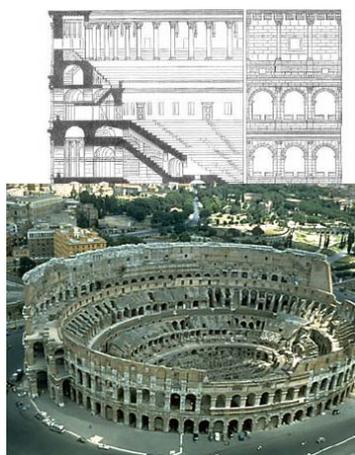


固体分散体制备的新技术——多孔“双型”硅载体

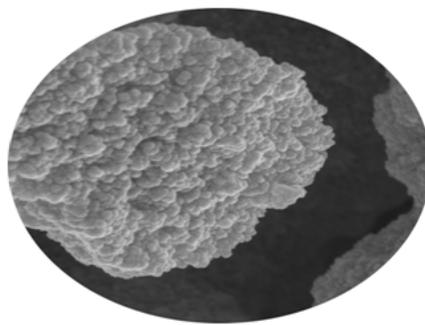
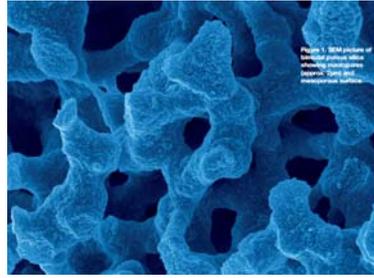
多孔硅材料已在色谱和催化领域有很长的应用历史,但近来在制药界它作为新型药物载体的应用正成为备受关注的热点。

根据国际纯粹与应用化学联合会 (IUPAC) 的定义,孔径为 2 至 50nm 的孔可定义为介孔 (mesopore);孔径更小的为微孔(micropore),但该孔径已不足以使药物分子进入;孔径更大的则为大孔 (macropore)。介孔可为药物提供巨大的吸附面积,该表面积(可大于 1000 平方米/克)对药物的吸附和载药能力至关重要。

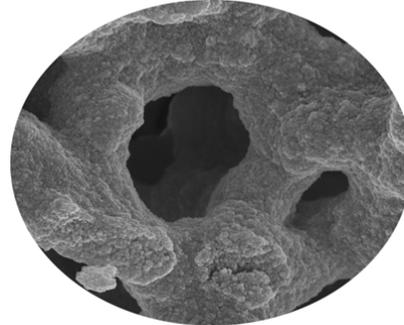
但该技术最大的挑战是如何使药物吸附在上述的载体内表面上。举一个形象的例子,罗马斗兽场的独特内部结构和精巧设计可使五万名观众在大约五分钟内顺利和快速地进场或离场。那么,如何使它在制药界重现?



默克公司最新的“双型多孔硅载体”技术使这个问题在制药领域迎刃而解。该新型载体中既含有表面积巨大的介孔 (约为 1000 平方米/克), 也含有孔径约为 2 微米的大孔作为“通道”,使药物得以进入介孔内部。下图为该硅载体的电镜图。

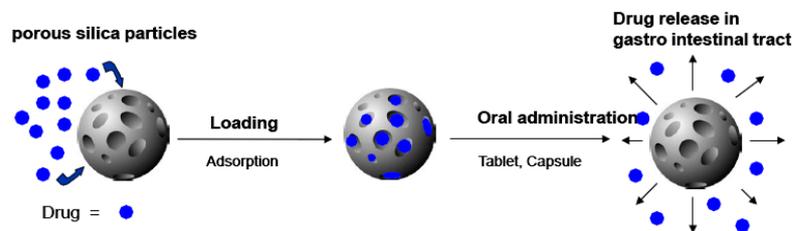


介孔 (直径为 8 纳米)



大孔 (直径为 2 微米)

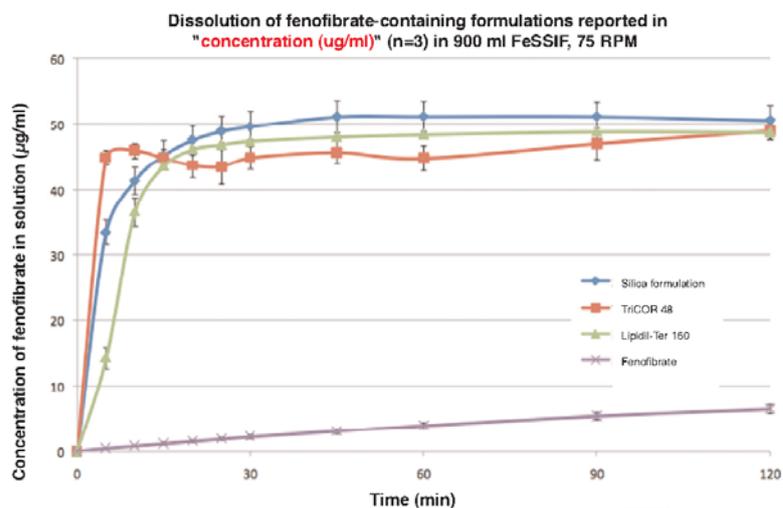
该载体已在实验室中针对多种难溶性药物完成了测试，包括非诺贝特、酮康唑、伊曲康唑、非洛地平等等。药物首先被溶解于有机溶剂中，随后被加载至载体表面。待溶剂被完全蒸发后，药物以无定形状态保留在载体表面。



为了使药物以更易溶出的无定形状态存在，该技术的载药过程进行了针对性的优化。但有案例证明，即使药物以结晶状态存在于该载体表面，同样可以明显改善药物的溶解度。最大的载药量可达到约 30%。

完成载药后，我们在标准的药典方法下在进行体外溶出试验，并与上市制剂和微粉化制剂(紫色曲线)进行对比。以下即为针对难溶性药物非诺贝特的案例。结果显示，载药后硅载体的溶出性能(蓝色曲线)与采用“Nanomilling”技术的制

剂(红色曲线——该药物的常用参比制剂)和采用了过量投料的制剂(绿色曲线)相当。

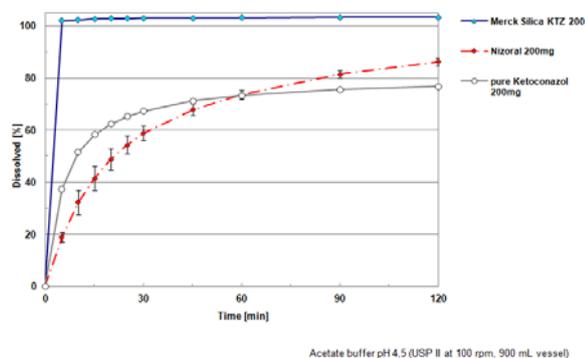
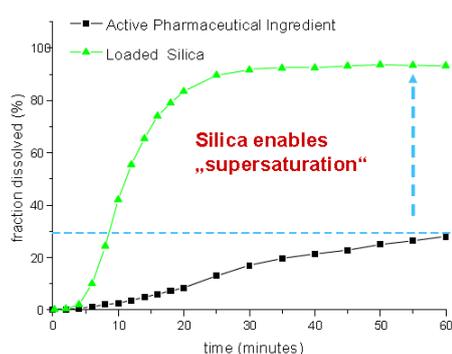


蓝色曲线：30%载药量的多孔硅载体；红色曲线：上市制剂 TriCor 48mg；

绿色曲线：上市制剂 LipidiTer 160mg；紫色曲线：微粉化制剂

溶出条件：900mL 进食状态下的肠流质(FeSSIF)，美国药典 2 型溶出仪，75rpm，37 摄氏度

上述的结果在针对其他大量难溶性药物的体外溶出试验中被反复证实，多孔硅载体均可以匹配或者超过上市制剂的溶出性能(如下图)。然而，体内试验是对于衡量药物生物利用度更有说服力的方法。因此，研究人员在小鼠体内进行了药代动力学研究，以对比载药后的硅载体与上市制剂和普通晶体制剂的生物利用度。在该研究中，再次显示该载药硅载体溶出曲线的曲线下面积匹配或超过上市制剂。



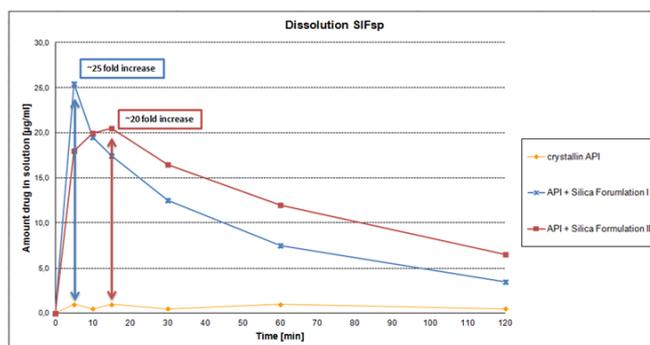
制剂开发的另一个重要方面是药物稳定性。药物的无定形态和它的化学稳定性同等重要。为了确定这一点，研究人员依照 ICH 的稳定性研究指南对载药后的硅载体进行了相关研究。研究条件包括冷冻条件和加速条件（40 摄氏度，75%相对湿度）。研究中用 X 射线衍射法和差示扫描量热法多点监测样品的结晶度和化学纯度。结果证明，在 6 个月内，样品的稳定性非常令人满意。尤其值得一提的是，该研究采用了低熔点的非诺贝特（熔点为 79 摄氏度）作为模型药物，使得 40 摄氏度下的无定形态的稳定性成为了一个很大的挑战。

载药后的硅载体以颗粒剂（粒径在 5 至 25 微米之间）和直压的片剂（添加 Parateck™ 直压甘露醇，640mg 片重）。溶出结果显示，该片剂的溶出性能与颗粒剂没有显著差异。

综上所述，多孔硅载体技术是在改善难溶性药物的生物利用度领域中极具潜力的一项创新。其出色的增溶性能已在针对多种药物的体内外研究中显现。

该项技术可以解决新药研发中水难溶性药物的挑战。由于载药过程基于有机溶剂，水难溶性药物得以溶解并相容于有机溶剂中。该应用的可行性研究既可在前期的处方前研究中进行，也可在后期的处方开发中进行。随着越来越多的药物专利到期，对上市制剂的处方升级可大大延长产品的生命周期；而随着多孔硅载体这一新的处方开发工具的出现，许多上市药物有了重新定位的可能。

多孔硅载体技术同样会重新定义制药工业中新药研发的“游戏规则”。随着该技术的应用,许多由于溶解度问题被淘汰的候选化合物将得意重新进入研发人员的视野(如下图)。



创新药物”Serono03008”

参考文献：

- [1]. Tesuya Ozeki, Hiroshi Yuasa. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. VIII. Medicine release and viscosity of the hydrogel of a water-soluble polymer in a three-component solid dispersion system. Chem Pharm bull, 1995, 43: 1574-1579
- [2]. Van Speybroeck M. Barillaro V. Thi T.D. Mellaerts R. Martens J. Van Humbeeck J. Vermant J. Annaert
- [3]. Van Den Mooter G. Augustijns P. Journal of Pharmaceutical Sciences (2009) 98:8 (2648-2658).
- [4]. Shen S.-C. Ng W.K. Chia L. Dong Y.-C. Tan R.B.H. Journal of Pharmaceutical Sciences (2010) 99:4 (1997-2007)
- [5]. Morishige T. Yoshioka Y. Inakura H. Tanabe A. Yao X. Tsunoda S. Tsutsumi Y. Mukai Y. Okada N. Nakagawa S. Pharmazie (2010) 65:8 (596-599).