

固体分散体物理稳定性影响因素及抗老化研究进展

刘旭¹, 温新国¹, 缪旭¹, 陈宝¹, 陆明^{1*}, 吴传斌^{1,2} (1.中山大学药学院, 广州 510006; 2.广东省高校创新药物制剂工程技术研究中心, 广州 510006)

摘要: 目的 综述固体分散体的物理稳定性影响因素及抗老化研究进展。方法 分析、整理和归纳近几年相关文献。结果 本文从物理化学角度出发, 将影响固体分散体稳定性的因素分为热力学和动力学两个方面, 对其研究进展进行了综述, 并就处方设计、制备工艺和贮存条件等方面, 提出了抗老化的几点方法和建议。结论 固体分散体物理稳定性机制的深入研究, 将促进固体分散技术的进一步发展。

关键词: 固体分散体; 物理稳定性; 抗老化

中图分类号: R943.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)08-0710-08

Progress in the Study on Physical Stability and Anti-aging of Solid Dispersion

LIU Xu¹, WENG Xinguo¹, MIAO Xu¹, CHEN Bao¹, LU Ming^{1*}, WU Chuanbin^{1,2} (1.School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 2.Guangdong Research Center for Drug Delivery Systems, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summary of progress in the study on physical stability and anti-aging of solid dispersion. **METHODS** The relevant articles in recent years were referred and summarized. **RESULTS** Thermodynamic and kinetic factors for the physical stability of solid dispersion were reviewed. Suggestions about the formulation design, preparation method and storage conditions to improve the physical stability of solid dispersion were also introduced. **CONCLUSION** The intensive study of physical stability mechanism of solid dispersion will promote the development of this technology in pharmaceutical research.

KEY WORDS: solid dispersion; physical stability; anti-aging

固体分散体(solid dispersions, SD)是指药物以分子、无定形或微晶状态高度均匀分散在固体载体中的体系。自1961年固体分散技术首次用于提高难溶性药物的溶出速率和口服生物利用度以来, 诸多研究者对SD进行了广泛深入的研究, 进一步证明将难溶性药物制成SD是提高其溶解度和溶出速率的最具应用潜力的方法之一^[1-2]。SD提高难溶性药物溶出的机制主要包括: 减小药物粒径、增加润湿性、改变药物物理状态(将药物由结晶变为无定形或分子状态分散在载体中)。其机制可能是上述一种或几种机制共同作用的结果^[3]。近年来, 人们运用固体分散技术, 采用不同性质的载体材料使药物在高度分散状态下达到不同的用药目的。利用水溶性高分子载体材料制备SD, 能够增加难溶性药物的溶解度和溶出速率, 从而提

高药物的生物利用度; 利用水不溶性或脂溶性载体材料制备SD, 则不但能够提高药物的生物利用度, 还能延缓或控制药物的释放; 利用肠溶性载体, 可控制药物在肠道释放; 其次, 利用载体材料的包蔽作用, 可延缓或阻止药物的水解和氧化, 提高药物在贮存期的化学稳定性, 掩盖药物的不良气味或刺激性。SD作为一种中间体, 还可根据需要制备成胶囊剂、片剂、微丸剂、栓剂、滴丸等多种剂型。

固体分散技术在提高难溶性药物的溶出度及生物利用度, 制备缓控释制剂以及剂型开发方面具有显著的优越性, 但是SD的商业化应用仍面临老化、制备工艺复杂、规模化生产困难等问题^[4]。随着新型的载体材料和制备工艺的开发和应用, SD的工业化生产日渐成熟, 但物理稳定性差这一难题

基金项目: 广东省高校创新药物制剂工程技术研究中心资助项目(GCZX-A0801)

作者简介: 刘旭, 男, 硕士生 Tel: (020)39943343 E-mail: liuxu361@163.com *通信作者: 陆明, 女, 讲师 Tel: (020)39943038 E-mail: loment.lu@yahoo.com.cn

仍未得到有效解决,从而限制了SD的实际应用。

本文就SD物理稳定性影响因素及抗老化方法的研究现状进行综述。

1 影响SD物理稳定性的因素

SD中药物主要以分子、无定形态或微晶等形态存在。从热力学角度来看,这些体系处于不稳定状态,有转化为稳定结晶态的趋势。因此,很多SD长期贮存后会出现硬度增加、晶体析出或结晶粗化,从而导致药物溶出速率下降、生物利用度降低,这种现象在药剂学上称为老化。Chokshi等^[5]采用溶剂法制备了疏水性药物的PVP K30固体溶液,药物和载体材料形成均一无定形相,药物溶解度显著提高,但在加速稳定性实验中,部分无定形药物转化为结晶态,药物溶出行为发生改变。Weuts等^[6]采用喷雾干燥法制备了洛哌丁胺PEG SD。差示扫描量热(differential scanning calorimetry, DSC)和粉末X射线衍射(X-ray powder diffraction, XRPD)结果显示药物和载体形成低共熔物,但该SD在高温和高湿条件放置1个月后发现重结晶,药物溶出度下降。目前,关于SD的老

$$\ln \gamma_{\text{drug}} x_{\text{drug}} = \frac{-\Delta G_{\text{fus}}}{RT} = -\frac{\Delta H_{\text{fus}}(T_m)}{RT} \left[1 - \frac{T}{T_m} \right] - \frac{1}{RT} \int_{T_m}^T \Delta C_p dT + \frac{1}{R} \int_{T_m}^T \frac{\Delta C_p}{T} dT$$

方程中 γ_{drug} 为药物的活性系数, x_{drug} 为药物的摩尔分数, ΔG_{fus} 为过冷液相和结晶相之间的自由能差值, R 为气体常数, T 为绝对温度, T_m 为体系的熔点, ΔH_{fus} 为纯药物的熔化热, ΔC_p 为过冷液相和结晶相之间的热容量差值。药物的活性系数 γ_{drug} 可以通过Flory-Huggins晶格模型理论计算得出:

$$\ln \gamma_{\text{drug}} = \ln \frac{\Phi_{\text{drug}}}{x_{\text{drug}}} + \left(1 - \frac{1}{m}\right) \Phi_{\text{polymer}} + \chi \Phi_{\text{polymer}}^2$$

其中 Φ_{drug} 和 Φ_{polymer} 分别为药物和载体的体积分数, m 为药物和载体的摩尔体积比, χ 为Flory-Huggins反应参数,可以通过溶解度参数法或熔点降低法估算得出。

笔者通过该方程计算出硝苯地平和非洛地平在PVP中的溶解度,计算值和实测值基本吻合,证明硝苯地平SD和非洛地平SD物理稳定性存在差异的主要原因是两种药物在PVP中的溶解度不同。笔者还计算了吡啶美辛、伊曲康唑、布洛芬等药物在PVP、Eudragit E100等载体材料中的溶

化机制研究者还没有达成共识。有部分研究者认为药物与载体的相容性、体系 T_g 以及组分之间的相互作用等热力学因素对SD的稳定性起主导作用^[7-8];同时也有部分研究者认为分子迁移、相分离、成核以及结晶生长等动力学因素在SD稳定性下降过程中发挥重要作用^[9-10]。随着对SD稳定性机制的深入探索,越来越多的研究证明SD的老化现象可能是在热力学因素和动力学因素共同作用下,药物分子和载体材料发生热运动并相互聚集的一个过程。

1.1 热力学因素

1.1.1 饱和度 药物在载体材料中的分散程度取决于其在载体中的溶解度。据此,可将SD分为完全相容性体系、部分相容性体系以及不相容性体系。如果药物在载体中的浓度小于贮存温度下其在载体中的溶解度,那么该SD是稳定的;反之,如果药物在载体中过饱和,SD则有较高的化学势能,药物分子易于重结晶。Marsac等^[11-13]根据热力学原理和Flory-Huggins理论,建立了一套预测药物在载体中溶解度的方程:

解度,发现大部分药物在固体载体中的溶解度非常有限。一般载药量情况下,药物多数处于过饱和状态,具有转化为稳定结晶的趋势。这一研究结果对阐明SD老化机制及预测SD稳定性具有重要意义。

1.1.2 玻璃化转变温度(glass transition temperature, T_g) 玻璃化转变是无定形相从冻结状态到解冻状态的一种松弛现象。在 T_g 以下,无定形相处于玻璃态,分子运动受限,只是构成分子的原子(或基团)在其平衡位置作振动。在 T_g 以上,无定形相处于粘弹态,分子运动加剧^[14]。分子运动的速率和范围越大,SD重结晶的趋势越大。因此, T_g 可作为评价SD稳定性的一个重要指标。Hancock等^[15]的研究表明体系的 T_g 至少高于贮存温度50℃度以上才能保证产品在贮存期内保持稳定,然而,Drooge等^[16]发现多组分构成的相容性SD具有单一的 T_g ,且介于各组分 T_g 之间。当药物和载体处于理想的混合状态,即分子内和分子间相互作用基本相等时,SD的 T_g 值可以通过Gordon-Taylor方程预测^[17]:

$$T_g = \frac{w_1 T_{g1} + K w_2 T_{g2}}{w_1 + K w_2}$$

其中 w_1 , w_2 , T_{g1} , T_{g2} 分别表示两组分的质量分数和 T_g 。常数 K 可以通过 Kelley-Bueche 方程计算得出: $K = T_{g1} \rho_1 / T_{g2} \rho_2$, 其中 ρ_1 , ρ_2 分别表示两组分无定形态的密度, K 值也可以通过 Couchman-Karasaz 方程计算得出: $K = \Delta C_{p1} / \Delta C_{p2}$, 其中 ΔC_{p1} , ΔC_{p2} 分别表示两组分 T_g 热容量的变化, 可以通过 DSC 获得。对于药物和二元载体组成的 SD, 其 T_g 可以通过修正的 Gordon-Taylor 方程计算获得^[18]:

$$T_g = \frac{w_1 T_{g1} + K_1 w_2 T_{g2} + K_2 w_3 T_{g3}}{w_1 + K_1 w_2 + K_2 w_3}$$

其中 $K_1 = T_{g1} \rho_1 / T_{g2} \rho_2$, $K_2 = T_{g1} \rho_1 / T_{g3} \rho_3$ 。一般情况下, SD 中各组分之间难以达到理想的混合状态, 通过 Gordon-Taylor 方程计算得到的 T_g 预测值和实测值间常存在一定偏差, 这种偏差反映了药物和载体间的相互作用^[17]。当 T_g 预测值大于实测值时, 说明药物和载体自身结合的趋势大于两者相互结合的趋势, 提示体系的稳定性较差, 可能出现相分离和重结晶; 当 T_g 预测值小于或等于实测值时, 说明药物和载体之间具有良好的相容性, 两者的相互作用可能促进体系的稳定。Konno 等^[19]利用 PVP、HPMCAS 和 HPMC 制备了非洛地平 SD, 研究发现 HPMCAS 和 HPMC 体系的 T_g 实测值和预测值之间存在负性偏差, 说明药物和载体自身结合的趋势大于两者相互结合的趋势; 而 PVP 体系的 T_g 实测值和预测值基本吻合, 说明药物和载体之间具有良好的相容性。

1.1.3 药物和载体及其相互作用 药物和载体的热力学性质及其相互作用对 SD 物理稳定性具有重要影响。Matsumoto 等^[20]研究了吡啶美辛在 PVP 中的等温重结晶过程, 发现 5% 的 PVP 通过氢键作用抑制了吡啶美辛重结晶, 使其在 30 °C 存放 20 周仍保持无定形态; 傅里叶转换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR) 结果显示, 5%~30% 的 PVP 能够有效抑制吡啶美辛二聚体的形成, 而二聚体是 γ -吡啶美辛结晶成核的先决条件。这一研究结果表明, SD 的物理稳定性可能来自药物和载体之间的氢键作用。Yusuke 等^[21]选取卡马西平、硝苯地平、灰黄霉素等 20 种具有不同熔点、分子量和氢键作用基团的药物, 以交

联聚维酮为载体, 采用热熔法制备 SD, 置于 20 °C, 5% 湿度 (RH) 条件下贮存, 用 DSC、XRPD、FT-IR 考察了药物的分散状态以及药物和载体之间的氢键作用。研究表明, 熔点和分子量对 SD 的物理稳定性没有影响, 药物和载体之间存在氢键作用的体系能够在贮存条件下保持稳定达 6 个月以上, 而缺乏氢键作用的体系在 1 个月之内即发生了重结晶。然而, Van den Mooter 等^[7]认为体系的物理稳定作用主要来自载体材料的反增塑作用。笔者采用喷雾干燥法制备酮康唑-PVP SD, 显著提高了无定形酮康唑的物理稳定性。DSC 结果显示, 体系具有单一的 T_g , 且显著高于药物的 T_g 。FT-IR 和核磁共振碳谱结果表明药物和载体之间不存在氢键作用。同样也有文献报道药物和载体之间的氢键作用以及载体的反增塑作用共同促进了体系的稳定^[22]。Huang 等^[23]利用相分离法以 Eudragit RL, EC 为联合载体 (Eudragit RL/EC=2:1) 制备硝苯地平控释 SD。研究发现, 载体材料对药物具有显著的反增塑作用, 不同载药量体系的 T_g 符合 Gordon-Taylor 方程的预测。FT-IR 结果表明硝苯地平的羰基、氨基和 Eudragit RL, EC 均存在氢键作用。硝苯地平 SD 在 40 °C, 75% RH 条件下保持稳定达 3 个月。笔者推测反增塑作用以及药物和载体之间的氢键作用对体系的稳定具有重要作用。通过上述讨论可以得知, 药物和载体之间的氢键作用并不是 SD 保持稳定的唯一条件, 体系的物理稳定性可能是多因素共同作用的结果。

1.2 动力学因素

1.2.1 分子迁移率 由热力学可知, 系统中的任何自发过程都是朝着化学势能降低的方向进行的。当各处的化学势能相等时, 系统达到平衡状态。SD 中分子不停地进行热振动, 温度越高, 振动频率越快。当某些分子具有足够能量时, 就会离开原来的位置, 移动到临近的位置并相互聚集。SD 的老化过程本质上是分子运动引起药物和载体自发聚集的一种宏观迁移现象。Zhou 等^[9,14,24]的一系列研究表明, 无定形药物的物理稳定性和分子迁移率密切相关。在其他影响因素相同的情况下, 分子迁移率越大, 药物重结晶的趋势越大。因此, 分子迁移率是决定无定形药物物理稳定性的重要指标之一。分子迁移率一般用分子弛豫时间 τ 的倒数来表示, 而分子弛豫时间可以通过 Adam-Gibbs-Vogel (AGV) 方程计算得出:

$$\tau = \tau_0 \exp\left\{\frac{DT_0}{T(1-T_0/T_f)}\right\}$$

τ_0 为时间常数 10^{-14} 秒, D 为强度常数, T_0 为体系分子迁移率为零时的温度, T 为体系所处的温度, T_f 为虚拟温度, 即平衡玻璃态的热力学性质与温度为 T 时非平衡玻璃态的热力学性质相似时的温度。当 $T > T_g$ 时, $T_f = T$, AGV 方程可以简化得到 Vogel-Tammann-Fulcher(VTF)方程; 当 $T < T_g$ 时, 对于新鲜制备的无定形样品, $T_f \approx T_g$ 。

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

Aso 等^[25]利用 AGV 方程计算体系的分子迁移率, 预测了硝苯地平和苯巴比妥 SD 的重结晶速率, 研究发现 PVP 显著降低了无定形药物的分子迁移率, 提高了无定形药物的物理稳定性, 并进一步推断不论是单一组分体系还是多组分体系, 分子迁移率都是评价无定形系统重结晶速率的重要指标。Korhonen 等^[26]研究了无定形苯巴比妥及其 SD 在 T_g 附近温度范围内的分子迁移率和重结晶速率之间的相关性。研究者利用热台显微镜测定了样品中的重结晶速率, 分别采用太赫兹时域光谱和调制式 DSC 测量了样品在 T_g 附近的分子迁移率, 并对重结晶速率和分子迁移率进行了回归分析, 发现两者的相关性良好, 因此, 根据分子迁移率和重结晶速率之间的相关性, 可以建立无定形药物和 SD 的稳定性预测模型。

1.2.2 相分离 目前, 关于 SD 相分离过程的研究并不多, 一般来说, SD 的相分离过程取决于药物和载体之间的相容性以及体系所处的外界条件(如 RH、温度、贮存时间等)。当药物和载体之间完全相容时, 体系并不会发生相分离, 药物在均相体系中重结晶。当载药量超过药物在载体中的溶解度达到过饱和态时, 药物和载体材料在放置过程中自发聚集成富药层和载体层, 药物在富药层中进一步发生成核和晶体生长^[27]。具体过程详见图 1。相对于前者, 发生相分离的体系对药物重结晶的抑制力较弱, 物理稳定性较差。药物和载体之间的相互作用对体系的相分离具有重要影响。由于制备 SD 的载体材料在一般贮存条件下具有较强的吸湿性, 吸收的水分能够降低小分子药物和聚合物的 T_g , 增加体系的分子迁移率, 从而诱导体系发生相分离^[28-29]。

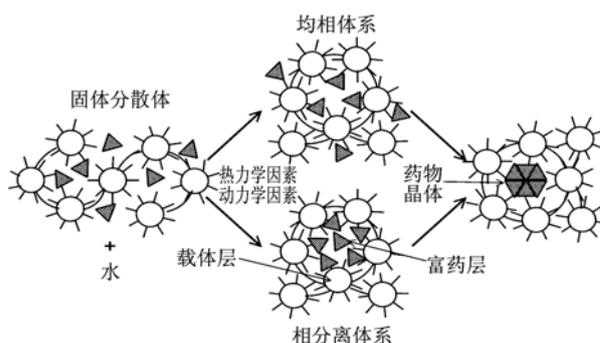


图 1 固体分散体相分离示意图

Fig 1 The illustration of phase separation of solid dispersion

Vasanthavada 等^[30]在研究吲哚洛芬和灰黄霉素不同载药量 SD 相分离行为时, 通过测定相容性体系在贮存期间 T_g 的改变, 定量比较了吲哚洛芬和灰黄霉素 SD 相分离速率。结果表明, 在相同载药量下, 灰黄霉素 SD 的相分离速率大于吲哚洛芬 SD。体系相分离速率和载药量成正比, 药物和载体之间的相互作用对相分离速率具有显著影响。

$$(1 - \alpha)_t = 1 - \frac{T_{g(\text{polymer})} - T_{g2(t)}}{T_{g(\text{polymer})} - T_{g(\text{initial})}}$$

其中 α 表示药物在体系中的相容性部分, $(1 - \alpha)_t$ 表示在贮存时间 t 发生相分离的药物量, $T_{g(\text{polymer})}$ 表示载体聚合物的 T_g , $T_{g(\text{initial})}$ 表示体系初始 T_g , $T_{g2(t)}$ 表示在贮存时间 t 体系的 T_g 。将不同时间点的相分离分数代入 Kolmogorov-Johnson-Mehl-Avrami(KJMA)相转变一级动力学方程, 并进行线性回归, 计算得出相分离速率常数 k :

$$[-\ln(1 - \alpha)] = kt$$

1.2.3 成核 结晶过程可以分为形成晶核和晶体生长两个步骤。晶核的形成速率是指单位时间内单位体积晶浆或分散介质中生成新粒子的数目。成核速率是决定 SD 物理稳定性最为重要的动力学因素。根据晶核产生的机理, 可将成核分为一次成核和二次成核。一次成核是指系统中不含结晶物质时的成核, 包括均相成核和非均相成核。其中均相成核是指体系各部分自发产生晶核, 而非依靠外来质点或基底诱发产生; 反之, 则为非均相成核。晶核可以在体系中已有晶体的附近产生, 这种在有晶体存在条件下的成核称为二次成核。

SD 中的成核是一个非常复杂的过程, 影响因素众多。Turnbull 等^[31-32]于 1949 年建立的经典成核理论仍然是描述成核过程的少数理论之一。根据该理论, 成核的热力学驱动力来自两相之间的

自由能之差。均匀介质中球形晶核的成核速率可以通过以下方程计算得到：

$$J = N_0 \nu \exp(-\Delta G^* / k_b T)$$

其中 J 表示在单位时间和体积的成核数量， N_0 表示 Avogadro 常数， ν 表示分子迁移到晶相界面的频率， ΔG^* 表示临界半径范围内成核的自由能变化， k_b 表示 Boltzman 常数， T 表示绝对温度。 ΔG^* 可以通过以下方程计算：

$$\Delta G^* = 16\pi\nu^2\gamma_{ns}^3 / 3(k_b T (\ln(S)))^2$$

其中， ν 表示晶相界面分子的迁移频率， γ_{ns} 表示单位面积晶核和介质的表面能，迁移频率 ν 和介质的黏度成反比， S 表示过饱和度。

联合上述两个方程可以得出：

$$J = N_0 \nu \exp\left[-16\pi\nu^2\gamma_{ns}^3 / 3(k_b T)^3 (\ln(S))^2\right]$$

通过这一方程可以看出，成核的速率取决于饱和度 S 以及晶相之间的表面能 γ_{ns} 。随着饱和度的增加和表面能的降低，成核速率增加。饱和度 S 取决于药物和载体之间的相容性，因此可以通过选择合适的载体材料降低体系的饱和度，从而减缓成核速率，提高 SD 的物理稳定性^[24]。

1.2.4 晶体生长 晶核一旦形成，晶体生长随即开始。晶体生长过程的实质是晶相界面向分散介质不断推移，晶体单元的母相从无序向高度有序晶相的转变。按照晶体生长的扩散学说，晶体生长是由两个步骤组成的：①药物分子扩散穿过靠近晶体表面的一个静止流层，从分散介质中聚集到晶体表面；②药物分子整合到晶体内部从而使晶体增大，同时放出结晶热。晶体半径 r 的增加速率通过以下方程计算得出^[33]：

$$\frac{dr}{dt} = [D\nu N_0 / (r + D/k_+)](C - C_{eq})$$

其中 D 表示分子的扩散系数， ν 表示分子迁移到晶相界面的频率， N_0 表示 Avogadro 常数， k_+ 表示界面凝聚因子， $(C - C_{eq})$ 表示介质中的药物浓度和晶体生长表面的药物浓度差。当 r 远大于 D/k_+ 时，晶体的生长方式主要为扩散控制型，当 r 远小于 D/k_+ 时，晶体的生长方式为表面凝聚型。随着晶体的生长，介质的黏度发生变化，体系的扩散系数 D ，迁移频率 ν 都会发生相应的改变，同时，晶体表面以及介质中的游离药物浓度和平衡浓度也会发生改变，最后表面凝聚因子 k_+ 也随之发生改变。关于晶体生长的理论很多，这些理论对某些晶体生长的机理研究具有一定的指导作用，但

也存在很大的局限性。SD 的重结晶过程是一种非平衡态界面相变过程，载药量、贮存温度和湿度以及制备工艺对晶体生长动力学具有重要影响。

2 SD 抗老化的方法

SD 技术已成为提高难溶性药物口服生物利用度最具发展前景的方法之一，而老化仍制约其产业化。结合国内外学者的大量研究结果，综合考虑 SD 的物理稳定性影响因素，可通过合理的处方设计和适宜的制备工艺、严格控制贮存条件以及平衡结晶热力学和分子迁移的动力学因素等方法，延缓重结晶过程，保持产品质量稳定。

2.1 合理的处方设计

由于化学结构以及理化性质的差异，不同药物的结晶趋势具有显著差异^[34]。Marsac 等^[35]在对比研究无定形硝苯地平和非洛地平 PVP SD 的物理稳定性时，发现在同等条件下，由于硝苯地平具有更大的热焓结晶驱动力和较低的成核活化能，硝苯地平 SD 重结晶速率大于非洛地平 SD。此研究结果提示，在制备 SD 时，对于易结晶的药物，有必要通过一定的预防措施来避免 SD 的老化问题。根据药物的性质，进行合理的处方设计是提高 SD 稳定性的有效途径，具体方法有以下几种。

2.1.1 溶解度参数法 Greenhalgh 等^[36]利用 Hildebrand 溶解度参数法筛选不同的载体材料制备布洛芬 SD。根据溶解度参数理论，当两组分之间的溶解度参数差值在 $7.0 \text{ MPa}^{1/2}$ 以内，两组分是互溶的；当两组分之间溶解度参数差值大于 $10.0 \text{ MPa}^{1/2}$ ，则两组分之间是不相容的。笔者通过 Hildebrand 溶解度参数公式计算布洛芬与 PVP，Lutrol(F68)的溶解度参数差值分别为 $1.6 \text{ MPa}^{1/2}$ ， $1.9 \text{ MPa}^{1/2}$ ，布洛芬和麦芽糖，山梨醇，木糖醇的溶解度参数差值分别为 $18.0 \text{ MPa}^{1/2}$ ， $17.3 \text{ MPa}^{1/2}$ ， $16.3 \text{ MPa}^{1/2}$ 。实验结果显示布洛芬和 PVP，Lutrol(F68)的相容性良好，能够制备成 SD，而药物和麦芽糖，山梨醇，木糖醇的相容性较差，均不能形成 SD。此后一系列的研究^[37-38]表明溶解度参数法为合理选择载体材料制备 SD 提供了一种简单、实用的办法。

2.1.2 T_g 法 Tamaki 等^[22]在研究 PVP 和 PAA 对无定形醋氨酚重结晶的影响时，发现 PVP 和 PAA 均提高了体系的 T_g ，降低了体系的分子迁移率。同时，在具有相似 T_g 的条件下，由于 PAA 和药物之间的作用大于 PVP 和药物之间的作用，PAA 体

系的药物重结晶速率小于 PVP 体系。因此, 选择具有较高 T_g 并能够与药物形成良好作用的载体材料制备 SD 可以提高体系的物理稳定性。

2.1.3 联用增溶法 提高难溶性药物口服吸收和生物利用度的方法除了固体分散技术外, 还包括微粉化、成盐、自乳化、多晶型或溶剂化物等。将固体分散技术和其他增溶手段结合制备新型 SD, 克服固体分散技术本身的缺点是 SD 研究的重要方向^[1]。

Heo 等^[39]利用熔融法以 PEG6000 为载体, 加入自乳化辅料油酸、聚氧乙烯蓖麻油、肉豆蔻酸异丙酯、乙二醇单乙基醚等, 制备酮康唑自乳化 SD, 改善了固体分散体对难溶性药物的增溶能力。DSC 和 XRPD 表明药物以无定形分散在自乳化载体材料中, 口服生物利用度和最大血药浓度获得显著提高。同时, 自乳化辅料的加入, 降低了体系熔融的黏度, 药物和载体的相容性提高, 体系的物理稳定性进一步获得改善^[40]。

Telang 等^[41]在吡喹酮 SD 中加入葡甲胺, 提高了 SD 的物理稳定性。DSC、XRPD 和 FT-IR 结果显示吡喹酮和葡甲胺在载体材料中发生成盐反应。吡喹酮和葡甲胺的特异性作用, 扰乱了无定形吡喹酮的局部结构, 抑制了药物的重结晶。

除了上述 3 种方法外, 选择合适的载药比^[42]; 利用聚合物共混^[43-44]; 加入表面活性剂和增塑剂^[40,45]都能够一定程度上改善 SD 的物理稳定性。

2.2 适宜的制备方法和工艺

制备方法和工艺对 SD 的老化具有十分重要的影响。一方面, 它直接影响到药物在载体材料中的分散状态, 包括粒子大小和晶态。另一方面, 不同的制备方法和工艺参数对体系的热历史和机械张力产生影响, 可能会导致体系物理稳定性的显著差异。

Patterson 等^[46]选择了双嘧达莫、卡马西平两种难溶性药物, 以 PVP VA64 和 PVP VA37 为载体, 对比研究了热熔挤出和喷雾干燥法对 SD 稳定性的影响, 研究结果表明两种方法制备得到的 SD 其物理稳定性存在显著差异。

Dong 等^[47]利用溶剂法和热熔挤出法以醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-CP)为载体, 制备了化合物 A 的 SD, 并对其进行了相关表征。研究结果表明两种方法制备得到的 SD 中, 药物均以无

定形存在。两种 SD 在 40 °C, 75%RH 条件下均可保持稳定 3 个月, 但热熔挤出法制得的 SD 在混悬水溶液中的稳定性要优于溶剂法制得的 SD。

目前, 各种制备方法和工艺对 SD 老化的影响还缺乏系统的研究。适宜的制备方法和工艺仍需要通过大量的实验筛选才能获得。

2.3 严格控制贮存条件

严格控制贮存条件对抑制 SD 老化至关重要。由于大部分 SD 的载体为亲水性材料, 具有较强的吸湿性, 吸收的水分作为增塑剂能够降低体系的 T_g ; 其次水可能和药物竞争与载体材料的结合, 抑制药物和载体材料之间的相互作用, 促进相分离^[27,48]。同时, 有研究表明^[49]高温贮存会加速体系的分子迁移运动, 从而对结晶动力学产生影响。因此, 选择不易吸湿的载体^[28]、密封低温贮存以及通过包衣抑制药物重结晶^[50]等都是保持固体分散体物理稳定性的有效手段。

3 结语

尽管固体分散技术已成为提高难溶性药物口服生物利用度最具发展前景的方法之一, SD 老化仍制约其产业化应用。国内外学者针对此问题开展了大量研究并取得了一定成果。目前, 研究者一致认为药物在载体中的饱和度、药物和载体之间的相互作用、药物在载体中的结晶动力学等因素对合理设计处方、选择适宜的制备方法、工艺和贮存条件具有重要的指导意义。然而, 关于热力学和动力学因素对 SD 物理稳定性的影响仍然缺乏系统研究。各因素之间的交叉作用以及体内外的相关性研究仍属空白。综上所述, SD 物理稳定性机制的深入研究, 将促进固体分散技术的进一步发展。

REFERENCES

- [1] VASCONCELOS T, SARMENTO B, COSTA P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(23/24): 1068-1075.
- [2] KAWAKAMI K. Current status of amorphous formulation and other special dosage forms as formulations for early clinical phases [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(9): 2875-2885.
- [3] JANSSENS S, MOOTER G. Review: physical chemistry of solid dispersions [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(12): 1571-1586.
- [4] BHUGRA C, PIKAL M J. Role of thermodynamic, molecular, and kinetic factors in crystallization from the amorphous state[J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(4): 1329-1349.
- [5] CHOKSHI R J, ZIA H, SANDHU H K, et al. Improving the dissolution rate of poorly water soluble drug by solid dispersion and solid solution: pros and cons [J]. *Drug Deliv*, 2007, 14(1): 33-45.

- [6] WEUTS I, KEMPEN D, VERRECK G, et al. Study of the physicochemical properties and stability of solid dispersions of loperamide and PEG6000 prepared by spray drying [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(1): 119-126.
- [7] VAN DEN MOOTER G, WUYTS M, BLATON N, et al. Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25 [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 12(3): 261-269.
- [8] TAYLOR L S, ZOGRAFI G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions [J]. *Pharm Res*, 1997, 14(12): 1691-1698.
- [9] ZHOU D L, ZHANG G G, LAW D, et al. Physical stability of amorphous pharmaceuticals: importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(8): 1863-1872.
- [10] SIX K, MURPHY J, WEUTS I, et al. Identification of phase separation in solid dispersions of itraconazole and Eudragit E100 using microthermal analysis [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(1): 135-138.
- [11] MARSAC P, LI T, TAYLOR L S. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(1): 139-151.
- [12] MARSAC P, SHAMBLIN S L, TAYLOR L S. Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(10): 2417-2426.
- [13] MARSAC P, KONNO H, RUMONDOR A C, et al. Recrystallization of nifedipine and felodipine from amorphous molecular level solid dispersions containing poly(vinylpyrrolidone) and sorbed water [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(3): 647-656.
- [14] ZHOU D, GRANT D J, ZHANG G G, et al. A calorimetric investigation of thermodynamic and molecular mobility contributions to the physical stability of two pharmaceutical glasses [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(1): 71-83.
- [15] HANCOCK B C, SHAMBLIN S L, ZOGRAFI G. Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(6): 799-806.
- [16] DROOGE D J, HINRICHS W L, VISSER M R, et al. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques [J]. *Int J Pharm*, 2006, 310(1/2): 220-229.
- [17] PATTERSON J E, JAMES M B, FORSTE A H, et al. Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling [J]. *Inter J Pharm*, 2007, 336(1): 22-34.
- [18] TOBYN M, BROWN J, DENNIS A B, et al. Amorphous drug-PVP dispersions: application of theoretical, thermal and spectroscopic analytical techniques to the study of a molecule with intermolecular bonds in both the crystalline and pure amorphous state [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(9): 3456-3468.
- [19] KONNO H, TAYLOR L S. Influence of different polymers on the crystallization tendency of molecularly dispersed amorphous felodipine [J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95(12): 2692-2705.
- [20] MATSUMOTO T, ZOGRAFI G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate) in relation to indomethacin crystallization [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(11): 1722-1728.
- [21] YUSUKE S, FUJII M, KOKUDAI M, et al. Effect of characteristics of compounds on maintenance of an amorphous state in solid dispersion with crospovidone [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(6): 1537-1547.
- [22] TAMAKI M, YOSHIOKA S, ASO Y, et al. Ability of polyvinylpyrrolidone and polyacrylic acid to inhibit the crystallization of amorphous acetaminophen [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(11): 2710-2717.
- [23] HUANG J, WIGENT R J, SCHWARTZ J B. Drug-polymer interaction and its significance on the physical stability of nifedipine amorphous dispersion in microparticles of an ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(1): 251-262.
- [24] ZHOU D, ZHANG G G, LAW D, et al. Thermodynamics, molecular mobility and crystallization kinetics of amorphous griseofulvin [J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(6): 927-936.
- [25] ASO Y, YOSHIOKA S, KOJIMA S. Molecular mobility-based estimation of the crystallization rates of amorphous nifedipine and phenobarbital in poly(vinylpyrrolidone) solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(2): 384-391.
- [26] KORHONEN O, BHURA C, PIKALM J. Correlation between molecular mobility and crystal growth of amorphous phenobarbital and phenobarbital with polyvinylpyrrolidone and L-proline [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(9): 3830-3841.
- [27] RUMONDOR A C, MARSAC P, STANFORD L A, et al. Phase behavior of Poly(vinylpyrrolidone) containing amorphous solid dispersions in the presence of moisture [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(5): 1492-1505.
- [28] RUMONDOR A C, STANFORD L A, TAYLOR L S. Effects of polymer type and storage relative humidity on the kinetics of felodipine crystallization from amorphous solid dispersions [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(12): 2599-2606.
- [29] RUMONDOR A C, TAYLOR L S. Effects of polymer hygroscopicity on the phase behavior of amorphous solid dispersions in the presence of moisture [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(2): 477-490.
- [30] VASANTHAVADA M, TONG W Q, JOSHI Y, et al. Phase behavior of amorphous molecular dispersions - II: Role of hydrogen bonding in solid solubility and phase separation kinetics [J]. *Pharm Res*, 2005, 22(3): 440-448.
- [31] TURNBULL D, FISHER C J. Rate of nucleation in condensed systems [J]. *J Chem Phys*, 1949, 17(1): 71-73.
- [32] COHEN H M, TURNBULL D. Molecular transport in liquids and glasses [J]. *J Chem Phys*, 1959, 31(5): 1164-1169.
- [33] LINDFORS L, FORSSEN S, WESTERGEN J, et al. Nucleation and crystal growth in supersaturated solutions of a model drug [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2008, 325(2): 404-413.
- [34] TURNBULL D, COHEN M. Free-volume model of the amorphous phase: glass transition [J]. *J Chem Phys*, 1961, 34(1): 120-125.
- [35] MARSAC P, KONNO H, TAYLOR L S. A comparison of the physical stability of amorphous felodipine and nifedipine systems [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(10): 2306-2316.
- [36] GREENHALGH D J, WILLIAMS A C, TIMMINS P, et al. Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(11): 1182-1190.
- [37] FORSTER A, HEMPENSTALL J, TUCKER I, et al. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis [J]. *Inter J Pharm*, 2001, 226(1/2): 147-161.
- [38] GHENBREMESKEL A N, VERNAVAPU C, LODAYA M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability [J]. *Inter J Pharm*, 2007, 328(2): 119-129.
- [39] HEO M Y, PIAO Z Z, KIM T W, et al. Effect of solubilizing and microemulsifying excipients in polyethylene glycol 6000 solid dispersion on enhanced dissolution and bioavailability of ketoconazole [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(5): 604-611.

- [40] GHENBREMESKEL A N, VERNAVAPU C, LODAYA M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Stability testing of selected solid dispersions [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(8): 1928-1936.
- [41] TELANG C, MUJUMDAR S, MATHEW M. Improved physical stability of amorphous state through acid base interactions [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(6): 2149-2159.
- [42] CHOKSHI R J, SHAH N H, SANDHU H K, et al. Stabilization of low glass transition temperature indomethacin formulations: impact of polymer-type and its concentration [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(6): 2286-2298.
- [43] BLEY H, FUSSNEGGE B, BODMEIER R. Characterization and stability of solid dispersions based on PEG/polymer blends [J]. *Inter J Pharm*, 2010, 390(2): 165-173.
- [44] ALOBAIDI H, BUCKTON G. Evaluation of griseofulvin binary and ternary solid dispersions with HPMCAS [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2009, 10(4): 1172-1177.
- [45] THUMMA S, ELSOHLY M A, ZHANG S Q, et al. Influence of plasticizers on the stability and release of a prodrug of Delta(9)-tetrahydrocannabinol incorporated in poly (ethylene oxide) matrices [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(2): 605-614.
- [46] PATTERSON J E, JAMES M B, FORSTER A H, et al. Melt extrusion and spray drying of carbamazepine and dipyrindamole with polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(1): 95-106.
- [47] DONG Z D, CHATTERJI A, SANDHU H, et al. Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation [J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1/2): 141-149.
- [48] MARSAC P J, RUMONDOR A C, NIVENS D E, et al. Effect of temperature and moisture on the miscibility of amorphous dispersions of felodipine and poly(vinyl pyrrolidone) [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(1): 169-185.
- [49] YANG J, GREY K, DONEY J. An improved kinetics approach to describe the physical stability of amorphous solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2010, 384(1/2): 24-31.
- [50] BRUCE C D, FEGELY K A, RAJABI A R, et al. Aqueous film coating to reduce recrystallization of guaifenesin from hot-melt extruded acrylic matrices [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(2): 218-226.

收稿日期: 2010-09-28