分子作为结晶抑制剂可能是更好的选择，如果两者都能与无定形药物形成强烈的相互作用，因为小分子由于空间效应而产生的问题较少，如Lu等人所示（Lu2008）也有报道称，小分子如柠檬酸、糖、海藻糖和烟酰胺已用于无定形固体分散体中，以提高活性药物成分的稳定性和溶解性（Lu和Zografil998；Masuda等人2012；Ahuja等人2007）。表面活性剂如Tween-80、docusateso-dium、Myrj-52、Pluronic-F68和十二烷基硫酸钠（SLS）已被广泛用于稳定无定形药物并提高其溶解度。

15.5.1稳定无定形药物的常用聚合物

在药物科学中，聚合物通常用于防止无定形药物结晶（Sun等人，2012）。已经探索了许多结构多样的药学上可接受的聚合物来稳定无定形API。其中一些包括聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、交联聚维酮、泊洛沙姆、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟丙基乙酸甲基纤维素三糖酸酯（HPMCAS）、聚丙烯酸（PAA）、聚苯乙烯磺酸（PSSA）、聚甲基丙烯酸酯、聚乙二醇（PEG）和环糊精（Janssens和VandenMooter，2009年）。市售固

体分散体中使用的聚合物列于表15.1中。聚合物可以作为结晶的抑制剂。在通常的稳定实践中，无定形原料药与作为稳定剂的聚合物均匀混合，通过热熔挤出、喷雾干燥和冷冻干燥等技术形成固体分散体（Gao2008）。树枝状聚合物和蛋白质可以有效地防止无定形碳酸钙的结晶（Aizenberg等人，1996；Donners等人，2000）。

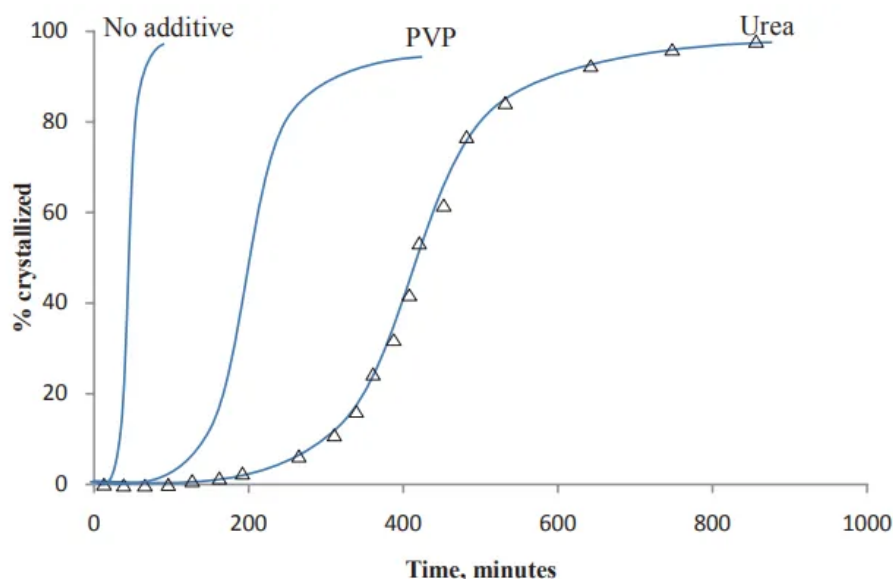


Fig. 15.5 Isothermal crystallization of amorphous Tolbutamide alone, with 2% (w/w) PVP or 2% (w/w) urea at 25°C. (Modified from Lu (Lu 2008))

Ishida等人观察到，在 T_g+9K 下，添加1%或2%的PVP可以将硝苯地平的晶体生长速率降低100倍（Ishida等，2007）。Crowley和Zografif发现，1-5%的分子分散PVP可以将无定形吲哚美辛（IMC）的结晶速率降低到 T_g 以下（CrowleyandZografif2003）。IMC/PVP分散体中IMC的结晶速率常数随着PVP浓度的增加而显著降低（表15.2）。

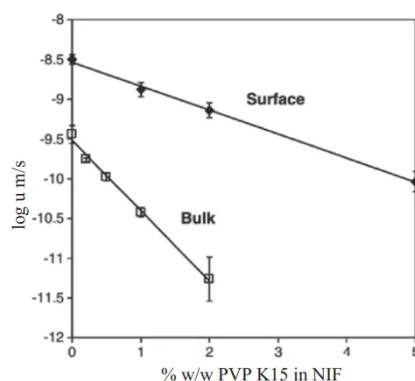


Fig. 15.6 Different dependences of bulk and surface crystal growth rates in a Nifedipine glass on PVP-K15 concentration. (With kind permission from Springer Science and Business Media (Cai et al. 2011))

聚合物抑制晶体生长的机制包括：（1）抗结晶作用，晶体-无定形界面能量的变化（Crowley和Zografif，2003）；以及（2）API和聚合物之间的直接相互作用，例如氢键（Crowley和Zografif2003；Taylor和Zografif1997）。Cai等人解释了晶体生长速率与PVP浓度之间的关系（Cai等人2011）。无定形硝苯地平的表面和体相晶体生长速率的对数 u_s 和 u_b 随着PVPK15浓度（以重量百分比计）的增加而线性下降（图15.6）。Log u_b 的下降速度远快于Log u_s 。PVP对表面晶体生长的抑制作用弱于体相晶体生长，这可能是由于表面能最小化或简单的几何效应导致表面PVP浓度较低。同一研究小组还发

现，晶体生长的抑制作用取决于聚合物的分子量。PVP二聚体是一种小分子，对本体和表面晶体生长的抑制作用很小，这表明需要高分子量的辅料来抑制结晶。

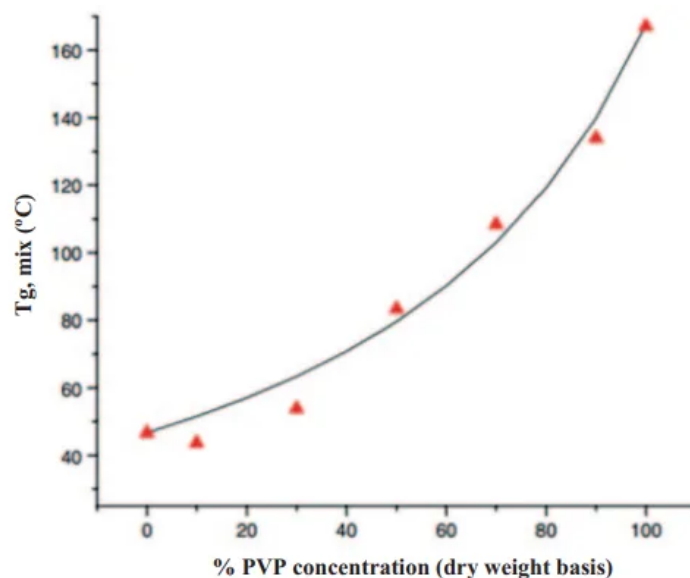


Fig. 15.7 T_g of ketoconazole-PVP solid dispersion samples containing different drug-to-polymer ratios. (With kind permission from Springer Science and Business Media (Rumondor et al. 2009))

Rumondor等人研究了酮康唑PVP混合物的 T_g 随PVP浓度的增加而变化（Rumondor等，2009）。图15.7显示了酮康唑PVP固体分散体样品的 T_g ，测得的值与Couchman-Karasz方程预测的值合理一致。

由于许多问题，包括物理和化学稳定性以及大规模生产的困难，到目前为止，市场上只有少数无定形配方。目前，热熔挤出法是制备无定形制剂最具吸引力的技术（Kawakami2009）。值得注意的是，讨论了美国市场上可商购的固体分散体的一个例子，即Kaletra®片剂。该制剂由AbbottPharmaceuticals开发，用于治疗艾滋病，使用专有的熔融挤出技术（Meltrex®）。该工艺利用聚合物PVP对利托那韦和洛匹那韦进行热熔挤出。这种新制剂是提高利托那韦和洛匹那韦生物利用度的突破，具有其他优点，包括降低药丸负担、减少食物对药物吸收的影响以及消除冷藏要求（Chandwani和Shuter，2008年）。李等人使用HPMC作为无定形形式的稳定剂开发了缬沙坦微胶囊。即使在40° C下储存3个月也没有观察到晶体生长，并且水不溶性缬沙坦在大鼠中的口服生物利用度已经提高（Li等人，2010）。在邓等人的另一项研究中。（2013）在测试的各种聚合物中，PVP17PF和氨基甲基丙烯酸酯共聚物Eudragit®EPO对热熔挤出物中的非诺贝特重结晶具有显著的抑制作用（邓等人，2013）。在辉瑞公司的一项研究中，使用聚合物HPMCAS对许多疏水药物进行喷雾干燥，得到了在标准储存条件下保质期超过2年的物理稳定制剂（Friesen等人，2008）。

许多研究发现，API晶体结构中氢键模式的破坏以及API和聚合物之间的离子-偶极相互作用、分子间和分子内氢键的形成是促进无定形药物稳定的因素。没有观察到聚合物分子量和（ T_g ）及其抑制晶体生长的能力之间的相关性（Konno和Taylor2006；Matsumoto和Zografil999；Kestur和Taylor2010）。在Konno等人（Konno和Taylor2006）进行的一项研究中，研究了三种不同聚合物PVP、HPMC和HPMCAS对非洛地平无定形旋涂膜结晶趋势的影响。尽管这些聚合物在官能团和玻璃化转变温度（ T_g ）方面存在差异，但即使在浓度范围为3 - 25w/w的情况下，它们也显著降低了成核速率。

此外，热分析数据表明，含有HPMC和HPMCAS的固体分散体的T_g与纯非洛地平的T_g没有显著差异，而含有PVP的固体分散体的T_g显著更高。红外光谱研究确定了非洛地平和每种聚合物之间形成氢键，与其他聚合物相比，非洛地平与PVP之间的这些相互作用更强（Konno和Taylor，2006）。

为了更好地理解无定形稳定的机制，Dr. 普渡大学的泰勒小组引入了一种小规模筛查方法。研究了七种不同化学成分的聚合物，即Eudragit®E100、PAA、PVP、聚（乙基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯）（PVPVA）、PSSA、HPMC和HPMCAS，抑制八种易结晶（I类和II类）模型晶线药物（苯甲酰胺、非那西丁、氟比洛芬、氟非那胺酸、氯丙酰胺、氯唑嗪、联苯苄唑和利多卡因）结晶的能力。评估了每种药物-聚合物组合的七种不同药物/多聚物重量比[90/10、75/25、60/40、50/50、40/60、25/75和10/90（w/w）]。这项研究得出的结论是，稳定具有较高结晶倾向的化合物需要更高量的聚合物，聚合物的结晶抑制性能取决于药物-聚合物化学，而不取决于它们的无定形指数（AI）。例如，PAA和PSSA等酸性聚合物对具有碱性和酰胺官能团的药物是很好的稳定剂，但对酸性药物却是极差的稳定剂（VanEerdenbrugh和Taylor，2010）。同一小组最近的另一份报告研究了纤维素聚合物对利托那韦晶体在溶液中生长的抑制作用。他们发现，与中性或可电离性较低的纤维素聚合物相比，含有更多可电离羧酸的纤维素聚合物是有效的抑制剂。聚合物的效果取决于溶液的pH值，而溶液的pH又有助于聚合物的电离。他们还发现，有效的纤维素聚合物具有中等水平的疏水性和聚合物链的半刚性（Ilevbare等人，2012/2013）。

Miyazaki等人研究了具有不同侧链的两种聚乙烯化合物PVP和PAA抑制无定形乙氨基酚结晶的能力。PAA比PVP具有更好的抑制作用的原因是PAA具有更强的稳定作用。PAA的-COOH基团与对乙酰氨基酚的-OH基团的相互作用比PVP的>C=O基团更强。PAA降低固体分散体的分子迁移率的能力大于PVP（Miyazaki等人，2004）。API在基质中的结晶可以影响透皮药物递送系统的功效。在使用药学上可接受的聚合物来防止或最小化或延迟透皮给药装置中的结晶方面已经进行了重要的研究。在雌二醇透皮系统中，发现Eudragit®RLPO和Eudragit®EPO可抑制结晶，但含有Eudragit®EPO的制剂可提供具有良好薄膜性能的透明系统。在这项研究中，配方在30±1°C下的6个月内没有晶体生长（Kotiyani和Vavia，2001年）。在另一项评估添加剂对酮洛芬在聚异丁烯粘合剂基质中结晶的影响的研究中，PVPK-30被发现是最有效的结晶抑制剂。酮洛芬结晶也被聚合物如泊洛沙姆、吐温80和Ibrazol显著抑制（Kim和Choi，2002）。

聚乙二醇（PEG）也被广泛用作制备固体分散体的载体。与PVP相比，PEG聚合物易于加工（Law等人，2001）。Kawabata等人（Law等人，2001）制备的无定形利托那韦-PEG8000固体分散体显示出更好的体外释放特性、改进的生物利用度（Law et al.，2004）以及在25°C下防潮1.5年以上的物理稳定性。基于PEG8000的固体分散体对利托那韦的稳定作用归因于水溶性的增加和PEG对无定形利托那韦的可忽略的增塑作用。聚合物共混物也已用于优化无定形药物产品的药物性能。Janssens等人表明，与单独的聚合物相比，PEG6000和HPMC2910E5的组合表现出更好的溶出特性（Janssens等，2008）。

环糊精是一种低聚糖，形成类似空腔圆柱体的循环结构。圆柱形环的内表面是疏水的，而外表面是足够亲水的。环糊精通过形成包合物在内腔中容纳药物分子。疏水性药

物与环糊精络合以提高其在水中的溶解度。环糊精也被广泛用于提高药物的无定形稳定性和生物有效性。目前市场上有超过10种含环糊精的固体剂型（Derle2006；Mainde等人2007；Kawabata等人2011；JosefPitha1988）。等摩尔比的无定形托莫西普罗和2-羟丙基 β -环糊精的包合物最近被用于提高药物的溶出速率和吸收（Milanese等人，2013）。

理想的药物-聚合物组合应在预期的储存期内提供所需的物理和化学稳定性，并应在药物吸收时保持过饱和。在初步筛选阶段使用传统方法，如热熔挤出、旋转蒸发、喷雾干燥或冷冻干燥，可能需要耗费时间和资源。为了减少时间和资源，已经开发了小型化方法来有效筛选促进无定形配方的聚合物（Wytttenbach等人，2013）。Shah等人概述了各种小型化测定的全面概述。（2012）。用于无定形药物稳定的筛选聚合物（SPADS）是一种广泛用于鉴定能够产生和保持过饱和并稳定制剂基质中无定形药物的聚合物的方法。Wyttten-bach等人（2013）介绍了七种不同聚合物和四种药物的SPADS方法的工作流程和实验方面

15.5.2介孔二氧化硅和硅基系统

近年来，人们对介孔二氧化硅与硅在无定形药物递送中的应用越来越感兴趣。中孔二氧化硅和硅是孔径在2 - 50nm之间的多孔介质或吸附剂（Presridge等人，2007）。通常使用电化学技术，如染色蚀刻，来制备中孔硅。最近，已经开发了越来越多的新的生产方法来控制最终产品的尺寸分布和多孔结构。可以使用各种技术将药物分子掺入介孔材料中，包括溶剂沉积（Hu等人，2011）、气相介导的传质（Konno等人，1986）和机械活化（Limnell等人，2011.）。已知介孔材料通过几种机制稳定无定形药物。其中包括：（a）由于空间限制而抑制成核和晶体生长。介孔材料的孔径小于临界成核尺寸，因此在孔内不会发生成核（Prestige等人，2007）；（b）由于孔径的限制以及药物与中孔壁之间的相互作用，药物在中孔中的分子迁移率降低（Laitinen等人，2013）；（c）分子迁移率的降低也有助于无定形药物的稳定。药物分子在具有高表面自由能的多孔材料中的吸附导致无定形系统的自由能下降，并且它变得更加物理稳定。阐明这些介孔体系的稳定机制的工作仍在进行中。

Table 15.3 Change in crystallinity of amorphous indomethacin alone and indomethacin loaded pSi formulation under accelerated condition (40 °C/75 % RH) over 6 months. (Reprinted with permission from (Wang et al. 2009). Copyright (2015) American Chemical Society)

pSi-ox sample ^a	Assay	Stability time point (months)			
		0	1	3	6
Amorphous IMC	DSC (% crystallinity)	0.0	93.2	99.1	98.8
	XRD	A ^a	C ^b	C	C
pSi IMC	DSC (% crystallinity)	2.8	6.2	4.2	3.8
	XRD	A	A	A	A

A^a amorphous, C^b crystalline

^a pSi-ox denotes oxidized porous silicon particles

公众号 · 药物研发客

王等人报道了富含纳米孔的热氧化多孔硅颗粒（pSi-ox）对吲哚美辛（一种水溶性较差的BCSII型药物）的包封（Wang等人，2009）。FTIR证实了pSi-ox与吲哚美辛的酸和酰胺官能团之间的氢相互作用。PXRD、TGA和DSC揭示了由于纳米孔中的几何约束，在介孔pSi-ox包封时形成无定形吲哚美辛。在加速条件（40 °C/75%RH）下长达6个月，比较了负载吲哚美辛的pSi-ox制剂和单用多沙星的无定形制剂的固态稳定性。负载吲哚

美辛的pSi-ox制剂在6个月内结晶度仅显示出可忽略的增加（小于3%）。相反，93.3%的无定形吲哚美辛单独样品在一个月内重结晶（表15.3）。此外，与单独的吲哚美辛相比，pSi-ox制剂具有增强的口服给药性能（即C_{max}和生物利用度显著增加，T_{max}降低四倍）。负载吲哚美辛的pSi-ox制剂的优异性能证明了介孔二氧化硅和sili-con在提高难溶性药物生物利用度方面的潜力

15.5.3用于稳定无定形蛋白质制剂的辅料

近年来，生物技术领域的快速进步导致了大量治疗肽和蛋白质的开发（Sinha2008）。蛋白质制剂在制剂开发和储存过程中会受到各种物理和化学应力的影响。蛋白质制剂的物理不稳定性包括：蛋白质构象通过变性、聚集、沉淀和吸附而发生的变化（Manning等人，2010）。蛋白质的聚集是最常见的问题之一，尤其是在高浓度蛋白质制剂的开发过程中（Sinha2008）。化学不稳定性涉及在氨基酸或蛋白质中形成新的共价键，可能会经历脱酰胺、氧化、水解和二硫键加扰（Manning等人，2010）。因此，蛋白质分子的配方一直是一个持续的挑战，因为它们具有不利的物理化学性质。

由于治疗蛋白在溶液中固有的物理和化学不稳定性，通常通过冷冻干燥将其配制成无定形固体。

尽管冷冻干燥提高了蛋白质制剂的保质期，但它们在制造和储存过程中仍会发生物理和化学降解。这需要添加适当的辅料作为冷冻保护剂，以防止冷冻干燥过程中蛋白质失活（Izutsu等人，1993）。蛋白质制剂中常用的冷冻保护剂，如糖、氨基酸和多元醇，通过优先排斥机制起作用（Back等人1979；Gerlsmal1968；Gerls马和Stuur1972；Arakawa和Timasheff1983、1984、1985；Pace1990）。已知冷冻保护剂优先将水排除在蛋白质的溶剂化层之外，并且在更高浓度下，冷冻保护剂和蛋白质之间存在对可用水的竞争（Carpenter和Crowe1988）。添加冷冻保护剂也会诱导蛋白质化学势的增加（Arakawa和Timasheff1982）。除了优先排除外，蛋白质还可以通过蛋白质和冷冻保护剂之间的分子相互作用来稳定。通过FT-IR（Carpenter和Crowe1989）证实了干燥蛋白质和稳定碳水化合物（包括海藻糖、乳糖和肌醇）之间存在氢键。这些辅料取代水并与干燥的蛋白质形成氢键，即阻碍蛋白质间和蛋白质内氢键的形成，这是导致蛋白质分子展开和/或聚集的主要因素（Arakawa等人，1991）。

碳水化合物也被广泛用于提高蛋白质的稳定性。Izutsu等人报道了使用甘露醇和肌醇以浓度依赖的方式稳定 β -半乳糖苷酶。此外，添加剂的无定形状态导致更好的酶稳定性，而冷冻干燥过程中的添加剂结晶降低了其效果（Izutsu等人，1993）。Arakawa等人（Arakawa和Timasheff1983）研究了甘氨酸和甜菜碱对牛血清白蛋白（BSA）的稳定作用。甘氨酸和甜菜碱均诱导BSA的热转变温度显著升高。甘氨酸被发现是比甜菜碱更好的稳定剂。大多数添加剂或冷冻保护剂（如甘露醇）以无定形状态存在，但倾向于在冻干饼中再结晶（Izutsu等人1993）。冷冻保护剂的结晶被认为可以从蛋白质相中去除添加剂，并诱导添加剂和蛋白质分子之间分子相互作用的损失（Izutsu等人，1993）。例如，无定形糖和羟丙基 β -环糊精稳定冻干蛋糕中的重组人生长激素（Pikal等人，1991）；然而，甘露醇的稳定作用随着其在冻干蛋糕中结晶度的增加而降低（Costantino等人，1998）。因此，重要的是保持蛋白质制剂中冷冻保护剂的无定形性（Hora等人1992；Pikal等人1992；Ken-ichi等人1991）。硼酸有效地防止了无定形甘露醇的结晶（Yoshinari等人，2003）。他们发现，无定形甘露醇和硼酸混合物的

玻璃化转变温度随着硼酸含量的增加而增加。熔融冷却后混合物样品的结晶度取决于硼酸含量。热分析数据显示，当加入3%（w/w）的硼酸时，混合物样品变成部分无定形，而在5%（w/w）硼酸浓度下，混合物样品完全无定形。硼酸对无定形甘露醇结晶的抑制作用归因于甘露醇的氢网络的破坏（Yoshinari等人，2003）。Izutsu等人报道，低摩尔浓度（0.05M）的四硼酸钠显著抑制了非等温甘露醇在冷冻水溶液和冷冻干燥固体中的结晶（Izutsu等人，2004）。盐如NaCl、柠檬酸钠和乙酸钠已被证明能有效抑制甘露醇在冷冻溶液中的结晶（Telang等人，2003）。

15.6无定形固体分散体的制造工艺

无定形固体分散体（ASD）是一种药物递送系统，其中药物在分子水平上分散在无定形亲水基质中（Huang和Dai，2014）。在制药行业，ASD已成为一种有效的策略，通过提高其表观水溶性和溶解速率来规避各种难溶性候选药物带来的挑战。尽管ASD的制造已经得到了广泛的研究，但由于在分子水平上混合药物和聚合物的困难以及在制造过程中ASD的结晶趋势，它仍然是工业上的一个难题。因此，为特定的ASD选择合适的制备方法对于保证最终无定形制剂的质量和功效具有重要意义。下文讨论了在编制ASD时使用的方法。

15.6.1融合过程

在融合方法中，将载体加热至略高于其熔点的温度，并将药物掺入基质中。为了确保药物在基质中的均匀分散，在不断搅拌的情况下冷却混合物。分散体可以缓慢冷却至室温或在冰浴中快速冷却。熔融法也被称为热熔法。只有当工艺中使用的原料本质上是结晶时，才能使用该术语。分散物冷却后，将所得产品粉碎并过筛，以将其加工成剂型。在这种方法中，如果通过挤出工艺进行成分混合，则该方法被称为热熔挤出法。Sekiguchi和Obi（1961）于1961年首次使用熔融方法，在其共晶温度以上熔融硫嘌呤和尿素的保护性混合物。这种共晶混合物表现出增加的溶出速率和增加的生物利用度。如果药物在载体中的溶解度非常高，那么其中的药物以固态溶解在载体中，从而形成固溶体。在固体溶液中，由于颗粒尺寸的减小，实现了药物的分子分散。这可能有助于提高溶出速率。如果药物在载体中的溶解度较差，则药物的微晶会分散在载体基质中，这可能导致溶出速率的适度提高。除了上述机制外，药物还可以在载体基质中转化为无定形形式，其表现出不同的溶出速率（Habib2000）。

融合方法的优点（Habib2000）：

- 1.融合方法优选用于在熔融状态下彼此可混溶的药物和载体。
- 2.这种方法耗时较少，并且易于执行。

融合方法的缺点：

- 1.药物有暴露在高温下的风险，特别是如果载体是高熔点固体并且药物是热敏的。
- 2.药物和载体在固态下彼此的混溶性对于方法的使用是重要的。在它们的相图中的不混溶性可能导致不规则的结晶和不稳定性。

3.可能出现的其他潜在问题包括热降解、升华和多晶型转化（Goldberg等人，1965）。

4.固化温度影响分散体5的微晶尺寸和硬度。固化的熔体可能是粘性的，难以处理，并且可能需要新的配方技术来获得产品的优雅剂型。

6.粘性或玻璃状分散体或其粉碎可诱导结晶并改变其溶解特性。

7.分解或热降解通常取决于成分，并且通常受到熔化时间和冷却速率的影响（Chiou和Niazi，1973）。

15.6.2溶剂法

在溶剂法中，载体和药物都溶解在合适的普通有机溶剂中。然后将系统暴露于升高的温度或真空下将溶剂蒸发至干（Habib2000）。这可能导致超饱和，从而导致成分的同时沉淀和固体残留物的形成。这些类型的固体分散体通常被称为共沉淀物（Bates1969）或共蒸发物。然后将由此获得的残留物研磨并过筛以供进一步使用。各种其他方法也可用于溶剂蒸发，例如喷雾干燥或冷冻干燥（Usui等人，1998）。溶剂去除在该方法中是非常关键的，因为形成的固体分散体可能无意中将一些溶剂捕获在其晶格结构中。由于该方法中使用的大多数溶剂都是非水性的且具有毒性，因此可能会出现药物接受方面的问题。因此，从固体分散体中完全去除溶剂是必要的。可以使用各种热分析技术，如DSC、DTA和TGA，以确保完全去除溶剂（Patel2011）。

溶剂法（Habib2000）的优点：

1.这种方法可用于不耐热的药物，因为溶剂可以使用减压和较低的温度来蒸发。

2.在该方法中，具有高熔点的聚合物也被认为是载体。

3.为了增强药物的完整性，可以使用冷冻干燥来蒸发水性系统中的溶剂。

溶剂法（Habib2000）的缺点：

1.为药物和载体选择合适的通用溶剂是困难的。当药物在不同溶剂下表现出多态性变化时，这个问题变得更加复杂。

2.从固体分散体中完全去除溶剂通常是困难的，并且是耗时的。某些溶剂可能会使聚合物载体（如PVP）塑化，使其更难完全去除（Patel2011）。

3.结晶形式的再现性可能是困难的。

4.由于在该方法中可能需要大量的溶剂，因此也产生了经济限制。

5.溶剂去除的温度和速率也很重要，应该加以控制，因为它们可能会影响药物的粒度、稳定性和溶解特性。

15.6.3 融合-溶剂法

融合溶剂法是上述两种方法的结合。在该方法中，将要加入载体熔体中的药物溶解在合适的溶剂中，然后在连续搅拌下加入载体熔体，然后冷却。这种方法中使用的载体应该能够容纳一定比例的液体，保持其固态，并且所使用的液体应该是无害的（Chiou和Riegelman1971；Simonelli等人1969）。融合溶剂通常用于具有高熔点的药物或性质上不耐热的药物。融合溶剂法的一些缺点包括：（1）这种方法需要完全蒸发溶剂，因为它可能会引起毒性；（2）所选择的溶剂或溶解的药物可能与载体熔体不混溶；（3）这种方法通常局限于具有低治疗剂量的药物，因为通过这种方法获得低药物负荷。

15.6.4 喷雾干燥法

在这种制剂中，将载体和活性成分溶解或悬浮在药学上可接受的溶剂中，以制备进料溶液。然后通过用加热的空气流干燥来蒸发进料溶液的这种溶剂以除去溶剂（Vasconcelos等人，2007）。由于液滴的表面积大，溶剂迅速蒸发，固体分散体迅速形成。通常在真空烘箱或托盘干燥器中进行二次干燥，以进一步去除残留在最终ASD粉末中的残留溶剂（如果有的话）。使用旋流器和/或袋式过滤收集所得颗粒，这对于基于两相密度的差异将颗粒从干燥气体中分离是非常有效的。由于干燥过程快（几秒钟内），干燥温度适中（通常在60至100° C之间），这种方法适用于制备不耐热的药物产品。

15.6.5 冻干（喷雾冷冻干燥法）

喷雾冷冻干燥（SFD）已被开发用于在环境温度下制备固体分散体。这种方法避免了加热，对热敏药物非常有用。SFD技术涉及将含有水溶性差或不溶性药物和辅料的进料液在环境温度下直接雾化到低温液体中，以产生冷冻的微粉化粉末，随后进行干燥。与用于固体分散体的传统技术相比，冻干提供了几个优点，例如高表面积和无定形结构（Rogers等人，2002a，b）。

15.6.6 热熔挤出法

这种方法在聚合物工业中广泛使用。Speiser（1966；El-Egakey等人1971）和Huttenrauch（1974）首次将这项技术用于制药。熔融挤出需要以下设备进行加工：（1）一个进料原料的开口，（2）一个由挤出机螺杆组成的加热筒，用于输送和混合进料，以及（3）一个出口，该出口由一个可选的模具组成，用于成型挤出物料。载体和药物都以恒定的速率进料到加热筒中。当通过加热的螺杆输送时，药物和载体的混合物转化为“流体状态”。流体状态允许通过挤出机螺杆产生的高剪切进行紧密和均匀的混合。带有可选模具的出口将熔体成形为所需的形式，如颗粒、小颗粒、薄膜或粉末。热熔挤压法的连续生产特性使其适合大规模生产。热熔挤出方法的另一个重要优点是，药物/载体混合物仅经受约1分钟的升高的温度，这使得在一定程度上热不稳定的药物能够被处理。

15.6.7 静电纺丝法

静电纺丝法是一种直接生产纳米纤维的方法。该系统的流行是由于其易于实现、能够与多种材料一起使用、易于获得多组分的复合材料以及具有二次微观结构（如芯鞘、并排和海上岛）。电纺产品的应用正在扩大，特别是在与组织工程和药物递送相关的领域（Seil和Webster, 2011; Jannesari等人2011; Neves等人2007）。快速干燥电纺丝工艺能够将固体聚合物纤维基质中的药物分子随机“冷冻”到与液体形式相当的状态。这对于防止相分离非常有用，例如，在去除溶剂过程中药物或基质的重结晶（Vasconcelos等人, 2007; Yu等人, 2009, 2010a, b, c）。

15.6.8超临界流体技术

在超临界流体工艺中，将药物和载体溶解在普通溶剂中，并通过喷嘴将混合物与CO₂同时引入颗粒形成容器中。在喷洒溶液时，溶剂被超临界流体二氧化碳（SC-CO₂）快速提取，在容器的壁和底部留下固体分散颗粒（Vasconcelos等人, 2007）。超临界流体在其临界温度和压力以上表现为单相（Thakkar等人2009）。例如，当温度和压力分别等于或超过31°C和73大气压的临界点时，SC-CO₂就会存在。SC-CO₂具有类气体和类液体性质，这为在短时间内以高回收率提取化合物提供了理想的条件。通过控制温度、压力和改性剂，SC-CO₂可以溶解极性和非极性成分。目前，二氧化碳技术是制药行业采用的增长最快的新工艺技术之一（Karanth等人, 2006）。其他常用的超临界流体包括一氧化二氮、水、乙烷、丙烷、正己烷、甲醇、乙醇和氨-18。然而，SC-CO₂被广泛使用，因为它是安全的、容易获得的、廉价的，并且是许多危险和有毒溶剂的理想替代品。超临界水由于其特殊的物理化学性质，也是通过完全氧化安全销毁危险废物的独特介质。

15.7制备工艺的选择

制备ASD的适当制备工艺在很大程度上取决于药物分子和聚合物的性质。表15.4列出了适用于ASD制造过程的药物分子的特性。

Table 15.4 Properties of drug suitable for corresponding manufacturing processes

Manufacturing process	Properties of drug
Solvent method	Thermolabile drugs
Fusion process	Thermally stable drugs
Fusion-solvent Method	High melting point or thermolabile drugs
Hot-melt extrusion method	Drugs with not-very-high melting point
Spray drying method	Thermolabile drugs
Lyophilization (spray freeze drying method)	Thermolabile drugs
Supercritical fluid technology	Heat-sensitive (e.g., biologicals) (Sheth and Sandhu 2014)
Electrostatic spinning method	Drugs with high recrystallization tendency

聚合物在制造、运输、储存和体内过程中既是药物载体，也是ASD重结晶的抑制剂。因此，在选择ASD的制造工艺之前，还应考虑ASD中使用的聚合物的特性。聚合物的这些性质包括玻璃化转变温度（T_g）、吸湿性和在有机溶剂中的溶解度。例如，热熔挤出法需要在高于聚合物（T_g）的温度下进行，以充分调动聚合物。聚合物需要在有机溶剂中具有良好的溶解性，才能通过喷雾干燥法生产。表15.5列出了适用于ASD中大多数常用聚合物的制造工艺。

Table 15.5 Properties of commonly used polymers in ASDs and their corresponding manufacturing process. Modified from Rowe (Rowe et al. 2006)

Polymer	T _g (°C)	Solvent	Amenable manufacturing process
Copovidone	106	Dichloromethane Ethanol Methanol Water Acetone	Spray drying Hot-melt extrusion
PVP	130 (K17) 168 (K30)	Chloroform Ethanol Methanol Water Acetone	Spray drying Hot-melt extrusion
HPMC	170	Cold water Dichloromethane/ethanol Dichloromethane/methanol Water/alcohol	Spray drying
HPMCP	133–137	Acetone/methanol Acetone/ethanol Dichloromethane/methanol	Spray drying
HPMCAS	110–130	Acetone Dichloromethane/ethanol	Spray drying

15.8将无定形固体分散体转化为剂型

无定形固体分散体可以进一步加工成广泛的固体剂型。例如，使用热熔挤压生产的药物/聚合物混合物熔体可以直接成型为颗粒、薄膜、粉末、颗粒和棒。无定形固体分散体也可以作为中间体，并进一步形成片剂等常规剂型，以实现更好的药物水溶性和生物利用度（Sothivirat等人，2013）。市场上有几种商业上可买到的基于无定形固体分散体的制剂，涵盖各种剂型（Sridhar等人，2013）：GrisPEG®（灰黄霉素/PEG，片剂，融合法）、Certican®（依维莫司/HPMC，片剂，熔融或喷雾干燥）、IsoptinSRE®（维拉帕米/HCP/HPMC、片剂，热熔挤出）、Cesamet®（纳比隆/PVP，胶囊，溶剂法），和Kaletra®（洛匹那韦/利托那韦/科波韦酮，片剂，热熔挤出法）和Integrity（etravirine/HPMC/MCC，片剂，喷雾干燥法）。

15.9结论

无定形在研究难溶性药物的生物利用度和溶解性方面的重要性显著增加。这主要归因于具有较差水溶性的候选药物的百分比的增加。目前，超过60%的新化学实体符合BCSII类和IV类的资格。无定形药物因其优越的生物制药特性和降低给药频率提高生物利用度的潜力而引起了药学界的关注。然而，它们固有的物理和化学不稳定性给它们的使用带来了重大挑战。亲水性聚合物载体和表面活性剂正越来越多地用于稳定无定形药物。几种制造工艺可用于小规模和/或大规模生产无定形药物固体。经过几十年的深入研究，市场上基于固体分散体的产品数量有所增加。由于其在制造和储存过程中的物理和化学不稳定性，开发稳定的蛋白质制剂在制药工业中是必不可少的。未来，用现有或更新的辅料稳定无定形蛋白质制剂将对药物递送，特别是无定形化产生巨大影响。

国际医药巨头观点系列回顾：

1. 默克：首次人体临床制剂开发策略：API在胶囊VS商业化模式（附送默克基因泰克专家编撰英文图书）
2. 默克：药物发现和开发的策略：潜在候选药物的固态筛选和临床前毒理学配方的早期优化

3. 重磅推荐: FDA 低水溶性药物开发和商业化的科学和监管考虑
4. 巨头观点5: 百时美施贵宝 干法制粒的设计与放大
5. 巨头观点4: Johnson & Johnson 新药候选药物的筛选依据: 固态性质
6. 巨头观点3: Johnson & Johnson 从药物发现到人类概念验证的合理制剂策略
7. 巨头观点: Lonza 提高生物利用度方法筛选
8. 巨头观点: Wyeth 首次人体临床到概念验证处方开发策略“Right-First-Time”
9. 辉瑞: 多快好省的制剂处方前开发助力早期制剂开发策略
10. 诺华: “特种部队”评估新药项目可开发性
11. 默克, 基因泰克等国际巨头著作疾呼: 新药开发请重视制剂人的重要作用!
12. 基因泰克: 高剂量毒理学试验不用慌, 只需制剂来帮忙!!!
13. 赛诺菲-安万特: 如何使用100mg API给你的候选化合物打打分!!!
14. 葛兰素史克: 伴随着新药开发进程, 如何制定晶型开发策略?
15. 百时美施贵宝: 新药开发增溶策略: 脂质制剂可开发性评估
16. 赛诺菲-安万特: 开发的化合物选择——成盐是最终的答案吗?“100mg方法”进阶版本
17. 诺华: 一文剖析难溶性药物成盐的底层逻辑以及如何提高药物的溶解度
18. 盖德 (Gad) -毒理学领域领导者: 新药早期开发阶段口服制剂开发(上)
19. 巨头系列: 揭示用于提高溶解度的喷雾干燥固体分散体技术背后的事实
20. 盖德 (Gad) -毒理学领域领导者: 新药早期开发阶段口服制剂开发(下)
21. 辉瑞: 新药开发中缓释制剂可开发性评估
22. 礼来: 临床候选化合物的可开发性评估 (part1)
23. 礼来: 临床候选化合物的可开发性评估 (part2)
24. 巨头系列: 重要的制剂处方前研究之稳定性评估
25. 阿斯利康: 口服控释制剂的生物药剂学性质考虑与评价
26. 评估BCS1和BCS3药物偶然发生物不等效: 根本原因是什么?
27. 辉瑞: 创新药早期开发的临床配方设计
28. 阿斯利康,默克,艾伯维:新药早期开发药物渗透性评估与解决办法
29. 辉瑞: 药物多晶型与剂型设计: 一个实用的视角
30. 葛兰素史克: 新药开发之可开发性分类系统
31. 巨头观点: 推进新药发现, 五个“must do”
32. 巨头观点: 药物开发过程中的固态变化: 好的、坏的和丑陋的案例研究
33. 巨头观点: 如何才能提高创新药发现与开发的成功率
34. 强生: 胃肠道药物过饱和和沉淀的评估: 策略和问题
35. 阿斯利康: 使用少量化合物辅助候选药物选择和早期开发的处方前研究
36. 阿斯利康: 使用少量化合物辅助候选药物选择和早期开发的处方前研究 (2)
37. 拜耳、勃林格殷格翰、BMS和杨森:早期制剂开发决策
38. 默克: PROTAC的ASD: 喷雾干燥固体分散体赋能制剂开发
39. Vertex福泰制药: NS3-4A蛋白酶抑制剂Terapivir治疗1型慢性丙型肝炎病毒的发现与开发
40. 默克: 药物发现与开发中药物化学、药物代谢与制剂研发的整合
41. 礼来: 新药分子千千万, 贸然成盐为哪般
42. 诺华: 手把手教你仿制药反向工程-仿制药开发决策树
43. 辉瑞: FDA批准的无定形固体分散体药品趋势

难溶性药物增溶策略系列回顾:

- a. 新药制剂开发的“疑难杂症”---难溶性药物的秘密①
- b. 新药制剂开发的“疑难杂症”---难溶性药物的秘密②
- c. “神书系列”: 新药制剂开发的“疑难杂症”---难溶性药物的秘密③
- d. “神书系列”: 新药制剂开发的“疑难杂症”---难溶性药物的秘密-成盐机理研究④
- e. “神书系列”: 难溶性药物的秘密-成盐机理研究⑤
- f. “神书系列”: 难溶性药物的秘密-成盐机理研究终章⑥

g. “神书系列”：难溶性药物的秘密-多晶型和共晶增溶策略机理研究⑦

h. 环糊精的制药应用：基础科学和产品开发

i. 默克：PROTAC的ASD：喷雾干燥固体分散体赋能制剂开发

j. 在无定形固体分散体中配制热剪切不稳定药物

k. 神文！增溶增个寂寞？增溶之假阳性

l. 喷雾干燥分散体-开发喷雾干燥分散体生产的工艺控制策略

制剂研发枕头书系列回顾：

I. 制剂设计考虑：第一章 药物研究和制剂产品开发中的处方前研究

II. 制剂设计考虑：第二章 制剂产品开发中应考虑理化因素

III. 制剂设计考虑：第三章 理化参数对药物吸收的作用及其在制剂开发中的意义

IV. 制剂设计考虑：第四章 与药物吸收有关的生理因素

V. 制剂设计考虑：第五章 GIT吸收药物的理化、药剂学和生物学因素

VI. 制剂设计考虑：第七章 药物和药品的稳定性和降解研究

纳米晶系列文章回顾：

i. 纳米晶体增强药物口服吸收的机制纳米晶体增强药物口服吸收的机制

ii. 纳米晶技术提高难溶性药物生物利用度：小综述

iii. 纳米晶体：转化研究和临床研究的视角

iv. 纳米晶技术，药物递送和临床应用

v. 药物纳米晶体：制药行业的新兴趋势

vi. 纳米晶：湿法研磨制备和应用

vii. 药物纳米晶体在商业药物开发过程中的应用

viii. 纳米晶体制剂口服吸收增强关键因素的阐明：纳米晶体的体外-体内相关性

ix. 口服BCS-IV药物纳米晶体的当前策略：挑战、解决方案和未来趋势

x. 纳米晶体增强药物口服吸收的机制纳米晶体增强药物口服吸收的机制

制剂工艺开发：

■ 制剂工艺：制剂处方的疏水性对湿法制粒种药物分布的影响

■ 巨头观点5：百时美施贵宝 干法制粒的设计与放大

■ 制剂工艺：第七章 基于湿法制粒的仿制药开发的当前实践 part1

■ 制剂工艺：第七章 基于湿法制粒的仿制药开发的当前实践 part2

■ 制剂工艺：第七章 基于湿法制粒的仿制药开发的当前实践（全文）

■ 制剂工艺：第九章湿法制粒中的粘合剂 part1

■ 制剂工艺：第九章湿法制粒中的粘合剂 part2粘合剂选择依据（终章）

■ 制剂工艺：辅料相互作用对固体制剂药物生物利用度的影响

■ 制剂工艺：基于药物生物药剂学系科学的制定辅料选择策略

■ 制剂工艺：解决配方设计和药物开发中辅料的可变性

■ 制剂工艺：辅料与药物释放的“私人定制”-控制药物缓控释与提高生物利用度

■ 制剂工艺：含湿敏药物口服固体制剂辅料的选择

■ 在产品的整个生命周期中提供生物等效口服固体药物制剂的方法：日本的四介质溶出度监测计划

■ 制剂工艺：辅料中的反应性杂质来源与控制

■ 艾伯维、默克、诺华等20余家TOP药企的行业观点：GMP早期开发小分子质量标准

■ 制剂工艺：原料-辅料相互作用对固体制剂稳定性的影响

如果觉得文章有用，动动发财的小手，点点“在看”哦！！！！



药物研发客

药物研发，需要默默的专研经典文献以及指导原则。不经一番实践与理论的结合，药学研...

104篇原创内容

公众号

增溶技术 16 制剂工艺 19

增溶技术 · 目录

上一篇 · 葛兰素史克：产业化角度如何进行结构化制剂开发