盐酸厄洛替尼与 L- 色氨酸共无定型物的制备及其大鼠体内药动学研究

曹　锦[1,2]，许仁杰[1,2]，贺建华[1,2]，肖学成[1,2]，卢　山[1,2]*

（1. 湖北中医药大学药学院，湖北中医药大学药物制剂研究中心，湖北武汉 430065；
2. 湖北时珍实验室，湖北武汉 430065）

摘要：盐酸厄洛替尼（**1**）是一种新型酪氨酸激酶抑制剂，渗透性较高但水溶性较低。添加小分子配体制备共无定型物是提高难溶性药物溶解度、溶出速率和生物利用度的有效策略。该研究以 L- 色氨酸（**2**）为小分子配体，通过旋转蒸发法制备 **1-2** 共无定型物，并采用傅里叶变换红外光谱法（FTIR）、粉末 X 射线衍射法（PXRD）和差示扫描量热法（DSC）等技术进行表征。PXRD 和 DSC 结果证明共无定型物的形成。FTIR 结果和分子动力学模拟（MD）进一步说明 **1** 与 **2** 之间可能存在氢键相互作用，可能是共无定型体系形成的潜在分子机制。与单一 **1** 晶体相比，共无定型物中 **1** 的溶解度和溶出速率均明显提高。SD 大鼠体内药动学模型拟合结果表明，共无定型物组 c_{max} 和 $AUC_{0\rightarrow t}$ 分别为 **1** 原料药组的 2.8 和 2.3 倍，而物理混合物组 c_{max} 和 $AUC_{0\rightarrow t}$ 并未显著提高。该研究制得的 **1-2** 共无定型物可显著提高 **1** 的溶解度和口服利用生物度。

关键词：盐酸厄洛替尼；L- 色氨酸；共无定型体系；溶解度；药代动力学

中图分类号：R979.1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）02-0244-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.011

Preparation of Co-amorphous Erlotinib Hydrochloride-L-tryptophan System and Its Pharmacokinetics in Rats

CAO Jin[1,2], XU Renjie[1,2], HE Jianhua[1,2] ,XIAO Xuecheng[1,2], LU Shan[1,2]*

(*1. Research Center for Pharmaceutical Preparations, School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065;
2. Hubei Shizhen Lab., Wuhan 430065*)

ABSTRACT: Erlotinib hydrochloride(**1**) is a novel tyrosine kinase inhibitor characterized by high permeability but low water solubility. The addition of small molecule ligands to prepare co-amorphous drug systems is an effective strategy to enhance the solubility, dissolution rate, and bioavailability of poorly water-soluble drugs. In this study, co-amorphous systems of **1** and L-tryptophan(**2**) were prepared by rotary evaporation method. The co-amorphous **1-2** system was characterized by Fourier transform infrared spectroscopy(FTIR), powder X-ray diffraction(PXRD), and differential scanning calorimetry(DSC). The PXRD and DSC results confirmed the formation of the co-amorphous system. And FTIR analysis and molecular dynamics simulations further suggested the presence of hydrogen bond interactions between **1** and **2,** which could be the potential molecular mechanism for the formation of the co-amorphous system. Compared to the single crystal of **1**, the solubility and dissolution rate of **1** in the **1-2** co-amorphous system were significantly improved. The results of pharmacokinetic modeling in SD rats showed that the c_{max} and $AUC_{0\rightarrow t}$ of the co-amorphous system group were 2.8 times and 2.3 times higher than those of the bulk drug group, respectively. Meanwhile, there was no significant increase in the c_{max} and $AUC_{0\rightarrow t}$ of the physical mixture group. In conclusion, the co-amorphous **1-2** system prepared in this study can significantly improve the solubility and oral bioavailability of **1**.

Key Words: erlotinib hydrochloride; L-tryptophan; co-amorphous system; solubility; pharmacokinetics

盐酸厄洛替尼（erlotinib hydrochloride，**1**，化学结构如图 1A 所示），是一种高效、高特异性、可逆的表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）酪氨酸激酶抑制剂，已被 FDA 批准用于治疗非小细胞肺癌。**1** 通过抑制肿瘤细胞 EGFR 的信号转导，促进细胞凋亡、抑制血管生成和细胞扩散与增殖 [1—2]。**1** 属于生物药剂学分类系统中的Ⅱ类药物。近年来，已有多种新制剂技术，如 β- 环糊精包合物 [3] 和纳米脂质体 [4] 等被用于改善 **1** 水溶性差的问题，但这些技术存在制备工艺复杂、载体材料用量较大以及药物负载率相对较低等不足。共无定型体系属于固体分散体的一种，能显著改善难溶性药物的溶解度和溶出速率，制备工艺简单、载药量大，在制药领域日益受到重视 [5]。共无定型物是由 2 种或 2 种以上的小分子组分制备成的单相无定型固体分散体给药系统，组分之间通常通过氢键、π-π 堆积等非共价作用连接 [6]。根据药物配体组分的不同，大致可分为药物 - 药物共无定型物和药物 - 小分子药用辅料共无定型物 2 类 [7]。在小分子辅料配体中，常用的是氨基酸类小分子。HEIKKINEN 等 [8] 证明共无定型药物（辛伐他汀 - 赖氨酸、丝氨酸 - 苏氨酸、格列本脲 - 苏氨酸、格列本脲 - 丝氨酸 - 苏氨酸）在磷酸缓冲液（PBS）和胃肠模拟液中，溶解速率均明显高于单独的无定型药物或晶型药物。

L- 色氨酸（L-tryptophan，**2**，化学结构如图 1B 所示）是人和动物所必需的一种氨基酸，通过代谢可产生多种生理活性物质，其代谢物与肿瘤等疾病的病理过程有关 [9]。在免疫抑制的肿瘤微环境中，**2** 参与 T 细胞特异性免疫反应 [10]。形成共无定型物大多是通过分子间氢键的方式 [11]。**2** 结构中的羧基是较好的氢键受体和供体，**1** 结构中 N^+-H 可作为氢键供体。因此，本研究以 **1** 为模型药物、**2** 为配体，通过旋转蒸发法制备 **1-2** 共无定型物，通过粉末 X 射线衍射（PXRD）、差示扫描量热（DSC）和傅里叶变换红外光谱法（FTIR）对共无定型物进行结构表征，并通过分子动力学模拟（MD）探索共无定型物中的分子间相互作用关系，对比 **1** 及其共无定型物的溶解和溶出情况以及在 SD 大鼠体内的药动学行为。

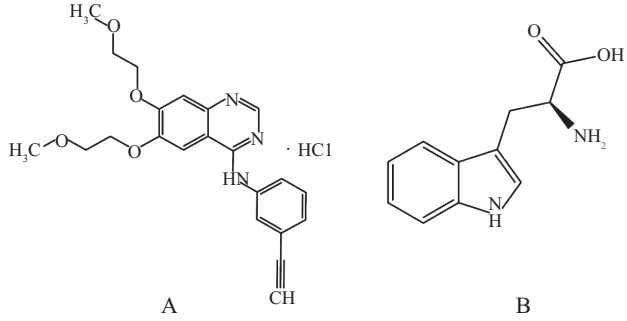


图 1　1（A）**和 2**（B）**的化学结构**

Fig.1　Chemical Structures of **1**（A）and **2**（B）

1　仪器与试药

ME104E/02 型电子天平、PL303 型电子分析天平［梅特勒 - 托利多仪器（上海）有限公司］；RE52-99 型旋转蒸发仪、YRDLSB-6/20 型低温冷却循环泵（上海亚荣生化仪器厂）；ZRS-8GD 型智能溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；LC-20A 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；D8 Advance 型 X 射线衍射仪（德国布鲁克 AXS 公司）；TA-DSC2500 型差示扫描量热仪（美国 Waters 公司）；Nicolet 6700 型傅里叶变换红外光谱仪（美国 Thermo Electron 公司）；5430-R 型高速冷冻离心机（德国 Eppendorf 公司）；YRDLSB-6\20 型真空离心浓缩系统（上海安亭科学仪器厂）。

1 原料药（湖北齐飞医药化工有限公司，纯度≥ 99%，批号 20200528）；**1** 对照品（上海源叶生物科技有限公司，纯度≥ 98%，批号 H13M11K112915）；**2**（上海源叶生物科技有限公司，纯度≥ 99%，批号 S20082）；去甲基厄洛替尼（OSI-420）对照品（上海联硕生物科技有限公司，纯度≥ 98%，批号 AS80488）；甲醇、乙腈均为色谱级，水为纯净水（杭州娃哈哈集团有限公司），其他试剂均为分析纯。

健康雄性 SD 大鼠 18 只，SPF 级，（200±20）g，由

收稿日期：2023-03-27

作者简介：曹　锦（1997—），男，硕士研究生，专业方向：药剂学。

通信作者：卢　山（1982—），男，副教授，从事药物新剂型与新药开发的研究。

E-mail：lushan9805@163.com

湖北省实验动物研究中心提供，使用许可证号：SYXK（鄂）2017-0067。试验设计和实施过程均符合动物福利和伦理原则，伦理批件号：HUCMS 82567888。

2　方法与结果

2.1　样品的制备

1-2 共无定型物（共旋蒸产物）的制备：称取 2 份 **1** 原料药粉末 53.64 mg，分别置 2 个 100 mL 梨形瓶中，分别加入 **2** 粉末 25.53、51.06 mg［使 n(**1**) ∶ n(**2**) 分别为 1 ∶ 1、1 ∶ 2］，再加入甲醇 40 mL，超声溶解，置 45 ℃水浴中负压旋转蒸除溶剂，将所得固体产物于 30 ℃减压干燥 24 h，然后过 150 μm（100 目）筛，分别记为 **1-2** 共无定型物 A 和 **1-2** 共无定型物 B。各置 30 ℃干燥器中，备用。

1-2 物理混合物的制备：称取 2 份 **1** 原料药粉末约 53.64 mg，分别与 **2** 粉末约 25.53、51.06 mg［使 n(**1**) ∶ n(**2**) 分别为 1 ∶ 1、1 ∶ 2］过 150 μm 筛混合均匀，分别记为 **1-2** 物理混合物 A 和 **1-2** 物理混合物 B，于 30 ℃干燥器中保存备用。

2.2　1 的含量测定

色谱条件：色谱柱 迪马 Dimonsil C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 磷酸二氢钾缓冲液（pH 4.5）、甲醇和乙腈混合液（体积比 40 ∶ 15 ∶ 45）；检测波长 332 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

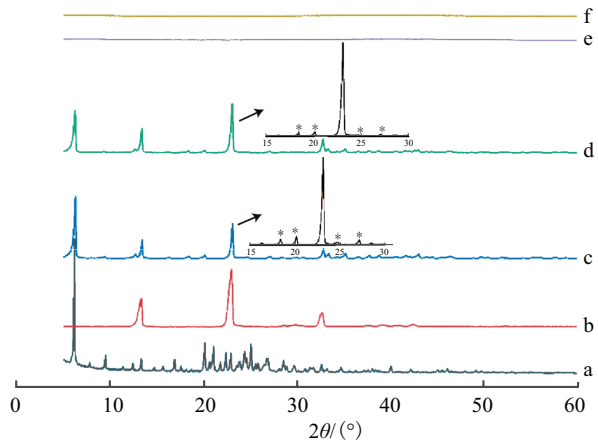
精密称取 **1** 对照品 100 mg 置 100 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，得到 1 mg/mL 的标准溶液。再用甲醇逐级稀释为 1、10、20、50、100、200、500 μg/mL 的标准溶液，分别进样分析。以 **1** 质量浓度 c 为横坐标、峰面积 A 为纵坐标，进行线性回归，结果显示，**1** 质量浓度为 1 ～ 500 μg/mL 时与 A 呈线性关系，标准曲线方程为 A=43 460c+47 223，R^2=0.999 8。以低、中、高质量浓度（1、100、500 μg/mL）的标准溶液进行日内精密度试验，结果 RSD 分别为 1.68%、0.64%和 1.03%。该法的重复性和回收率均符合要求，可用于 **1** 含量测定。

2.3　固态表征

2.3.1　PXRD 分析

分别取 **1**、**2** 晶体粉末，**1-2** 的物理混合物 A、B，**1-2** 的共无定型物 A、B 各约 50 mg，采用 X 射线衍射仪，设置额定输出功率为 3 kW，2θ 转动范围为 5° ～ 60°，扫描速度为 10 (°)/min，步长为 0.05°，角度重现性为 0.001°。

各样品的 PXRD 图谱如图 2 所示。**1** 晶体在 2θ=6.3°、9.7°、13.4°、17.0°、20.2°、21.1°、22.4°、23.1°、24.4°、25.3°、26.9°、40.1° 处有特征衍射峰。**2** 晶体在 2θ =13.3°、23.0°、32.7°、42.5° 处有特征衍射峰。**1-2** 物理混合物 A、B 的 PXRD 图谱中可见 **1** 晶体和 **2** 晶体衍射峰的叠加，而 **1-2** 的共无定型物 A、B 的 PXRD 图谱仅观察到一个大的衍射环，初步推测二者属于无定型态。



a—**1** 晶体；b—**2** 晶体；c—**1-2** 物理混合物 A（* 表示 **1** 的特征衍射峰）；d—**1-2** 物理混合物 B（* 表示 **1** 的特征衍射峰）；e—**1-2** 共无定型物 A；f—**1-2** 共无定型物 B。

图 2　不同样品的 PXRD 图谱

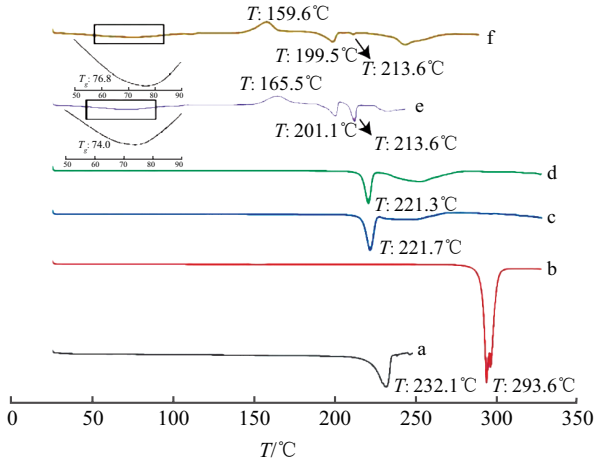
Fig.2　PXRD Patterns of Different Samples

2.3.2　DSC 分析

分别取 **1**、**2** 晶体粉末，**1-2** 的物理混合物 A、B，**1-2** 的共无定型物 A、B 各约 10 mg，置干燥的铝坩埚内，采用 DSC 热分析仪检测。设置升温速率为 10 ℃ /min，测定范围为 25 ～ 300 ℃。采用 TA-Universal Analysis 2000（5.0.1 版）软件测定样品的玻璃化转变温度（T_g）和熔点（T）。

结果如图 3 所示。晶体 **1** 和晶体 **2** 分别在 232.1 和 293.6 ℃具有单一的吸热熔融峰，与文献[12]报道

的熔点一致。物理混合物 A、B 在 221 ℃附近有一个尖锐的吸热峰，而属于 **2** 的 293.6 ℃处的峰值消失，推测 2 个化合物在温度较高时发生了混溶，**2** 溶解在熔融的 **1** 中。**1-2** 共无定型物 A、B 的 DSC 图谱中都只观察到了一个 T_g，表明其形成了单一的无定型态。**1-2** 共无定型物 A 的 T_g 为 74.0 ℃，在 165.5 ℃出现了一个小型结晶放热峰，随后在 201.1 和 213.6 ℃处出现吸热熔融峰，该现象可能是由于所形成的共无定型体系重结晶后熔化引起的（图 3e）。**1-2** 共无定型物 B 的 T_g 为 76.8 ℃，在 159.6 ℃出现一个小型结晶放热峰，随后在 199.5 和 213.6 ℃处出现重结晶的吸热熔融峰（图 3f）。在共无定型物中，伴随着 T_g 值的增加，药物的稳定性一般也会相应提高[13]。因此，**1-2** 共无定型物可能具有更好的稳定性。



a—**1** 晶体；b—**2** 晶体；c—**1-2** 物理混合物 A；d—**1-2** 物理混合物 B；e—**1-2** 共无定型物 A；f—**1-2** 共无定型物 B。

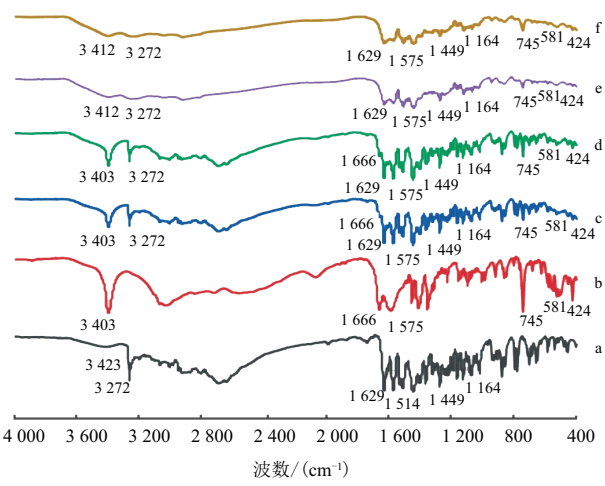
图 3 不同样品的 DSC 曲线

Fig.3 DSC Curves of Different Samples

2.3.3 FTIR 分析

分别取 **1**、**2** 晶体粉末，**1-2** 的物理混合物 A、B，**1-2** 的共无定型物 A、B 分别与 KBr 压成薄片，采用红外光谱仪在 4 000 ～ 400 cm^{-1} 范围内扫描，分辨率为 4 cm^{-1}。

各样品的 FTIR 结果如图 4 所示。在 **1** 晶体中，3 423 cm^{-1} 处为 N-H 的伸缩振动峰，3 272 cm^{-1} 处为端基炔烃的 C-H 伸缩振动峰。在 **2** 晶体中，3 403 cm^{-1} 处为 N-H 的伸缩振动峰，1 666 和 1 575 cm^{-1} 分别为氨基酸主链上的 C=O 的伸缩振动峰和 N-H 的弯曲振动峰。**1-2** 物理混合物的 FTIR 图谱为 **1** 晶体和 **2** 晶体 FTIR 图谱的简单叠加。**1-2** 共无定型物 A、B 的 FTIR 图谱则发生明显变化，**1** 晶体 3 423 cm^{-1} 处的 N-H 伸缩振动峰位移到了 3 412 cm^{-1} 处，3 272 cm^{-1} 处端基炔烃的 C-H 伸缩振动峰变为了宽钝峰。**2** 晶体图谱中 3 403 cm^{-1} 处的 N-H 红移到 3 412 cm^{-1} 处并与 **1** 的 N-H 伸缩振动峰重叠，1 666 cm^{-1} 处 C=O 的伸缩振动峰和 3 000 cm^{-1} 左右处羧酸 O-H 伸缩振动峰几乎消失。根据 SELVANAYAGAM 等[14]的报道，**1** 晶体结构中的阴离子和阳离子通过 N-H…Cl 氢键连接，由此推测 **1** 结构中 N-H 或端基炔的 C-H 与 **2** 结构中的 N-H 或 COOH 之间形成了氢键。



a—**1** 晶体；b—**2** 晶体；c—**1-2** 物理混合物 A；d—**1-2** 物理混合物 B；e—**1-2** 共无定型物 A；f—**1-2** 共无定型物 B。

图 4 不同样品的 FTIR 图谱

Fig.4 FTIR Spectra of Different Samples

2.4 MD 分析

上述 FTIR 结果表明 **1** 和 **2** 之间形成了分子间氢键，但对于共无定型体系中具体的相互作用位点和类型尚不清楚。因此，通过 MD 模拟进一步解释这一问题。使用 Materials Studio 2020 版软件的 Forcite 和 Amorpous Cell 模块对共无定型物进行

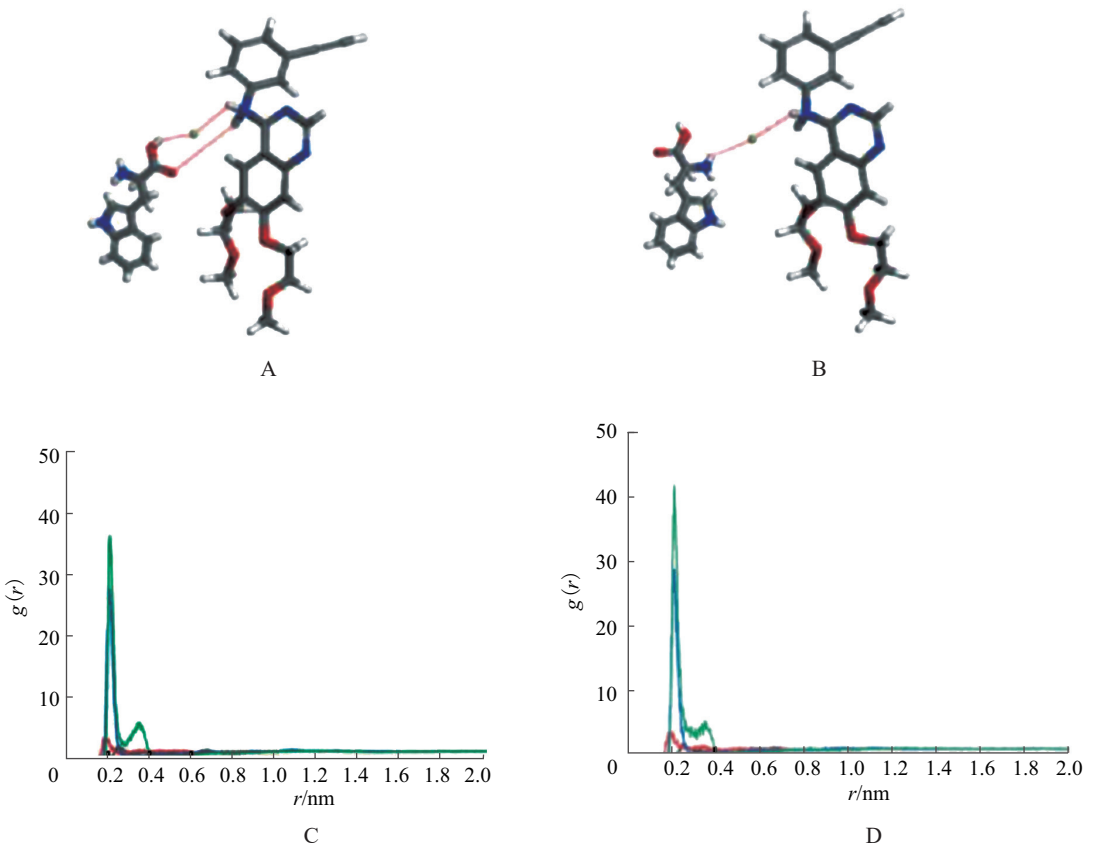
MD 模拟。当体系达到平衡时，计算径向分布函数（RDF）中的 $g(r)$ 值。RDF 描述的是相距一定距离 r 的 2 个原子之间的平均密度[15]。通常来说，r 值越小且 $g(r)$ 值越大，形成氢键的能力越强。当 r 小于 0.35 nm 时表明形成了氢键，当 r 在 0.35 ～ 0.50 nm 之间时表明存在范德华力。通过 RDF 分析来预测 **1-2** 共无定型物的形成方式[16]，其可能存在的结合方式如图 5A、B 所示。

如图 5C、D 所示，其中 **1** 的 N3-H 处氢原子和 **2** 中羧基处氢原子与氯原子的 RDF 在 0.2 nm 附近均有明显尖峰，且 $g(r)$ 值较大，同时 **1** 的 N3-H 处氢原子与 **2** 的羧基处 O=C 的氧原子在 0.18 nm 附近也有尖峰，但 $g(r)$ 值相对前者较小，其氢键能力相对较弱，这说明 **1** 中 N-H…Cl 主要与 **2** 中羧基处的 O-H 形成氢键。此外，还计算了 **2** 的 N-H 处氢原子与氯原子的 RDF，在 0.25 nm 处显示较小的 $g(r)$ 值，说明其相互作用很弱，提示 **2** 的氨基不太可能参与分子间氢键的形成。另外，物质的量比值为 1 ∶ 1 和 1 ∶ 2 的 **1-2** 共无定型物的 RDF 基本一致，但 $g(r)$ 值有所不同，其中共无定型物 B 的 $g(r)$ 值高于共无定型物 A 的 $g(r)$ 值，说明共无定型物 B 形成的氢键强度高于共无定型物 A，即共无定型物 B 的分子间相互作用更强。

综上所述，在共无定型物 A、B 中，**1** 分子与 **2** 分子主要是通过 **1** 中的 N-H…Cl 与 **2** 中羧基处的 O-H 形成氢键而发生相互作用。

2.5　平衡溶解度试验

分别称取过量的 **1** 晶体、**1-2** 的物理混合物 A



A、B—共无定型物中 **1** 和 **2** 可能的结合方式（红色虚线代表氢键）；C—**1-2** 共无定型物 A 的 RDF 图；D—**1-2** 共无定型物 B 的 RDF 图。

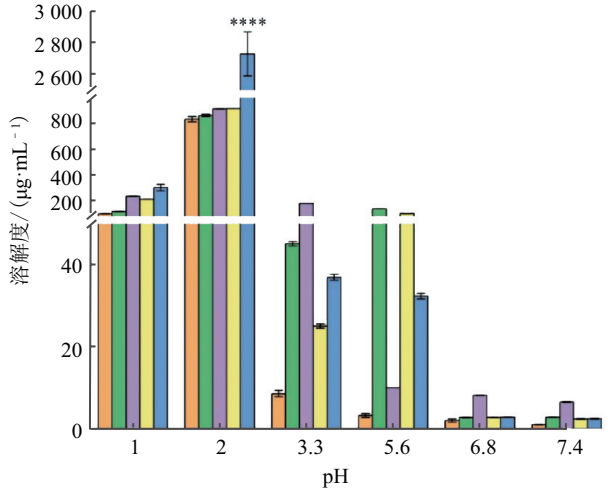
—— **1**(NH)-C1；—— **2**(OH)-C1；—— **1**(NH)=O；—— **2**(NH)-C1。

图 5　1-2 共无定型物的氢键模拟图和 RDF 图

Fig.5　Hydrogen Bond Simulation Diagrams and RDF Diagrams of the **1-2** Co-amorphous System

和 B、**1-2** 共无定型物 A 和 B，各自溶于缓冲液［pH 分别为 1.0、2.0、3.3、5.6、6.8 和 7.4（参考欧洲药典配制）］10 mL 中；将得到的各溶液于 25 ℃剧烈振荡 24 h。待其达到溶解平衡后取出样品，过滤，取续滤液，按“**2.2.1**”项下方法测定各样品中 **1** 的质量浓度。每组试验平行测定 3 份。

各样品中 **1** 的溶解度如图 6 所示。在 pH 1.0 或 pH 2.0 的条件下，与 **1** 晶体和物理混合物相比，**1-2** 共无定型物 A 中 **1** 的溶解度并没有明显增加，这可能是由于试验过程中非晶态溶解和重结晶所致。而在 pH 2.0 条件下，**1-2** 共无定型物 B 中 **1** 的溶解度显著提高，达到 2.73 mg/mL，比 **1** 晶体和物理混合物中 **1** 的溶解度提高了近 2 倍。上述结果体现出 **1** 的溶解度具有一定的 pH 依赖性，但是 **1-2** 共无定型物 B 在同等条件下显著提高了 **1** 的溶解度。MD 的 RDF 分析结果显示，共无定型物 B 的分子间相互作用更强、分子间结合更为紧密，抗塑化能力强，有助于维持其溶解优势，溶解度显著提升[15]。此外，共无定型物 B 较高的 T_g 值提示其稳定性较好、转晶较慢，更有利于共无定型物 B 发挥溶解优势[17]。



a—**1** 晶体；b—**1-2** 物理混合物 A；c—**1-2** 物理混合物 B；d—**1-2** 共无定型物 A；e—**1-2** 共无定型物 B。

图 6 不同样品的平衡溶解度（**** 表示与 **1** 原料药相比，P<0.000 1；n=3）

Fig.6 Equilibrium Solubility of Different Samples (Compared with **1** Bulk Drug, **** Represents P<0.000 1; n=3)

2.6 过饱和溶出试验

采用《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 第三法（小杯法）装置。分别以 pH 1.0 盐酸和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液各 200 mL 为溶出介质，设置温度为 25 ℃，转速为 50 r/min。取一定量上述样品（相当于 **1** 100 mg）置于溶出介质中进行试验，分别于 0.5、1、2、4、6、12、24 和 36 h 时取样 3 mL（立即补充 3 mL 同温介质），过滤，取续滤液，按“**2.2**”项下方法进行 HPLC 分析，每个样品平行测定 6 次，结果如图 7 所示。

1 晶体和 **1-2** 物理混合物 A、B 的溶出曲线在 pH 1.0 和 pH 6.8 时基本保持一致，说明 **2** 不影响 **1** 的溶出过程。**1-2** 共无定型物 A、B 在溶出过程中仍具有 pH 依赖性，在 pH 6.8 时共无定型物的溶出度相较于 **1** 晶体和物理混合物并没有明显提高，然而在 pH 1.0 时，在 0.5 h 之前均达到了最大溶解度。这是由于无定型物是热力学不稳定性体系，且易发生溶剂介导的转晶，**1-2** 共无定型物 A、B 可能在达到最大溶解度之前已经转变成了晶体。相较于原料药，共无定型物的溶出速率明显提高。

2.7 物理稳定性

分别将新制备的共无定型物 A、B 放置在 25 ℃、相对湿度（RH）60 % 条件下贮存，于 d15、d30、d180 时取出，使用 PXRD 检测共无定型物的物理稳定性。

共无定型物 A、B 在长达 180 d 内仍然表现出一个典型的衍射环（图 8），晶型基本没有发生变化，说明共无定型物 A、B 均表现出了良好的物理稳定性。

2.8 SD 大鼠体内药动学研究

2.8.1 液相色谱

色谱条件同“**2.2**”项，洗脱时间为 10 min。

内标溶液的配制：精密称取 OSI-420 对照品 5 mg 置 5 mL 量瓶中，用 DMSO 溶解并定容，得 1 mg/mL 的内标溶液，置 4 ℃冰箱中保存。

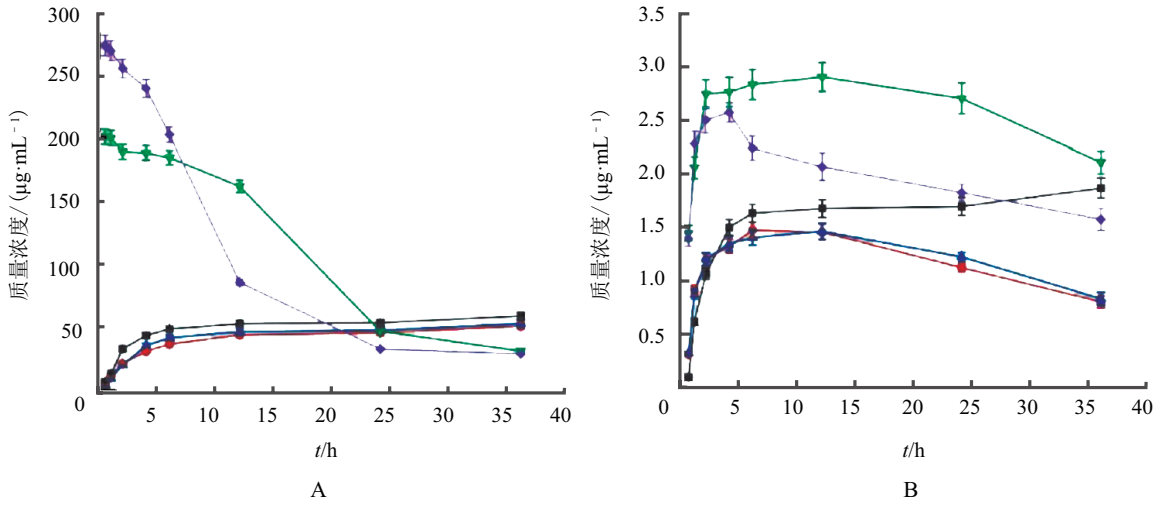
对照品溶液的配制：精密称取 **1** 对照品 10 mg 置 10 mL 量瓶中，用 DMSO 溶解并定容，得 1 mg/mL

的对照品溶液，置 4 ℃冰箱中保存。

2.8.2　给药方案和样品处理

将 18 只雄性 SD 大鼠随机分成 3 组，每组 6 只，分别记为 **1** 原料药组、**1-2** 物理混合物 B 给药组和 **1-2** 共无定型物 B 给药组。每份样品（**1** 质量浓度 1 mg/mL）预先分散在 0.5%羧甲纤维素钠溶液中制备成混悬液，对大鼠灌胃给药，给药剂量按 **1** 计为 10 mg/kg。分别于给药后 0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0 和 24 h 时经大鼠眼球后静脉丛取静脉血 0.5 mL，置经肝素处理的离心管中，离心（2 572×*g*）5 min，分离血浆，置 －80 ℃冰箱保存。

将所得血浆样品离心（2 572×*g*）5 min，取上清液 100 μL，加入内标溶液 100 μL、乙腈 300 μL，涡旋 5 min，离心（14 816×*g*）5 min；取上清液置真空离心浓缩系统中干燥 12 h，向残渣中加入甲醇 - 水（体积比 80 ∶ 20）200 μL 复溶，涡旋 5 min，离



■—**1** 晶体；●—**1-2** 物理混合物 A；▲—**1-2** 物理混合物 B；▼—**1-2** 共无定型物 A；◆—**1-2** 共无定型物 B。

图 7　不同样品在盐酸（pH 1.0，A）和磷酸盐缓冲液（pH 6.8，B）中的过饱和溶解度曲线（*n*=6）

Fig.7　Supersaturation Dissolution Profiles of Different Samples in HCl Solution (pH 1.0, A) and Phosphate Buffer (pH 6.8, B) (*n*=6)

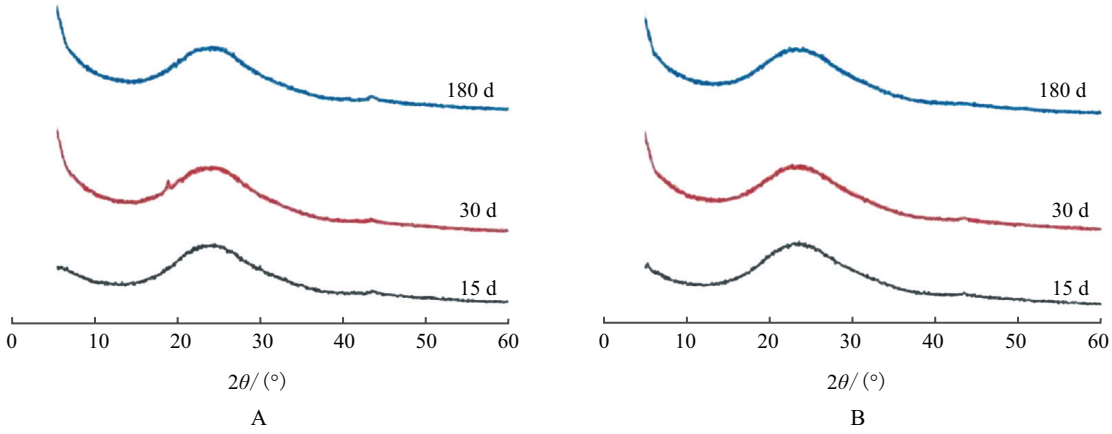


图 8　共无定型物 A（A）、共无定型物 B（B）在 25 ℃、RH 60%条件下的 PXRD 图谱

Fig.8　PXRD Patterns of Co-amorphous System A (A), Co-amorphous System B (B) Stored at 25 ℃ and RH of 60%

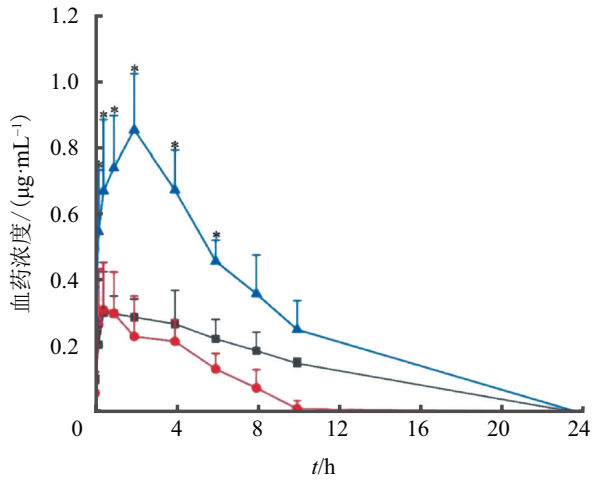
心（23 150×*g*）10 min；取上清液，按“**2.2**”项下色谱条件进样检测。线性试验结果显示，**1** 质量浓度（*c*）为 0.05 ～ 500 μg/mL 时，待测物与内标的峰面积比值（*y*）与 *c* 线性关系良好，线性回归方程为 *y*=0.041 7*c* - 0.179 2，R^2=0.999 4（*n*=3）。该检测方法低、中、高质量浓度（5、250、500 μg/mL）样品的日内精密度、日间精密度、回收率均满足检测要求，可用于血浆样品中 **1** 浓度的检测。

SD 大鼠灌胃给药后 24 h 内的药动学参数和血药浓度 - 时间曲线如表 1 和图 9 所示。**1-2** 共无定型物 B 的达峰时间相比于原料药缩短，且共无定型物的 c_{max} 和 $AUC_{0\rightarrow t}$ 分别为原料药的 2.8 和 2.3 倍，说明 **1-2** 共无定型物相较于原料药作用迅速且血药浓度更高。这是由于无定型物单位表面自由能较大，易水化、分散，能迅速溶出，易被吸收，在药代动力学参数上表现为 c_{max} 较高；且无定型物在小肠中转晶较慢，可使药物长时间维持较高浓度，从而提高药物的吸收总量，表现为 AUC 增大。而 **1-2** 物理混合物 c_{max} 和 $AUC_{0\rightarrow t}$ 均未显著提高，说明 **1** 和 **2** 之间只是简单的混合，并不能提高 **1** 的生物利用度。

表 1　大鼠灌胃给药后 1 的药动学参数

Tab.1　Pharmacokinetic Parameters of **1** in Rats after Intragastric Administration

药动学参数	**1**原料药	**1-2**物理混合物B	**1-2**共无定型物B
c_{max}/(μg·mL^{-1})	0.30± 0.12	0.31±0.14	0.86±0.17
t_{max}/h	2.33±1.83	1.79±1.73	1.80±0.98
$AUC_{0\rightarrow t}$/(μg·h·mL^{-1})	2.37±0.36	1.59±0.43	5.34±0.62
$t_{1/2}$/h	5.38±1.00	3.25±2.07	5.90±0.62
MRT/h	8.99±1.39	5.57±3.21	8.56±3.68
F/%	—	67	225



■—**1** 原料药；●—**1-2** 物理混合物 B；▲—**1-2** 共无定型物 B。

图 9　血药浓度 - 时间变化曲线（与 **1** 原料药相比，* 表示 *P*<0.05；*n*=6）

Fig.9　Plasma Concentration-time Curves（Compared with **1** Bulk Drug,* Represents *P*<0.05; *n*=6）

3　讨论

本研究以 **1** 为模型药，采用 **2** 作为配体，使用旋转蒸发法成功制得 **1-2** 共无定型物 A、B，并采用 PXRD、DSC、FTIR 等手段进行表征，通过 MD 预测了共无定型物中 **1** 和 **2** 分子间相互作用关系。结果表明，**1-2** 通过分子间氢键形成共无定型物。溶解度和体外溶出试验表明，**1-2** 共无定型物能显著提高 **1** 的溶解度，且溶出程度及溶出速率均明显增加。药动学试验结果表明，相比于原料药，**1-2** 共无定型物 B 起效快，在 2 h 内就能达到最大血药浓度，口服生物利用度明显提高。共无定型物对提高 **1** 的生物利用度具有较大潜力，临床应用前景广阔。同时，本研究可为使用共无定型物技术对改善难溶性药物的溶解度、溶出速率和生物利用度提供指导作用。

参考文献：

[1] ABDELGALIL A A, AL-KAHTANI H M, AL-JENOOBI F I. Erlotinib [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2020, **45**: 93-117.

[2] CUAN X D, YANG X Y, ZHU W W, *et al*. Antitumor effects of erlotinib in combination with berberine in A431 cells [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, **24**(1): 29.

[3] DEVASARI N, DORA C P, SINGH C, *et al*. Inclusion complex of erlotinib with sulfobutyl ether-β-cyclodextrin: preparation, characterization, in silico, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, **134**: 547-556.

[4] MORTON S W, LEE M J, DENG Z J, *et al*. A nanoparticle-based combination chemotherapy delivery system for enhanced tumor killing by dynamic rewiring of signaling pathways [J]. *Sci Signal*, 2014, **7**(325): ra44.

［5］ SHI Q, WANG Y N, MOINUDDIN S M, *et al*. Co-amorphous drug delivery systems: a review of physical stability, *in vitro* and *in vivo* performance［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(7): 259.

［6］ 方晓萍, 胡　义, 卢　山, 等. 共无定型药物的研究进展［J］. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(7): 953-961.

［7］ SHI Q, MOINUDDIN S M, CAI T. Advances in coamorphous drug delivery systems［J］. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(1): 19-35.

［8］ HEIKKINEN A T, DECLERCK L, LÖBMANN K, *et al*. Dissolution properties of co-amorphous drug-amino acid formulations in buffer and biorelevant media［J］. *Pharmazie*, 2015, **70**(7): 452-457.

［9］ 代明鑫, 江振洲, 黄　鑫. 色氨酸及代谢物的生理功能以及在疾病中的作用研究进展[J]. 中南药学, 2021, **19**(5): 909-915.

［10］ PLATTEN M, NOLLEN E A A, RÖHRIG U F, *et al*. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond［J］. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, **18**(5): 379-401.

［11］ GUINET Y, PACCOU L, HÉDOUX A. Mechanism for stabilizing an amorphous drug using amino acids within co-amorphous blends［J］. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 337.

［12］ POKORNÝ V, ŠTEJFA V, HAVLÍN J, *et al*. Heat capacities of L-histidine, L-phenylalanine, L-proline, L-tryptophan and L-tyrosine［J］. *Molecules*, 2021, **26**(14): 4298.

［13］ ZHANG M, XIONG X N, SUO Z L, *et al*. Co-amorphous palbociclib-organic acid systems with increased dissolution rate, enhanced physical stability and equivalent biosafety［J］. *RSC Adv*, 2019, **9**(7): 3946-3955.

［14］ SELVANAYAGAM S, SRIDHAR B, RAVIKUMAR K. Erlotinib hydro-chloride: an anti-cancer agent［J］. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online*, 2008, **64**(11): o931.

［15］ WANG M W, LIU S Y, JIA L N, *et al*. Exploring the physical stability of three nimesulide-indomethacin co-amorphous systems from the perspective of molecular aggregates［J］. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **147**: 105294.

［16］ LI J, JIN S H, LAN G C, *et al*. Molecular dynamics simulations on miscibility, glass transition temperature and mechanical properties of PMMA/DBP binary system［J］. *J Mol Graph Model*, 2018, **84**: 182-188.

［17］ HAN J, WEI Y, LU Y, *et al*. Co-amorphous systems for the delivery of poorly water-soluble drugs: recent advances and an update［J］. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, **17**(10): 1411-1435.