

内含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 的依托考昔 (Etoricoxib) 喷雾干燥无定形固体分散体的工艺优化研究

M. Rane, V. Ambudkar, L. Martin, N. Tayade, D. Damle 和 A. Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA
www.colorcon.com

CRS
海报重印 2019

引言

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)是一种广泛应用的聚合物，它可以通过制备无定形固体分散体(ASD)来提高BCS II类药物的溶解度。HPMCAS可通过热熔挤出(HME)或溶于溶剂系统进行喷雾干燥(SD)的方式来制备固体分散体。喷雾干燥是一种将溶于有机溶剂中的物质，通过喷嘴雾化并立即干燥来制成干燥颗粒的方法，它可以使药物以分子形式分散于聚合物骨架中形成无定形固体分散体。喷雾干燥期间，工艺参数的调整可能对最终产品产生影响。本项研究的目的是评估依托考昔(ETO)和HPMCAS制备固体分散体时喷雾干燥的关键工艺条件：固含量、喷嘴直径大小和喷嘴气流的影响。

方法

首先在丙酮中制备9种比例为1:3的ETO和HPMCAS(AFFINISOL™ 912G; IFF公司)溶液，然后在实验室规模ProCept 4M8-TriX喷雾干燥器中进行喷雾干燥，喷雾速率5g/min，空气流量0.4m³/min，进气温度80°C。在低、中和高水平下，所有配方的固含量、喷嘴直径和喷嘴气流均有不同程度的变化(表1)。通过X射线粉末衍射仪(XRPD; Equinox 100, Thermo Scientific, USA)和差示扫描量热仪(DSC; Q200, TA Instruments, USA)对所制备的固体分散体进行表征。利用扫描电子显微镜(SEM; Phenom XL, Phenom World, USA)对固体分散体的形态进行研究。通过激光衍射仪(Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., UK)测定粉末样品的粒度分布。利用调制式DSC以10°C/min的加热速率进行粉末热分析，每40秒调节±2°C。测试所有粉末样品的堆密度和真密度。使用含100mg药物的固体分散体，在1000mL的pH6.8磷酸盐缓冲液中，利用USP装置2(浆法)，75rpm下，进行释放度测定。采用分光光度法在236nm波长分析样品。最后使用Fusion Pro软件(S-Matrix Corporation)进行分析。

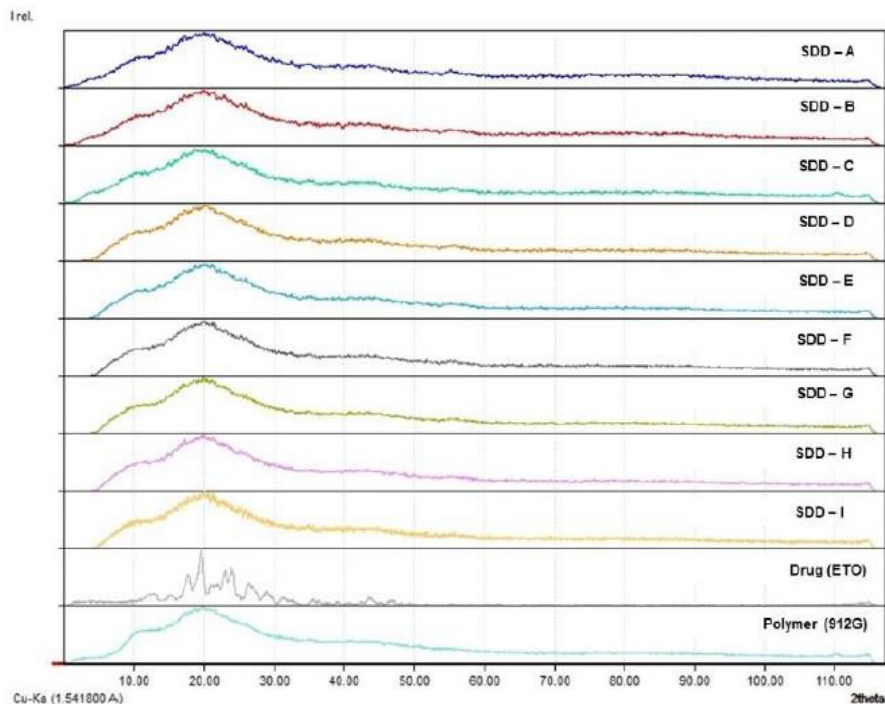
表1. 固体分散体喷雾干燥关键工艺参数

| 固体分散体批次 | 喷嘴直径(mm) | 固含量(% w/w) | 喷嘴气流(L/min) |
|---------|----------|------------|-------------|
| SDD - A | 1.2 | 5 | 15 |
| SDD - B | 1.2 | 15 | 15 |
| SDD - C | 1.2 | 15 | 5 |
| SDD - D | 0.4 | 15 | 5 |
| SDD - E | 0.4 | 5 | 15 |
| SDD - F | 0.4 | 5 | 5 |
| SDD - G | 0.4 | 15 | 15 |
| SDD - H | 0.8 | 10 | 10 |
| SDD - I | 1.2 | 5 | 5 |

结果

通过XRPD和DSC测试得以证实，喷雾干燥工艺能够成功地将ETO晶体转化为无定形形态。所有的X射线衍射图都具有典型的“非晶晕环”，没有指示ETO晶体的结晶峰(图1)。

图1. 无定形固体分散体、药物及聚合物的X射线衍射图



DSC结果表明，相比于结晶药物，所有配方都没有出现结晶熔融峰(图2a和2b)。所有固体分散体样品均显示为单一玻璃化转变温度(Tg)，这就表明无定形API均匀分散在聚合物中。

图2a. 药物(ETO)和聚合物(HPMCAS 912G)的DSC热分析图

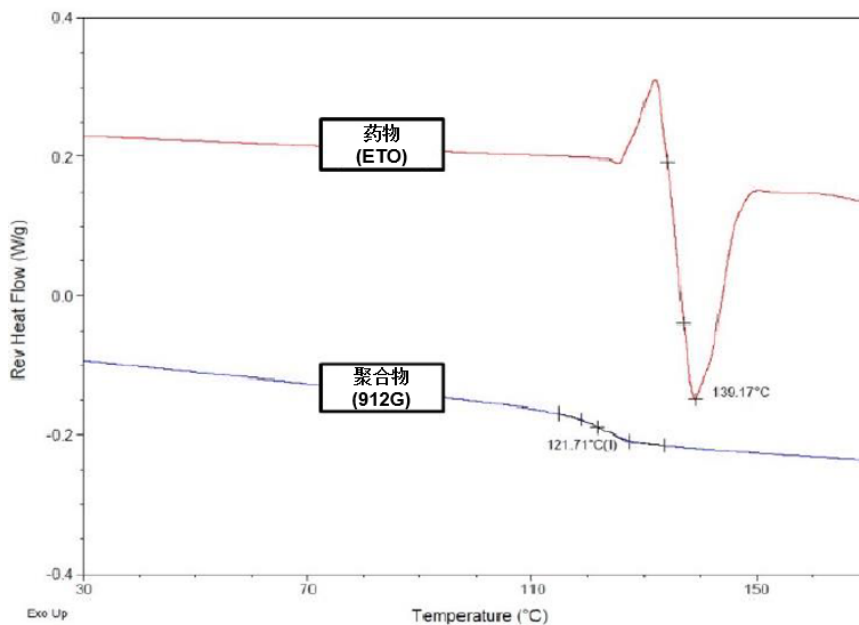
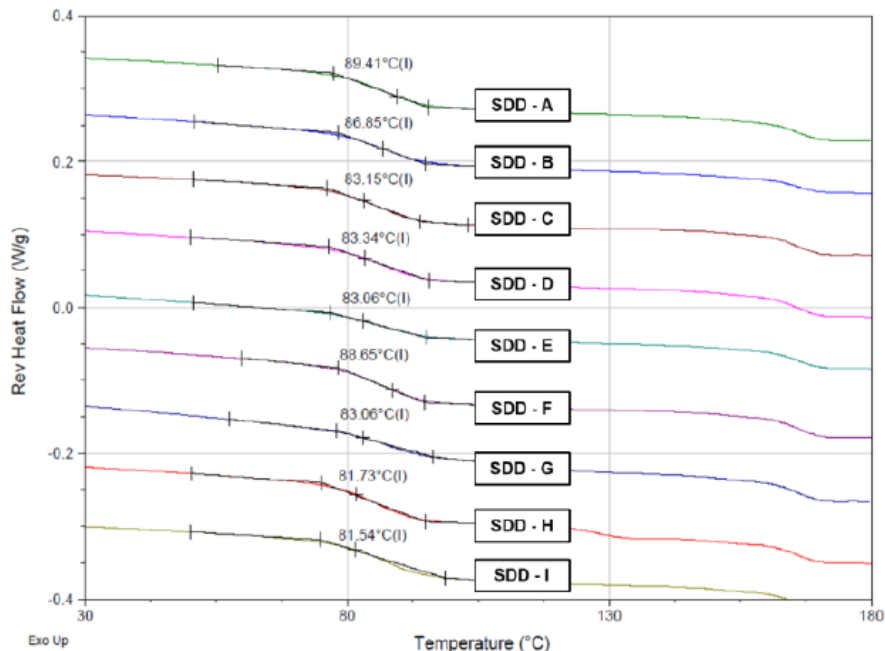
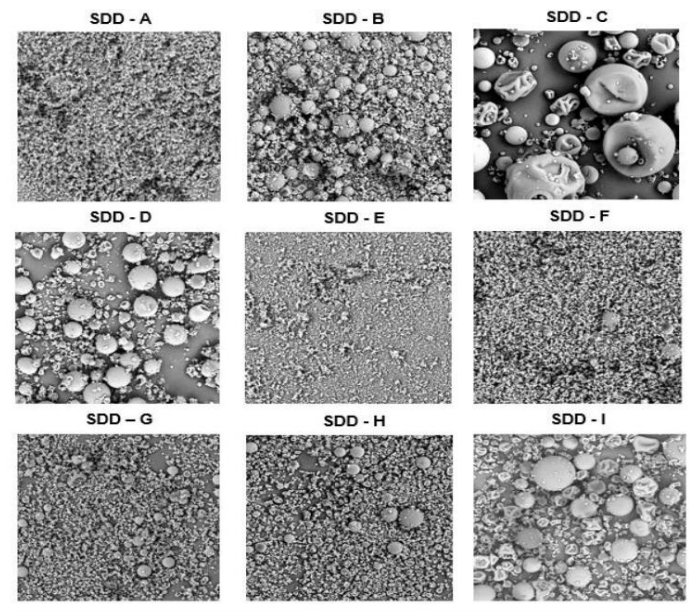


图2b. ETO:HPMCAS无定形固体分散体的DSC热分析图



虽然固体分散体颗粒表面的SEM图像没有显示存在可检测到的结晶API，但是SEM图像(图3)和粒度分布结果(表2)确实表明，工艺参数的调整能够影响粒度和形状。如果喷嘴直径增加到1.2mm，固含量增加到15%w/w，就会导致固体分散体粒度不断增加；反过来，堆密度逐渐降低(表2)。然而，随着喷嘴气流的变化，能够观察到出现相反的作用。在较高的喷嘴气流下，提高粉末密度的同时，粒度不断减小。

图3. 固体分散体颗粒(900倍放大率)的SEM图像



干燥失重用来评估固体分散体中的水分或溶剂含量(表2)。能够观察到，较大的颗粒保留了更多的水分或溶剂(SDD-C)。此外，较大的颗粒制剂的药物溶出率和表观溶解度较低(表3)。而较小的颗粒制剂具有较快的溶出率和较高的表观溶解度；原因在于颗粒表面积的增加。

表2. 固体分散体的粉末特性

| 固体分散体 批次 | 真密度 (g/mL) | 堆积密度 (g/mL) | %LOD | d(0.1) μm | d(0.5) μm | d(0.9) μm |
|-------------|---------------|----------------|------|----------------------|----------------------|----------------------|
| SDD – A | 1.34 | 0.19 | 3.36 | 1.066 | 2.761 | 5.6 |
| SDD – B | 1.34 | 0.22 | 3.31 | 2.084 | 8.805 | 26.5 |
| SDD – C | 1.47 | 0.12 | 4.41 | 13.943 | 58.115 | 115.5 |
| SDD – D | 1.37 | 0.16 | 2.78 | 3.434 | 18.96 | 44.5 |
| SDD – E | 1.33 | 0.20 | 2.82 | 0.681 | 1.445 | 3.0 |
| SDD – F | 1.32 | 0.20 | 2.85 | 1.171 | 2.141 | 6.8 |
| SDD – G | 1.34 | 0.19 | 2.88 | 1.071 | 3.871 | 10.9 |
| SDD – H | 1.33 | 0.18 | 2.47 | 1.372 | 4.891 | 11.6 |
| SDD – I | 1.36 | 0.20 | 3.00 | 3.93 | 22.612 | 57.5 |

表3. pH 6.8磷酸盐缓冲液中ETO和SDD在15分钟时的表观溶解度和溶出度

| 固体分散体 | 在15分钟时的溶出度(%) | 在1小时的表现溶解度 ($\mu\text{g/mL}$) |
|---------|---------------|------------------------------------|
| ETO 粉末 | 11.31 | 50.32 |
| SDD – A | 90.89 | 93.18 |
| SDD – B | 86.52 | 92.07 |
| SDD – C | 71.82 | 84.09 |
| SDD – D | 78.91 | 90.02 |
| SDD – E | 89.73 | 92.63 |
| SDD – F | 89.27 | 90.76 |
| SDD – G | 84.98 | 92.33 |
| SDD – H | 95.50 | 96.59 |
| SDD – I | 84.85 | 88.92 |

在大部分固体分散体样品中，大约80%的药物在30分钟后溶解(图4)。总体而言，相比于结晶药物，所有固体分散体均显示出ETO的溶出率和表观溶解度有所提高(表3)。

图4. 固体分散体(100mg剂量)与ETO晶体的溶出度比较

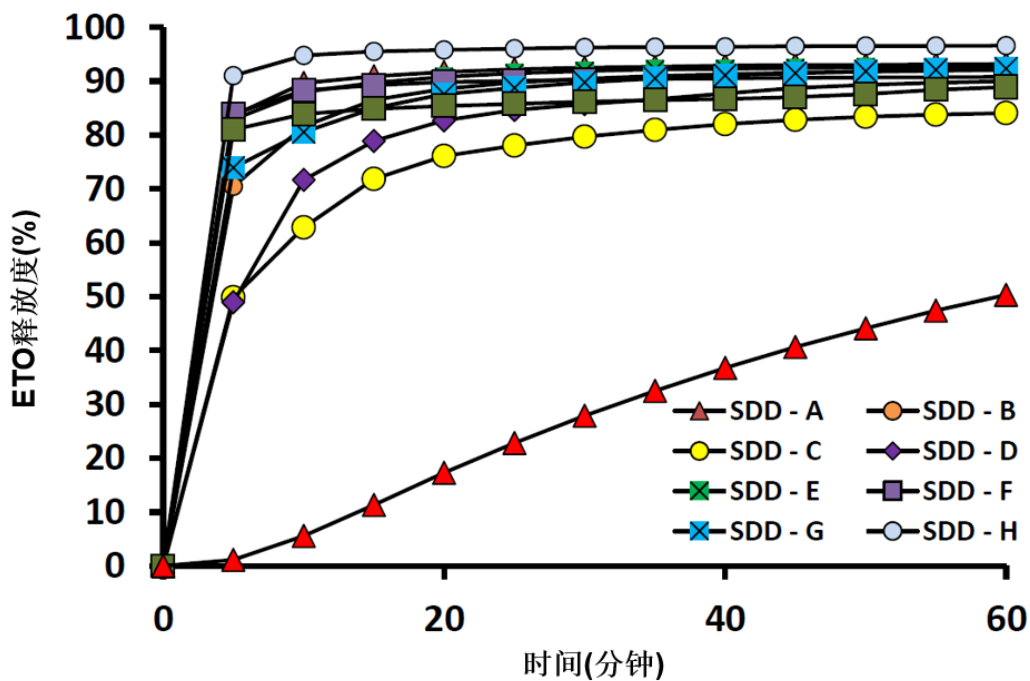
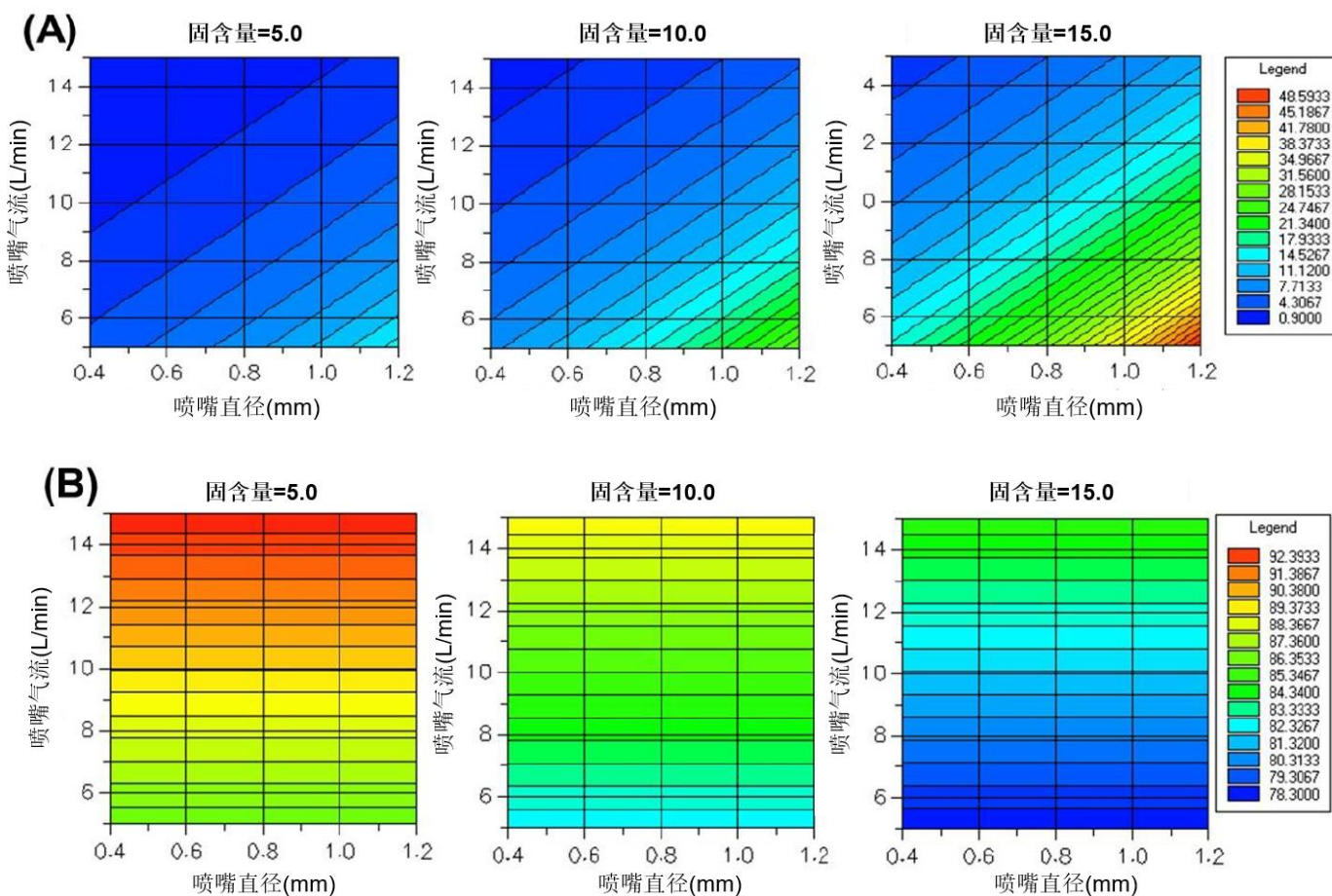


图5. 在15分钟时, 工艺参数对(A)平均粒度(d50)和(B)药物释放度的影响



利用2D等值线图分析，确定能够影响固体分散体粒度和溶出率的工艺参数的变化。图5a和5b中的等值线图分别描绘了不同固含量下的喷嘴直径和喷嘴气流对平均粒度和药物释放的影响。高喷嘴直径，低气流以及高固含量的组合产生较大的粒度(>48.5µm)(图5a)；这就导致药物释放较慢：在15分钟内药物释放<78.3%(图5b)。反之，低喷嘴直径，高喷嘴气流以及低固含量的组合产生较小的粒度(<4µm)；这就导致药物释放较快：在15分钟时药物释放>92.4%(图5b)。

结论

研究证实，利用喷雾干燥能够成功制备包含ETO和AFFINISOL™ HPMCAS的无定形固体分散体。喷嘴直径、固含量以及喷嘴气流的变化对固体分散体的粉末特性和溶出率产生一定的影响。喷嘴直径大小和固含量的组合能够影响粒度和形状。同时，喷嘴气流的增加也会对粒度产生影响。这些信息对于固体分散体片剂配方的研发大有帮助。调整这些工艺条件能够有助于获得理想的粉末特性，同时，还能够提高难溶性药物的溶解度和溶出速率。

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_2019_Rane_AFFINISOL_CHN