



背景

对于设计开发脂质处方来讲，第一步研究就是要获取药物在各种脂质辅料中的溶解度数据。该研究至关重要，溶解度大小与药物载药量和处方性能之间息息相关。溶解度的测定可以在室温（20-25℃）或体温（37℃）条件下进行。

原理

药物在脂质辅料中溶解度的测定，使用饱和浓度的测定方法：在介质中添加药物直至开始析出，辅料中药物浓度不再增加时，即为溶解度。

使用液体脂质辅料时，可使用 UPLC/HPLC 来测定药物的平衡溶解度；使用半固体脂质辅料时，可使用差示热扫描量热分析（DSC）和/或热台显微镜（HSM）进行相关测定。



测定药物在液体脂质辅料中的溶解度

试验步骤

1. 在液体辅料中加入过量药物
2. 在选定的温度下，持续搅拌24小时以上，肉眼观察
 - a) 如果药物完全溶解，则还未达到饱和溶解度，需要加入更多的药物
 - b) 当观察到结晶的药物析出，则达到饱和溶解度，可以进一步进行测定
3. 取少量样品，转移到离心管内
4. 在所选温度下进行离心，2800g，30分钟
5. 选择适当的稀释液稀释上清液，使用HPLC/UPLC测定药物浓度
6. 取步骤3操作前的样品，继续搅拌24小时，重复步骤3-5。当连续2次所测溶解度相差在5-10%以内时，则认为达到饱和溶解度。对于大多数的嘉法狮脂质辅料，这种平衡通常在3天内即可达

案例研究：非诺贝特在液体辅料中的溶解度测定

试验步骤

- 将过量的非诺贝特和液体脂质辅料置于玻璃瓶中
- 室温下磁力搅拌混合物
- 每隔一段时间取等量液体，在 25°C 下离心，2800g，30 分钟
- 上清液过滤（尼龙膜，0.2 μm，15mm 注射式滤头）
- 将滤液稀释至分析浓度，使用经过验证的 UPLC 法进行测定

结果

经 UPLC/HPLC 法测定，非诺贝特在嘉法狮液体脂质辅料中的溶解度数据列于下表

表1: 非诺贝特在多种液体脂质辅料中的溶解度

嘉法狮辅料的 商品名	化学名称	溶解度 (mg/g)
Capryol® 90	Propylene glycol monocaprylate (Type II, monoesters >90%) NF	121
Labrafac™ Lipophile WL 1349	Medium chain triglycerides NF Triglycerides medium chain EP Medium chain triglyceride JPE	77
Labrafil® M 1944 CS	Oleoyl polyoxyl-6 glycerides NF Oleoyl macrogol-6 glycerides EP	61
Labrasol® ALF	Caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides NF Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides EP	97
Lauroglycol™ 90	Propylene glycol monolaurate (Type II, monoesters >90%) NF/EP	84
Lauroglycol™ FCC	Propylene glycol monolaurate (Type I, monoesters >45%) NF/EP	83
Maisine® CC	Glyceryl monolinoleate NF Glycerol monolinoleate EP	49



测定药物在固体/半固体脂质辅料中的饱和溶解度

确定药物浓度范围

为了迅速评估溶解度，选择辅料熔点作为起始温度。

在少量熔化的辅料中，逐步加入定量药物，直至出现混悬液。

计算此浓度并作为取样中点，在该浓度上下各取至少 3 个点，作为溶解度的浓度范围，以准确测定常温下的饱和溶解度。

样品制备

虽然测定药物在固体脂质辅料中溶解度的 2 种测定方法完全不同，但样品制备方法相同。称取定量的药物与辅料，加热至辅料熔点之上 10-20℃，制备药物-辅料两相混合物。

1. 按照以上确定的浓度范围取样点，定量称取药物和辅料，置于玻璃瓶中
2. 在辅料熔点之上 10-20℃，加热固体混合物
3. 维持混合物的熔化状态，继续磁力搅拌 1 小时（80rpm）
4. 样品配制
 - a. 制备 DSC 法铝皿样品
 - i. 称取约 5mg 混合物，置于 50 μ l DSC 铝皿中，加铝盖（中间有 0.5mm 孔洞），密封
 - ii. 测定前，将该 DSC 铝皿在室温下放置 24 小时，使物料完全平衡
 - b. 制备显微镜玻片样品
 - i. 将熔化的混合物平铺在显微镜载玻片上，盖上盖玻片
 - ii. 测定前，样品置于室温下 24 小时，使物料完全平衡

DSC 法测定饱和溶解度

原理

当溶质溶解在固体溶剂中时，会出现熔融热焓的下降。随着溶质浓度的增加，所需熔化溶剂的能量降低，直至达到饱和溶解度。当浓度高于饱和溶解度时，熔融热焓将不再下降而上升。

试验步骤

1. 在升温速度 3-30°C/min 条件下测定熔融热焓。低速升温可以让图谱分辨率高，高速升温，图谱分辨率略低，但可快速得到结果。只有在相同的加热速率下，所得数据才有可比性。
2. 起始温度的设置要低，保证所有辅料都是结晶态。结束温度需高于辅料熔点以上 20°C。
3. 绘制熔融热焓值-药物浓度曲线图
4. 当熔融热焓不再下降时，该浓度即为饱和溶解度

案例研究：布洛芬在 Gelucire 50/13 中的溶解度测定

用熔融热焓值与布洛芬在 Gelucire 50/13 中的浓度绘制曲线（图 1）。当布洛芬在 Gelucire 50/13 中浓度达到 300mg/g 时，热焓值出现趋势变化。

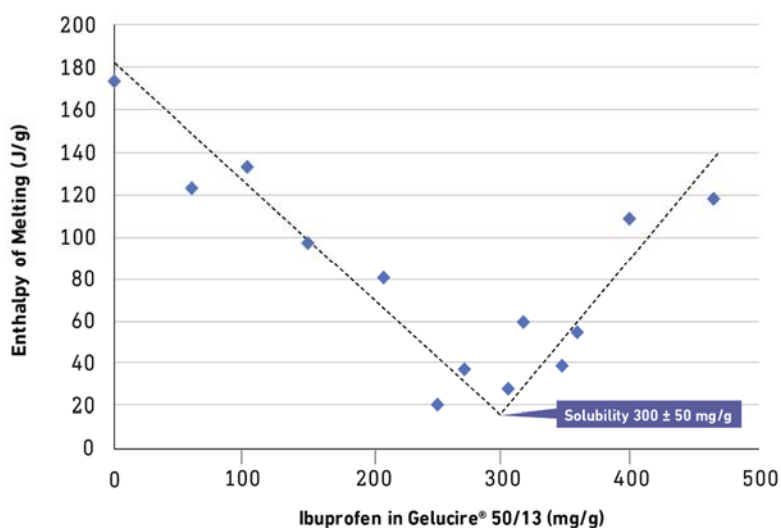


图1. 增加布洛芬在 Gelucire 50/13 中浓度时，熔融热焓变化曲线，DSC 测定 (30 °C/min)

HSM 法测定饱和溶解度

为了使用 HSM 精确地测定药物饱和溶解度，药物熔点至少要高于辅料熔点 10°C 以上。

原理

在交叉偏正光下，结晶性物料会出现双折射现象。在辅料熔点之上进行对该现象进行观察。如果药物完全溶解在辅料中，则不会出现双折射现象。而在饱和溶解度之上，因为药物没有完全溶解，则会出现双折射现象。

试验步骤

1. 准备药物载玻片，置于 HSM 上，以 30°C/min 的速率进行加热，直至辅料熔化，而仍可观察到药物结晶。快速加热可以避免因为温度的升高而引起的溶解度增加
2. 当观察不到药物结晶时的最高浓度即为饱和溶解度

案例研究：布洛芬在 Gelucire® 50/13 中的溶解度

图 2 中显示约 59° C 下，浓度为 375 mg/g (左)和 400 mg/g (右)的布洛芬热台显微镜图像。



图2.浓度为 375 mg/g (左)和 400 mg/g (右)的布洛芬热台显微镜图像 (59° C)

当布洛芬在 Gelucire 50/13 中浓度达到 375mg/g 时，没有观察到药物结晶，而布洛芬浓度达到 400mg/g 时，药物开始析出，浓度超过溶解度限度。因此该 375mg/g 被确定为布洛芬在 Gelucire 50/13 中的溶解度。

结论

采用 HSM 和 DSC 两种方法所得布洛芬的溶解度结果列于表 2。经证实，此 2 法中任一种均可被用来测定药物在固体/半固体辅料中的饱和溶解度。

表 2. 布洛芬在 Gelucire® 50/13 中的溶解度

DSC solubility (mg/g)	HSM solubility (mg/g)
300 ± 50	375

该两种方法在使用时的局限性

- 依赖于操作者的经验
- 不能测定无定型药物，只能测定结晶型药物
- HSM法所得数据会比真实值略高，因为测定温度在辅料熔点温度

因此这些结果仅供参考。

基于以上原因，为了保证药物在体内不结晶析出，当开发脂质处方时，药物载药量通常限定在溶解度 80%限度内。例如，布洛芬的剂量应该在 240-300mg/g。

参考文献

Jannin V, Michenaud M, Belotti S, André C, Chevrier S and Chavant Y. (2013). Self-formulation protocol: Part I: Solubility determination in liquid and solid excipients. AAPS Annual Meeting and Exposition, San Antonio, 2013.

缩写

API	Active Pharmaceutical Ingredient
DSC	Differential Scanning Calorimetry
HSM	Hot Stage Microscopy
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
UPLC	Ultra-High Performance Liquid Chromatography

The information included in this document is presented in good faith and we believe that it is correct, but no warranty as to accuracy of results or fitness for a particular use is given, nor is freedom from patent infringement to be inferred. It is offered solely for your consideration, investigation and verification. The user shall determine under his responsibility, the use and the security conditions of the information, and will remain the only one responsible in case of damageable consequences. Before using a Gattefossé product, or any other product mentioned in this literature, read, understand and follow the information contained in most recent Material Safety Data sheet.