

混合溶剂对喷雾干燥制备伊曲康唑固体分散体物理性质的影响

王星星¹, 孟旭² (1.甘肃省科学技术情报研究所, 兰州 730000; 2.中国科学院兰州化学物理研究所, 兰州 730000)

摘要:目的 研究二氯甲烷-乙醇混合溶剂组比对喷雾干燥制备伊曲康唑固体分散体物理性质的影响。方法 采用 HPLC 测定室温下伊曲康唑在不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂中的平衡溶解度。以 PVP VA64 为载体, 体积比分别为 100 : 0、90 : 10、70 : 30、50 : 50 的二氯甲烷-乙醇混合液为溶剂, 采用喷雾干燥法制备伊曲康唑固体分散体, 通过扫描电镜、差示扫描量热法、接触角测定仪和体外溶出试验对制得的固体分散体进行表征。采用差示扫描量热法考察固体分散体在 90 °C 放置 48, 96, 192 h 后的物理稳定性。结果 伊曲康唑溶解度的大小取决于二氯甲烷-乙醇混合溶剂的组成, 在不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂中的溶解度差别很大。喷雾干燥制得的 4 种伊曲康唑固体分散体均为无定形固体分散体, 具有单一的玻璃化转变温度、不同的形态和润湿性。体外溶出试验表明相对于原料药, 制备得到的 4 种伊曲康唑固体分散体溶出速率显著提高。90 °C 高温加速稳定性试验放置后的固体分散体显示不同的物理稳定性。结论 二氯甲烷-乙醇混合溶剂组比对喷雾干燥制备伊曲康唑固体分散体的物理性质产生显著影响, 原因是由于伊曲康唑在混合溶剂中的溶解度差异会导致药物沉淀析出的时间不同, 并进一步影响药物在固体分散体中的分布行为和物理稳定性。

关键词: 伊曲康唑; 喷雾干燥; 混合溶剂; 固体分散体; 物理稳定性

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)02-0247-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.02.020

Influence of the Cosolvent Composition on the Physical Properties of Itraconazole Solid Dispersion Prepared by Spray Drying

WANG Xingxing¹, MENG Xu² (1. Institute of Science and Technology Information of Gansu, Lanzhou 730000, China; 2. Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the influence of cosolvent composition [different volume ratio of dichloromethane (DCM) and ethanol (EtOH)] on the physical properties of itraconazole (ITRA) solid dispersion prepared by spray drying. **METHODS** The equilibrium solubility of ITRA in DCM and EtOH mixtures of different ratios at room temperature was measured using HPLC method. Four different solvent compositions including DCM : EtOH (100 : 0, 90 : 10, 70 : 30, 50 : 50) were selected to prepare spray-dried solid dispersion with VA64 PVP as carrier. The spray-dried powders were characterized using scanning electron microscopy, differential scanning calorimetry (DSC), contact angle goniometer and *in vitro* dissolution study. The physical stability of the samples was accessed with DSC by storing the samples at 90 °C for 48, 96 and 192 h. **RESULTS** The solubility of ITRA was highly dependent on the composition of cosolvent, and the solubility of ITRA in DCM and EtOH mixtures of different ratios was significantly different. ITRA formulations processed with 4 different solvent compositions were all amorphous, with single glass transition temperatures, different morphology and wettability. Compared with the pure drug, the dissolution rates of ITRA solid dispersions were improved significantly. Spray-dried powders stored at accelerated stability condition (90 °C) showed significant differences in the physical stability. **CONCLUSION** Cosolvent for spray drying has a remarkable influence on the physical properties of ITRA solid dispersion. The difference in the physical properties was attributed to the different ITRA solubility in cosolvent leading to a different drug precipitation time in spray drying droplets, which further influence the drug distribution behavior and physical stability of solid dispersion.

KEY WORDS: itraconazole; spray drying; cosolvent; solid dispersion; physical stability

近年来, 随着组合化学和高通量筛选技术在新药开发中的广泛应用, 越来越多的新药面临溶解度低、溶出速率慢、口服生物利用度差的问题^[1]。提高难溶性药物的溶出性能和口服生物利用度已经成为药剂学研究的热门课题。许多研究表明, 将这些难溶性药物制成固体分散体是增加其溶解度、溶出速率和口服生物利用度的有效方法之一^[2]。

制备固体分散体的基本过程是利用溶剂或者熔融等物理方法将药物晶体以分子、无定形或微晶状态均匀分散在载体材料中, 降低药物粒径, 改善润湿性, 从而显著提高难溶性药物的溶出性能。固体分散体的传统制备方法包括溶剂法、熔融法、冷冻干燥法和热熔挤出法等。这些方法由于工艺不成熟, 商业化应用受到限制^[3]。相对于制备固体

作者简介: 王星星, 女, 博士, 助理研究员

Tel: (0931)8877280

E-mail: mmwxx1105@163.com

中国现代应用药学 2017 年 2 月第 34 卷第 2 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2017 February, Vol.34 No.2

• 247 •

分散体的其他方法, 喷雾干燥法具有工艺放大简单, 可连续化生产, 过程温和适用于热敏感药物等优点。喷雾干燥法作为一种成熟的工业化干燥技术在食品和化工领域得到广泛应用。在现代医药工业中, 利用喷雾干燥法制备固体分散体为难溶性药物的口服生物利用度问题提供了一种有效的解决方案。根据统计, 在目前已上市的固体分散体药品中, 利用喷雾干燥法制备的产品比例超过 50%^[4]。随着对其机制研究的深入, 喷雾干燥法制备固体分散体在医药工业中的应用将更加广泛。

喷雾干燥的基本原理是将药物与载体材料溶于溶剂中, 利用喷雾压力将溶液雾化为均匀分散的液滴, 液滴随喷雾气流进入恒温控制干燥室后, 溶剂瞬间加热蒸发为气体, 药物和载体的混合物被干燥成细小的固体颗粒后通过旋转分离器或滤袋进一步分离得到干燥固体产品^[5]。大量研究表明喷雾干燥产品的性质受到许多因素的影响, 这些因素主要可以分为处方因素和工艺因素。其中, 处方因素包括溶剂种类、药物和载体材料性质、溶液固含量、溶液黏度和表面张力等; 工艺因素包括喷雾压力、喷液流量、干燥温度和喷雾气体流量等。这些因素相互交叉影响, 并最终决定喷雾干燥产品的质量。

喷雾干燥的溶剂种类主要包括水以及甲醇、乙醇、二氯甲烷、异丙醇、丙酮、乙腈等有机溶剂。现有的研究表明溶剂的选择和复配对喷雾干燥产品的颗粒形态、粉体流动性、物理稳定性和溶出行为具有重要影响, 然而溶剂对喷雾干燥产品性能的影响机制仍然缺乏深入研究^[6-8]。在实际喷雾干燥生产中, 为了解决有机溶剂的残留问题和降低生产成本, 一般将 2 种甚至 3 种溶剂复配制备的混合溶剂体系进行喷雾干燥。为了得到稳定均一的产品, 最佳溶剂的选择通常需要按照药物和载体材料的性质进行大量筛选试验, 需要投入大量的人力和物力, 生产效率低下。因此有必要对溶剂的选择和复配对喷雾干燥产品性能的影响进行研究, 总结规律并建立相关模型以进一步指导工业实际生产。

在混合溶剂体系的喷雾干燥过程中, 由于每种溶剂的蒸发速率不同, 干燥过程会变得非常复杂。当挥发性最强的溶剂快速从液滴中蒸发后, 挥发性较弱的溶剂浓度就会升高, 液滴中混合溶剂的组分比和固含量随着干燥过程而发生变化。

相同的溶剂种类, 不同的组分比, 其干燥过程亦存在差异^[9]。由于药物和载体材料在不同溶剂中的溶解度不同, 当混合溶剂组分比和固含量达到临界点时, 最先达到饱和的组分会沉淀析出。组分析出顺序的差异对喷雾干燥颗粒的粒径和形状、药物在载体材料中的分散行为具有重要影响, 从而影响喷雾干燥产品的物理稳定性。

伊曲康唑(itraconazole, ITRA)是一种有效的广谱抗真菌药物, 但其口服生物利用度很低。本研究选择 ITRA 为水难溶性模型药物, 以水溶性聚合物共聚维酮(PVP VA64)为载体材料, 采用不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂喷雾干燥制备 ITRA 固体分散体。其中 ITRA 易溶于二氯甲烷, 在乙醇中溶解性较差, PVP VA64 易溶于二氯甲烷和乙醇。二氯甲烷和乙醇可以任意比例互溶。本研究旨在探讨二氯甲烷-乙醇混合溶剂组分比对 ITRA 固体分散体物理性质的影响, 帮助更好地理解溶剂组成对喷雾干燥产品质量的影响, 并利用相关原理优化喷雾干燥处方工艺获得质量稳定均一的喷雾干燥产品。

1 仪器与材料

Waters 2998 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); B-290 喷雾干燥仪(瑞士 Buchi 公司); Zeiss Supra40 扫描电子显微镜(丹麦 Carl Zeiss 公司); FTA200 接触角测量仪(美国 First Ten Angstroms 公司); TA Q20 差示扫描量热仪(美国 TA Instrument 公司); 925M 精密电子天平(瑞士 Precisa 公司); 85-2 型恒温磁力搅拌器(江苏金城国胜实验仪器厂); DZF-6090 真空干燥箱(上海海向仪器设备厂); 5424 离心机(德国 Eppendorf 公司)。

伊曲康唑原料药(批号: NX-20141102, 含量: 98.5%, 深圳利斯康医药科技有限公司); PVP VA64(德国 BASF 公司); 二氯甲烷(色谱纯, 美国 Fisher 公司); 乙醇(色谱纯, 美国 Decon Labs Lnc. 公司); 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 伊曲康唑在二氯甲烷-乙醇混合溶剂中的溶解度测定

取过量的 ITRA, 加入到 1.5 mL 二氯甲烷和乙醇组成的混合溶剂中密封, 混合溶剂中二氯甲烷和乙醇的体积比分别为 100:0、90:10、80:20、70:30、60:40、55:45、50:50、45:55、40:60、30:70、20:80, 样品置于 25 °C 下用磁

力搅拌器搅拌 48 h 后, 离心取上清液。上清液用乙腈稀释 200 倍后采用 HPLC 测定溶液中 ITRA 的浓度。色谱柱为赛默飞世尔 Hypersil C₈ 柱 (5 mm×30 mm, 3 μm), 流动相为乙腈: 水(72: 28)。检测波长为 263 nm, 柱温为 30 ℃, 流速为 1 mL·min⁻¹, 进样量为 10 μL。保留时间为 2.2 min, 经实验测定 ITRA 在浓度 2~200 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好, 以峰面积 X 对质量浓度 Y 进行线性回归, 得标准曲线方程 $Y=1.381\ 94\times 10^{-5}X-1.24$, $r=0.999\ 6$; 精密性、日间标准差、日内标准差和回收率 RSD 均 <1.5%。

室温下 ITRA 在不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂中的平衡溶解度见图 1, 溶解度曲线呈反向 S 形。ITRA 在二氯甲烷中的溶解度为 266.31 mg·mL⁻¹, 是在乙醇中溶解度(0.25 mg·mL⁻¹) 的 100 多倍。当乙醇的体积分数为 10% 时, ITRA 的溶解度达到最大值 307.47 mg·mL⁻¹。随着乙醇体积的不断增大, ITRA 的溶解度呈线性降低。当乙醇的体积分数达到 70% 时, ITRA 的溶解度不再发生显著改变。结果显示 ITRA 在不同溶剂配比下的溶解度差别很大, 所以 ITRA 在不同溶剂配比的喷雾液滴中饱和析出的时间不一样, 即药物在喷雾干燥颗粒中的分布不同, 可能导致喷雾干燥产品物理性质产生差异。基于此理论假设, 后续研究选择体积比为 100: 0、90: 10、70: 30、50: 50 的二氯甲烷-乙醇混合溶剂进行喷雾干燥, 并对样品进行相关表征工作。

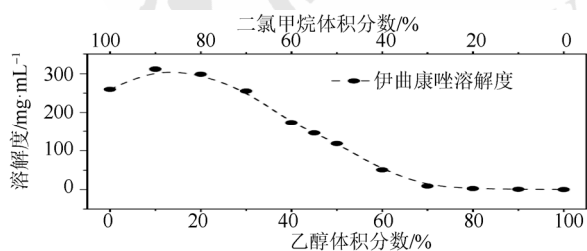


图 1 室温下伊曲康唑在二氯甲烷-乙醇混合溶剂中的平衡溶解度

Fig. 1 Equilibrium solubility of ITRA in DCM-EtOH mixture at room temperature

2.2 伊曲康唑固体分散体的制备

取 4 份质量比 1: 1 均匀混合的 ITRA 和 PVP VA64 的 5 g 物理混合物, 分别溶解于 50 mL 体积比为 100: 0、90: 10、70: 30、50: 50 的二氯甲烷-乙醇混合溶剂中, 得到 ITRA-PVP VA64 混合溶液。将混合溶液用喷雾干燥仪进行喷雾干燥, 条

件: 进气温度 65 ℃, 出气温度 40 ℃, 喷液流速 5 g·min⁻¹。喷雾干燥后收集的样品置于真空干燥箱中 40 ℃二次干燥 48 h 以除去残留的溶剂, 既得固体分散体, 分别标识为处方 A 样品、处方 B 样品、处方 C 样品、处方 D 样品, 进行表征。

2.3 扫描电子显微镜观察

采用扫描电子显微镜观察喷雾干燥后样品颗粒的形态和粒径。将收集的 4 种样品固定于导电双面胶带上包 15 nm 金属导电包衣后, 用扫描电子显微镜观察并记录样品图像。喷雾干燥的药物颗粒的外观形态扫描电镜图见图 2。从图中可以看出, 喷雾干燥颗粒的粒径分布均匀, 平均粒径在 20 μm 左右。随着混合溶剂中乙醇体积分数增大, 喷雾干燥制得的 ITRA 固体分散体由表面光滑的球状颗粒变成表面粗糙的扁塌颗粒。

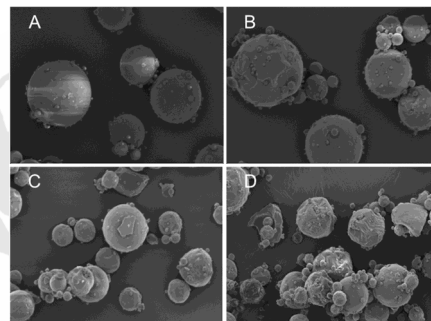


图 2 伊曲康唑固体分散体扫描电子显微镜图(扫描电压 5.00 kV, 3 000×)

A-处方 A 样品; B-处方 B 样品; C-处方 C 样品; D-处方 D 样品。

Fig. 2 SEM images of ITRA solid dispersions(scanning voltage: 5.00 kV, 3 000×)

A-formulation A sample; B-formulation B sample; C-formulation C sample; D-formulation D sample.

2.4 差示扫描量热(differential scanning calorimetry, DSC)分析

以空铝钳锅为参比物, 另一坩埚中放入样品, 准确称量样品, 样品量在 2~5 mg 之间, 氮气流为 50 mL·min⁻¹, 升温范围为 20~180 ℃, 升温速率 10 ℃·min⁻¹。分别对样品进行 DSC 分析, 结果见图 3。结果显示 ITRA 原料药在 167 ℃附近有尖锐的熔融吸热峰, ITRA-PVP VA64 物理混合物在 60~100 ℃之间有一吸热钝峰。这是由于 PVP VA64 具有一定的吸湿性所致。该钝峰在温度升至 100 ℃时消失。ITRA-PVP VA64 物理混合物在 166 ℃仍然有一尖锐的药物熔融峰, 表明药物仍然以晶体形式存在。处方 A、B、C、D 样品中药物的熔融峰均消失, 而且都显示单一的玻璃化转变温度。

这一结果表明 ITRA 主要以无定形均匀分散在 PVP VA64 中。

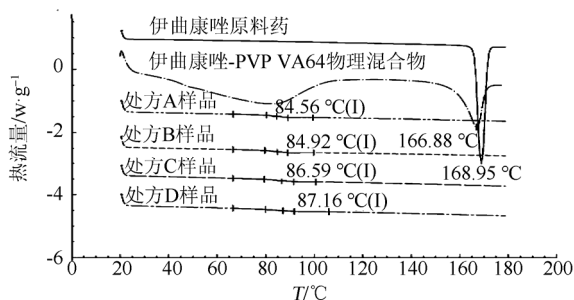


图3 ITRA 原料药、ITRA-PVP VA64 物理混合物、伊曲康唑固体分散体 DSC 图谱

Fig. 3 DSC curves of pure ITRA drug, ITRA-PVP VA64 physical mixture and ITRA solid dispersions

2.5 接触角分析

分别将 ITRA 原料药、PVP VA64 和处方 A、B、C、D 样品在 2 000 psi 压力下压片后,用 FTA200 接触角分析仪以纯化水为媒介,采用躺滴法对样品的润湿性进行分析。测试条件为 3 μ L 纯化水,平衡时间 0.8 s,采样时间间隔 0.008 4 s。结果如图 4 所示,测定的接触角从大到小依次为 ITRA 原料药($78.52 \pm 1.45^\circ$)、处方 D 样品($66.79 \pm 1.48^\circ$)、处方 C 样品($62.92 \pm 1.26^\circ$)、处方 A 样品($56.80 \pm 1.72^\circ$)、处方 B 样品($52.35 \pm 1.67^\circ$)、PVP VA64 ($47.28 \pm 1.49^\circ$)。由测定结果可知,ITRA 原料药的水溶性最小,接触角最大,其润湿性最差;PVP VA64 水溶性最大,接触角最小,其润湿性最好。相比其他固体分散体,处方 B 样品的接触角最接近 PVP VA64,其润湿性也与 PVP VA64 相当。这一结果表明处方 B 制备得到的 ITRA 固体分散体药物在载体中的分散最均匀。

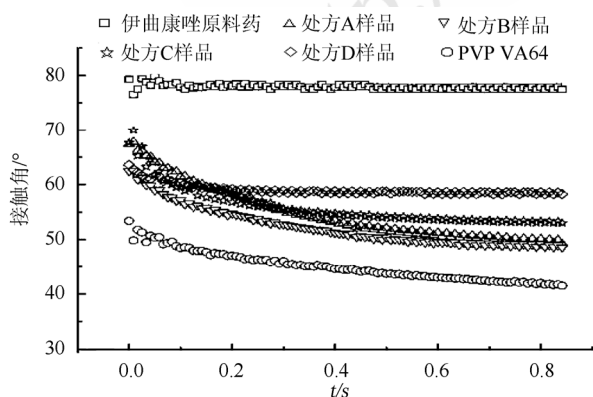


图4 伊曲康唑原料药、PVP VA64 和伊曲康唑固体分散体的接触角比较

Fig. 4 Comparison of contact angles of ITRA, PVP VA64 and ITRA solid dispersions

2.6 伊曲康唑固体分散体体外溶出试验

分别精密称取 100 mg 处方 A、B、C、D 样品和 ITRA-PVP VA64 物理混合物,以及 50 mg 伊曲康唑原料药置于溶出试验仪中,按照中国药典 2015 年版附录中浆法进行溶出试验。溶出介质为 pH 为 1.2 的盐酸溶液 900 mL,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,溶出介质温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。分别在 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90 min 时取样 5 mL,同时补充等量等温的溶出介质。溶出样品药物浓度采用 HPLC 进行测定并绘制药物浓度-时间曲线。每个样品重复测定 3 次,并取平均值,结果见图 5。处方 A、B、C、D 样品的溶出速率显著高于物理混合物和原料药。其原因主要是由于药物在固体分散体中以无定形高能态存在,而物理混合物和原料药仍然以晶体形式存在,润湿性较差,导致药物的溶出速率较慢。

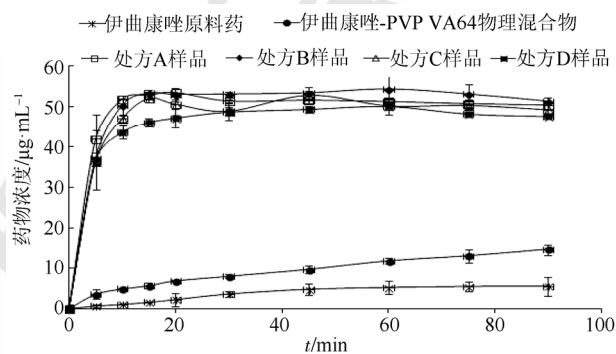


图5 伊曲康唑原料药、伊曲康唑-PVP VA64 物理混合物和伊曲康唑固体分散体的体外溶出曲线

Fig. 5 The *in vitro* dissolution curves of ITRA pure drug, ITRA-PVP VA64 physical mixture and ITRA solid dispersions

2.7 伊曲康唑固体分散体高温加速稳定性试验

称取 2~5 mg 制得的 4 种固体分散体置于差示扫描量热坩埚中密封,随后将样品置于 90°C 烘箱中分别放置 48, 96, 192 h 后,对样品进行 DSC 分析。如图 6 所示,处方 A、B、C、D 样品在经历不同时间的加速稳定性试验后,药物的熔融焓逐渐增加,表明 ITRA 固体分散体在加速稳定性试验条件下出现重结晶。根据 DSC 测得的样品熔融焓,计算药物重结晶百分比,其计算公式如下:

$$\text{药物重结晶百分比} = \frac{\text{样品熔融焓}}{\text{原料药熔融焓} \times \text{载药量}} \times 100\%$$

每个样品重复测定 3 次,并取平均值,结果见图 7。从图中可以看出,重结晶药物的百分比随加速稳定性试验时间的增加而增加,其中处方 B

样品药物重结晶的百分比在 4 种处方样品中最低,表明处方 B 样品的物理稳定性最好,相比较而言,处方 C、D 样品的物理稳定性较差。

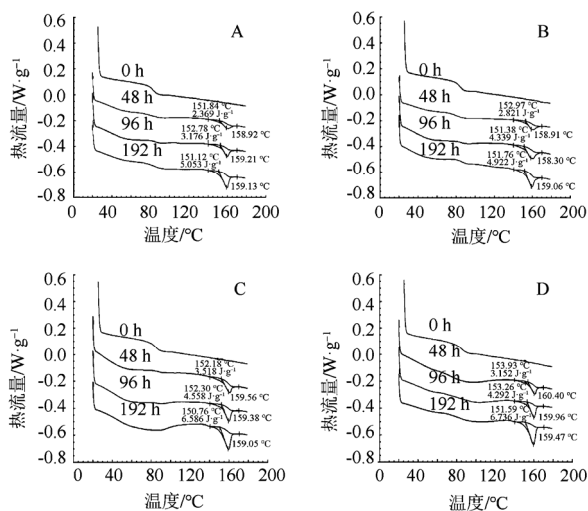


图 6 伊曲康唑固体分散体在高温加速稳定性试验不同时间点的 DSC 分析图

A—处方 A 样品; B—处方 B 样品; C—处方 C 样品; D—处方 D 样品。

Fig. 6 DSC curves of ITRA solid dispersions at different time points in accelerate physical stability study

A—formulation A sample; B—formulation B sample; C—formulation C sample; D—formulation D sample.

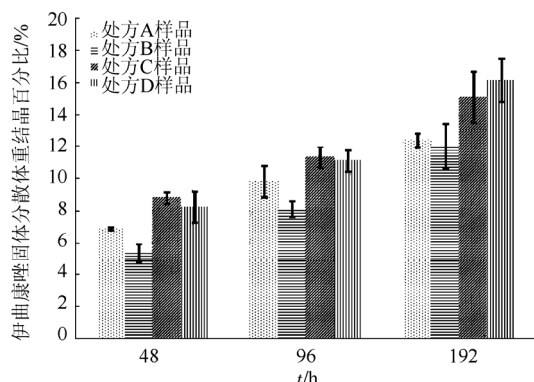


图 7 伊曲康唑固体分散体在高温加速稳定性试验不同时间点的重结晶百分比

Fig. 7 The percentage of recrystallization of ITRA solid dispersions at different time points in accelerate physical stability study

3 讨论

由于具有良好的安全性和水溶性, PVP K30 和 PVP VA64 在固体分散体研究中均广泛使用。相对于 PVP K30, PVP VA64 具有较低的吸湿性和更好的溶解性。据报道 ITRA 和 PVP K30 的乙烯吡咯烷酮的酰胺基团具有较强的氢键作用^[10]。在相同的质量条件下, PVP VA64 具有较少的酰胺基团, ITRA 和 PVP VA64 的氢键作用较弱。本研究

旨在探讨溶剂对喷雾干燥产品药物物理稳定性的影响, 而药物和载体材料的氢键作用会影响药物的分散行为, 因此选择 PVP VA64 作为载体材料。

在二氯甲烷-乙醇混合溶剂中, 随着乙醇体积分数从 20% 增加至 70%, ITRA 在混合溶剂中的溶解度呈线性降低, 这可能是由于药物与二氯甲烷以及乙醇分子间的极性和氢键作用减弱所致^[11]。相较于乙醇, 二氯甲烷的蒸汽压和蒸发速率更高。因此, 不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂在喷雾蒸发干燥过程中, 液滴中二氯甲烷和乙醇的组分会随时发生变化, 其中二氯甲烷的比例逐渐减少, 乙醇的比例相对增加。由于 PVP VA64 在二氯甲烷和乙醇中均易溶, 其沉淀析出对溶剂组分比的变化不敏感, 而 ITRA 的溶解度随组分比的变化发生显著改变。当液滴表面的 ITRA 浓度超过其平衡溶解度时, ITRA 开始成核、结晶, 并沉淀析出^[12]。有研究报道药物在混合溶剂中的溶解度是影响喷雾干燥产品质量的关键因素^[13-14], 本研究通过测定 ITRA 在不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂中的溶解度变化情况, 推测不同的溶剂组分比制备得到的喷雾干燥产品应该具有不同的物理性质。

不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂对 ITRA 在 PVP VA64 中的物理分散状态没有显著的影响, ITRA 在 4 种固体分散体中都为无定形, 是由于喷雾干燥溶剂的蒸发速率非常快, 同时 ITRA 的重结晶趋势较弱, 所以通过喷雾干燥制备的 ITRA 固体分散体均为无定形态^[15]。溶剂组成对喷雾干燥制备的 ITRA 固体分散体颗粒的形态具有显著影响。随着混合溶剂中乙醇体积分数的增大, 喷雾干燥制备的 ITRA 固体分散体由表面光滑的球状颗粒变成表面粗糙的扁塌颗粒, 其主要原因是 ITRA 在不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂中的溶解度不同造成的。随着乙醇体积的增大, ITRA 在混合溶剂中的溶解度降低, 因此在喷雾干燥过程中更容易析出药物沉淀。当溶剂从液滴表面快速蒸发后, 由于药物沉淀比聚合物载体扩散的慢, 所以其几乎没有时间扩散到中心, 聚集在固体分散体颗粒的表面, 从而导致颗粒的表面粗糙不平^[5]。这一结果和利用二元有机混合溶剂进行 ITRA 声悬浮单液滴干燥的研究结果相似, 研究者推测当混合溶剂中乙醇体积分数增加时, 药物颗粒从雾化液滴中干燥分离后, 药物聚集在喷雾干

燥颗粒的表面,使得颗粒表面出现褶皱^[9]。

有研究表明^[16-17],喷雾干燥颗粒的表面组成会影响固体分散体的润湿性以及药物的溶解行为和物理稳定性。比较4种ITRA固体分散体的玻璃化转变温度,发现随着混合溶剂中乙醇的体积分数增大,玻璃化转变温度逐渐增大,进一步证实了4种不同处方制备的ITRA固体分散体中药物分散行为存在差异。样品的接触角分析表明了ITRA在喷雾干燥颗粒表面分布的差异导致固体分散体的润湿性不同。由于颗粒的润湿性会对固体分散体的溶出产生影响^[16],本研究的溶出试验结果表明,4种ITRA固体分散体的溶出行为存在差异,其原因可能是由于样品不同的润湿性所致。同时,由于方法的局限性,需要利用更多的手段来研究药物在颗粒表面及内部的分布特性来进一步验证。

采用不同溶剂制得的固体分散体具有不同的物理稳定性,主要是因为它们在初始状态下具有不同程度的分散行为^[18]。因此,当置于高温时,颗粒形态、药物分布、表面组成等颗粒性质会使物理稳定性产生变化。制得的4种ITRA固体分散体具有不同的物理稳定性,主要是因为ITRA在不同体积比的二氯甲烷-乙醇混合溶剂中溶解度的不同导致药物在固体分散体颗粒中的分布不同造成的。当ITRA在二氯甲烷-乙醇混合溶剂中溶解度较低时,药物易沉淀析出并聚集在颗粒表面,药物和载体是相互分离的,药物微晶或者成核微粒会加速药物的重结晶,从而使得ITRA固体分散体的物理稳定性较差^[19]。而当ITRA在二氯甲烷-乙醇混合溶剂中溶解度较高时,析出沉淀缓慢,药物在固体分散体中均匀分布,从而具有较好的物理稳定性^[20]。有研究报道聚合物在溶剂中的构型以及药物和聚合物的相互作用等因素同样会对固体分散体的物理稳定性产生影响^[7],在进一步的研究中应该排除其他一些可能会影响固体分散体物理稳定性的因素。

REFERENCES

- [1] GUO H H, MIAO N N, LI T F, et al. Pharmaceutical coamorphous-a newly defined single-phase amorphous binary system [J]. Prog Pharm Sci(化学进展), 2014, 26(2): 478-486.
- [2] LI H L, YIN D D, WANG X L. Solubilizing techniques and their applications to water-insoluble drug preparations [J]. Tianjin Pharm(天津药学), 2010, 22(1): 60-67.
- [3] LIU X, WENG X G, MIAO X, et al. Progress in the study on physical stability and anti-aging of solid dispersion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(8): 710-717.
- [4] VASCONCELOS T, MARQUES S, DAS N J, et al. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016(100): 85-101.
- [5] SINGH A, VAN D M G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016(100): 27-50.
- [6] WAN F, BOHR A, MALTESEN M J, et al. Critical solvent properties affecting the particle formation process and characteristics of celecoxib-loaded PLGA microparticles via spray-drying [J]. Pharm Res, 2013, 30(4): 1065-1076.
- [7] BOHR A, WAN F, KRISTENSEN J, et al. Pharmaceutical microparticle engineering with electrospraying: the role of mixed solvent systems in particle formation and characteristics [J]. J Mater Sci Mater Med, 2015, 26(2): 61. Doi: 10.1007/s10856-015-5379-5.
- [8] PAUDEL A, VAN D M. Influence of solvent composition on the miscibility and physical stability of naproxen/PVP K 25 solid dispersions prepared by cosolvent spray-drying [J]. Pharm Res, 2012, 29(1): 251-270.
- [9] WULSTEN E, KIEKENS F, VAN D F, et al. Levitated single-droplet drying: Case study with itraconazole dried in binary organic solvent mixtures [J]. Int J Pharm, 2009, 378(1/2): 116-121.
- [10] PAUDEL A, WORKU Z A, MEEUS J, et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations [J]. Int J Pharm, 2013, 453(1): 253-284.
- [11] YALKOWSKY S H. Solubility and solubilization in aqueous media: American chemical society [M]. New York: Oxford University Press, 1999.
- [12] DEEGAN R D. Pattern formation in drying drops [J]. Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics, 2000, 61(1): 475-485.
- [13] VEHRING R, FOSS W R, LECHUGA B D. Particle formation in spray drying [J]. J Aerosol Sci, 2007, 38(7): 728-746.
- [14] VEHRING R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying [J]. Pharm Res, 2008, 25(5): 999-1022.
- [15] DURET C, WAUTHOZ N, SEBTI T, et al. Solid dispersions of itraconazole for inhalation with enhanced dissolution, solubility and dispersion properties [J]. Int J Pharm, 2012, 428(1/2): 103-113.
- [16] LU Y, TANG N, LIAN R, et al. Understanding the relationship between wettability and dissolution of solid dispersion [J]. Int J Pharm, 2014, 465(1): 25-31.
- [17] DAHLBERG C, MILLQVIST F A, SCHULEIT M, et al. Polymer-drug interactions and wetting of solid dispersions [J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 39(1): 125-133.
- [18] HUANG Y, DAI W G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs [J]. Acta Pharm Sin B, 2014, 4(1): 18-25.
- [19] KOJIMA Y, OHTA T, SHIRAKI K, et al. Effects of spray drying process parameters on the solubility behavior and physical stability of solid dispersions prepared using a laboratory-scale spray dryer [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 39(9): 1484-1493.
- [20] PAUDEL A, WORKU Z A, MEEUS J, et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations [J]. Int J Pharm, 2013, 453(1): 253-284.

收稿日期: 2016-07-26