

# 无定形固体分散体性能中结晶风险的评估

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

AAPS  
海报重印 2018

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

## 目的

无定形药物再结晶是无定形固体分散体(ASD)物理不稳定性的最大风险之一；这可能会对溶解度、释放度以及生物利用度产生不利影响。本项研究旨在利用经实验设计的 ASD 样品来评估结晶程度对于无定形固体分散体释放的影响。

## 方法

采用双螺杆挤出机(Pharma 11, Thermo Fisher, USA), 按 1:3 的药物: 聚合物比例, 在 3-7g/min 进料速率, 100rpm 螺杆转速以及 170°C的目标工艺温度等条件下, 通过热熔挤出方式制备醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AFFINISOL™ HPMCAS 716G, IFF, 美国)和伊曲康唑(ITR)无定形固体分散体。1 挤出物经过空气冷却后制成颗粒, 然后利用配置 500µm 筛的离心粉碎机研磨成粉(ZM 200, Retsch, Germany)。

按照 1:3 的药物: 聚合物比例简单混合, 制备结晶 ITR 和 AFFINISOL™ 716G 的物理混合物(PM)。通过混合不同比例的 PM 和 ASD, 加工成含有不同结晶程度的实验样品(表 1)。

利用粉末 x-射线衍射仪(XRD; Equinox 100, Thermo Scientific, USA), 傅里叶红外光谱仪(FT-IR, Nicolet iS 10, Thermo Scientific, USA)以及差示扫描量热仪(DSC; Q200, TA Instruments, USA), 在 10°C/min 的升温速率下(每隔 40 秒调整± 2°C), 对所有样品进行表征。利用扫描电子显微镜(SEM; Phenom XL, Phenom World, USA)研究外部添加的结晶 ITR 的分布。再将样品置于 37°C的 1000mL 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中, 利用 USP 装置 II, 在 75rpm 转速下, 评估所有样品的释放行为。采用分光光度法在 257nm 波长检测药物溶出结果。根据释放度测定过程中的 1 和 3 小时时间点的吸光度值计算样品的表观溶解度。

表 1.实验设计样品的组成: 不同程度的物理混合物加入 ASD

成分	样品 A	样品 B	样品 C	样品 D	样品 E	样品 F
样品 A (物理混合物)	400mg	-----	4mg	20mg	40mg	80mg
样品 B (无定形固体分散体, ASD)	-----	400mg	396mg	380mg	360mg	320mg
总计	<b>400mg</b>	<b>400mg</b>	<b>400mg</b>	<b>400mg</b>	<b>400mg</b>	<b>400mg</b>
100mg 剂量中的结晶 API	100.00%	0.00%	1.00%	5.00%	10.00%	20.00%

## 结果

利用四种表征技术来检测和定量样品中的结晶度百分比。图 1 显示的是 HPMCAS、ITR 和 ASD，以及实验设计样品的 DSC 热分析图。首次加热循环期间，伊曲康唑在~168°C 达到明确熔点。物理混合物(PM)也显示出 ITR 的熔点；这在 10%或更高结晶度的实验设计样品中也可观察到。随着结晶 API 数量的不断降低(5% w/w 或更低)，DSC 热分析图上没有出现热行为(晶体峰)，这可能与 DSC 的检测能力有关。

图 1. 组分材料和实验设计样品的 DSC 热分析图

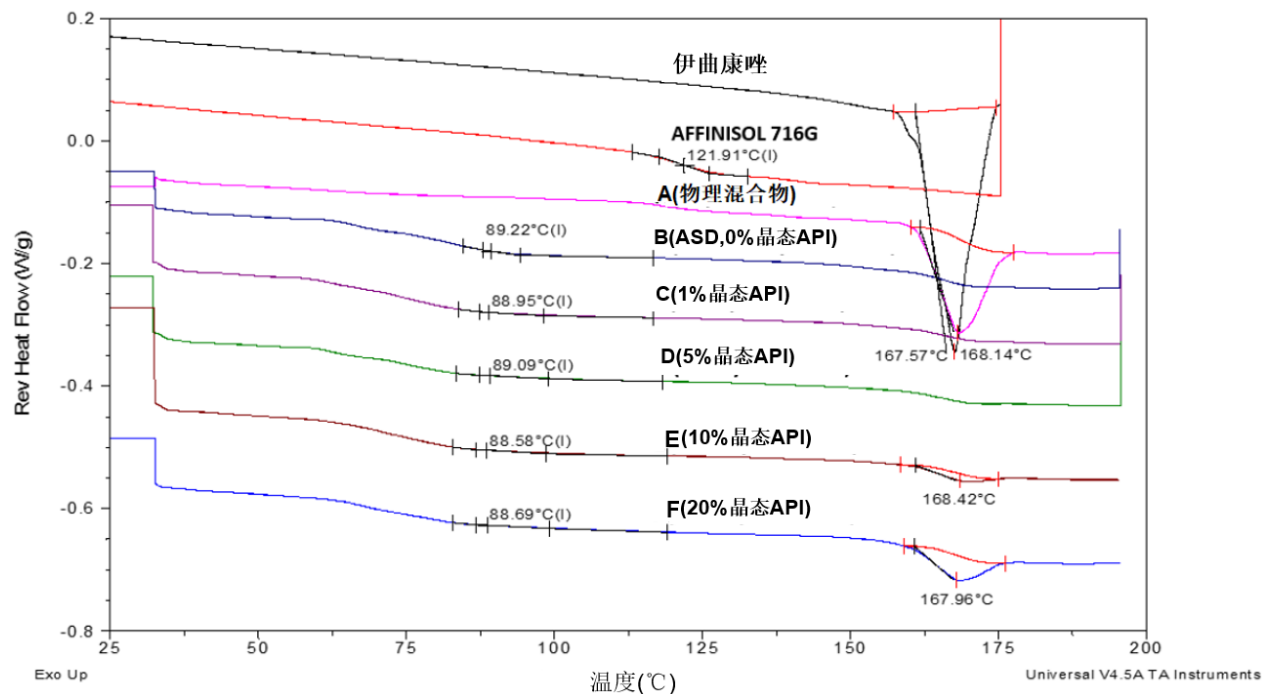
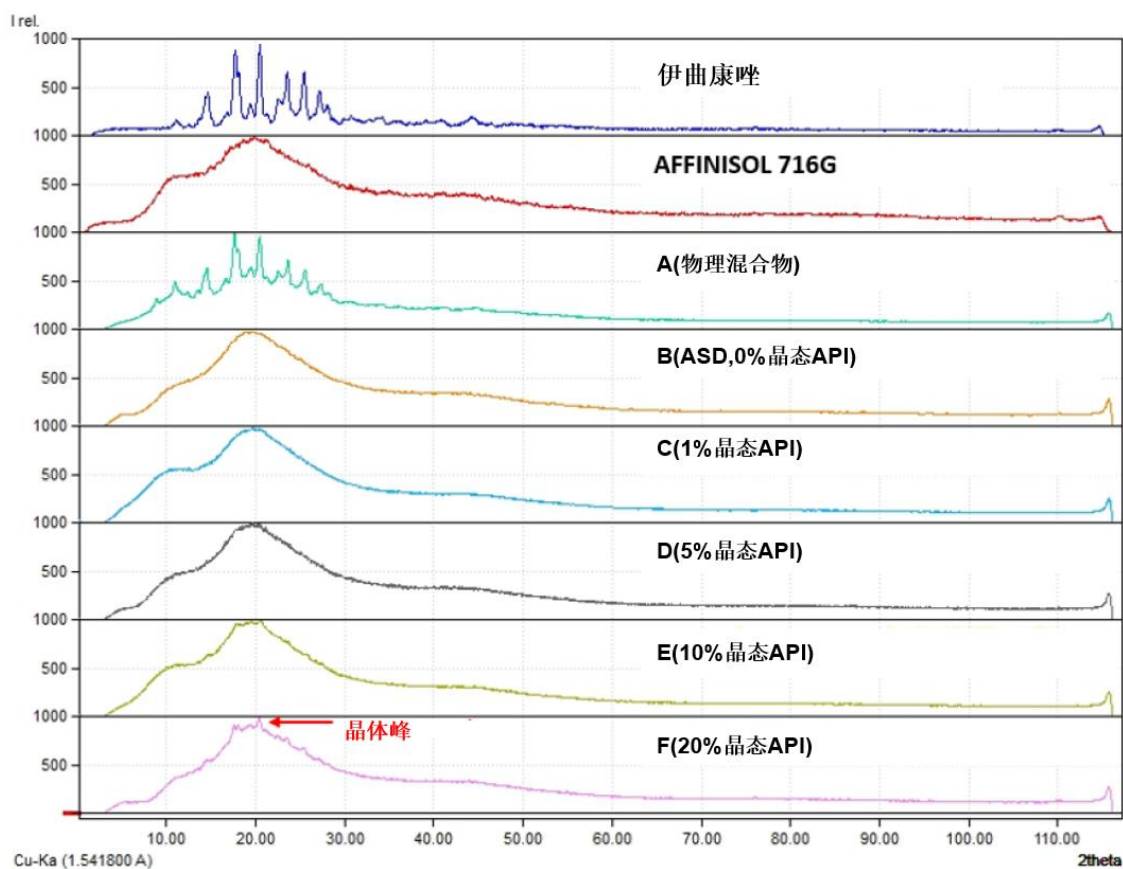


图 2 显示的是纯聚合物、ITR 粉末以及实验设计样品的 X-射线衍射图。ITR 显示出较强的结晶峰，可以在物理混合物中被检测到。无定形固体分散体显示出典型的非晶晕环，反映出 ASD 样品的无定形性质。除 20%结晶 API 之外，所有样品均未显示结晶。改变扫描速率和收集时间能够提高 XRD 灵敏度，但是该技术无法检测出样品中高达 10%的结晶 API。20%API 的样品显示出结晶迹象。

图 2. 组分材料和实验设计样品的 X-射线衍射图



结晶 ITR 的 FTIR 光谱(图 3)在  $1698\text{ cm}^{-1}$  显示出较强的吸收峰，这与羰基伸缩振动有关(C=O)。随着结晶伊曲康唑与聚合物的稀释，在较低浓度度的物理混合物中也出现相同的特征峰。ASD 未显示出特有的羰基峰，这可能与无定形 ITR 和 AFFINISOL™ 716G 的氢键结合有关。<sup>2</sup>

含 1% w/w 结晶 ITR(样品 C)的实验设计样品未显示出羰基峰，这可能是与这一技术的检测下限有关。分别含有 5%、10%和 20%w/w 结晶 API 的样品 D,E 和 F 则显示出特有的羰基峰，特别明显的是，羰基峰强度随结晶 API 的浓度的增加而增加。

图 3. 组分材料和实验设计样品的 FTIR 光谱

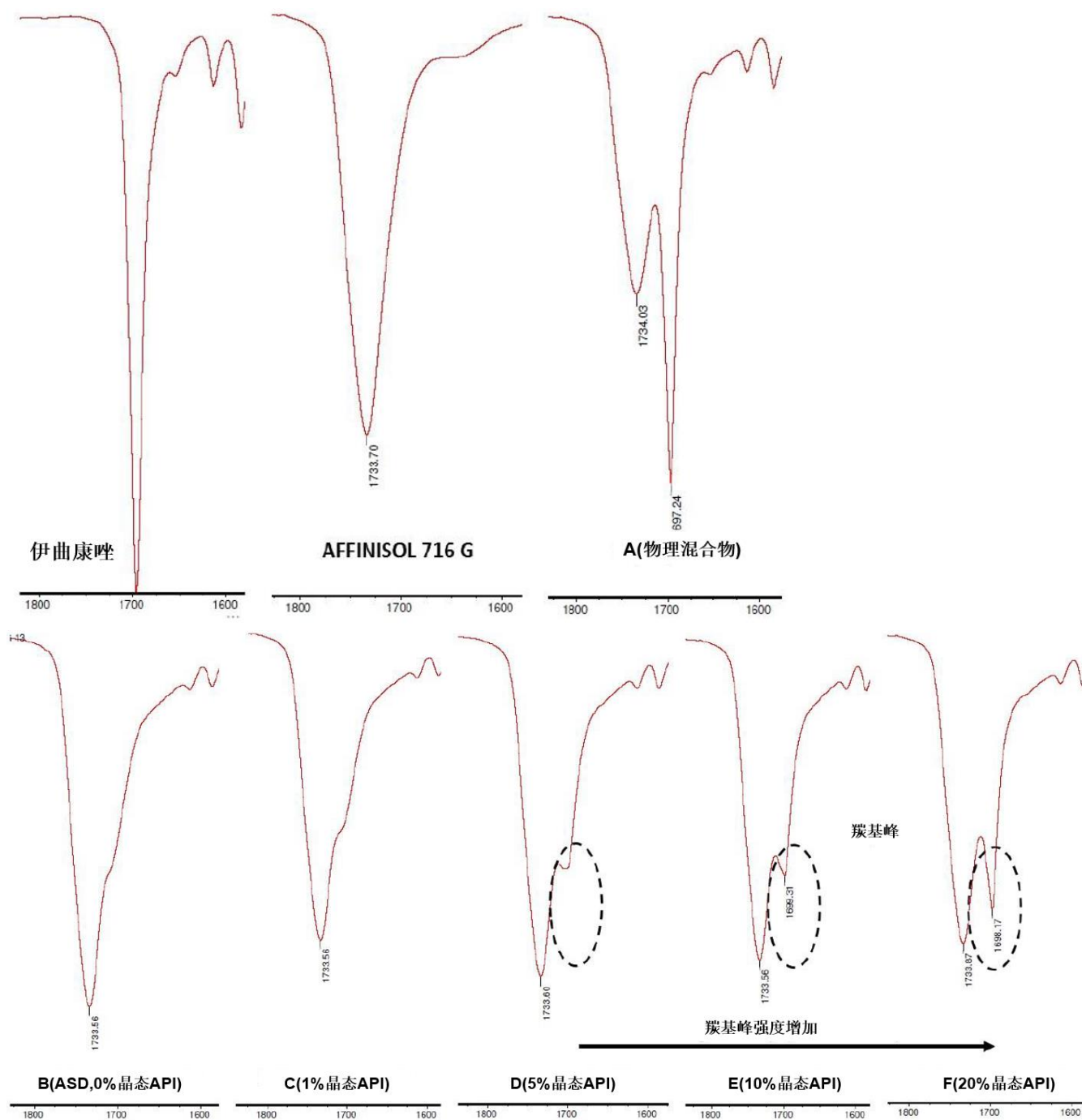
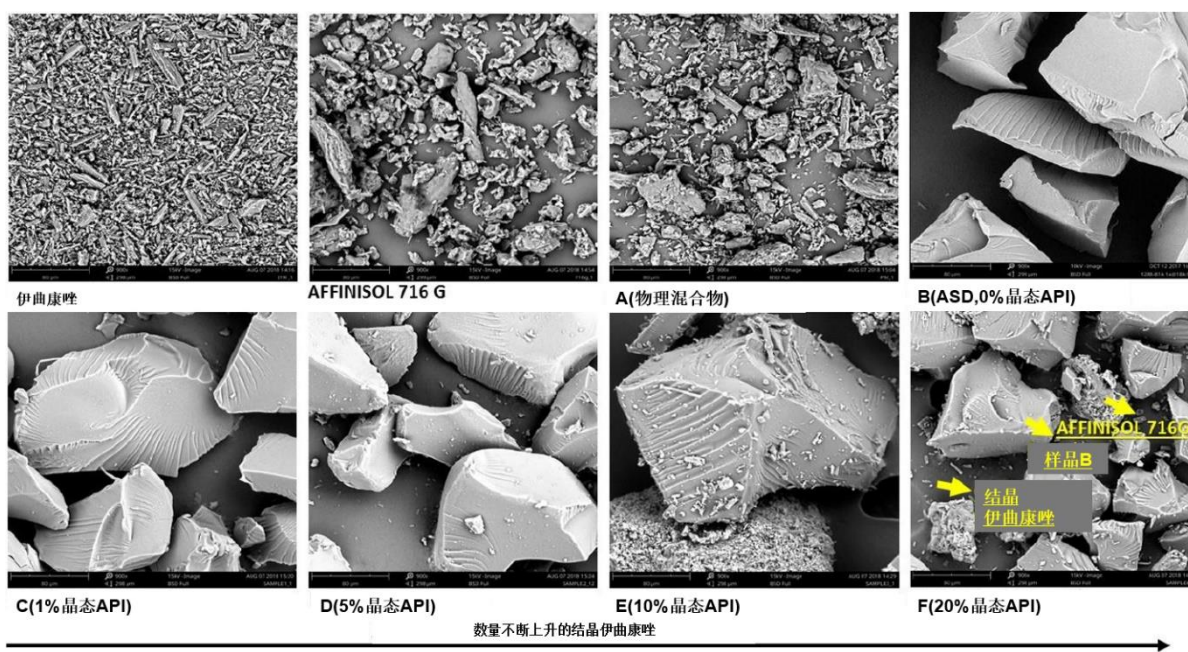


图 4 显示的是纯聚合物、ITR 和实验设计样品的 SEM 图像。在成像之前，利用离子溅射镀膜仪对所有样品进行镀膜。ASD 具有不规则形状的锯齿状颗粒，破裂面清晰可见，而且表面毫无任何结晶。

实验设计样品显示的是均匀分布的研磨后的挤出物，未处理的聚合物以及结晶 ITR。结晶 API 数量随着样品中物理混合物数量的增加而增加。SEM 可作为一种可视化工具来识别实验设计样品中的结晶材料。

图 4. 组分材料和实验设计样品的 SEM 图像



释放结果显示，实验设计样品前 30 分钟的释放速率有所下降(图 5)。在实验设计样品中加入 1%，5%，10%和 20% 结晶 ITR 导致药物溶解的等效百分比下降。在实验设计样品的表观溶解度方面能够观察到类似的趋势(表 2)。溶解值在 1 至 3 小时时间点下降最低。基于这些研究结果，可以发现，结晶药物没有充当无定形 ITR 再结晶的成核剂。

图 5: 组分材料和实验设计样品的释放曲线

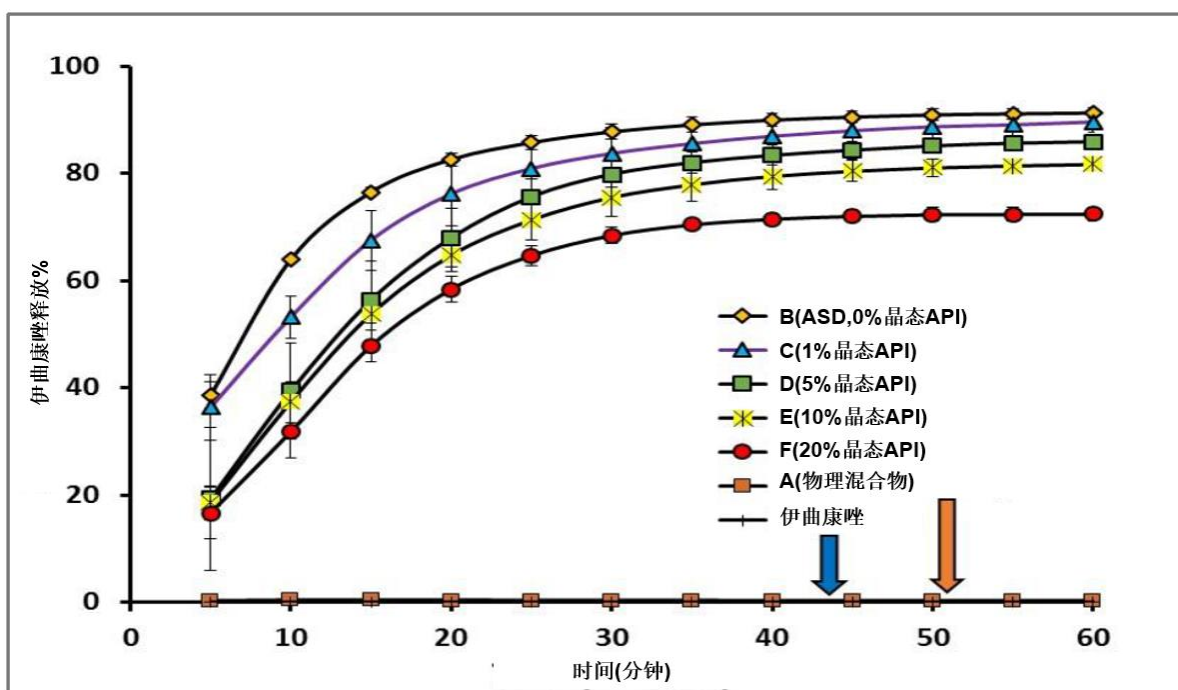


表 2: 实验设计样品的表观溶解度

样品	溶解度 @1h (µg/mL)	溶解度 @ 3h(µg/mL)
ITR 粉末	低于检测极限	低于检测极限
A(物理混合物)	0.26	0.24
B (ASD, 0%晶态 API)	91.27	89.03
C(1%晶态 API)	89.55	88.04
D(5%晶态 API)	85.88	83.37
E(10%晶态 API)	81.71	78.87
F(20%晶态 API)	72.40	68.25

## 结论

无定形固体分散体的物理不稳定性对于 ASD 性能而言存在一定的风险。而含有不同程度结晶 API 的实验设计样品可以帮助识别无定形分散体性能中的风险，从而有助于在配方研发过程期间选择合适的分析技术进行样品评估。在当前的研究中，各种分析技术仅仅提供了结晶度的定性信息。然而，释放度测定提供了结晶 API 的可量化的结果。因此，在 ASD 中加入结晶 API(通过实验设计样品)不会影响已溶解药物在介质中长达 3 小时的溶解度。其他测试，比如饱和溶解度测试，可以用来进一步评估 ASD 性能中的结晶化风险。

## 参考文献

1. Martin, L., Pimparade, M. et al. Fundamental evaluation and characterization of itraconazole solid dispersions prepared by hot melt extrusion. CRS 2018.
2. DiNunzio, James C., et al. "Amorphous compositions using concentration enhancing polymers for improved bioavailability of itraconazole." Molecular Pharmaceutics 5.6 (2008): 968-980

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。即不承担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

AAPS\_2018\_RANE\_RA\_AFFINISOL\_CHN