

喷雾干燥固体分散技术增加药物溶解性的主要影响因素研究[△]

李杰*, 柳文洁, 程泽能[#](中南大学湘雅药学院, 长沙 410000)

中图分类号 R994 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3139-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.31

摘要 目的:为研究者在处方筛选与工艺改进时提供参考。方法:以“喷雾干燥”“固体分散”“增溶”“Spray drying”“Solid dispersion”“Solubility enhancement”等为关键词,组合查询2005—2016年在PubMed、Elsevier Science、中国知网、万方等数据库中的相关文献,对运用喷雾干燥技术制备固体分散体过程的物料因素和工艺条件进行综述。结果与结论:共检索到相关文献664篇,其中有效文献40篇。喷雾干燥固体分散技术是喷雾干燥与固体分散技术的结合,作为可提高药物溶解度与生物利用度的重要技术,其所得颗粒的理化性质受物料因素与工艺因素共同影响。物料因素主要包括载体、溶剂及添加剂等;工艺因素主要包括进料速度、料液雾化及进出口温度等。喷雾干燥固体分散技术在提高生物药剂学分类系统Ⅱ类和Ⅳ类分子的溶解度与生物利用度中应用广泛。从热力学和分子水平探究固体分散体中药物无定形形态的稳定性与探究该技术在常规口服制剂与缓释制剂中的应用将是研究的新方向。

关键词 喷雾干燥;固体分散体;增溶;影响因素

近年来,出现了许多基于药物靶点受体结构合成的新化学实体,但大多水溶性较差^[1]。据报道,其中40%都是不溶于水或者亲脂性的,提高药物溶解度与生物利用度成为现今研究重点^[2]。

喷雾干燥固体分散技术是指通过喷雾干燥技术制备固体分散体从而提高药物溶解度与生物利用度的技术,在制药工业领域中具有广泛应用前景^[3]。喷雾干燥制备工艺过程简单、干燥温和、所得颗粒粒径分布窄^[4],同时所制得的固体分散体中活性成分主要以无定形形式均匀分散,具有较高的吉布斯能,故而在溶解时所需能量较少^[5-6];此外,更好的多孔性、润湿性以及表面积的小粒径结构,均是其生物利用度提高的重要原因^[7]。

但是,在其运用中存在诸多因素均可影响所得颗粒的物理化学性质,如物料因素(载体、溶剂、添加剂)与工艺条件(进料速度、料液雾化、进出口温度等)。笔者以“喷雾干燥”“固体分散”“增溶”“Spray drying”“Solid dispersion”“Solubility enhancement”等为关键词,组合查询2005—2016年在PubMed、Elsevier Science、中国知网、万方等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献664篇,其中有效文献40篇。现对运用喷雾干燥技术制备固体分散体过程的物料因素和工艺条件进行综述,以期对研究者在处方筛选与工艺改进时提供参考。

1 物料因素

1.1 载体

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503023)

*硕士研究生。研究方向:药物新剂型及临床前药动学研究。电话:0731-88927962-805。E-mail:leejie1220@163.com

#通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:新药临床前药动学研究及早期临床试验。电话:0731-88927962-805。E-mail:chengzn@csu.edu.cn

固体分散体中聚合物载体不仅有助于增加药物的溶出速度和溶解度,而且还通过降低其分子流动性、提高其玻璃化转变温度(T_g),从而提高药物的固态物理稳定性^[8]。喷雾干燥载体的选择对药物在体内条件下维持无定形态的稳定具有显著影响。在选择聚合物载体前有许多指标需要评价,如 T_g 、聚合物性质(阴离子/阳离子)和官能团影响、吸湿性、有机溶剂中的溶解度以及热稳定性等。固体分散体中聚合物主要起到润湿作用、分子流动抑制作用、结晶抑制作用等^[9]。在喷雾干燥技术中常使用的聚合物为肠溶聚合物、亲水性聚合物、两性性聚合物及表面活性剂等^[10-11]。

Knopp MM等^[12]通过吡啶美辛-聚乙烯吡咯烷酮(PVP)二元体系考察不同分子量PVP对药物-聚合物复合体中药物溶解度的影响,发现药物的溶解度取决于药物-聚合物之间的相互作用,而不是聚合物的分子量。Zhao M等^[13]研究发现,聚合物黏度在稳定固体分散体中起重要作用,并且聚合物的 T_g 与分散体的稳定性成反比关系。Pawar JN等^[14]分别以乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、羟丙基甲基纤维素和丙烯酸树脂为载体材料,通过喷雾干燥法制备蒿甲醚固体分散体时发现,由这些载体材料制备的固体分散体中结晶态蒿甲醚均有所减少,并且其溶出均有所增加;此外,分散体中药物的溶解度与其亲水性聚合物的比例成正比。

1.2 溶剂

选择适当的溶剂系统对制备所需结构和物理化学性质的固体分散体是同样重要的。对溶剂系统来说,必不可少的条件就是找出一个共同的溶剂系统以溶解所有原料组分。故而喷雾干燥溶剂系统的主要选择标准包括对药物与载体有好的溶解性、物料具有可接受的黏

度、低毒性、易挥发、维持物料稳定、不可燃等。常用溶剂为水、乙醇、甲醇、丙酮、三氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜等^[15]。

为了得到产率高、流动性好的产品,应首先考虑溶剂的挥发性。通常,低沸点的溶剂容易蒸发,故而产品产率较高^[16]。溶剂蒸发速率也对液滴的硬化及颗粒的形成存在一定影响,进而影响其颗粒结构和堆密度^[17]。

料液黏度及表面张力也是溶剂选择的重要指标,尤其是料液雾化过程的主要影响因素,可对喷雾干燥过程及产品性质造成影响。Al-Obaidi H等^[18]以喷雾干燥技术制备灰黄霉素-PVP颗粒时评价了2种溶剂组合的差异,发现由乙腈-甲醇制备的颗粒粒径较由乙腈-水制备的小,并且由乙腈-甲醇组成的物料黏度(0.554 cP)较由乙腈-水组成的物料黏度(1.39 cP)小。

此外,介电常数是溶剂极性的一个重要指标,其数值越高,溶剂极性越大。通常来说,分隔两个带相反电荷的带电体所需能量与介质的介电常数成反比,也就是介电常数大的溶剂,隔开离子的能力也较大^[19]。加入共溶剂可通过降低溶剂的介电常数而增加疏水性分子的溶解度;对于极性分子,因水具有高介电常数,故就是优良溶剂。此外,溶剂介电常数变化对可电离药物的溶解度亦具有显著影响,高的介电常数可造成药物离子化程度较高,故而增加其溶解度^[20]。

1.3 添加剂

目前,关于固体分散体的研究越来越多地转移到添加除载体聚合物外的第三种或更多组分,以保证药物储存期间稳定在其无定形形态。最常用的添加剂为表面活性剂,其通过提高润湿性及降低药物贮存期间的晶型转化来改善药物的溶解性和物理稳定性。此外,助流剂、干燥剂也常用来改善粉体的流动性及产率,并减少喷雾干燥室内颗粒黏壁的倾向。在喷雾干燥中也可添加其他助剂,如崩解剂、pH调节剂、络合剂等^[21-22]。

胶体二氧化硅的使用可使粉体与喷雾干燥器壁间静电的产生最小化,从而提高产率并改善粉体流动性。此外,多孔二氧化硅也可作为吸附剂使用,并且由于其提供了更多的表面积,故增强溶解的作用也很显著^[23]。Planinšek O等^[24]已开发出含多孔二氧化硅的固体分散体,并指出多孔二氧化硅在增强药物溶解性方面具有显著作用。Ambike AA等^[25]研究发现,二氧化硅可有效提高低 T_g 药物的流动性与稳定性。此外,Shen SC等^[26]也认为,喷雾干燥料液中加入二氧化硅对药物溶解、产率和稳定性等有提高作用。

Makai Z等^[27]就乳糖对喷雾干燥颗粒表面性质的影响进行评价,通过比较群多普利微晶、基于海藻酸盐的喷雾干燥载药颗粒、基于海藻酸盐与乳糖的喷雾干燥载药颗粒这3种组成中群多普利的溶出时发现,含有乳糖组分的颗粒中药物释放是最快的,并推测乳糖的应用

引起了颗粒表面极性的显著增加,从而加速了药物的溶解。

药物的无定形形态具有最高的自由能和熵,相比于结晶态,其分子运动更活跃,这就导致了更高的表观溶解度和溶出速率;但高的内能和分子运动亦可造成贮存期间无定形药物的结晶化^[28]。故而,药物在贮存期间无定形状态的稳定性相较于提高制剂的溶出与体内疗效更为重要。在不同研究中,人们使用不同的稳定剂或表面活性剂与药物-聚合物混合,以提高固体分散体的稳定性。Chen J等^[29]就表面活性剂对塞来昔布无定形固体分散体(ASD)结晶的影响进行考察时发现,十二烷基硫酸钠和聚山梨酯80可促进ASD悬浮液结晶;而其他表面活性剂,包括牛磺胆酸钠和Triton X100则表现出结晶抑制作用,因此认为表面活性剂的选择对避免ASD中药物的结晶化至关重要。

2 工艺条件

2.1 进料速度

进料速度是影响喷雾干燥效率及颗粒性质的重要参数之一,其设定应综合考虑喷雾干燥设备的干燥能力、物料的干燥特性及产品规格要求等。除了对物料雾化及液滴大小有影响外,进料速度也会影响颗粒在干燥室、输送机、旋风分离器或袋式过滤器中的停留时间,同时其还会影响出口温度。

Littringer EM等^[30]研究发现,药物溶解度的增强与进料速度成反比。Kanojia G等^[31]研究发现,增大进料速度不仅会造成溶剂蒸发不充分、出口温度降低,而且会对产率造成影响。Čerpnjak K等^[32]则在甲氧萘丙酸载药颗粒制备过程中发现,在高进料速度下制备的颗粒粒径较大。

2.2 料液的雾化

雾化的目的是将料液分散成细小液滴,提供一个非常大的表面,以促进溶剂蒸发和颗粒的分离。雾化器通常沿着进料口装配在干燥组件上,以保证进料溶液和干燥气体之间的均匀混合。在制药工业中,最常用的雾化器有双流体式雾化器、压力式雾化器、离心式雾化器、声波能量式喷嘴^[33]等。雾化器的选择取决于料液的性质及产品规格要求。

目前,多流体喷嘴雾化器在喷雾干燥中的应用广泛。Ozeki T等^[34]在药物/麦芽- β -CD微球对药物生物利用度改善作用的研究中使用四流体喷嘴,从而克服了为同时溶解水不溶性药物与水溶性载体而使用共溶剂的问题,因该喷嘴有两个液体通道和两个气体通道,允许药物和载体分别溶解在适合的溶剂中。同样,Chen R等^[35]通过四流体喷嘴同时递送药物和聚合物溶液以制备无定形固体分散体,并发现相对于单一溶剂制备的颗粒,两种溶剂制备的颗粒可在肺部更有效地分布,且在增强药物吸收方面表现更好。

相较于传统喷雾干燥所制备的颗粒粒径分布不可控,电喷雾雾化所制备颗粒尺寸和形态较为可控,故而在制药领域中具有广泛的应用^[36]。在喷雾过程中,物料被泵输送至喷嘴处,在通过喷嘴的同时喷嘴也被施加一个高的电位差,所形成的电场使从喷嘴喷出的射流分裂成粒径在微米范围的单分散液滴^[37]。Ghayempour S等^[38]通过调节喷雾干燥参数,使所制备的颗粒平均粒径范围为80 nm~900 μm。此外,电喷雾还可用于生产难以用其他手段来获得的复杂结构的细小颗粒^[37]。

2.3 进出口温度

进出口温度会影响一些重要参数,如颗粒大小、表面粗糙度、密度、黏性、残余溶剂、水分水平等。进口及出口温度的设置应全面考虑物料相分离、残留溶剂及颗粒塑化等。在进行喷雾干燥过程后,通常会对颗粒进行次级干燥以去除残余溶剂,因为残余的溶剂会通过增加分子迁移而导致晶体的增长^[39]。

Mass SG等^[39]在3个不同出口温度下对15%甘露醇水溶液进行喷雾干燥时发现,出口温度最低时所制备的颗粒其内部没有空穴或空隙的产生,并认为出口温度低时由溶剂蒸发造成的内部压力更低,溶剂逃逸时间充足而不会破坏固体形态。此外,Paramita V等^[40]也发现,在较高出口温度下制备的喷雾干燥粉末中,中空颗粒的比例较高。

3 结语

对于低水溶性的药物来说,如何提高其溶解度与生物利用度是一大难题。制剂研究者已证实,通过制备不定形固体分散体可有效克服BSC II类和IV类分子的溶解度问题^[11]。喷雾干燥固体分散技术作为一种工艺简单、经济、方便、产品粒径合理的固体分散体制备技术,虽然已经在制药工业领域中得到广泛应用,但其在运用过程中还存在以下问题:(1)要求雾化微粒在几秒或几毫秒内完成快速干燥过程,以防止药物和聚合物成分之间的相分离^[10],这就对研究者在确定处方组成(特别是溶剂)和工艺因素(特别是进料的速度、进出口的温度)时提出了较高要求;(2)维持固体分散体中药物晶型的稳定仍为现今研究中的一大难题,更好地了解热力学和分子水平过程,如玻璃化转变、分子流动性、脆性、反玻璃化、药物和聚合物的分子相互作用等,对于设计高效而稳定的无定形药物递送系统至关重要^[9];(3)目前喷雾干燥固体分散技术的研究方向主要集中在吸入剂(即肺部靶向给药制剂)与中药制剂等领域,制剂研究者可将其作为载药前体制备技术,进一步应用在普通口服制剂与缓释制剂等其他剂型的研究和开发中。

参考文献

[1] Shukla D, Chakraborty S, Singh S, *et al.* Lipid-based oral multiparticulate formulations-advantages, technological advances and industrial applications[J]. *Expert Opin Drug*

Deliv, 2011, 8(2):207-224.

- [2] Khan A, Iqbal Z, Shah Y, *et al.* Enhancement of dissolution rate of class II drugs (hydrochlorothiazide): a comparative study of the two novel approaches: solid dispersion and liqui-solid techniques[J]. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(6):650-657.
- [3] 杨浩,蔡源源,唐敏,等.喷雾干燥技术及其应用[J].*河南大学学报(医学版)*, 2013, 32(1):71-74.
- [4] 郭静,李浩莹.纳米喷雾干燥技术在药物研究中的应用进展[J].*中国医药工业杂志*, 2013, 44(4):399-403.
- [5] 李标.固体分散体在药剂学中的应用[J].*中国药房*, 2009, 20(10):790-792.
- [6] Gurunath S, Kumar SP, Basavaraj NK, *et al.* Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs[J]. *J Pharm Res*, 2013, 6(4):476-480.
- [7] 董雅芬,胡滨,杨秋娅,等.固体分散体在提高难溶性药物口服生物利用度中的应用[J].*药学与临床研究*, 2015, 23(1):51-54.
- [8] He Y, Ho C. Amorphous solid dispersions: utilization and challenges in drug discovery and development[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(10):3237-3258.
- [9] Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(9):2527-2544.
- [10] Adebisi AO, Kaialy W, Hussain T, *et al.* Solid-state, triboelectrostatic and dissolution characteristics of spray-dried piroxicam-glucosamine solid dispersions[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, doi:10.1016/j.colsurfb.2016.07.032.
- [11] Patel BB, Patel JK, Chakraborty S, *et al.* Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement[J]. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(4):352-365.
- [12] Knopp MM, Olesen NE, Holm P, *et al.* Influence of polymer molecular weight on drug-polymer solubility: a comparison between experimentally determined solubility in PVP and prediction derived from solubility in monomer [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(9):2905-2912.
- [13] Zhao M, Barker SA, Belton PS, *et al.* Development of fully amorphous dispersions of a low T_g drug via co-spray drying with hydrophilic polymers[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 82(3):572-579.
- [14] Pawar JN, Shete RT, Gangurde AB, *et al.* Development of amorphous dispersions of artemether with hydrophilic polymers via spray drying: physicochemical and in silico studies[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, 11(3):385-395.
- [15] Hugo M, Kunath K, Dressman J. Selection of excipient, solvent and packaging to optimize the performance of

- spray-dried formulations: case example fenofibrate[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 39(2):402-412.
- [16] Paudel A, Van den Mooter G. 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.
- [17] Paudel A, Worku ZA, Meeus J, *et al.* Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations[J]. *Int J Pharmaceut*, 2012, 453(1):253-284.
- [18] Al-Obaidi H, Ke P, Brocchini S, *et al.* Characterization and stability of ternary solid dispersions with PVP and PHPMA[J]. *Int J Pharm*, 2011, 419(1/2):20-27.
- [19] Behera AL, Sahoo SK, Patil SV. Enhancement of solubility: a pharmaceutical overview[J]. *Der Pharmacia Lettre*, 2010, 2(2):310-318.
- [20] Ali HSM, York P, Blagden N, *et al.* Solubility of salbutamol and salbutamol sulphate in ethanol+water mixtures at 25 °C [J]. *J Mol Liq*, 2012, doi: 10.1016/j.molliq.2012.05.021.
- [21] Rahmati MR, Vatanara A, Parsian AR, *et al.* Effect of formulation ingredients on the physical characteristics of salmeterol xinafoate microparticles tailored by spray freeze drying[J]. *Adv Powder Technol*, 2013, 24(1):36-42.
- [22] El-Maghraby GM, Alomrani AH. Effect of binary and ternary solid dispersions on the in vitro dissolution and in-situ rabbit intestinal absorption of gliclazide[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2011, 24(4):459-468.
- [23] Patel BB, Patel JK, Chakraborty S. Review of patents and application of spray drying in pharmaceutical, food and flavor industry[J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2014, 8(1):63-78.
- [24] Planinšek O, Kovačič B, Vrečer F. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica[J]. *Int J Pharm*, 2011, 406(1/2):41-48.
- [25] Ambike AA, Mahadik KR, Paradkar A. Spray-dried amorphous solid dispersions of simvastatin, a low T_g drug: in vitro and in vivo evaluations[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(6):990-998.
- [26] Shen SC, Ng WK, Chia L, *et al.* Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: effect of pore and particle size[J]. *Int J Pharm*, 2011, 410(2):188-195.
- [27] Makai Z, Bajdik J, Erős I, *et al.* Evaluation of the effects of lactose on the surface properties of alginate coated tranolapril particles prepared by a spray-drying method[J]. *Carbohydr Polym*, 2008, 74(3):712-716.
- [28] Laitinen R, Löbmann K, Strachan CJ, *et al.* Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs[J]. *Int J Pharm*, 2013, 453(1):65-79.
- [29] Chen J, Ormes JD, Higgins JD, *et al.* Impact of surfactants on the crystallization of aqueous suspensions of celecoxib amorphous solid dispersion spray dried particles[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(2):533-541.
- [30] Littringer EM, Mescher A, Eckhard S, *et al.* Spray drying of mannitol as a drug carrier: the impact of process parameters on product properties[J]. *Drying Technol*, 2012, 30(1):114-124.
- [31] Kanojia G, Willems G, Frijlink HW, *et al.* A design of experiment approach to predict product and process parameters for a spray dried influenza vaccine[J]. *Int J Pharm*, 2016, 511(2):1098-1111.
- [32] Čerpnjak K, Pobirk AZ, Vrečer F, *et al.* Tablets and minitables prepared from spray-dried SMEDDS containing naproxen[J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(1):336-346.
- [33] Liu W, Chen XD, Selomulya C. On the spray drying of uniform functional microparticles[J]. *Particuology*, 2015, doi:10.1016/j.partic.2015.04.001.
- [34] Ozeki T, Kano Y, Takahashi N, *et al.* Improved bioavailability of a water-insoluble drug by inhalation of drug-containing maltosyl- β -cyclodextrin microspheres using a four-fluid nozzle spray drier[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2012, 13(4):1130-1137.
- [35] Chen R, Okamoto H, Danjo K. Preparation of functional composite particles of salbutamol sulfate using a 4-fluid nozzle spray-drying technique[J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(3):254-259.
- [36] Yurteri CU, Hartman RPA, Marijnissen JCM. Producing pharmaceutical particles via electrospraying with an emphasis on nano and nano structured particles: a review[J]. *KONA Powder Part J*, 2010, doi:10.14356/kona.2010010.
- [37] Sosnik A. Production of drug-loaded polymeric nanoparticles by electrospraying technology[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(9):2200-2217.
- [38] Ghayempour S, Mortazavi SM. Fabrication of micro-nanocapsules by a new electrospraying method using coaxial jets and examination of effective parameters on their production[J]. *J Electrostat*, 2013, 71(4):717-727.
- [39] Maas SG, Schaldach G, Littringer EM, *et al.* The impact of spray drying outlet temperature on the particle morphology of mannitol[J]. *Powder Technol*, 2011, 213(1):27-35.
- [40] Paramita V, Iida K, Yoshii H, *et al.* Effect of feed liquid temperature on the structural morphologies of d-limonene microencapsulated powder and its preservation[J]. *J Food Sci*, 2010, 75(1):39-45.

(收稿日期:2016-10-25 修回日期:2017-02-14)
(编辑:余庆华)