影響 Fenofibrate 固體分散系釋出因子之研究

Investigation of factors influencing release of fenofibrate solid dispersions

中文摘要

Fenofibrate 是一種結構類似 clofibrate 的 fibric acid 衍生物類降血脂藥物(lipid -lowering drugs)，因其溶解度差及低溶離速率，故骨腸吸收皮生體可用率常受限於此。要促進難溶性藥物的溶離速率(dissolution rate)，可借助將藥物分散於親水性高的載體(carrier) 中（如 PEG、PVP），即應用固體分散系(solid dispersions) 技術。本實驗針對 fenofibrate ，檢測其粒子大小、固體分散系及物理混合物(physical mixture)性質、在合溶媒(cosolvent) 溶離媒液中，以及不同轉速對溶離度的影響。結果顯示，當轉速足以使粒子懸浮於溶離媒液中，可使藥物完全溶離。在此種情形下，溶離媒液中乙醇含量愈高，愈可促進溶離速率，這是因爲增加其溶解度；而較小的粒子溶離快，是因爲增加其接觸表面積。Fenofibrate 與 PEGs 及 PVP 以熔融法(melting method)或溶媒法(solvent method)製成之固體分散系性質亦在實驗中討論。而由 DSC 熱分析圖顯示 fenofibrate 可溶於熔融的聚乙二醇 6000(PEG 6000)中，而不溶於 PVP 中。這表示 fenofibrate 在這兩種載體的各種製程中，晶形未受改變。由平衡溶解度實驗顯示，藥物與載體間並無錯合現象(complexation)。在 60%(V/V) 乙醇溶離媒液中，轉速爲 100rpm 時，與聚乙二醇 6000 形成固體分散系的粒子小於 180 μm時，當 PEG 6000 比例增加時，對溶離速率的影響並不大。在同樣的條件之下，當 PEG 6000 比例愈高時，粒子大小的效應愈顯著。然而，在轉速 50rpm 之下，PEG 6000 的效果並不顯著。況且當藥物在溶離媒液(40%、50%)中的溶解度降低時，亦會減緩溶離速率。此時溶離速率快慢，取決於粒子大小。再者，固體分散系比物理混合物溶離快，且 PEGs 含量愈高，溶離亦愈快。當聚乙二醇的分子量改變時，這對溶離速

率的影響並不一定；而添加 Tween 80 於 PEG 6000 固體分散系的效果並沒有很大的差異。當水溶性載體溶解後，不溶性藥物以極細粉狀曝露於溶離媒液中。而促進 fenofibrate 的溶離速率的主因，可能是藥物結晶粒子減小(particle size reduction) ；然而其他因素，如：增加濕潤性(wettability) 、減小或消除 agglomeration 及 aggregation ，以及藥物藉著載體在擴散層的助溶力(solubilization)。而在室溫下經過九個月儲存後，可發現溶離速率有略減現象。

英文摘要