

喷雾干燥制备固体分散体中聚合物

的筛选和优化以提高生物利用度

Mohammed A. Rahaman, Majid Keshtmand

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, De 19894-0001, USA

前言

固体分散体用于制备无定形态的活性药物成份 (API) 以提高生物利用度。由于能够抑制药物在体内和最终制剂中重结晶而稳定药物，聚合物载体是固体分散体的关键成份。由于聚合物的筛选以及聚合物与药物的比例对制成稳定的高生物利用度的分散体非常重要，因此快速筛选聚合物及其与药物的比例对减少研发时间十分重要。

目的

筛选合适的聚合物，优化聚合物 / 药物比例，制备中枢神经系统药物 XY-123 的稳定的无定形态固体分散体，以提高药物的溶出度和生物利用度。

制备稳定的，可抑制药物体内重结晶并提高药物溶出度和生物利用度的最终制剂。

方法

活性药物

化合物 XY-123 (在模拟空腹肠液中的溶解度为 30 µg/ml)

聚合物载体

- 共聚维酮，Plasdone S-630 (Ashland)
- 聚维酮，Plasdone K-29/32 (Ashland)
- 羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯 (HPMCAS-M)，AQOAT M (ShinEtsu)
- 甲基丙烯酸共聚物，Eudragit L100-55 (Evonic)

对于最初的聚合物筛选和可行性研究，使用喷雾干燥工艺制备固体分散体，药物 / 聚合物比例为 50:50 和 25:75 (W/W)，

采用相似的溶剂系统配制相同固含量的溶液，在相近的喷雾干燥工艺条件下制得。而对于载药量优化试验，药物 / 聚合物比例分别为 30:70，35:65，40:60 和 45:55 (w/w)，采用相似的溶剂系统配制相同固含量的溶液，在相近的喷雾干燥工艺条件下制得固分散体。

用于聚合物筛选和载药量优化的喷雾干燥工艺

设备为 SD Micro™ (GEA) 喷雾干燥机。在前期溶解度筛选试验基础上，采用丙酮:甲醇 2:1 (W/W) 溶剂系统配制固含量为 3.0% 的溶液。喷雾干燥制备分散体的进风温度为 85°C，空气流量 25 kg/hr，雾化压力 0.5 bar，雾化空气流量 1.5 kg/hr，调节供液速度使出风温度为 55°C。进料溶液置于室温。喷雾干燥制得分散体在 35 至 45°C，-25 至 -30Hg 负压下真空干燥至少 12 小时。

固体分散体物理性质

热力学性质和无定形态通过差示扫描量热法 (DSC) 测定，所用设备为 Q2000 mDSC™ 差示扫描量热仪 (TA Instruments)。无定形态还使用以下方法检测：X 射线粉末衍射法 (XRPD)，设备为 D8 Focus (Bruker)；偏振光显微镜法 (PLM)，设备为装有一个偏振镜的 BX51 Illuminator II 显微镜 (Olympus/Smith's)。

固体分散体性能

为了评估喷雾干燥固体分散体的动力溶解度，向装有 30 ml 模拟空腹肠液 (FaSSIF) 的管形瓶中加入过量的固体分散体的粉末或片剂，在 37°C 下按一定的振荡模式持续振荡。分别于 10、20、30、45、60、90、120、180 和 200 分钟取样，离心并用有机溶剂稀释，然后用经验证的 HPLC 方法测定 API 的浓度。

ASHLAND

结果

聚合物筛选

基于 DSC 结果，API:HPMCAS-M 25:75，API: 共聚维酮 Plasdne S-630 25:75 和 API: 聚维酮 Plasdne K-29/32 25:75 喷雾干燥分散体均为无定形态（图 1），而 API: 聚合物 50:50 和 API: 甲基丙烯酸共聚物 25:75 的样品均发现有结晶。加速稳定性考察后，最初的无定形态固体分散体仍得以保持其无定形态（图 2）。初步聚合物筛选试验的 DSC 结果总结见表 1。

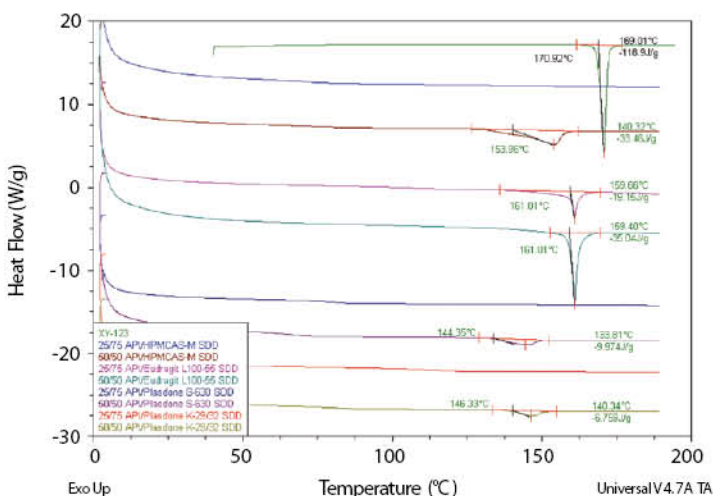


图 1. 初始聚合物筛选研究的 DSC 图

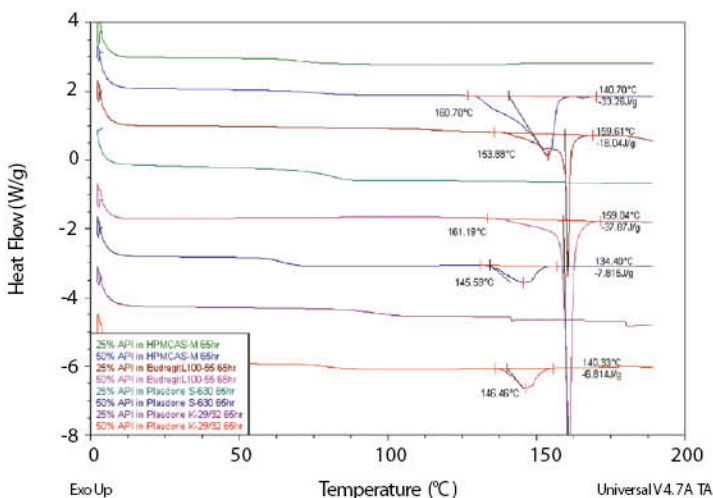


图 2. 聚合物筛选研究加速稳定性试验的 DSC 图 40°C/75% RH 下 65 小时

喷雾干燥分散体 (SDD) 处方	DSC 结果 (初始)	DSC 结果 (40°C/75% RH 下 65 小时)
25/75 API/HPMCAS-M SDD (w/w)	无定形态	无定形态
50/50 API/HPMCAS-M SDD (w/w)	结晶	结晶
25/75 API/ 甲基丙烯酸共聚物 SDD (w/w)	结晶	结晶
50/50 API/ 甲基丙烯酸共聚物 SDD (w/w)	结晶	结晶
25/75 API/Plasdne S-630 SDD (w/w)	无定形态	无定形态
50/50 API/Plasdne S-630 SDD (w/w)	结晶	结晶
25/75 API/Plasdne K-29/32 SDD (w/w)	无定形态	无定形态
50/50 API/Plasdne K-29/32 SDD (w/w)	结晶	结晶

表 1. API: 聚合物为 25:75 和 50:50 的喷雾干燥分散体的 DSC 结果

动力溶解度检测筛选无定形态固体分散体的试验结果显示，以共聚维酮 Plasdne S-630 和 Plasdne K-29/32 为载体时，溶解度提高最大（图 3），因此选择这两个聚合物进行进一步的研究。

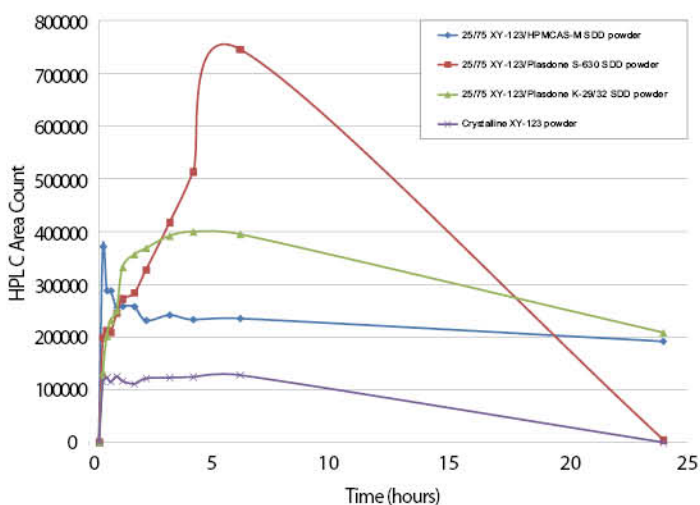


图 3. 初步可行性研究中无定形态固体分散体的动力溶解度

载药量优化

喷雾干燥后，含不同比例 Plasdane S-630 和 Plasdane K-29/32 的固体分散体除 API/ 聚合物比为 45/55 的外，其余用 DSC 检测均为无定形态（图 4 和图 5）。所有样品在 40°C/75% RH 下放置 65 小后，最初为无定形态的样品仍保持无定形态，除了 API/Plasdane K-29/32 为 40/60 的样品（图 6 和图 7）。载药量优化试验的 DSC 结果总结见表 2。

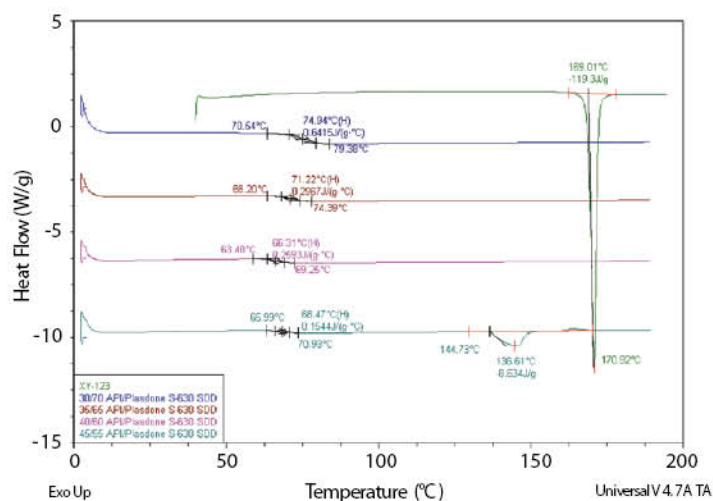


图 4. Plasdane S-630 的载药量优化试验初始 DSC 图

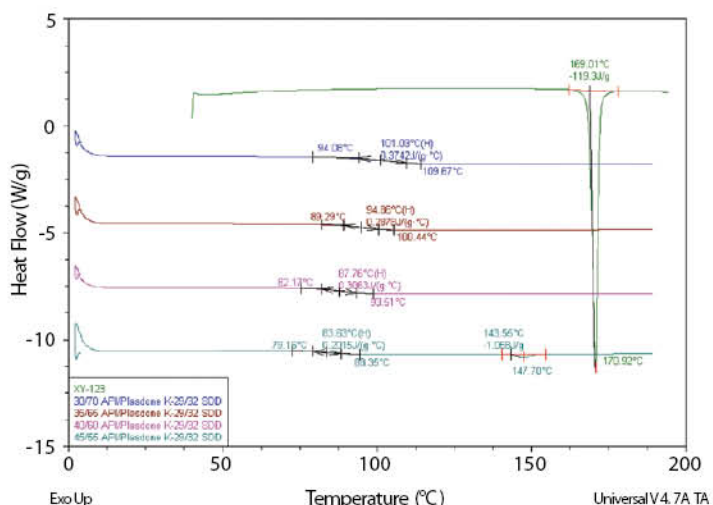


图 5. Plasdane K-29/32 的载药量优化试验初始 DSC 图

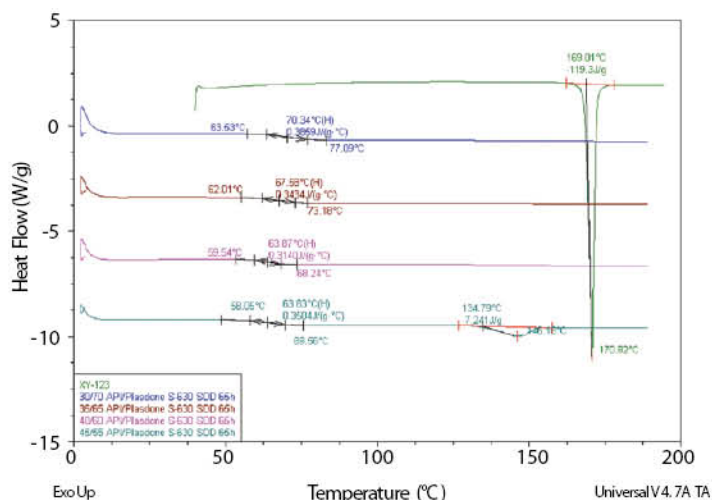


图 6. Plasdane S-630 载药量优化加速试验 DSC 图
40°C/75% RH 下 65 小时

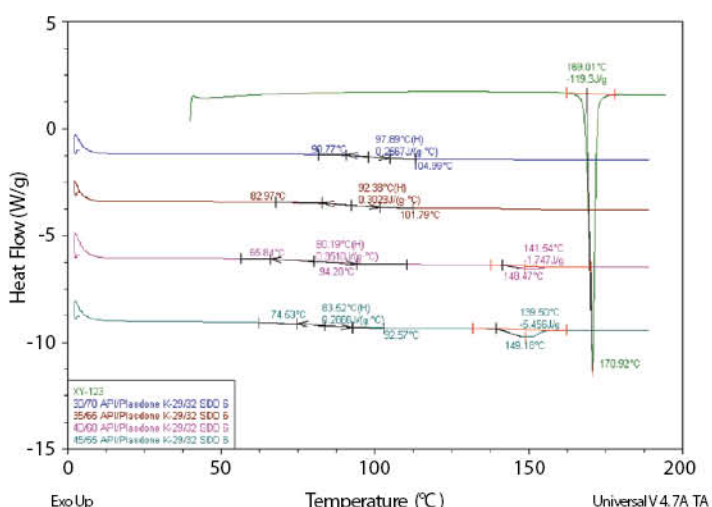


图 7. Plasdane K-29/32 载药量优化加速试验 DSC 图
40°C/75%RH 下 65 小时

喷雾干燥分散体 (SDD) 处方	DSC 结果 (初始)	DSC 结果 (40°C/75% RH 下 65 小时)
30/70 API/Plasdane S-630 SDD (w/w)	无定形态	无定形态
35/65 API/Plasdane S-630 SDD (w/w)	无定形态	无定形态
40/60 API/Plasdane S-630 SDD (w/w)	无定形态	无定形态
45/55 API/Plasdane S-630 SDD (w/w)	结晶	结晶
30/70 API/Plasdane K-29/32 SDD (w/w)	无定形态	无定形态
35/65 API/Plasdane K-29/32 SDD (w/w)	无定形态	无定形态
40/60 API/Plasdane K-29/32 SDD (w/w)	无定形态	结晶
45/55 API/Plasdane K-29/32 SDD (w/w)	结晶	结晶

表 2. API: 聚合物为 25:75 和 50:50 的喷雾干燥分散体的 DSC 结果

喷雾干燥分散体制得片剂的动力溶解度检测结果见图 8 和图 9，数据表明 API:Plasdone S-630 为 25:75 时可以提高药物溶出和无定形态稳定性，因此，选择 Plasdone S-630 进行下一步研究。

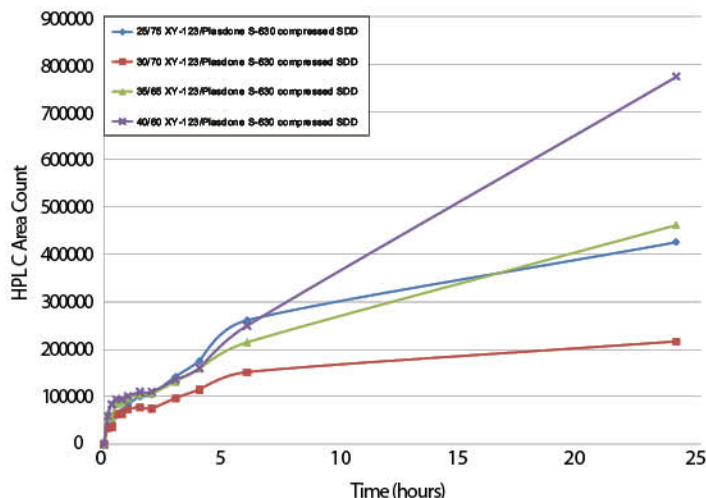


图 8. 含 Plasdone S-630 无定形态固体分散体的片剂的动力溶解度

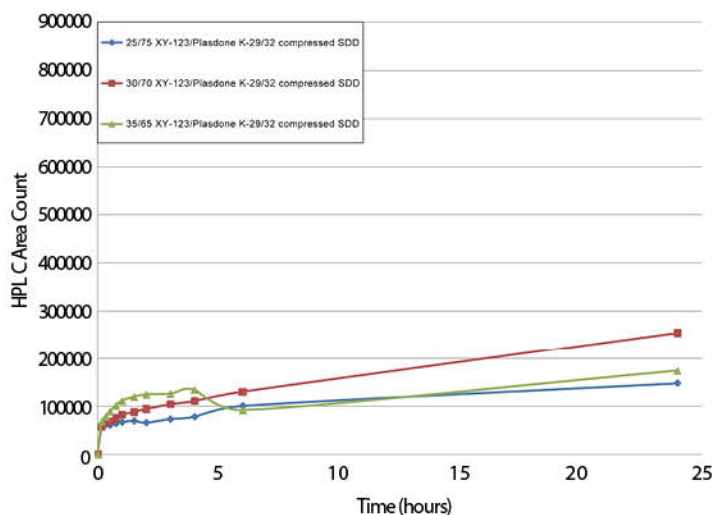


图 9. 含 Plasdone K-29/32 无定形态固体分散体的片剂的动力溶解度

喷雾干燥分散体的稳定性

API:Plasdone S-630 为 25:75 的喷雾干燥分散体在药品特定的贮存条件下可以保持稳定至少 2 年。该固体分散体的 DSC 图，XRPD 图和 PLM 图分别见图 10，11 和 12，都证实了药物的无定形态。

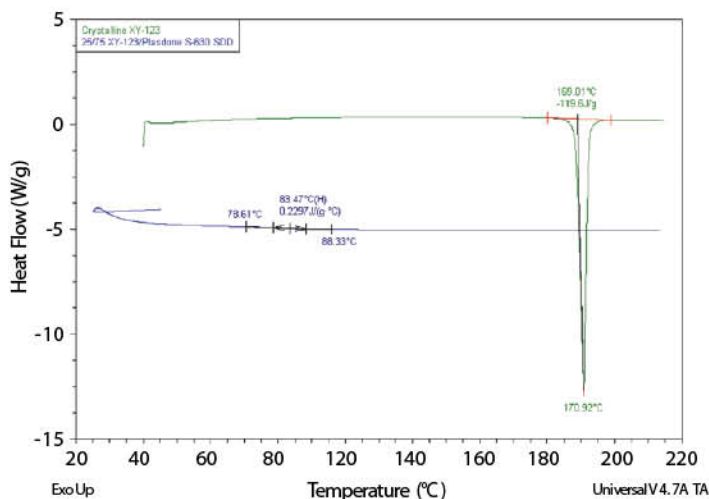


图 10. DSC 图

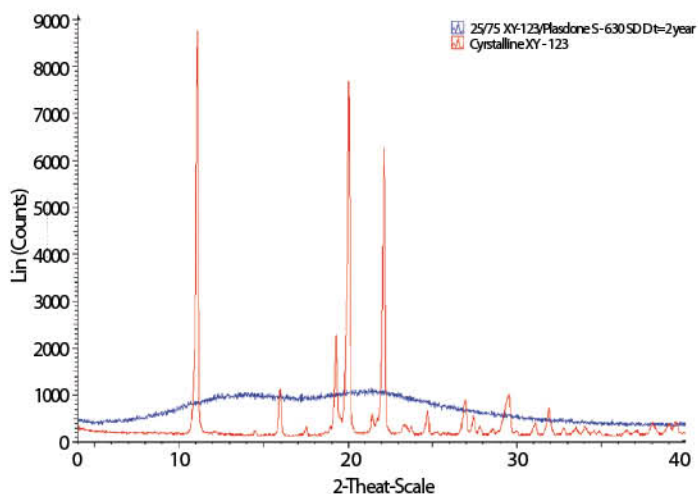


图 11. XRPD 图

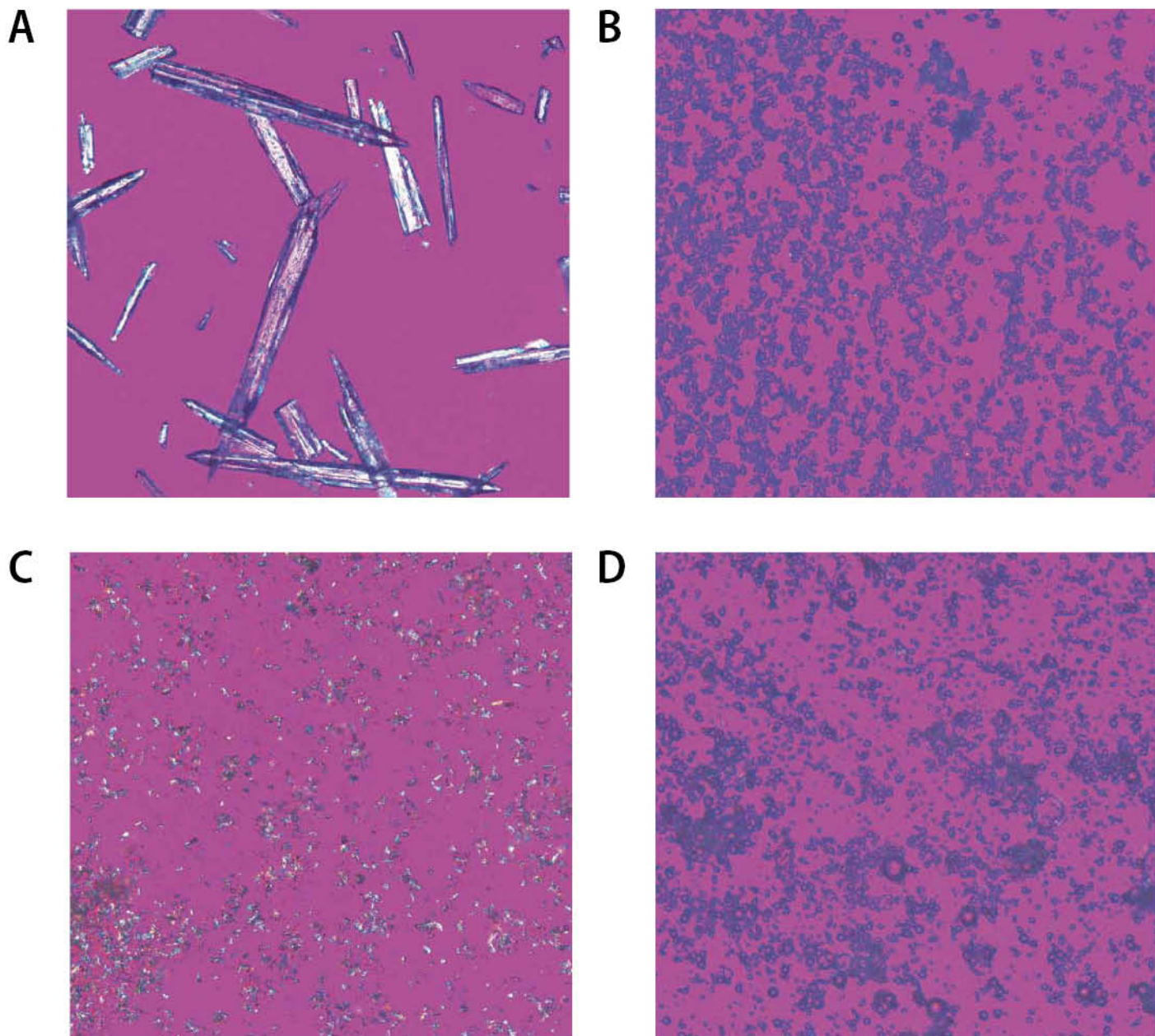


图 12. PLM 显微照：A) XY-123 晶体，B) 喷雾干燥 Plasdane S-630，C) 50/50 XY-123/ Plasdane S-630 喷雾干燥分散体，40°C/75% RH 下放置 65 小时后，D) 25/75XY-123/ Plasdane S-630 喷雾干燥分散体，放置 2 年后

提高生物利用度

用 API/Plasdane S-630 为 25/75 的固体分散体粉末制备的规格为 125mgAPI 的包衣控释片，测定 12 小时的体外释放曲线。片剂分别用 Advantia Prime (Ashland) 包隔离衣，用 Advantia Performance (Ashland) 包肠溶衣。与粉末填充胶囊剂相比，片剂处方的生物利用度更高。(图 13)。

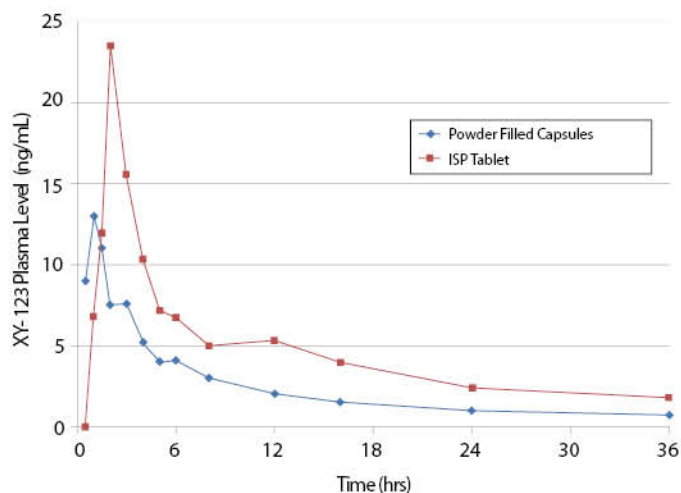


图 13. 人体临床研究结果

结论

加速重结晶稳定性试验和动力溶解度检测是快速筛选聚合物及聚合物/API 比例以制得稳定的无定形态固体分散体以最大程度改善溶出的有效方法。这些筛选技术减少了研发的时间，可以加速固体分散体项目进入临床阶段。

共聚维酮 Plasdane S-630 是制备 XY-123 无定形态固体分散体首选的聚合物，当 XY-123/Plasdane S-630 的比例为 25:75 时，制备的固体分散体稳定且生物利用度得以提高。共聚维酮 Plasdane S-630 制备的固体分散体将剂量由 18 颗粉末填充胶囊成功减少为 1 片控释片剂。

致谢

非常感谢 Ann Druffner、Sam Litwack、Bill Neumann、Rick Ferguson、Ray Bosworth 和 Vivian Bi 对本来研究的支持。

