

# 如何解决难溶性API问题？-试试多库酯钠吧！

优普惠 2022-11-03 13:47 发表于广东

收录于合集

#润湿剂 1 #索尔维 3 #已有登记号 19 #表面活性剂 3



## 多库酯钠产品档案

【名称】多库酯钠

【型号】多库酯钠USP、多库酯钠颗粒

【生产商】美国Cytec，于2015年被索尔维（Solvay）收购

【登记号】F20190000540已激活（多库酯钠USP）

【CAS号】577-11-7

【标准】USP,EP，登记标准

【贮存】密封保存

【包装规格】5或25kg/袋

【有效期】36月

【应用】胶囊剂、片剂、口服溶液、注射剂

【类别】阴离子表面活性剂，润湿剂、增溶剂

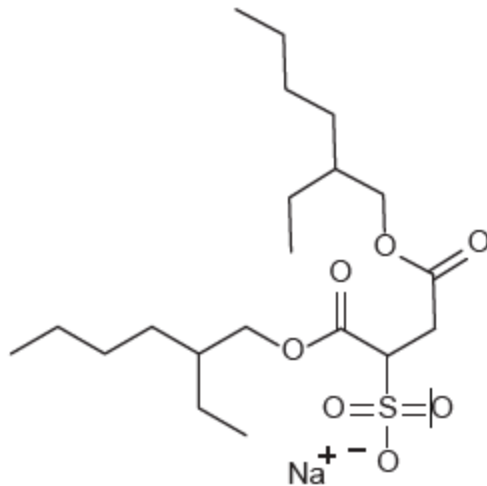
【性能】

型号	组成	性状	特性
多库酯钠 USP	100%多库酯钠	白色或类白色蜡状固体*	阴离子表面活性剂，润湿剂，增溶剂
多库酯钠颗粒	85%多库酯钠 +15%苯甲酸钠	粒径 100 μm 的球形颗粒	具有良好的流动性和防结块功能，用于直压。用作润湿剂、增溶剂、表面活性剂

\*: 数据来自登记标准 其他数据来自供应商资料

### 【结构】

Figure 1: Docusate Sodium Structure



MW: 444.6 g/mol  
Formula: C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>NaO<sub>7</sub>S

图1.多库酯钠结构

### 多库酯钠应用

#### 难溶API配方助剂的多库酯钠

使用组合和高通量化学的一个最不理想的结果是，具有疏水性的难溶性药物候选物显著增加[1]。

据统计，进入开发阶段的难溶性新药数量在40%到70%之间[2]，大多数公司越来越关注其候选药物的生物药剂学特性（特别是溶解度和渗透性），以了解其对临床暴露的影响。而生物药剂学分类系统（图2）(BCS)[3]是根据药物的溶解度和渗透性来区分药物系统。它是FDA提供的预测肠道药物吸收的指南[4]。

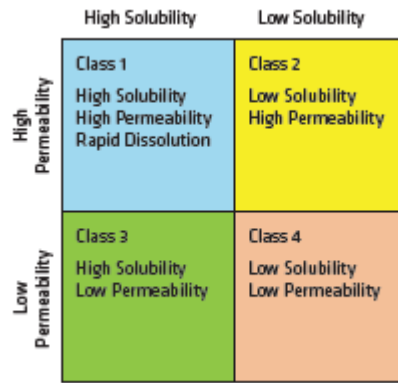


图 2.API 的BCS分类系统

许多API的水溶性差，使其配制起来更加困难，也可能导致药物在使用中生物利用度降低，而多库酯钠可以克服这些问题。

### 多库酯钠在造粒中作为稳定剂

在造粒过程中，虽然溶解度是一个重要因素，但表面润湿性也至关重要。许多目前可用的表面活性剂缺乏耐受性或不能充分影响润湿性，因此需要一种在临界胶束浓度（CMC）、耐受性和安全性等关键领域具有合适性能的赋形剂，多库酯钠满足了这些需求（图3）。

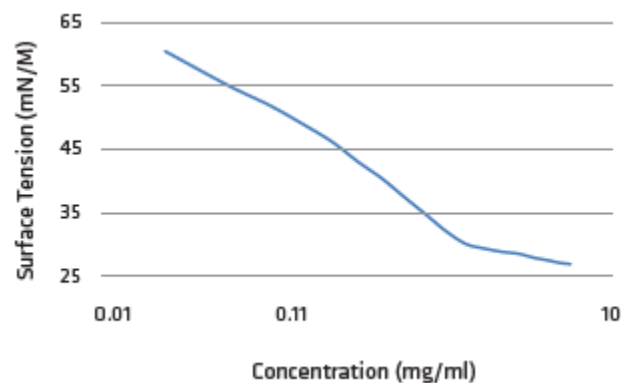


图3.25°C下多库酯钠在纯净水中的临界胶束浓度（2.5-3.5mmol/l，约1.25mg/ml）

较低的CMC有利于增溶，但由于泡沫形成和接触角降低，它也会在润湿性方面带来不利影响。但多库酯钠即使在较高的浓度下也不会生泡沫，并显著降低接触角，因此在胃肠道条件下对疏水性药物表现出优异的润湿性。

在扫描电子显微镜下，多库酯钠表面呈不规则形状（图4），证实了其蜡状特性。如EDX扫描所示（图5），晶体纯净，不含其他元素杂质。由于纯多库酯的蜡状性质，将其溶解在水介质中可能需要相当长的时间，但是这不会造成任何限制。

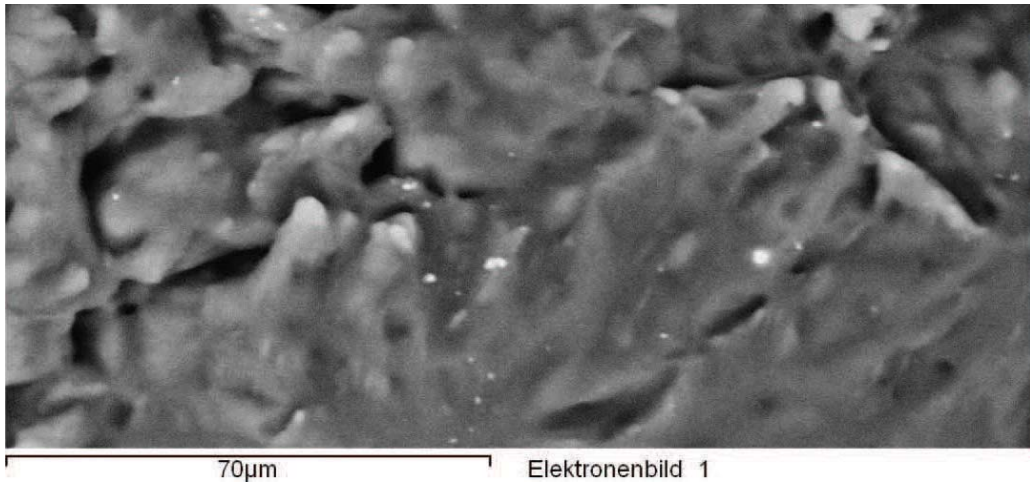


图4.多库酯钠表面SEM照片

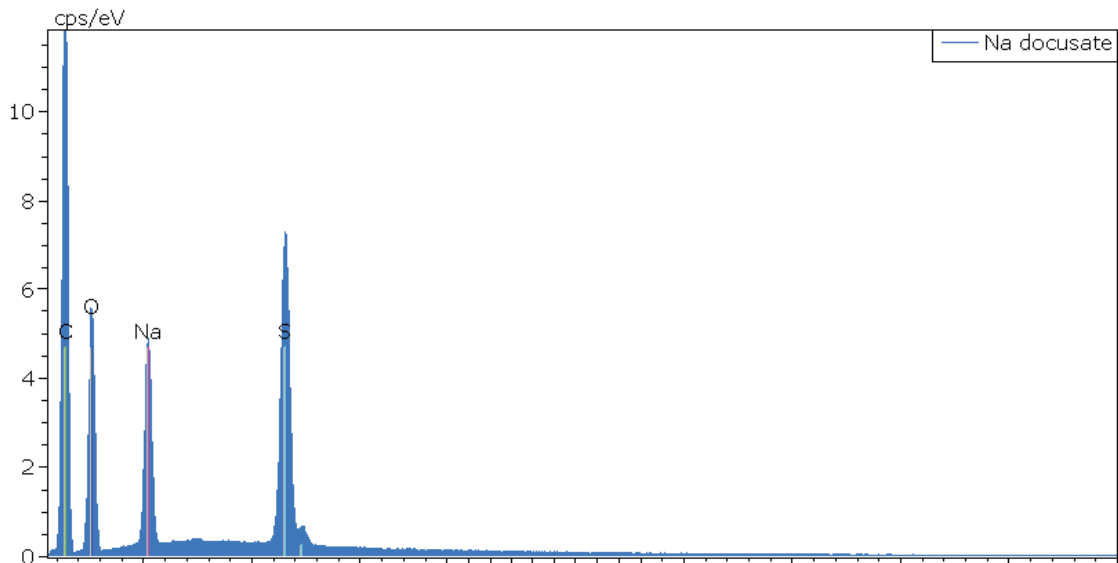


图5.多库酯钠EDX扫描图

条件：Zeiss Sigma VP FEG-扫描电子显微镜，Bruker EDX 检测器 15 keV，2,000cps，采集时间 = 2 分钟源 Al K Alpha，15 kV，400µm 面积，Ar 离子

### 案例分析



多库酯钠在润湿性方面的有效性已被公认多年。但很少有发表的研究考察了使用改进的润湿剂和降低接触角对溶出特性的直接影响。

缬沙坦（图6）是一种BCS III类化合物（溶解度有限，渗透率低），pH值4以下，药物溶解度较低，亲脂性显著增加（表1）。由于生物利用度问题（比如与食物一起服用）以及由于溶解度依赖于pH值，缬沙坦一直是制剂开发中持续关注的主题。[5]、[6]、[7]、[8] 在没有缓冲液的情况下，缬沙坦具有高度疏水性（图7），这也是研究多库酯钠对使用不同赋形剂基质的造粒过程影响的合理选择。

表1.缬沙坦（抗高血压药）概况

Table 1: Valsartan (Antihypertensive Drug) Profile

MW:	435 g/mol	pKa	3.9, 4.7**
Formula:	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	Log D:	-0.73 (pH 10)*
Melting point:	116-117°C	Log P:	1.5 (pH 5)**
Solubility (25°C)	0.18 mg/ml (water)**	BCS Class	III**

Source: \*SciFinder; \*\*FA B A D J, Pharm. Sci., 32, 185-196, 2007, BIOAVAILABILITY VALSARTAN; Mehtap SAYDIAM\*, Sevgi TAKKA

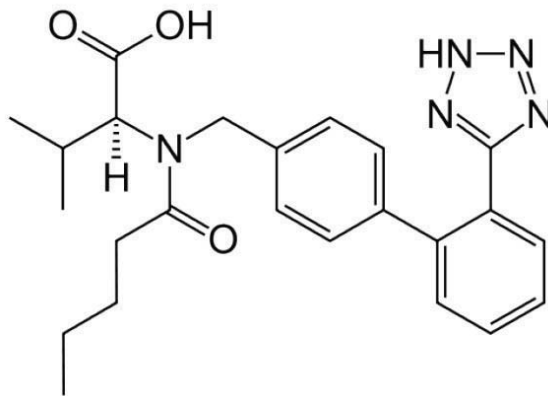


图6.缬沙坦结构

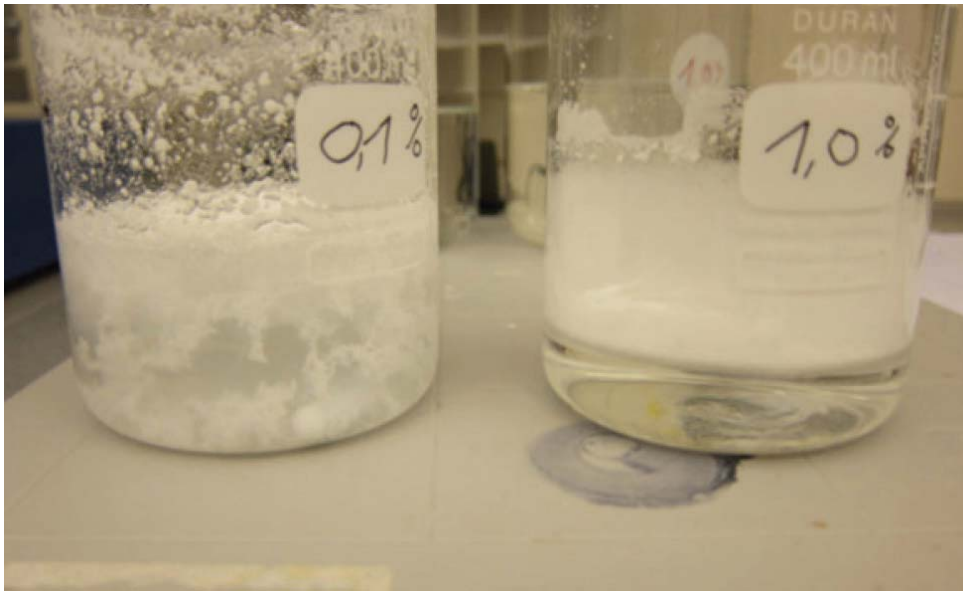


图7.缬沙坦水溶液（0.1%和1%多库酯钠）

缬沙坦由多种赋形剂一起造粒，加或不加多库酯钠。然后将其湿筛、干燥、再次过筛、再与润滑剂和崩解剂混合，压片。

在试验组成中，一种配方系统使用了常见的载体-微晶纤维素（MCC105）、聚维酮(PVP K25)，另一种配方系统使用无需粘合剂的载体-异麦芽酮糖醇（IQ 801），使用造粒（Diosna）、筛分和干燥设备以及标准旋转压片机（Korsch）进行试验。所有片剂均达到了足够的硬度。

使用Sotax和US Paddle 2的标准设备进行溶出试验。第一步，测量市售缬沙坦片剂（商品名Provas）的整体pH依赖性溶出曲线（图8）。正如预期的那样，溶解度随着pH值的升高而增加。

表2所示的配方是在没有预先了解缬沙坦的情况下开发的，并且选择了6.8的pH值以提供足够的范围来区分不同配方。这种方法在较低的pH值（如pH值 1-2）下将具有挑战性。此外，pH6.8是与再吸收作用最相关的水平。

表2.缬沙坦制剂（批量1-2kg）

Table 2: Formulations with Valsartan (Batch Size 1-2 kg)

Ingredient	E019	E020	E021	E022	E025
Valsartan [mg/unit]	80	80	80	80	80
Isomalt (Galen IQ801) [mg/unit]	120	-	-	120	-
MCC 105 [mg/unit]	-	120	120	-	120
PVP K25 [mg/unit]	-	38.5	38.5	-	38.5
Docusate [mg/unit]	1	1	-	-	1
Docusate-Granular [mg/unit]	-	-	1.15	-	-
Mg-Stearate [mg/unit]	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Talc [mg/unit]	5.72	5.72	5.72	5.72	5.72
Kollidon CL [mg/unit]	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25
Total Weight [mg/unit]	218	237	237	217	237
Hardness [N]	60-70	60-70	60-70	60-70	60-70

Figure 8: Dissolution of Valsartan 80 mg Tablets (Provas) at Different pH

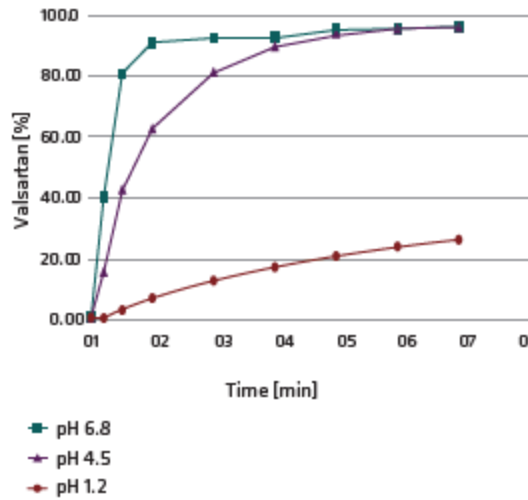


图8. 缬沙坦80mg片剂在不同pH值下的溶出度

Figure 9: Dissolution of Different Valsartan Formulation at pH 6.8

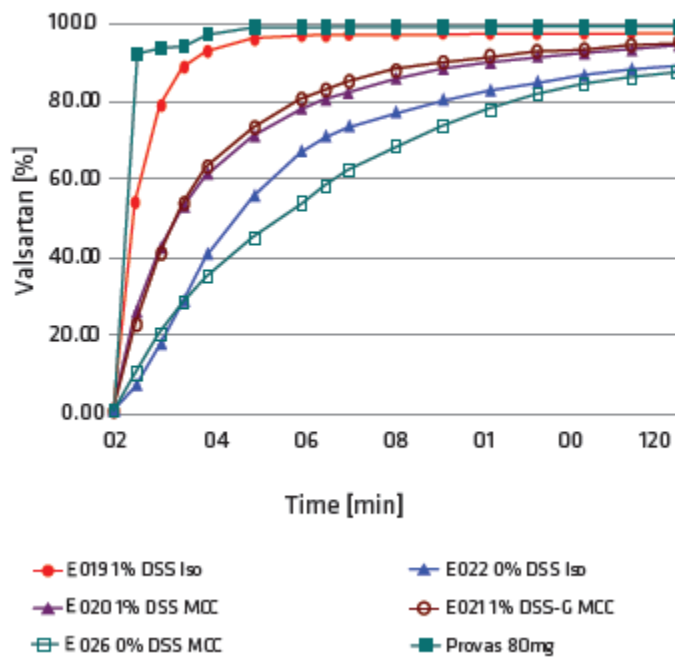


图9. 不同缬沙坦制剂在pH6.8下的溶出度

## 结果

不同配方之间的溶出曲线存在明显差异（图9）。市售优化的缬沙坦配方表现出快速的溶出曲线，而含有多库酯钠USP/异麦芽酮糖醇的配方（E019曲线）表现出与市售产品非常相似的溶出特性。经典的MCC/PVP/多库酯钠配方具有较低的释放曲线，需要优化。

多库酯钠的2个型号（USP和颗粒剂）在溶出曲线上没有明显差异。然而，在没有使用多库酯钠的情况下，两种配方系统的溶出曲线都显着降低，这突显了多库酯钠的优势。

## 结论

- 多库酯钠可以显著加快对润湿性差API目标释放曲线的开发；
- 虽然可以使用经典的载体/粘合剂配方，例如MCC/PVP，但也应考虑使用新的配方，例如异麦芽酮糖醇；
- 在配方过程中使用多库酯钠可以使API的润湿性得到改善，减少各批次间差异；
- 由多库酯钠制成的颗粒和片剂，在标准和加速条件下的生产和储存中均表现了出色的稳定性。

1. Lipinski, C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and permeability, *J. Pharmacol. Toxicol Methods*, 44: 235- 249 (2000).

2. Hauss, D.J. Oral lipid based formulations, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59: 667-676 (2007).

3. Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420 (1995).

4. Gerd Folkers; Waterbeemd, Han van de; Lennernas, Hans; Per Artursson; Raimund Mannhold; Hugo Kubinyi (2003). *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability*



(Methods and Principles in Medicinal Chemistry).

5. Yan, SD et al. Novel valsartan-loaded solid dispersions with enhanced bioavailability and no crystalline changes. Int. J Pharma 2012,17, 422.

6. Cao et al. Int. Enhanced oral bioavailability of novel mucoadhesive pellets containing valsartan prepared by a dry powdercoating technique, Int. J Pharma 2012, 434, 325-333.

7. Young et. al. Dissolution rate improvement of valsartan by low temperature recrystallisation in compressed CO2; prevention of excessive agglomeration., J of supercritical fluids, 59, 2011 117-123.

8. Dixit, AR et. al. Preparation and bioavailability assessment of SMEDDS containing valsartan, AAPS PharmSciTech 2010, 11, 314-321.



点分享



点点赞



点在看

喜欢此内容的人还喜欢

发文新方向：免疫+自噬基因构建肿瘤预后模型

作图丫



D-二聚体的临床应用

众驰伟业



博医荟·科研学院第十五讲 | 言方荣教授：临床试验中的多重性问题

博医荟

