

关于利用热熔挤出制备伊曲康唑固体分散体的基本评估和特性描述

Lawrence Martin, Manjeet Pimparade, Manish Rane, Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc.

CRS
海报重印 2018

简介

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)是一种多功能聚合物, 主要应用于固体制剂肠溶包衣。近年来, 利用 HPMCAS 提高难溶性药物的溶解度以及利用喷雾干燥或热熔挤出(HME)制备固体分散体逐渐成为日益关注的焦点。如果药物特性适合在高温和剪切应力条件下加工, HME 作为一种无溶剂工艺, 是制备无定形固体分散体(ASD)的理想方法。本项研究旨在评估和表征利用 HME 工艺制备包含伊曲康唑(ITR)和 HPMCAS 的无定形固体分散体(ASD)。

方法

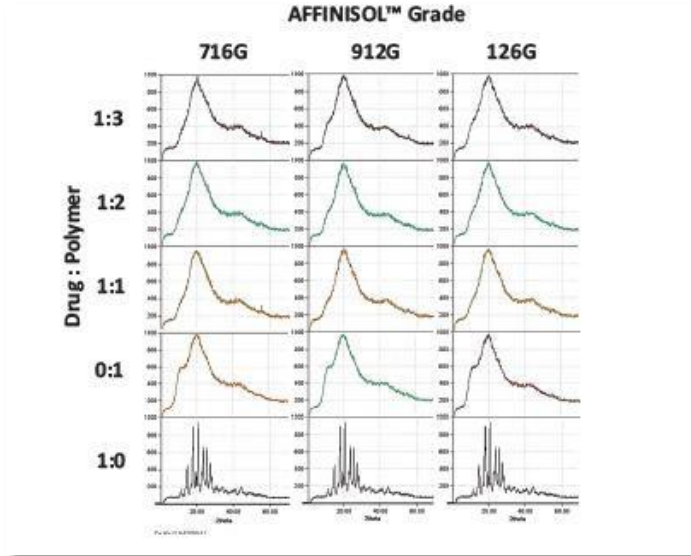
首先, 按照 1:3, 1:2 和 1:1 的药物: 聚合物比率(25%, 33.3%或 50%w/w 浓度), 干混两种组分, 使用三个等级的 HPMCAS(AFFINISOL™ 716G, 912G 和 126G, IFF, 美国)和 ITR 制备配方。然后利用实验室双螺杆热熔挤出机(Pharma 11, Thermo Scientific, USA), 在 170°C, 100rpm 螺杆转速以及 3-7g/min 生产率下, 通过 2.0mm 环形口模, 加工所生成的九个配方。按照制造商推荐的 HME 一般应用, 挤出机螺杆元件应配置两个捏合段和三个输送段。挤出物经过空气冷却并制成长度大约 2mm 的颗粒, 然后利用配置 500µm 目筛和 12 齿转子的离心粉碎机(ZM200, Retsch, Germany), 在 18,000rpm 转速下, 研磨成粉。利用激光衍射仪(Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd, UK)测定磨碎的挤出物的粒度分布。在 40°C/75%RH 下, 粉状制剂在加速稳定条件下储存四周(开口容器)。利用差示扫描量热仪(DSC; Q200, TA Instruments, USA), 在 10°C/min 的加热速率下进行粉末热分析, 每 40 秒调节±2°C。利用 X-射线粉末衍射仪(XRPD; Equinox 100, Thermo Scientific, USA)研究药物结晶度。利用扫描电子显微镜(SEM; Phenom XL, Phenom World, USA)观察稳定条件下储存后的药物是否存在表面再结晶。在 1000mL 的磷酸盐缓冲剂中, 利用 USP 装置 II, 在 75rpm 转速下, 将含有 100mg 药物的粉末样本进行释放度检测。

结果

粒化挤出物很容易被研磨成粉。配方的载药量能够通过改变挤出物的脆性和可研磨性能而极大地影响粒度分布。药物: 聚合物比率为 1:1, 1:2 和 1:3 时分别获得 75, 120 和 160 微米的 D50 值。

利用 XRPD 和 DSC 评估粉碎后的挤出物证实, HME 配方中的 ITR 为无定形, 而非结晶相。同时, 所有配方的 X-射线衍射图只观察到典型的“非晶晕环”, 并未观察到 ITR 原料的结晶峰(图 1)。这就表明, 药物晶体通过 AFFINISOL™ HME 转化为无定形固体分散体。

图 1. ITR ASD 与组分材料的 X-射线衍射图比较



此外，DSC 结果表明，与未处理的药物相比，所有配方都没有结晶熔融峰(图 2a 和 b)。DSC 扫描和 ASD 样本显示出单一的玻璃化转变温度，表明无定形 API 均匀分散在聚合物中。随着 ITR 浓度的渐增，ASD 的玻璃化转变温度(Tg)递减，究其原因是药物对所有三个等级 HPMCAS 的增塑作用。同时，通过增加无定形 ITR 浓度以及降低聚合物含量，药物聚合物比率发生变化，同样能够导致 Tg 降低。

图 2a. 原料的 DSC 热分析图: 结晶 ITR 和 HPMCAS

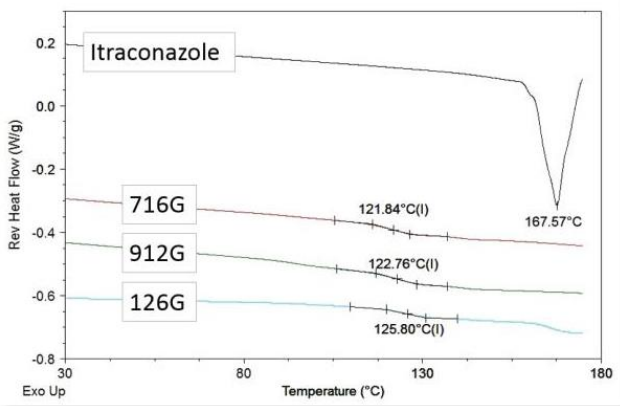
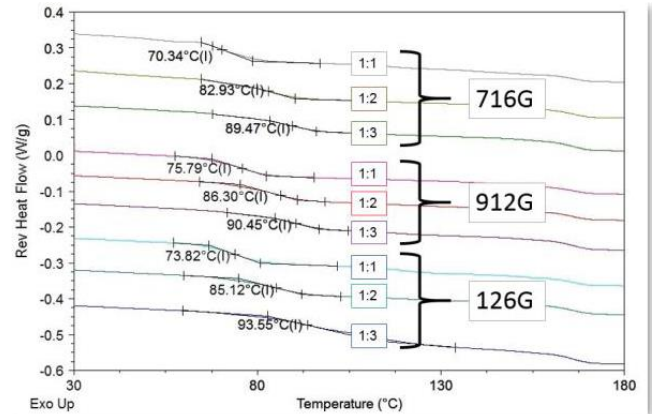


图 2b. ITR ASD 的 DSC 热分析图



相比于结晶 API 或未加工的物理混合物，ASD 释放度检测显示，HPMCAS 716G 级和 912G 级组成的 ITR 配方的释放速率和程度明显改善。例如，包含 HPMCAS 716G 的 ITR 配方在 45 分钟后释放高达 90% 的剂量，而类似的物理混合物仅仅释放 0.3% 的剂量(图 3)。随着载药量的渐增，所有配方的释放速率和程度(溶解度)递减(表 1)。在所有药物聚合物比率下，基于 HPMCAS 716G 的 ASD 释放速率较快，而基于 HPMCAS 126G 的则较慢，这可能是由于每种聚合物等级在该释放介质(pH 6.8)中的溶解度各不相同所致。而在所有配方比率下，HPMCAS 126G 由于其在 pH 7.0 以下的介质中的溶解度很低，因此，释放几乎忽略不计。

在 40°C/75% RH 下，储存于开口容器中的 ASD 配方对药物含量测定结果影响弱甚至忽略不计，总游离酸含量(表 1)以及溶解度的影响主要取决于 HPMCAS 等级和配方比率。其中，总游离酸含量测定结果与先前对纯聚合物的观测结果相一致，这就表明 HME 对聚合物的影响极小¹。药物聚合物比率为 1:3 的 716G 和 912G 的释放曲线(储存之后)在初始时间点较慢，但与未老化样本相比，仍然能够实现一定的释放程度(溶解度)。而在较高载药量(1:2, 1:1)下，HPMCAS 716G 和 912G 配方的释放曲线(储存之后)与初始结果大致相似($f_2 > 50$)。在稳定条件下储存后，SEM 图像放大 900 倍的颗粒表面并未观察到药物在较低载药量(1:3, 1:2)时表面再结晶的迹象，虽然在 1:1 的颗粒表面观察到一些小的伪影，但是在随后使用 XRPD 或 DSC 进行再评估，未观察到广泛的再结晶迹象(别再现图案或熔融峰)。

表 1. ITR ASD 加速稳定性数据

| 聚合物等级 | API: 聚合物比率 | 初始时间 | | | 1 个月的时间(40°C/75% RH 开口容器) | | |
|-------|------------|----------|-----------|--------------------|---------------------------|-----------|--------------------|
| | | 含量测定 (%) | 游离酸含量 (%) | 溶解度 @ 3 h (µg/mL)* | 含量测定 (%) | 游离酸含量 (%) | 溶解度 @ 3 h (µg/mL)* |
| 716G | 1:1 | 101.8 | 0.059 | 71.4 | 99.2 | 0.040 | 66.9 |
| 716G | 1:2 | 103.5 | 0.113 | 87.8 | 100.9 | 0.080 | 82.9 |
| 716G | 1:3 | 103.1 | 0.140 | 88.9 | 99.9 | 0.078 | 86.6 |
| 912G | 1:1 | 101.1 | 0.060 | 41.2 | 99.9 | 0.049 | 40.1 |
| 912G | 1:2 | 103.9 | 0.117 | 79.3 | 103.5 | 0.071 | 79.9 |
| 912G | 1:3 | 106.0 | 0.131 | 91.0 | 103.8 | 0.098 | 91.3 |
| 126G | 1:1 | 100.2 | 0.000 | 0.2 | 103.3 | 0.029 | 0.1 |
| 126G | 1:2 | 102.0 | 0.053 | 0.4 | 99.5 | 0.046 | 0.5 |
| 126G | 1:3 | 100.0 | 0.089 | 0.8 | 98.2 | 0.036 | 0.7 |

图 3. 716G ASD 配方(100mg 剂量) vs. ITR 结晶物理混合物的释放曲线

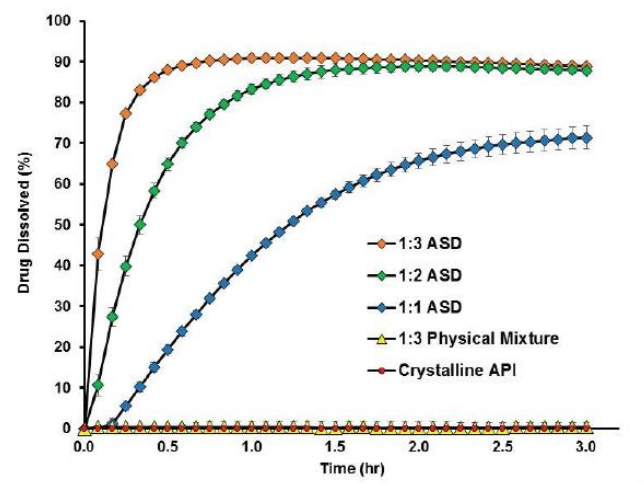
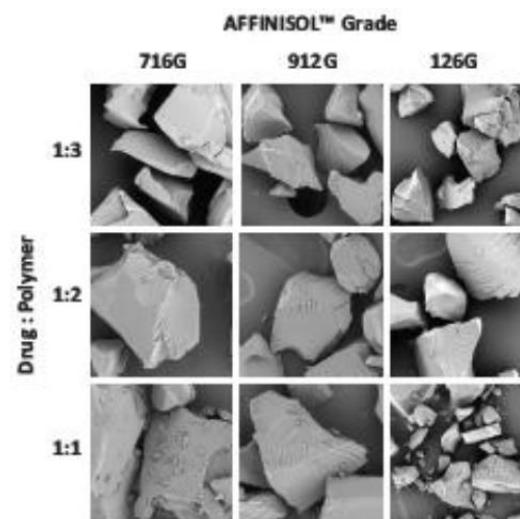


图 4. 颗粒表面



结论

HME 工艺能够完美地制备包含 AFFINSOL™ HPMCAS 的伊曲康唑无定形固体分散体，并且具有一定的载药量，而且相比未加工的物理混合物，溶解度明显增加。通过根据载药量和 HPMCAS 等级改变配方组成，能够实现涉及释放曲线和溶解度增加等各种不同的产品性能，同时，在加速稳定性条件下 1 个月的时间里仍能够保持药物为无定形形态。

参考文献

1. Martin L., Mehta R., Rane M., Cunningham C. And Rajabi-Siahboomi A. Determination of processing window for hot melt extrusion and milling of hypromellose acetate succinate by assessing thermal degradation. AAPS 2017

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有，
未经许可不得使用。

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有
* AFFINISOL™是 IFF 公司商标

CRS_2018_Martin_HME_HPMCAS_CHN