

# 固体分散体技术在创新药制剂开发中的应用

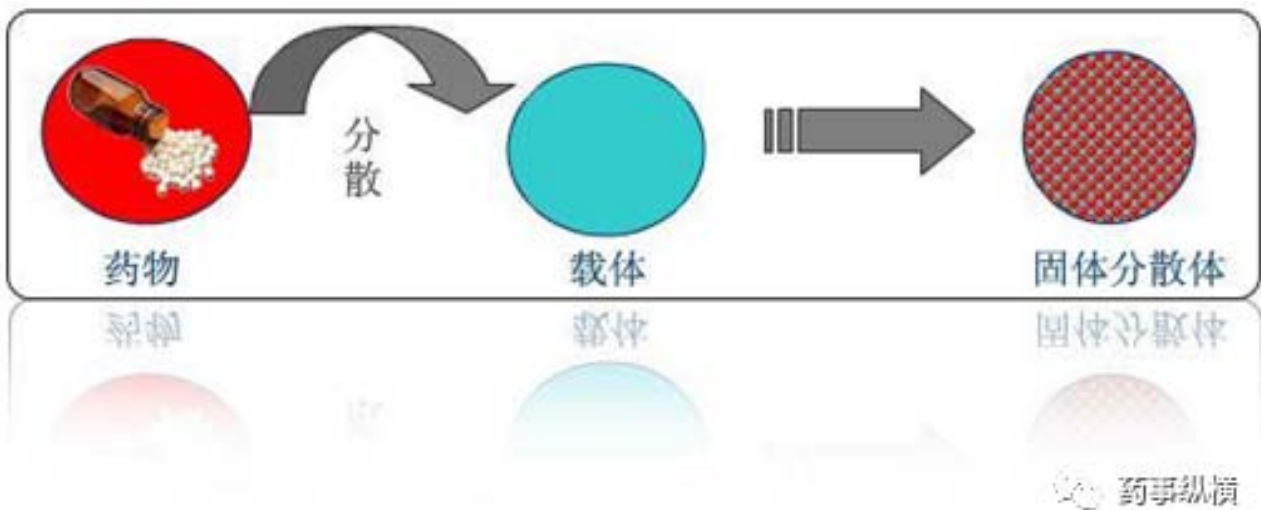
木易洋 药事纵横 2023-02-07 06:00 发表于北京



根据生物药剂学分类系统，依据药物的溶解性和膜通透性，可以将药物分为以下四类：BCS I类（高溶解度、高渗透性）；BCS II类（低溶解度、高渗透性）；BCS III类（高溶解度、低渗透性）；BCS IV类（低溶解度、低渗透性）。对于BCS II或IV类低溶解性药物，往往是创新药固体制剂开发中常遇到的药物类型，故难溶性药物增溶是制剂研究的一个热点问题。一般增加难溶性药物溶解度的方法可分为物理和化学方法两大类，化学方法包括：合成水溶性前药、成盐等；物理方法包括：原料微粉化、共研磨、环糊精包合技术、固体分散技术、纳米晶技术或自乳化技术等。本文主要探讨固体分散技术在创新药制剂开发中的应用。

## 1. 固体分散体技术简介

固体分散体（Solid dispersion, SD）是指将药物以分子、无定型、微晶态等高度分散状态均匀分散在载体中形成的一种以固体形式存在的分散系统。理想的固体分散体，水溶性较差的药物要在分子水平上分散在无定形载体中。作为一种药物制剂的中间体，固体分散体可以增加难溶性药物的溶出度和提高生物利用度，实现药物高效、速效、长效化；将药物加工成特定的剂型，用于增加药物稳定性，避免药物氧化、水解等。



固体分散体增加药物溶出的机制原理为：口服固体制剂进入体内后，需要经过在体内的溶出过程，才能透过生物膜被机体所吸收发挥药效。根据Noyes-Whitney方程可知，影响体内溶出的因素包括有药物的溶出面积（可通过机械粉碎或气流粉碎减小粒径等增大溶出面积）、药物的溶出速度常数（加强搅拌或提高药物的扩散系数）以及药物的溶解度（升高温度、改变晶型、制成纳米晶或固体分散物等）。因此，固体分散体技术就是通过适当的方法，将药物形成分子、胶体或超细状态的高分散体，增加药物的分散性、使药物一直处于高能状态，而水溶性载体可以阻延药物的析晶、增加难溶性药物的润湿性，从而改善了药物的溶解性能，加快体内

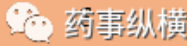
深山访道 坦言生物利用度 发现更好药效

台山还反，挺同工物利用度，又并史灯约双。

## 1.1 固分载体材料

固体分散体载体的选择具有基于以下几点进行考虑：首先从成本角度讲，应该价廉易得；从稳定性角度讲，应该具有较强的物理、化学和热稳定性，不与药物发生反应且对药物应该具有较强的分散能力；从溶解度角度讲，载体与药物应该尽可能保持“相似相溶”原理，原料要与载体有很好的亲和性，在形成分散体的过程中有牢固的键形成。例如PVP是亲水性物质，用PVP做载体，API不能太疏水，必须有一定的亲水性基团，与PVP的亲水基团成键，结合成稳定的分散体，否则容易发生原料析晶。常用的载体类型有：1) 水溶性载体，包括有高分子聚合物（聚乙二醇类、聚乙烯吡咯烷酮类、聚维酮类、共聚维酮、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素）、表面活性剂类（泊洛沙姆、吐温、磷脂、SDS等）、胆汁盐类（胆酸钠、脱氧胆酸钠等）、糖、有机酸、脲类；2) 肠溶性载体材料，包括醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、聚甲基丙烯酸树脂；3) 难溶性载体材料，包括乙基纤维素、渗透型和水不溶型丙烯酸树脂等。当然，几种载体材料可以联合使用，以达到要求的速释、缓释或肠溶效果。

载体在常用溶剂中的溶解性（表1）

溶剂	共聚维酮	聚维酮	HPMC	HPC	HPMC PH	HPM CAS	丙烯酸聚 合物
二氯甲烷	S	S	I	S	I	I	I
丙酮	S	I	PS	I	S	S	IS
甲醇	S	S	I	S	S	S	S
乙醇	S	S	I	S	I	I	PSS
异丙醇	S	S	I	I	I	I	I
四氢呋喃	PS	I	I	S	S	S	S
乙酸乙酯	I	I	I	I	I	S	I
2: 1DCM: <u>MeOH</u>	S	S	PS	S	S	S	S
2: 1 <u>丙酮</u> : <u>MeOH</u>	S	S	PS	S	S	S	S
2: 1MeOH: THF	S	S	I	S	S	S	

注：S (>5weight%) 可溶；PS (1-5weight%)微溶；I不溶

## 2 固体分散体的常用制备手段及优缺点分析

依据项目经验，在新药开发阶段从方法性能或可工艺放大等多因素考虑下，固分常用的制备方法主要有以下几种，具体选择哪一种还是要依据原料药的性质、溶解性能或载体的结构、性质和熔点等。

### 2.1 球磨机研磨法

将API与一定比例的载体材料混合后，装入球磨机中强力持久的研磨一定时间，具体研磨时间的长短因药物而异；通过调节转速、研磨珠的材质（氧化锆、陶瓷），在不需要借助溶剂而借助机械力降低药物的粒度，或者使药物与载体材料以氢键等作用力结合，形成固体分散体。可适用的载体材料类型有：交联聚维酮类、聚乙二醇类、微晶纤维素、乳糖等。该方法的优点是

生产能力强，可满足较大规模生产的需要；粉碎比大，并易于调整产品的细度；缺点是无法准确加入抗氧化剂BHT，无法判断是否混合混匀。

## 2.2 共沉淀-真空干燥法

共沉淀法又称溶剂法，是将药物与载体材料共同溶解于有机溶剂中，然后蒸去有机溶剂后使药物和载体材料同时析出，经真空干燥即得到固体分散体。常用的有机溶剂包括无水乙醇、丙酮、氯仿等。载体的适用类型有：交联聚维酮类、甘露糖、胆酸等。该方法可以进行一定程度的工艺放大，易于收集固分，而且避免高热，适用于易挥发、热不稳定、易溶于有机溶剂的药物和载体材料。但是有利也有弊，它同时也存在着很大的弊端，就是它对于工艺参数的要求比较高，且重现性不高。

## 2.3 溶剂-喷雾干燥法

将药物与载体共溶于溶剂中，然后利用喷雾干燥技术除尽溶剂即得。它主要适用于易氧化分解、热不稳定药物，载体多选用PVP、PEG、CYD、乳糖、甘露醇、纤维素类、丙烯酸树脂类等，溶剂多选用低级醇类。喷雾干燥优势是速度快、粒径大小可控、混合性强、易于工艺放大；但缺点就是容易导致溶剂残留、成本较高。

## 2.4 反溶剂共沉淀法

若一般固分制备方法比如共沉淀法中，API在常用有机溶剂中几乎不溶，且浓缩时药物和载体不能同时析出；又或者熔融法中，API熔点过高，与载体同时熔融析出也是比较困难的，这种情况下，我们可以使用反溶剂共沉淀法进行制备。该方法原理是：将主溶剂和次溶剂（即反溶剂）结合使用，从而降低待结晶物在主溶剂中的溶解性，从而使溶质析出形成固相。其大致操作流程是：首先将API、载体溶解于可与水混溶的溶剂中（例如DMSO、DMF、DMA），然后将该溶液缓慢加入水相，将混合体系过滤，进一步用纯化水清洗，即可除去沉淀物中的有机溶剂。该方法优点是制备简单、粒径可控、残留超限风险小等。

## 3 固体分散体的质量评价手段及判断标准

SD的质量评价可以从以下几个方面考虑：1）差示扫描量热法（DSC）分析，质量合格依据是图谱中API的吸热特征峰消失；2）X射线衍射法（XRD）-----特征晶体特征衍射峰消失，药物以无定形态存在；3）傅里叶红外光谱分析-----共沉淀物中吸收峰向高波数位移，强度大幅降低；4）核磁共振-----特征峰位移；5）溶出度考察-----溶解度和溶出速率发生改变；6）稳定性考察（杂质）

## 4 固体分散体常遇到的问题及解决措施

固体分散体经常遇到的一个问题即为老化问题，在放置过程中容易出现溶解度下降、杂质增加问题。造成该现象的主要原因可能是固体分散体多为微晶或无定形态，本身处于一种高能状态，属于热力学不稳定体系，在高温高湿条件下容易发生转晶等情况。想要解决固分的稳定性

问题，可以从以下几个方面着手：改善制备工艺条件，例如可加入稳定剂，选用更合适的载体材料或采用联合载体）；尽早进行预稳定性研究，前期可通过影响因素试验，摸索出适宜的储藏条件，避免高热、高湿度或强光照射；若制备得到的固体分散体物理不稳定，还可以考虑添加一个更强的结晶抑制剂等。

除老化问题外，可能还存在得到问题包括：1）若选用表面活性剂作为载体材料，那在制备过程中可能产生大量泡沫，这种情况下，可考虑加入适当的消泡剂；2）若选用的载体材料粘度过大，可能导致有机溶剂残留增加、水分超标以及后期片剂崩解影响溶出等问题，所以尽可能采用分子量较小、粘度较低的载体类型。

综上，固体分散体可以有效解决难溶性药物的溶解度低、生物利用度差等问题，可有效提高用药患者的治疗疗效。但是目前SD仍面临老化、转晶、物理稳定性差等问题，所以在后续的制剂研发过程中，关注小试到中试放大的过程，仍是研发的一个难点和突破点，还需要从载体选择、处方设计、制备方法等方面去优化，为固体分散体的工艺放大、商业化发展提供更为有利的保障。

## 案例分析

### 熔融法制备布洛芬固体分散体

精密称定布洛芬原料药0.1000 g和处方量的载体PEG6000于25 ml的烧杯中，均匀混合后将烧杯放在水浴锅中，在制备的温度下搅拌一定时间后，迅速放在冰水中骤冷5 min。所得产物于40℃烘箱干燥24h，取出后研细，过80目筛，备用。

#### 1) 考察载体用量

将质量比布洛芬：PEG6000 = 1:1、1:3、1:5的物理混合物置于烧杯中制备固体分散体，熔融温度100℃，熔融时间30 min。所得固体分散体体外溶出结果见图1，结果可知同一制备条件下制备不同载体比例的SD累积溶出度均高于IBU。这表明，随载体比例的增加，累计体外溶出度呈增长趋势，有利于SD的体外溶出。因此，确定布洛芬与PEG6000的最佳质量比是1:5。

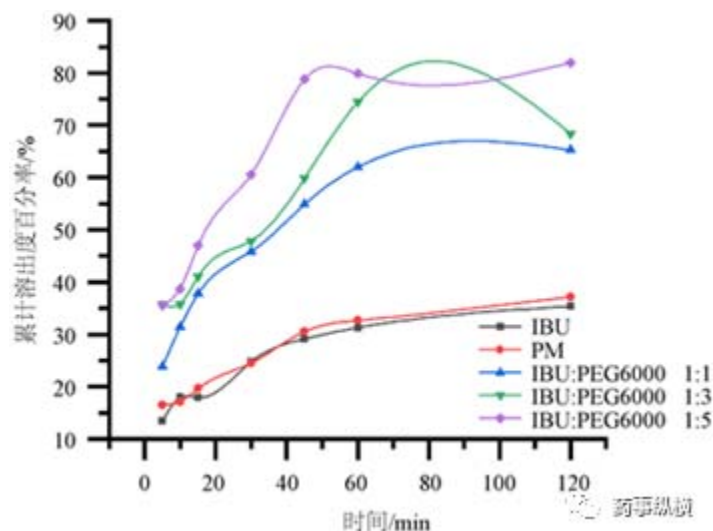


图1 不同比例的TRII固体分散体溶出曲线图

图2 布洛芬、物理混合物和固体分散体的DSC图谱

## 2) 质量评价

图2的DSC图谱表明布洛芬在77.01°C处存在尖锐的熔化吸热峰；而在固体分散体曲线中，布洛芬的吸收峰消失，由此可推出，SD中的原料药已转化为无定形或分子形态。图3为XRD图谱分析，布洛芬在多个位置出现高清晰的狭窄衍射峰，说明IBU以晶体形式存在；在固体分散体中无明显的布洛芬晶体特征衍射峰，说明药物失去了原来的晶型，以无定形或分子形态存在于载体中，综上证明了固分成功制备。

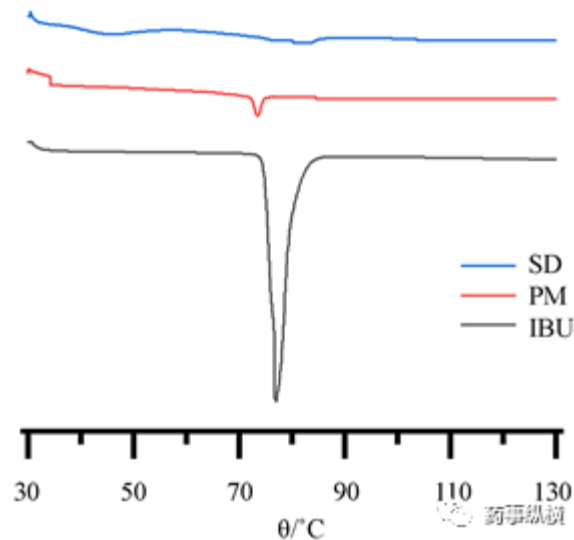


图2 布洛芬、物理混合物和固体分散体的DSC图谱

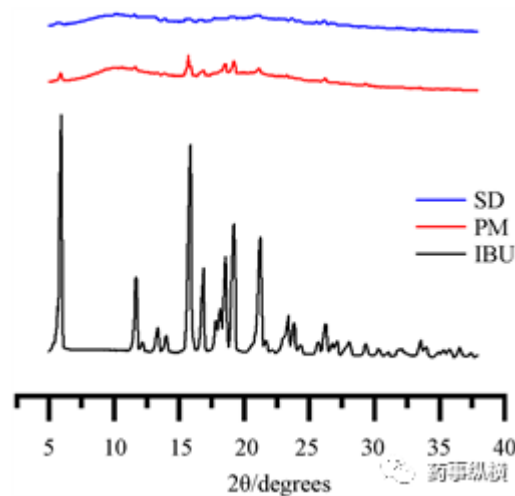


图3 布洛芬、物理混合物和固体分散体的XRD图谱

## 参考文献

- [1] 布洛芬固体分散体的制备及其物相鉴别研究
- [2] 固体分散体与滴丸
- [3] 基于低共溶溶剂的反溶剂沉淀法制备纳米结构材料
- [4] 固体分散体百科

### 药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿

**药事纵横**  
技术分享 信息传递

张经理 150-0586-2516  
周经理 158-5866-7450

1-文案撰写&发布  
2-人物专访(视频&文章)  
3-会议展位/定制沙龙  
4-定制直播

#扫码关注#

各位朋友好，觉得本文对您有帮助，请随手点一下下方的在看，以便让你的朋友也能看到

喜欢此内容的人还喜欢

新年伊始，两家Biotech倒闭，一家摇摇欲坠  
佰傲谷BioValley



中国版第一三共在哪儿？  
氨基观察



对话李想：人生最可怕的就两件事情  
中国企业家杂志

