

阿瑞匹坦三元超饱和固体分散体的制备及性能考察

王冰茜¹, 杨静², 魏莉^{1*}, 陈挺³(1.上海中医药大学, 上海 201203; 2.华东理工大学, 上海 200237; 3.上海智同医药科技有限公司, 上海 201203)(因多次修改作者, 请再确认稿件作者, 直接修改并提供修改作者说明)

摘要: 目的 为了提高难溶性药物阿瑞匹坦(aprepitant, APR)的溶解度, 解决其酸中溶出、碱中结晶沉淀的问题, 选择不同功能的聚合物载体, 采用热熔挤出技术制备三元固体分散体, 并对其性能进行考察。方法 采用溶剂-蒸发法制备二元固体分散体, 以溶出度和溶出速度为指标, 筛选具有增溶功能的载体材料。通过介质转移法考察各聚合物在不同浓度的药物溶液中的抑晶性能, 筛选出最佳的沉淀抑制剂。确定药载比, 将 APR、溶出促进剂及沉淀抑制剂以不同比例混合, 采用热熔挤出技术制备三元固体分散体, 以溶出度和抑晶时间为指标, 优选出三元固体分散体处方。经 X 射线衍射技术确认药物在载体中的存在状态, 考察该三元固体分散体在模拟肠液中的动态溶解度和加速条件下的物理稳定性。结果 亲水性聚合物 PVP K30 制备的二元固体分散体溶出速度快, 增溶效果佳, 肠溶性聚合物 HPMCAS 显示出优越的抑晶作用, 延长了 APR 的过饱和点, 质量比为 1 : 1 : 3(APR : PVP K30 : HPMCAS)的三元固体分散体在酸中迅速完全释放(120 min 溶出 95%)。相对于原料药显著提高了溶出度和溶出速率, 当介质 pH 值转为 6.8 后, 三元固体分散体完全释放并在 6 h 内维持溶液处于高过饱和的稳定状态, 药物以无定形形式存在于载体基质中, 同时能在加速条件下保持至少三个月的无定形状态。结论 基于不同聚合物的理化特性, 本研究制备的三元固体分散体通过协调溶出速率和结晶抑制效果, 不仅显著提高 APR 的溶解度, 并能解决 APR 在胃中溶出、肠中沉淀析晶的问题, 具有良好的溶出特性。

关键词: 阿瑞匹坦; 三元聚合物; 过饱和递药系统; 热熔挤出

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)00-0000-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224142

引用本文: 王冰茜, 杨静, 魏莉, 等. 阿瑞匹坦三元超饱和固体分散体的制备及性能考察[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(0): 000-000.

Preparation and Performance Investigation of Aprepitant Ternary Supersaturated Solid Dispersion System

WANG Bingxi¹, YANG Jing², WEI Li^{1*}, CHEN Ting³(1.Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2.East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 3.Shanghai Zhitong Pharmaceutical Technology Co., Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the solubility of the insoluble drug aprepitant, solve the problem of solubilization in acid and crystallization and precipitation in alkali of aprepitant, select polymer carriers with different functions, prepare ternary solid dispersions by hot-melt extrusion technique, and investigate their performance. **METHODS** Binary solid dispersions were prepared by solvent-melt method, and the solubility and dissolution rate were used as indicators to screen the solubilization-enhancing carrier materials. The crystallization inhibition performance of each polymer in different concentrations of drug solutions was investigated by the medium transfer method, and the best precipitation inhibitor was screened. The ternary solid dispersions were prepared by hot melt extrusion technique, and the ternary solid dispersion prescriptions were preferably selected with the indexes of solubility and crystal inhibition time. The presence of the drug in the carrier was confirmed by X-ray diffraction analysis, and the dynamic solubility and physical stability of the ternary solid dispersion in simulated intestinal fluid under accelerated conditions were investigated. **RESULTS** The binary solid dispersion prepared by hydrophilic polymer PVP K30 showed fast dissolution and good solubilization, the enterosoluble polymer HPMCAS showed superior crystal inhibition and prolonged the supersaturation point of aprepitant, and the ternary solid dispersion with a mass ratio of 1:1:3(APR: PVP K30: HPMCAS) was rapidly and completely released in acid(95% dissolution at 120 min). The ternary solid dispersions were completely released and maintained the solution in a highly supersaturated stable state at 6h when the pH of the medium was shifted to 6.8, which significantly increased the dissolution degree and dissolution rate relative to the APR, and the drug existed in the carrier matrix in an amorphous form, while being able to maintain the amorphous state for at least three months under accelerated conditions. **CONCLUSION** Based on the physicochemical properties of different polymers, the ternary solid dispersion prepared in this work not only significantly improves the solubility of aprepitant by coordinating the dissolution rate and crystallization inhibition effect, but also solves the problem of aprepitant dissolution in stomach and precipitation in intestine, with good dissolution characteristics.

KEYWORDS: aprepitant; ternary polymer; supersaturated drug delivery system; hot melt extrusion

作者简介: 王冰茜, 女, 硕士生

E-mail: wangbingxi370@outlook.com

*通信作者: 魏莉, 女, 博士, 教授

E-mail: weilitcm@163.com

无定形固体分散体 (amorphous solid dispersion, ASD) 是用于难溶性药物增溶的典型过饱和给药系统 (supersaturated drug delivery system, SDDS)^[1], 药物以无定形态高度分布在载体介质中。药物在溶出过程中无需打破晶格能, 从而快速达到过饱和状态^[2-4], 然而由于此时药物的化学势和自由能均较高, 热力学不稳定, 因此有向低能态转变的趋势, 驱动成核结晶并沉淀, 最终导致药物浓度降低, 进而导致生物利用度降低^[5]。因此, 一个好的固体分散体处方不仅能提高药物的溶解度和溶出速率, 而且能够延长过饱和状态的维持时间^[6]。单一的聚合物往往难以实现快速释放和调节过饱和度的特性^[7]。因此选择合适的聚合物载体协调溶出速率与沉淀抑制效率是固体分散体过饱和递药系统提高难溶性药物口服吸收的关键^[8]。

阿瑞匹坦 (Aprepitant, APR) 属于 BCS II 类弱碱性药物^[9], 溶解度是生物利用度的限制因素^[10], 本研究采用固体分散体技术提高其溶解度和溶出速率。前期实验中发现该药物存在一定的 pH 依赖溶解, 在 pH 1.2 盐酸溶液中的溶解度为 $(33.34 \pm 1.00) \mu\text{g mL}^{-1}$, 在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶解度为 $(0.63 \pm 0.08) \mu\text{g mL}^{-1}$, 在 0.10% Tween-80-pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶解度为 $(17.71 \pm 0.01) \mu\text{g mL}^{-1}$, 因此其在溶出过程中容易从溶出介质中析晶, 导致固体分散体的溶解优势丧失; 同时根据其生物药剂学性质, 该药物在体内的吸收达峰时间 T_{max} 为 4~6 h, 即本药物的吸收过程较为缓慢。因此, 确保药物在释放过程中抗结晶沉淀的能力至关重要。本研究在提高溶出速率同时, 增强无定型分散体体内释放过程中的抗结晶沉淀的能力, 以提高 APR 在溶液中的稳定性, 促进吸收, 提高生物利用度。以 APR 为原料药, 考察了常用聚合物辅料的促进溶解和抑制结晶两方面的功能性质, 并采用溶剂-蒸发法对两种功能的载体材料进行快速筛选和组合, 利用热熔挤出技术制备出增溶效果显著、同时稳定性能强大的三元超饱和固体分散体递药系统, 改善 APR 的溶解与溶出性质。

1 仪器与试剂

Pharma 11 双螺杆热熔挤出机 (赛默飞世尔科

技术有限公司); RH Basic 2 加热磁力搅拌器 (IKA 仪器设备有限公司); DHG-9000 真空干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司); RCZ-8M 溶出仪 (天大天发科技有限公司); Waters 2695 高效液相色谱仪 (沃特世科技有限公司); pH 酸度计 (梅特勒-托利多仪器有限公司); XPE105 电子天平 (梅特勒-托利多仪器有限公司); SK8200H 超声仪 (上海科导超声仪器有限公司); THZ-100 恒温摇床 (上海恒一科学仪器有限公司); 涡旋仪 (IKA 仪器设备有限公司); H1650 离心机 (湖南湘仪仪器开发有限公司); Mill-Q 超纯水仪 (日本 Millipore 公司); Ultima IV X-射线粉末衍射仪 (日本理学电机株式会社)。

阿瑞匹坦原料药 (武汉贝尔卡药业, 批号: APT09K220101; 纯度 >99%); 羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 HPMCAS-MG (日本信越化工, 批号: WFL0106104/1901); 聚维酮 PVP K30 (亚什兰中国有限公司, 批号: 0002388344); 共聚维酮 PVP VA64 (巴斯夫有限公司, 批号: 61536147G0); 尤特奇 Eudragit L100-55 (赢创工业集团, 批号: C210904210); Soluplus (巴斯夫有限公司, 批号: 38830216K0); 磷酸 (色谱纯, 美国 TEDIA 天地试剂公司); 甲醇、乙腈 (色谱纯, Sigma 公司); 水为超纯水; 其余试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 增溶材料筛选

采用溶剂-蒸发法制备 APR 二元固体分散体, 按 20% 载药比分别称取一定量的 APR 原料药和 5 种聚合物 (Soluplus、PVP K30、PVP VA64、HPMCAS、Eudragit L100-55) 置于表面皿中, 用甲醇溶解, 加热搅拌直至药物和辅料完全溶解, 蒸发除去溶剂后真空干燥至恒重, 粉碎过 80 目筛, 密封保存, 测定其溶出度, 优选增溶材料。

2.2 抑晶材料筛选

采用介质转移法考察聚合物的抑晶性能, 配制 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 40, 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 的 APR-甲醇储备液, 分别配制 5 种聚合物的 8 100, 7 200, 6 300, 5 400, 4 500, 3 600, 2 700, 1 800, 900, 360, 180 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 的聚合物-甲醇储备液。分别精密吸取不同浓度梯度的 APR 储备液 200 μL 及对应 9 倍浓度的聚合物储备液或纯甲醇各 200 μL , 加入预先装有 3.6 mL

pH 1.2 盐酸溶液或 pH6.8 磷酸盐缓冲液的 10 mL 离心管中, 涡旋混合, 即得 APR 质量浓度为 20, 15, 10, 5, 2.5, 2, 1.5, 1, 0.5, 0.2 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 的药物-辅料混合溶液或药物-空白辅料溶液, 室温下静置 24 h。10 000 r min^{-1} 离心 5 min, 取上清液, 甲醇适当稀释, 采用 HPLC 法测定并计算实测浓度, 以理论浓度为横坐标, 实测浓度为纵坐标, 绘制辅料抑晶性能曲线。

2.3 三元过饱和固体分散体处方的筛选

2.3.1 溶出促进剂筛选

确定 HPMCAS 作为沉淀抑制剂, 分别选取 Soluplus、PVP K30、PVP VA64 三种亲水性聚合物辅料以 1:1:3 的比例与 APR 混合均匀, 通过溶剂-蒸发法制备三元固体分散体, 冷却后粉碎过 80 目筛, 密封保存, 测定其溶出度。

2.3.2 药辅比筛选

选取 PVP K30 作为溶出促进剂, HPMCAS 作为沉淀抑制剂, 将 API、HPMCAS 和 PVP K30 分别按 2:2:6, 2:4:4, 2:5:3, 2:6:2 的比例混合均匀, 通过溶剂-蒸发法制备三元固体分散体, 冷却后粉碎过 80 目筛, 密封保存, 测定其溶出度。

2.4 基于热熔挤出法制备三元超饱和固体分散体

采用热熔挤出法制备 APR 固体分散体, 按 1:1:3 的比例精密称取一定量的 APR 原料药、PVP K30 和 HPMCAS 置于研钵中, 手动研磨 10 min。设定加热温度为 220 $^{\circ}\text{C}$, 阿瑞匹坦熔点在 250 $^{\circ}\text{C}$ 左右, HPMCAS 熔点在 200 $^{\circ}\text{C}$ 左右, K30 熔点在 130~180 $^{\circ}\text{C}$ 之间, 螺杆转速 100 r min^{-1} , 待状态稳定后, 手动匀速加料, 待挤出状态稳定后收集挤出物, 粉碎成药物粉末, 过 80 目筛并密封至容器中直至分析。

2.5 体外溶出测定

精密称取原料药、二元固体分散体(APR-PVP K30-ASD、APR-HPMCAS-ASD)及上述优选三元固体分散体适量(含 APR 80 mg), 按照溶出度与释放度测定法(中国药典 2020 版四部通则 0931)第二法浆法, 进行体外释放试验。溶出介质为含 0.1% 吐温 80-pH 1.2 盐酸溶液 700 mL 和含 0.1% 吐温 80-pH6.8 磷酸盐缓冲液 200 mL, 转速 100 r min^{-1} , 水浴温度(37 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$, 在 10, 20, 30, 60, 120, 130, 140, 150, 180, 240, 300, 360 min 时间点取样 10 mL, 补充等温等体积溶出介质, 在 120 min 取样完成后转液, 滤膜过滤(GF, 0.7 μm)

6 mL, 收集续滤液, 适量甲醇稀释后采用 HPLC 法测定并计算 APR 在不同时间的药物累计释放量, 实验平行 3 份。

2.6 物相检测

取上述供试品粉末各 50 mg, 采用粉末 X 射线衍射技术(X-ray diffraction, XRD) 确认药物存在状态, 观察特征结晶衍射峰。测试条件: Cu-K α (电压 40 kV, 管流 40 mA), 步长 0.02 $^{\circ}$, 扫描范围 5~45 $^{\circ}$, 扫描速率为 12 $^{\circ}\text{min}^{-1}$ 。

2.7 动态溶解度测定

分别精密称取约 1.5 mg APR 的原料药、简单二元固体分散体处方及三元固体分散体置于 20 mL 西林瓶中, 精密量取 10 mL FaSSiF 模拟肠液, 适当超声混匀后置于摇床中, 以 37 $^{\circ}\text{C}$ 200 r min^{-1} 振摇, 6 h 内于不同时间点取样 1 mL, 滤膜过滤(GF, 0.7 μm), 取续滤液, 用甲醇稀释后测定 APR 的浓度, 计算 APR 在不同时间的溶解度 C, 以时间(min)为横坐标, 溶解度($\mu\text{g mL}^{-1}$)为纵坐标, 绘制各处方的动态溶解度曲线。

2.8 稳定性考察

称取一定质量的 APR 固体分散体粉末置于西林瓶中, 敞口裸置于 40 $^{\circ}\text{C}$, 75% RH 的稳定性箱中, 分别于第 1 月、2 月和 3 月进行取样, 对供试品进行体外释放试验, XRD 确认药物的存在状态, 考察 APR 固体分散体在加速实验中的稳定性。

3 结果

3.1 增溶材料筛选

在 5 种聚合物中进行增溶材料的筛选, 保证药物能迅速溶出, 从而达到过饱和状态, 结果见图 1。APR 原料药在酸中 2 h 溶出量可达 50%, 在溶液转入碱性环境后, 累积溶出度急剧下降至 20%。APR 与 Eudragit L100-55、HPMCAS 制得的固体分散体在酸的溶出量<10%, 酸中增溶效果不佳, 转液后 HPMCAS-ASD 迅速溶出, 4 h 后溶液浑浊, 药物沉淀, 累积溶出下降。而亲水性聚合物制得的 PVP K30-ASD、VA64-ASD 及 SOL-ASD 相较于原料药来说, 大幅度提高了溶出量, 按增溶效果排序为 SOL>VA64>PVP K30, 3 种固体分散体在转入碱性环境中均存在结晶沉降的现象, Soluplus 表现出一定的维持过饱和的作用, 该现象与文献报道基本一致^[11-12]。因此优选 PVP K30、VA64 及 SOL 为待配伍的优选增溶材料。

3.2 抑晶材料筛选

APR 在 pH 1.2 盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶解度存在较大差异, 在 pH 1.2 盐酸溶液介质中, 加入聚合物后溶液中 APR 浓度和未加入聚合物的溶液中 APR 浓度没有明显差异, 随着浓度增加未出现过饱和点, 且理论浓度

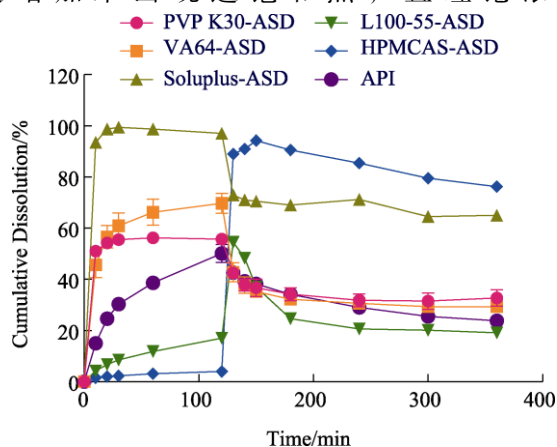


图 1 单组分固体分散体体外溶出曲线(纵坐标名称请改为中文, 横坐标改为 t/min)

0~120 min, 溶出介质为含 0.1% 吐温 80-pH 1.2 盐酸溶液; 120~360 min, 溶出介质为含 0.1% 吐温 80-pH 6.8 磷酸盐缓冲液。

Fig. 1 Dissolution profiles of single-component solid dispersions

0~120 min, dissolution medium is 0.1% Tween 80-pH 1.2 hydrochloric acid; 120~360 min, dissolution medium is 0.1% Tween 80-pH 6.8 phosphate buffer.

和实际浓度之间基本呈线性关系。

APR 在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液介质中, 当 APR 的理论浓度为 $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ 即出现过饱和, 此后随着理论浓度增加, 测得实际浓度始终保持不变, 体系浓度维持在 $7 \mu\text{g mL}^{-1}$ 左右, 且溶液出现浑浊现象, 因此推断得溶液过饱和后成核并析出结晶。

不同类型聚合物的加入对 APR 体系维持过饱和的能力各不相同。与空白对照组相比, 两亲性聚合物 Soluplus、肠溶性聚合物 HPMCAS 和 Eudragit L100-55 均能使 APR 的过饱和现象受到不同程度的抑制。随着加入浓度的升高, Soluplus 在测试浓度范围内均能保持体系稳定, 未出现过饱和现象, 过饱和点向高浓度区域迁移。肠溶性聚合物 HPMCAS 和 Eudragit L100-55 均在理论浓度为 $20 \mu\text{g mL}^{-1}$ 时出现过饱和点, 约为 $13 \mu\text{g mL}^{-1}$ 。而其余聚合物包括 PVP K30 和 PVPVA64 随着体系浓度的增加, 测得的实际浓度与空白对照组无明显差异, 聚合物没有表现出明显的抑晶作用, 见图 2, 说明 PVP K30 和 PVPVA64 对于维

持体系的过饱和度无明显作用。综上, Soluplus 在试验聚合物中的抑晶性能最佳, 其次是 HPMCAS。

在本研究中, Soluplus 抑制 APR 结晶的能力最强, 能够维持药物高水平的过饱和度。结合前述实验结果, Soluplus-ASD 不仅表现出在酸中增加溶解、促进溶出的作用, 还能在高过饱和的状态抑制结晶。但是由于其较低的玻璃化转变温度, Soluplus-ASD 无法在加速条件下保持无定形状态。在前期预实验中, APR 和 Soluplus 制备的固体分散体在高湿状态下产生的有关杂质超过口服药物的限定要求, 因此放弃将其作为沉淀抑制剂的实验方案。

HPMCAS 的抑晶能力虽稍弱于 Soluplus, 亦能维持一定水平的过饱和度。而当其作为载体制成固体分散体时, HPMCAS 不仅能使得药物在短时间内迅释放, 还能改善药物在过饱和状态下易结晶沉降的缺点。这主要是因为 HPMCAS 存在乙酰基这类疏水性基团, 在不同规格的 HPMCAS 中, 随着乙酰基数量的增加和琥珀酰基的减少, 疏水性逐渐增强, 对晶面的亲和力强, 表现为抑晶能力增强, 从而对疏水性药物的起到较好的抑晶作用^[13]。

综上所述, 考虑到 APR 在碱中溶解度低的特性和最终 SDDS 的设计目的, 解决 APR 在酸中溶出、碱中析出的问题, 最终达到药物在溶出介质可完全溶出且保持溶液稳定而不析晶的目标, 选择 HPMCAS 作为 APR 过饱和递药系统中的沉淀抑制剂。

3.3 多组分模式固体分散体处方筛选

选择 Soluplus、PVPVA64 和 PVP K30 作为初步的溶出促进剂, 协同沉淀抑制剂 HPMCAS, 筛选不同的沉淀抑制剂和溶出促进剂之间的比例制备固体分散体, 进行体外释放实验, 以转液后药物的累积溶出度以及在碱中溶液的稳定性为指标, 筛选出合适的溶出促进剂、沉淀抑制剂和溶出促进剂之间的比例与载药量, 溶出试验结果见图 3。

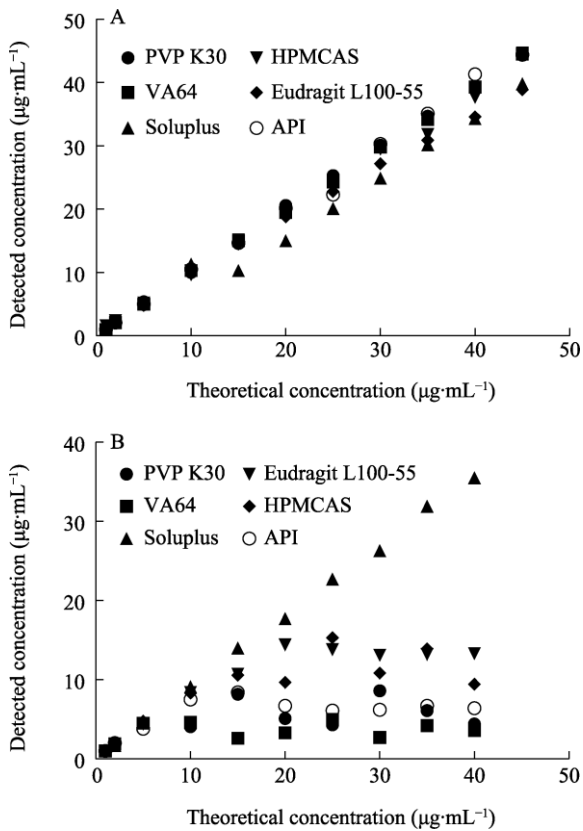


图2 各聚合物抑晶性能考察(横纵坐标名称请改为中文)
A-pH 1.2 盐酸溶液; B-pH 6.8 磷酸盐缓冲液。Fig. 2 Crystal inhibition ability of polymers
A-pH 1.2 HCl; B-pH 6.8 PBS.

3种溶出促进剂制备的三元固体分散体在酸中的释放都不多(<30%左右),这说明 HPMCAS 一定程度上抑制了固体分散体中药物的释放,即使加入了 20%处方量的亲水性聚合物作为溶出促进剂也不能改善药物在酸中的溶出。当固体分散体转入碱性介质中,HPMCAS 迅速溶解,药物溶出迅速,分别由 PVPVA64 和 PVP K30 制备的三元固体分散体溶出迅速,在 30 min 到达溶出峰值,分别为 85%和 96%。Soluplus 制备的三元固体分散体的溶出呈现逐步上升的状态,溶出速度较慢,在 360 min 溶出结束终点达到峰值,约为 91%,这一现象与前期试验中 Soluplus 在碱性溶出较慢的现象基本一致。可能原因是 Soluplus 含有羟基基团,因此在酸碱介质中的溶解速度存在差异,酸性介质中的释放速度快于碱性介质。考虑到 APR 在胃肠道中的吸收窗口和吸收部位短暂、狭窄的生物药剂学性质^[14],因此选择能够迅速溶出释放的聚合物。综上所述,确定 PVP K30 为最佳的促进溶出载体材料。

随着处方中亲水性聚合物 PVP K30 含量的增

加,药物在酸性介质 2 h 的累积溶出也逐步增加,这说明加入更多量的 PVP K30 可减少 HPMCAS 的溶出抑制作用。但随着亲水性聚合物的增多,药物在转液后的最大累积溶出率逐步下降,可能原因是少量的沉淀抑制剂无法抑制溶液过饱和和结晶的趋势,当沉淀抑制剂在处方中占比为 60%时,处方在接触碱性介质后可迅速释放,达到 100%的溶出,同时保持该高过饱和度而不上升。其他比例的沉淀抑制剂处方在转液后 4 h 内药物浓度逐渐下降,下降幅度由大到小的 HPMCAS 与 PVP K30 的比例分别是 2:6>4:4>5:3>6:2。综上,沉淀抑制剂与溶出促进剂之间的比例为 6:2 时,药物累积释放量最多,且能在 4 h 内维持高水平的过饱和度而无药物析出。

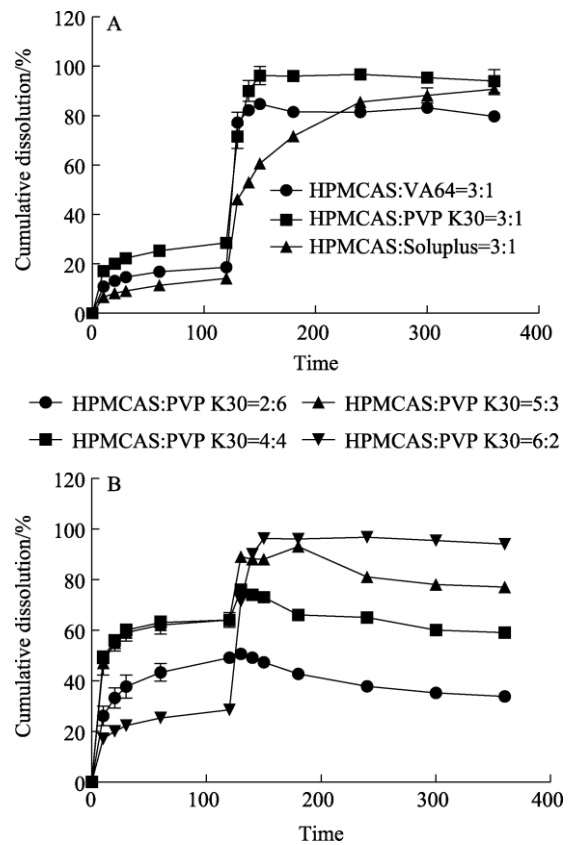


图3 多组分固体分散体体外溶出曲线(纵坐标名称请改为中文,横坐标改为 t/min)
0~120 min,溶出介质为含 0.1%吐温 80-pH1.2-盐酸溶液;120~360 min,溶出介质为含 0.1%吐温 80-pH6.8 磷酸盐缓冲液。
A-溶出促进剂的筛选; B-溶出促进剂和沉淀抑制剂比例筛选。

Fig. 3 Dissolution profiles of multicomponent SD
0~120 min, dissolution medium was 0.1% Tween 80-pH 1.2 hydrochloric acid; 120~360 min, dissolution medium was 0.1% Tween 80-pH 6.8 phosphate buffer.
A-screening of dissolution promoters; B-screening of ratios of dissolution promoters and crystallization inhibitors.

3.4 三元过饱和固体分散体的制备及体外溶出

经溶剂-熔融法确定优选处方后,采用热熔挤出法制备三元过饱和固体分散体,并与单一聚合物 HPMCAS 和 PVP K30 制备的二元固体分散体进行对比,见图 4。APR-PVP K30 ASD 在漏槽条件下释放缓慢,酸中最大的累积溶出度约为 60%,药物无法完全释放,当溶液体系转入碱性介质后,体系呈现出过饱和状态,同时药物浓度下降,总体的各点溶出度略高于原料药。三元固体分散体相比于单一的 HPMCAS 制备的固体分散体,三元固体分散体在酸中的溶出度高于 APR-HPMCAS ASD,在非漏槽条件下,药物溶出速度与维持过饱和能力的均强于 APR-HPMCAS ASD。因此确定质量比为 2:6:2 的 APR-HPMCAS- PVP K30 ASD 是最佳的固体分散体组合体系。

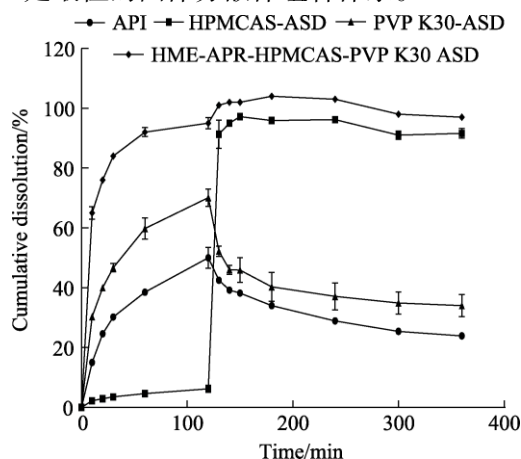


图 4 多组分和单组分固体分散体体外溶出曲线(纵坐标名称请改为中文,横坐标改为 t/min)

0~120 min, 溶出介质为含 0.1%吐温 80-pH1.2 盐酸溶液;120~360 min, 溶出介质为含 0.1%吐温 80-pH6.8 磷酸盐缓冲液。

Fig. 4 Dissolution profiles of multicomponent SD and single component SD

0~120 min, dissolution medium was 0.1% Tween 80-pH 1.2 hydrochloric acid; 120~360 min, dissolution medium was 0.1% Tween 80-pH 6.8 phosphate buffer.

3.5 物相检测

通常而言, XRD 谱图种尖峰表明该物质是晶体物质,钝峰则表明为无定形态。由图 5 可见, APR 存在明显的特征衍射峰,物理混合中代表 APR 晶型的特征衍射峰依然存在。由 K30、HPMCAS 或两者组合作为载体得到的固体分散体中 APR 均以无定形态存在。

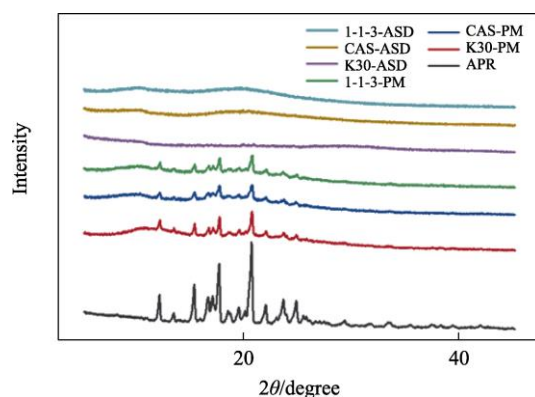


图 5 APR、物理混合物、不同处方组成固体分散体粉末 XRD 图(纵坐标名称请改为中文,横坐标改为 $2\theta/^\circ$,外边框删除)

Fig.5 Powder XRD plots of APR, physical mixtures, solid dispersions of different formulations

3.6 动态溶解度

单一的 HPMCAS 制备的二元固体分散体与三元固体分散体在模拟肠液中的动态溶解度结果见图 6。当体系中只有 PVP K30 时,药物在酸性介质下迅速释放,过饱和状态产生后,药物浓度下降,表现为难溶性药物增溶后的弹簧效应。因此, PVP K30 虽然能大幅度促进溶出,但不能很好地维持药物过饱和度。三元固体分散体处方相当于 APR-HPMCAS ASD 和 APR-PVP K30-ASD 二元固体分散体来说,其溶出速度更快,且能维持过饱和的水平更高,同时抑晶优势明显,维持时间更久。

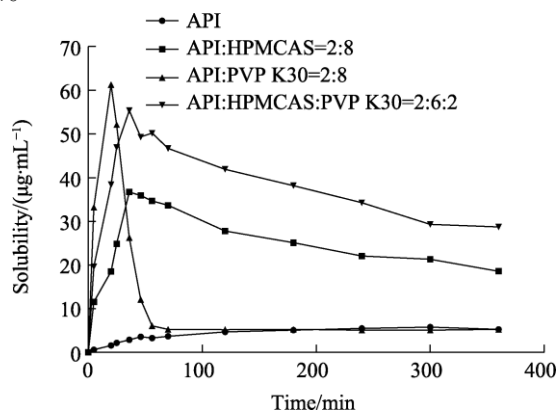


图 6 动态溶解度曲线

Fig. 6 Dynamic solubility curve(纵坐标名称请改为中文,横坐标改为 t/min)

3.7 稳定性考察

3.7.1 加速条件下固体分散体的 XRD 图谱 在 3 个月内的加速条件下固体分散体无晶型特征峰存在,见图 7,仍保持无定形态,说明该过饱和和递

药系统至少能维持三个月的状态稳定。

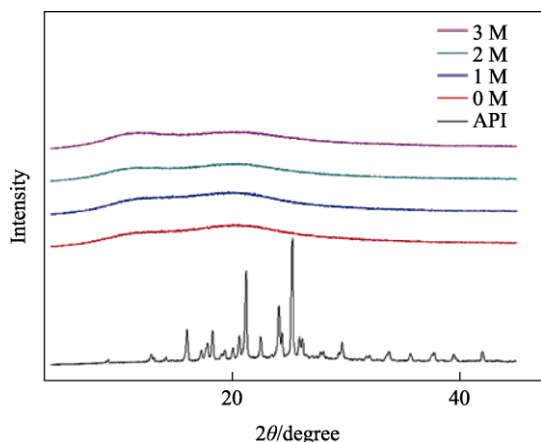


图 7 固体分散体在加速条件下的 XRD 图谱(纵坐标名称请改为中文, 横坐标改为 $2\theta/(\circ)$, 外边框删除)

Fig. 7 XRD patterns of solid dispersions under accelerated test

3.7.2 加速条件下固体分散体的体外释放 固体分散体在 3 个月内的加速条件下无晶型特征峰存在, 见图 8, 仍保持无定形态, 说明该过饱和递药系统至少能维持三个月的状态稳定。

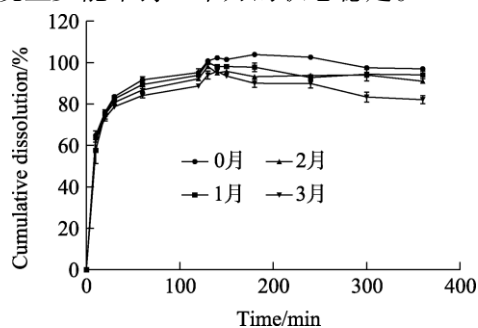


图 8 固体分散体在加速条件下的溶出曲线(纵坐标名称请改为中文, 横坐标改为 t/min)

0~120 min, 溶出介质为含 0.1% 吐温 80-pH 1.2 盐酸溶液; 120~360 min, 溶出介质为含 0.1% 吐温 80-pH 6.8 磷酸盐缓冲液。

Fig. 8 Dissolution profiles of formulations under accelerated testing

0~120 min, dissolution medium was 0.1% Tween 80-pH 1.2 hydrochloric acid; 120~360 min, dissolution medium was 0.1% Tween 80-pH 6.8 phosphate buffer.

4 讨论

热熔挤出是近年来应用于固体分散体制备的一项新技术, 其中温度是该技术的影响因素之一。APR 原料药熔点在 $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右, 聚合物 HPMCAS 熔点在 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右, PVP K30 的熔点在 $130\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间; 挤出过程中主要区段的挤出温度设置为 $220\text{ }^{\circ}\text{C}$, 即兼顾 APR 的熔点与聚合物的熔点, 保障挤出过程顺利进行与 APR 熔融以无定形分散于

载体中。

基于对不同聚物理化性质的理解和考察, 通过合理筛选不同聚合物制备三元固体分散体, 提高药物溶解度并延长体外抑晶时间, 从而改善弱碱性药物阿瑞匹坦的溶出行为, 使得固体分散体过饱和递药系统的优势得以发挥。

两亲性聚合物 Soluplus 抑晶效果最佳, 其次是 HPMCAS 和 Eudragit L100-55。但由于 Soluplus 本身玻璃化转变温度低($70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右), 制备所得的固体分散体稳定性差; HPMCAS 玻璃化转变温度值为 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右, 结合二元 HPMCAS-ASD 的释放特性, 是阿瑞匹坦三元固体分散体的最佳沉淀抑制剂。

REFERENCES

- [1] PARK H, HA E S, KIM M S. Current status of supersaturable self-emulsifying drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(4): 365.
- [2] FAN W L, ZHU W J, ZHANG X Y, et al. Application of the combination of ball-milling and hot-melt extrusion in the development of an amorphous solid dispersion of a poorly water-soluble drug with high melting point[J]. *RSC Adv*, 2019, 9(39): 22263-22273.
- [3] CHOI S M, LEE S H, KANG C Y, et al. Preparation of hot-melt extruded dosage form for enhancing drugs absorption based on computational simulation[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(8): 757.
- [4] KALLAKUNTA V R, SARABU S, BANDARI S, et al. An update on the contribution of hot-melt extrusion technology to novel drug delivery in the twenty-first century: Part I[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(5): 539-550.
- [5] EDUENG K, BERGSTRÖM C A S, GRÅSJÖ J, et al. Long-term physical (In)stability of spray-dried amorphous drugs: Relationship with glass-forming ability and physicochemical properties[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(9): 425.
- [6] LI M T, LIU Q, ZHANG Y Q, et al. Preparation and characterization of ternary indomethacin solid dispersion based on quality by design(QbD) concept[J]. *Chin Pharm J*, (中国药学杂志), 2020, 55(17): 1450-1455.
- [7] LI N, TAYLOR L S. Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions[J]. *J Control Release*, 2018(279): 114-125.
- [8] GONG S, ZHU C L, DING J S, et al. Absorption-enhancing mechanisms and advances of polymer-based supersaturated drug delivery system[J]. *Acta Pharm Sin*, (药理学学报), 2018, 53(8): 1311-1318.
- [9] LIU J W, LI Y J, AO W, et al. Preparation and characterization of aprepitant solid dispersion with HPMCAS-LF[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(44): 39907-39912.
- [10] LIU J W, LI S Y, AO W, et al. Fabrication of an aprepitant nanosuspension using hydroxypropyl chitosan to increase the

- bioavailability[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022(631): 72-77.
- [11] LIU W J, FEI X T, HU Q H, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of florfenicol solid dispersions with soluplus® and PVP VA64 as matrix[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021, 38(9): 1031-1037.
- [12] ZI P, ZHANG C, JU C Y, et al. Solubility and bioavailability enhancement study of lopinavir solid dispersion matrixed with a polymeric surfactant - Soluplus[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019(134): 233-245.
- [13] LIU Y H, GU W W, LU Z J, et al. Study on the dissolution model of efavirenz in solid dispersion based on HPMCAS carrier[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(9): 1096-1101.
- [14] ROOS C, DAHLGREN D, SJÖGREN E, et al. Jejunal absorption of aprepitant from nanosuspensions: Role of particle size, prandial state and mucus layer[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018(132): 222-230.

收稿日期: 2022-12-08
(本文责编: 曹粤锋)