

## 不同制备工艺对阿瑞匹坦固体分散体性质的影响

王冰茜<sup>1</sup>, 陈 挺<sup>2</sup>, 杨 静<sup>3</sup>

(1 上海中医药大学, 上海 201203; 2 上海智同医药科技有限公司, 上海 201203;

3 华东理工大学, 上海 200237)

**[摘要]** **目的:** 建立阿瑞匹坦含量与溶出分析检测方法, 以 3 种不同的制备方法(热熔挤出法、溶剂-熔融法、喷雾干燥法)制备阿瑞匹坦固体分散体, 考察了不同工艺对该固体分散体物理稳定性的影响。**方法:** 从该固体分散体的含水量和引湿性的测定、不同工艺制剂中残留微晶的测定、含量与有关杂质测定以及体外释放评价等角度出发, 衡量不同制备工艺对阿瑞匹坦固体分散体稳定性的影响。**结果:** 3 种不同工艺中以热熔挤出法制备的阿瑞匹坦固体分散体含水量少、引湿性差, 药物以无定形形式存在, 体外溶出行为较好, 能够在酸液中溶解释放, 转运至肠道后能够抵抗 pH 改变而带来的析晶、沉淀行为并维持较高的过饱和度。**结论:** 确定了结晶抑制剂醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)和溶出促进剂聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30)组成的固体分散体的最优制备方法为热熔挤出法。

**[关键词]** 阿瑞匹坦; 固体分散体; 制备工艺; 体外溶出

**[中图分类号]** R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)21-2191-07

## Effect of different preparation processes on the properties of aprepitant solid dispersions

WANG Bing-xi<sup>1</sup>, CHEN Ting<sup>2</sup>, YANG Jing<sup>3</sup>

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Shanghai Zhitong Biomedical Technology Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 3 East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish an analytical method for determination of the content and dissolution of aprepitant, prepare aprepitant solid dispersion by three different preparation methods (hot-melt extrusion, solvent-melt method and spray drying method), and investigate the effects of different processes on the physical stability of the solid dispersions. **Methods:** The effects of different preparation processes on the stability of aprepitant solid dispersions were measured in terms of water content, moisture attraction, residual microcrystals, aprepitant content, related impurities, and *in vitro* release. **Results:** Among the three different processes, the aprepitant solid dispersion prepared by hot-melt extrusion had low water content, poor moisture attraction, drug in amorphous form, good *in vitro* dissolution behavior, able to dissolve and release in acid solution, resistant to crystallization and precipitation behavior due to pH change and maintained high supersaturation after transit to the intestine. **Conclusion:** Hot-melt extrusion is the optimal preparation method for solid dispersions composed of crystallization inhibitor HPMCAS and dissolution enhancer PVP K30.

**[Key words]** aprepitant; solid dispersion; preparation process; *in vitro* dissolution

**[作者简介]** 王冰茜, 女, 硕士, 主要从事中药新剂型及新技术研究。联系电话: (021) 51322684, E-mail: wangbingxi370@outlook.com。陈挺, 男, 硕士, 主要从事药物新剂型、新技术的开发与产业化。E-mail: tim.chen@zt-lab.com。

**[通讯作者]** 杨静, 女, 硕士, 主要从事药物新剂型和制剂工艺技术研发。E-mail: 15105196389@163.com。

阿瑞匹坦(aprepitant, APR)是人体P物质神经激肽1(NK1)受体的选择性高亲和力拮抗剂<sup>[1]</sup>,主要用于预防中度和高度致呕的化疗引起的恶心和呕吐(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)。根据世界卫生组织下属的国际癌症研究机构(IARC)发布的最新《2020全球癌症报告》<sup>[2]</sup>,2020年全球新发癌症患者数1930万例,死亡数近1000万例。癌症已成为全世界的难题,化疗是治疗恶性肿瘤的重要手段,APR为化疗中常用的抗呕吐药物。APR属于BCS II类药物,几乎不溶于水(3~7 μg·mL<sup>-1</sup>, pH 2.0~6.8)<sup>[3]</sup>,溶解度低导致其溶出受限进而影响生物利用度。为了提高该药物的生物利用度,已上市的APR胶囊采用湿法研磨工艺,将药物制备成纳米晶来提高该药物的溶解度及溶出速率,但该胶囊在化疗周期中需长期使用,而原研处方中存在一定量的十二烷基硫酸钠(SDS),长期使用会对胃肠道黏膜产生刺激性。目前国内多家企业如成都地奥集团制药有限公司、扬子江药业集团有限公司、齐鲁制药有限公司等开发APR胶囊剂,由于纳米晶技术难度与技术壁垒导致纳米晶药物一致性评价具有挑战,例如:药物纳米晶的晶体形貌极细,在几纳米到几百纳米之间,具有小尺寸效应;三维原子结构存在偏离原本周期性排列的特点;药物纳米晶制备过程所使用的设备昂贵、能耗较高、产品粒径范围难控等。本研究拟采用固体分散体制剂替代原研的纳米晶制剂,降低毒性,提高患者顺应性,此外,热熔挤出技术较原研的纳米晶与喷雾干燥工艺更简单,且可进行连续生产,提高了药物的可及性。

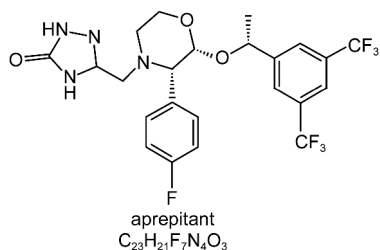


图1 阿瑞匹坦的化学结构式

固体分散体的制备方式主要包括溶剂法、熔融法,主要通过将药物溶解于有机溶剂后除去溶剂干燥所得,或熔融于载体材料中形成固体分散体。本研究选择常见的这2类方法的代表热熔挤出法、溶剂-熔融法与喷雾干燥法制备APR固体分散体,从

该固体分散体的含水量和引湿性的测定、不同工艺制剂中残留微晶的测定、含量与有关杂质测定以及体外释放评价等角度出发,衡量不同制备工艺对APR固体分散体稳定性的影响以筛选出合适的制备工艺。

## 材料与方法

### 1 仪器

Pharma 11 双螺杆热熔挤出机(赛默飞世尔科技有限公司);RCZ-8M 溶出仪(天大天发科技有限公司);waters2695 高效液相色谱仪(沃特世科技有限公司);pH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);glatt mini 流化床(Glatt 公司);KF915 卡尔-费休水分仪(Metrohm 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)。

### 2 试药和试剂

APR 原料药(武汉贝尔卡药业有限公司,纯度>99%);HPMCAS-MG(亚什兰中国有限公司);PVP K30(巴斯夫中国有限公司);磷酸(美国 TEDIA 天地试剂公司,色谱纯);甲醇、乙腈(Sigma 公司,色谱纯);其余试剂均为分析纯。

### 3 APR 分析方法的建立与验证

#### 3.1 含量测定色谱条件

Phenomenex C<sub>8</sub> 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈:0.1% 磷酸溶液(45:55, v/v);检测波长:220 nm;流速:1.5 mL·min<sup>-1</sup>;柱温:30 ℃;进样量:10 μL。

**3.1.1 标准曲线的绘制** 精密称取适量 APR 于 50 mL 容量瓶中,加入甲醇得质量浓度为 1.0 mg·mL<sup>-1</sup> 的标准贮备液 1。精密移取标准贮备液 1 稀释至浓度为 0.005 0, 0.010 0, 0.020 0, 0.050 0, 0.100 0, 0.150 0 和 0.200 0 mg·mL<sup>-1</sup> 的 APR 系列溶液,以质量浓度(C, mg·mL<sup>-1</sup>)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标,计算得回归方程为  $A = 13\ 463\ 744C - 4\ 084$ ,  $r = 0.999\ 7$ , 范围为 0.005 0~0.200 0 mg·mL<sup>-1</sup>。

**3.1.2 精密度** 精密移取标准贮备液 1 以甲醇稀释至浓度为 0.020 0, 0.050 0, 0.200 0 mg·mL<sup>-1</sup>, 连

续进样 6 针,峰面积的 RSD 均 < 0.42%。

**3.1.3 稳定性** 精密移取标准贮备液 1 以甲醇稀释至浓度为 0.020 0, 0.050 0, 0.100 0 mg·mL<sup>-1</sup>, 分别于 0, 4, 12, 24, 48 h 测定峰面积, 在 48 h 内的含量 RSD 值均 < 2%。

**3.1.4 回收率** 精密移取标准贮备液 1 以甲醇稀释至 0.020 0, 0.050 0, 0.100 0 mg·mL<sup>-1</sup> 的低、中、高浓度供试品溶液, 每个浓度平行 3 份, 比较理论值与实际值, 9 份的回收率为 98% ~ 102%, RSD < 2%。

### 3.2 溶出测定色谱条件

Phenomenex C<sub>8</sub> 色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈: 0.1% 磷酸溶液(50: 50, v/v); 检测波长: 210 nm; 流速: 1.5 mL·min<sup>-1</sup>; 柱温: 30 °C; 进样量: 50 μL。

**3.2.1 标准曲线的绘制** 精密移取标准贮备液 1 分别以 pH 1.2 盐酸-0.1% 吐温 80 溶液和 pH 6.8 磷酸钠盐-0.1% 吐温 80 缓冲液稀释成 0.005 0, 0.010 0, 0.025 0, 0.050 0, 0.075 0, 0.100 0 mg·mL<sup>-1</sup> 的 APR 系列溶液, 以 C(mg·mL<sup>-1</sup>) 为横坐标, A 为纵坐标, 计算得回归方程为  $A = 15\ 697C + 610.4$ ,  $r = 1.000$ , 线性范围为 0.005 0 ~ 0.100 0 mg·mL<sup>-1</sup>, 且 Y 轴截距与 100% 浓度的峰面积的比值为 0.08% (< 2.0%)。

**3.2.2 精密度** 精密移取标准贮备液 1 分别以 2 种溶出介质稀释至浓度为 0.005 0, 0.050 0, 0.100 0 mg·mL<sup>-1</sup>, 连续进样 6 针, 峰面积的 RSD 均 < 0.22%。

**3.2.3 稳定性** 精密移取标准贮备液 1 分别以两种溶出介质稀释至浓度为 0.002 0, 0.005 0, 0.008 0 mg·mL<sup>-1</sup>, 分别于 0, 12, 24 h 测定峰面积, 在 24 h 内回收率均在 98% ~ 102% 之间。

**3.2.4 回收率** 精密称取 HPMCAS 150 mg, PVP K30 50 mg, APR 原料药 50 mg 置于 25 mL 容量瓶中, 配制成 2 mg·mL<sup>-1</sup> 的标准贮备液 2。精密移取标准贮备液 2, 分别加入酸性或碱性的溶出介质稀释成 0.002 0, 0.005 0, 0.008 0 mg·mL<sup>-1</sup> 的低、中、高浓度的供试品溶液, 每个浓度平行 3 份, 比较理论值与实际值, 回收率均在 98% ~ 102% 之间, RSD < 2%。

### 3.3 有关方法色谱条件

Phenomenex C<sub>8</sub> 色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相 A: 乙腈: 0.1% 磷酸溶液(5: 95, v/v), 流动相 B: 乙腈: 0.1% 磷酸溶液(95: 5, v/v); 稀释剂: 50% 乙腈溶液; 检测波长: 210 nm; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>;

柱温: 30 °C; 进样量: 10 μL。

表 1 流动相比比例

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0 ~ 20	60 ~ 58	40 ~ 42
20 ~ 25	58 ~ 35	42 ~ 65
25 ~ 33	35	65
33 ~ 33.1	35 ~ 60	65 ~ 40
33.1 ~ 40	60	40

## 4 APR 在不同介质中的平衡溶解度测定

分别配制 APR 饱和的水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 2.0 盐酸溶液、pH 4.5 PBS 溶液、pH 5.5 PBS 溶液、pH 6.8 PBS 溶液及 0.01%、0.05%、0.10%、1% 的 Tween-80-pH 6.8 PBS 溶液; 制备 0.01%、0.05%、0.10%、1% 的 SDS-pH 6.8 PBS 溶液各 10 mL; 密封置于摇床中以 37 °C、200 r·min<sup>-1</sup> 振摇, 72 h 后取上清液置于 10 mL 离心管中, 于 10 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 5 min, 吸取上层饱和溶液, 适量甲醇稀释稳定, 按“3.1”项记录峰面积, 外标一点法计算 APR 在不同溶液中的平衡溶解度。

## 5 固体分散体的制备

### 5.1 溶剂-熔融法制备固体分散体

采用溶剂-熔融法制备 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, 加入 20 mL 甲醇, 置于加热搅拌器上加热, 直至药物和辅料完全溶解, 蒸发除去溶剂并固化形成玻璃状薄片。将表面皿置于真空干燥箱中以 60 °C 真空干燥 2 h 至恒重。刮取样品后研钵研磨, 过 80 目筛即得, 密封保存待用。

### 5.2 喷雾干燥法制备固体分散体

采用喷雾干燥法制备 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, 加入适量甲醇, 超声使其溶解, 得固含量为 1% 的 APR-聚合物混合溶液。选用流化床底喷工艺, 设定进风温度 75 °C, 进风速度 15 m<sup>3</sup>·h<sup>-1</sup>, 雾化压力 2.0 Bar, 喷雾速率 5.0 mL·min<sup>-1</sup>, 喷枪直径 0.5 mm, 待混合溶液喷完后, 在 40 °C 下干燥 30 min 以去除溶剂。过 80 目筛, 收集药物粉末并密封保存待用。

### 5.3 热熔挤出法制备固体分散体

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 200 ℃,螺杆转速 100 r·min<sup>-1</sup>,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 目筛即得,密封保存待用。

### 6 3 种工艺对固体分散体的不同影响

#### 6.1 3 种工艺对含水量和吸湿性的影响

**6.1.1 含水量测定** 利用卡尔-费休水分仪测定其含水量,待滴定液标定完成后,立即测定 3 种不同工艺制备的新鲜固体分散体粉末的含水量。每个样品平行测定 3 次,记录并计算含水量平均值。

**6.1.2 引湿性考察** 西林瓶提前一天置于 25 ℃、70% RH 环境中,精密称重,记作  $m_1$ ,取 3 种工艺制备的新鲜固体分散体粉末适量,平铺于西林瓶内,厚度约 1 mm,精密称重,记作  $m_2$ ,敞口放置于 25 ℃、70% RH 的恒温恒湿箱中,于 1,2,3 d 的同一时间点取出,精密称重,记作  $m_3$ ,平行 2 份,按照公式计算增重百分率:增重百分率 =  $(m_3 - m_2)/(m_2 - m_1)$ ,根据引湿性指导原则判断制剂的引湿性。

#### 6.2 3 种工艺对药物存在状态的影响

采用粉末 X 射线衍射技术(XRD)表征药物在固体分散体中存在状态。测试条件:Cu-K $\alpha$  射线;石墨单色器;管流 40 mA;电压 40 kV;2 $\theta$ ;扫描速率 20°·min<sup>-1</sup>;扫描范围 5°~45°;步长 0.02°。

#### 6.3 3 种工艺对粉末性状、含量及有关杂质的影响

随机取出一定量的 APR 固体分散体粉末,对其进行观察,记录观察结果。精密称取一定重量的固体分散体粉末,按“3.1”项下的含量测定方法测定 3 种工艺制备的药物粉末含量,按“3.3”项下的测定方法测定 3 种工艺制备的药物粉末的有关杂质。

#### 6.4 热熔挤出制备固体分散体的含量均匀度

精密称取一定重量的固体分散体粉末 10 份,按“3.1”项下的含量测定方法测定热熔挤出制备固体分散体的含量,计算其含量平均值( $\bar{x}$ )和标准差( $s$ )以及标识量与均值的绝对值  $A$ 。

#### 6.5 3 种工艺对体外溶出的影响

精密称取一定重量的固体分散体粉末,按《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法进行体外溶出实验,按“3.2”项下计算 3 种工艺制备的固体分散体的累积溶出度,绘制溶出曲线。

## 结 果

### 1 APR 的平衡溶解度测定

APR 为弱碱类药物,pKa 值为  $(9.97 \pm 0.70)^{[4]}$ ,由表 2 结果可知,APR 的溶解性质具有较强的 pH 依赖性,当介质 pH 由 1.2 转变到 2.0 时,APR 的平衡溶解度锐降至 5.21  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。因此药物随着胃排空进入肠道后,由于肠道不同部位的 pH 转变,APR 在释放及吸收的过程中存在着过饱和后结晶沉淀的风险,对药物的稳定性和安全性造成影响。故为了模拟药物在胃肠道的实际处置过程,选择 pH 1.2 盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸钠盐缓冲液模拟胃液与肠液进行转液溶出实验,根据平衡溶解度测定结果选择 0.1% 的 Tween-80 溶液作为增溶剂以满足漏槽条件。

表 2 阿瑞匹坦在不同介质中的平衡溶解度

介质	溶解度/ $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$
H <sub>2</sub> O	0.85 ± 0.01
pH 1.2 HCL	33.34 ± 1.00
pH 2.0 HCL	5.21 ± 0.09
pH 4.5 PBS	0.87 ± 0.02
pH 5.5 PBS	0.82 ± 0.01
pH 6.8 PBS	0.63 ± 0.08
0.01% Tween-80-pH 6.8 PBS	2.06 ± 0.03
0.05% Tween-80-pH 6.8 PBS	4.36 ± 0.21
0.10% Tween-80-pH 6.8 PBS	17.71 ± 0.01
1.00% Tween-80-pH 6.8 PBS	160.44 ± 1.65
0.01% SDS-pH 6.8 PBS	1.98 ± 0.08
0.05% SDS-pH 6.8 PBS	16.09 ± 0.38

### 2 3 种工艺制备的固体分散体的含水量和引湿性

#### 2.1 含水量测定

如图 2 所示,经热熔挤出法制备的固体分散体的含水量在 3 种固体分散体中最低,约为 1.60%,与喷雾干燥和溶剂-熔融法制备的固体分散体分别具有显著差异与极显著差异,经溶剂法制备的 2 种固体分散体的含水量约为 2.0%,两者具有显著差异。这可能是因为热熔挤出法相对于喷雾干燥法和溶剂-熔融法来说,整个工艺过程无溶剂的使用,仅通过高温和高剪切使药物熔融分散于载体材料中;此外,各个加热区段的高温使得药物和辅料中的部分水分蒸发,导致制剂的含水量降低。

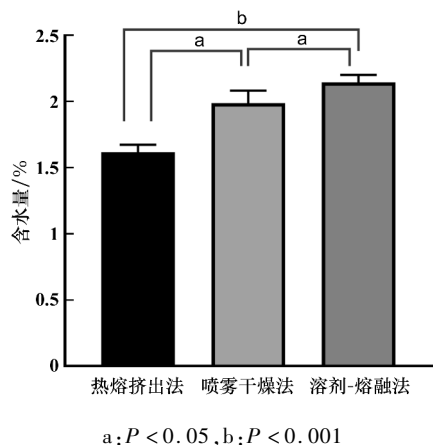


图2 3种工艺制备的固体分散体的含水量( $n=3$ )

## 2.2 引湿性测定

经不同工艺新鲜制备的固体分散体在70% RH的干燥器中放置3 d,吸湿增重结果如图3所示。经3种工艺制备的固体分散体在70% RH的湿度下,3 d内的重量均有一定限度的上升,吸湿速度几乎无明显差别。喷雾干燥法制备的固体分散体在d1的引湿性最强,热熔挤出制备的固体分散体引湿性最弱。3种工艺制备的固体分散体的增重百分率均>2%且<15%,参考引湿性指导原则,属于有引湿性范畴。

固体分散体的含水量和引湿性,严重影响着制剂在贮存期间的稳定性,文献表明,水分是强增塑剂,水分的掺入会导致玻璃化转变温度的降低<sup>[5]</sup>。另外,固体分散体中的水分越高,分子迁移率提高,药物重结晶速度越快,降低了制剂的物理稳定性。此时,固体分散体对水分更加敏感,吸湿性逐步增强。因此在后续的贮存中,物料需妥善保存,同时在处方开发过程中,需考虑包材的致密性。

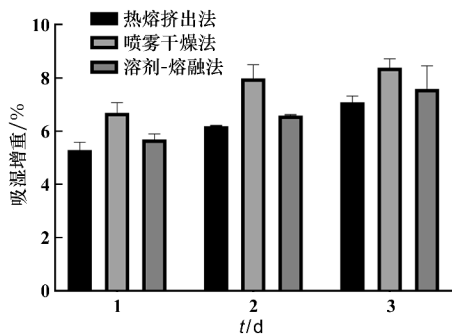


图3 3种工艺制备的固体分散体的吸湿增重( $n=3$ )

## 3 3种工艺制备的固体分散体的物项检测

如图4所示,3种工艺制备的固体分散体的XRD图谱中表现为馒头峰,无晶型,说明药物以无定型形式分散于载体基质中。

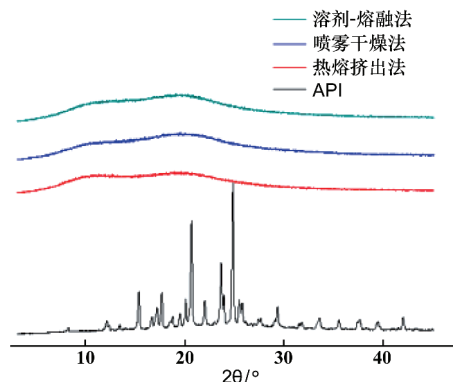


图4 3种工艺制备的固体分散体的XRD图谱

## 4 3种工艺制备的固体分散体粉末性状、含量及有关杂质

3种工艺制得的固体分散体的含量及有关物质结果如表3所示。①同一处方制备的固体分散体的外观性状各不相同,喷雾干燥法制备的固体分散体为白色粉末,有较强的静电吸附,溶剂-熔融法制备的固体分散体在表面皿中表现为透明薄膜状,热熔挤出制得的固体分散体的外观性状为淡黄色柱状物。②3种工艺制备的固体分散体的含量均在95%~105%之间,满足了含量的限度要求。③经3种制备工艺制备的固体分散体总杂均<1.0%,且最大单杂<0.6%。3种工艺按产生的有关物质从多到少排列为喷雾干燥>热熔挤出>溶剂-熔融,原因可能是溶剂-熔融工艺相较于热熔挤出来,药物和辅料的受热程度更低,相较于喷雾干燥来说,受热时间更短,因此产生的杂质更少。

表3 3种工艺制备的固体分散体 %

工艺	外观性状	含量	有关物质	
			总杂	最大单杂
喷雾干燥	白色粉末	97.9	0.96	0.63
溶剂-熔融	透明薄膜	96.2	0.03	0.02
热熔挤出	淡黄色柱状物	95.3	0.72	0.44

## 5 热熔挤出制备固体分散体的含量均匀度

热熔挤出制备的固体分散体含量见表4,测得其含量为(79.00±0.85) mg, RSD为1.08%, A=

1.00,根据含量均匀度规定, $A + 2.2S = 2.87$ ,  $< 15$ ,说明热熔挤出制备的固体分散体含量均匀度符合规定。

### 6 3种工艺制备的固体分散体体外释放

3种工艺制备的固体分散体的体外溶出曲线如图5所示,3种工艺制备的固体分散体的释放特性完全不同。喷雾干燥法制备的固体分散体在溶出过程中形成凝胶,同时黏附在桨杆上,无法完全分散,其溶解速率和溶解程度都降低至API水平。造成这种现象的原因可能是药物粉末由于静电团聚严重,在接触到水性介质后,发生结块和团聚,导致与水接触的表面积减少,最终溶出度降低<sup>[6-7]</sup>。

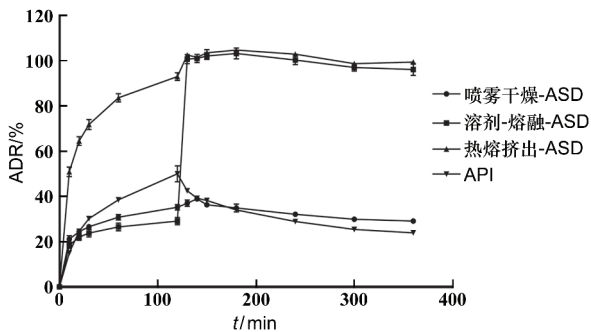


图5 3种工艺制备的固体分散体的体外释放( $n = 3$ )

热熔挤出法和溶剂-熔融法制备的固体分散体在酸中的溶出性质也各有不同。溶剂熔融法制备的固体分散体在酸中2 h的累积溶出度约为30%,三元固体分散体处方在酸性介质中的溶出受肠溶性聚合物 HPMCAS 的抑制,在接触到碱性溶出介质后,HPMCAS 溶解,药物迅速溶出,达到100%的溶出度。热熔挤出法制备的固体分散体在酸中溶出速度迅速,在酸中的累积溶出度约为93%,几乎完全释放。尽管肠溶性聚合物占整个处方的60%,但亲水性聚合物 PVP K30 破坏了肠溶性聚合物依赖 pH 溶解的屏障,从而使得 HPMCAS 在处方中仅起到沉淀抑制剂的作用;除此之外,在溶出介质转为 pH 6.8 碱性介质后,溶液并未发生过饱和导致结晶析出的现象,在转液4 h后仍能维持相当稳定的高过饱和度。推测造成这种溶出差异的可能原因是热熔挤出技术和溶剂熔融技术对药物和两种高分子材料的混合程度有区别,从而导致药物在两种聚合物中的选择性分布<sup>[8]</sup>。药物在热熔挤出设备中,药物与聚合物受热熔融剪切后粒径不断减小,混合程度低,当加

热至一段时间后,药物优先分布于亲水性介质 PVP K30 中,HPMCAS 中仅分布少量的药物。制剂在酸性介质中分散于亲水性聚合物中的药物完全释放,在肠溶性聚合物 HPMCAS 中的药物也分散释放。当转入碱性介质后,沉淀抑制剂 HPMCAS 迅速完全溶解,药物释放完全。含处方量20%的PVP K30破坏了HPMCAS的肠溶特性,因此药物在酸中就可以大量释放。在溶剂-熔融法制备过程中,药物和两种聚合物完全溶解在甲醇中,加热后药物溶液沸腾,进一步使溶液间混合得更加均匀,充当溶出促进剂的亲水性聚合物 PVP K30 与肠溶性聚合物 HPMCAS 的混合程度更高。除去溶剂后,药物均匀分散在2种载体基质中,因此肠溶性聚合物中的药物无法在酸中分散并溶出,表现为在酸中的累积溶出度仅为30%。

## 讨论

目前已上市的固体分散体的制备工艺主要分为两大类,即熔融法和溶剂法<sup>[9-12]</sup>。热熔挤出的工艺原理与熔融法类似,药物在能量输入的挤出机中在高温与高剪切的双重作用下与聚合物载体混合完全,在此期间粒径不断减小,直至熔融以分子形式分散于载体中,形成固体分散体。喷雾干燥法与溶剂薄膜法的工艺原理与溶剂法类似,药物与载体共同溶解在有机溶剂中,药物晶格结构在溶解中被破坏,经干燥除去溶剂后即得无定形固体分散体。

热熔挤出技术被认为是制备固体分散体最有效的技术之一,并且是塑料、橡胶与食品工艺中成熟的生产工艺(自1930年代以来,热熔挤出技术已被用于食品与塑料行业),自70年代以来,它已成为发展最快的技术之一。这归因于HME满足美国FDA引入的质量源于设计(QbD)和过程分析技术(PAT)的要求<sup>[13-14]</sup>,用于保证药品制造和质量控制。与传统制备固体分散体的技术相比,热熔挤出技术的优点为无需溶剂、操作步骤少、易于放大且能够持续操作。

考虑到APR体内的生物药剂学性质,APR主要或仅限于上消化系统吸收<sup>[15]</sup>,同时该区域的剂型转运时间通常在2~4 h,因此制剂的快速崩解和药物的快速溶出有利于在这个狭小的窗口内的吸收。此外后续研究发现热熔挤出技术制备的三元固体分散体拥有更强的物理稳定性,因此热熔挤出工艺更适用于制备APR固体分散体。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] CHEN SH, LU MJ, LIU DS, *et al.* Human substance P receptor binding mode of the antagonist drug aprepitant by NMR and crystallography[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 638.
- [2] UNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] REN LL, ZHOU Y, WEI P, *et al.* Preparation and pharmacokinetic study of aprepitant-sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin complex[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(1): 121–130.
- [4] MEURER LC, FINKE PE, OWENS KA, *et al.* Cyclopentane-based human NK1 antagonists. Part 2: development of potent, orally active, water-soluble derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(17): 4504–4511.
- [5] LAKSHMAN JP, CAO Y, KOWALSKI J, *et al.* Application of melt extrusion in the development of a physically and chemically stable high-energy amorphous solid dispersion of a poorly water-soluble drug[J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(6): 994–1002.
- [6] VAN DROOGE DJ, HINRICHS WL, FRIJLINK HW. Anomalous dissolution behaviour of tablets prepared from sugar glass-based solid dispersions[J]. *J Control Release*, 2004, 97(3): 441–452.
- [7] FAN C, PAI-THAKUR R, PHUAPRADIT W, *et al.* Impact of polymers on dissolution performance of an amorphous gelleable drug from surface-coated beads[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37(1): 1–10.
- [8] MA H, CHOI DS, ZHANG Y, *et al.* Evaluation on the drug-polymer mixing status in amorphous solid dispersions at the early stage formulation and process development[J]. *J Pharm Innov*, 2013, 8(3): 163–174.
- [9] 张雪秋, 王润亿, 郭琳, 等. 盐酸雷洛昔芬新型给药系统的研究进展[J]. *今日药学*, 2023, 33(2): 95–100.
- [10] 李荣敏, 何鸿玲, 马志敏, 等. 热熔挤出制备恩杂鲁胺三元固体分散体[J]. *今日药学*, 2021, 31(4): 290–294.
- [11] 许杜娟, 刘萌芽, 刘改枝, 等. 穿心莲内酯新剂型研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(13): 1207–1212.
- [12] 蔡萍, 欧丽泉, 赵国巍, 等. 载体材料对固体分散体溶出行为的影响及机制研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(17): 1600–1604.
- [13] SIMÕES MF, PINTO RMA, SIMÕES S. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(9): 1749–1768.
- [14] PATIL H, TIWARI RV, REPKA MA. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 17(1): 20–42.
- [15] 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.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-04-10