

# 建立评估无定形固体分散体释放度的测定方法

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

AAPS  
海报重印 2018

Colorcon, Inc., Harleysville, PA, USA, [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)

## 目的

本项研究旨在建立一种用来评估不同伊曲康唑无定形固体分散体(ASD)配方的具有区分力的释放度测定方法。同时，对各种不同的释放条件，如介质组成、体积以及流体动力学也进行了研究。

## 方法

采用双螺杆挤出机(Pharma 11, Thermo Fisher)，按 1:1, 1:2 和 1:3 比例，通过热熔挤出制备醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯聚合物(AFFINISOL™ HPMCAS 716G, IFF, 美国)和伊曲康唑(ITR)无定形固体分散体<sup>1</sup>。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进行热熔挤出。挤出物经过空气冷却后制成颗粒，再研磨成粉，然后在室温下存储于双层取样袋，并在为期一周的时间内进行评估。

在 37°C 下，利用 USP II 型(桨法)装置，在不同的介质组成(pH 1.2 至 pH 6.8)，添加浓度为 0 至 2.0%w/w 的十二烷基硫酸钠(SLS)表面活性剂，介质体积(500 和 1000mL)以及搅拌速度(50, 75, 100rpm)等可变条件下(表 1)，对 ITR+HPMCAS 716G (1:3 比例)的 ASD 样品进行释放度测定。通过选定的释放度测定方法，检测含有不同药物聚合物比例的配方是否具有充分的区分力。

表 1. 具有区分力的 ASD 释放度测定方法建立期间的释放条件研究

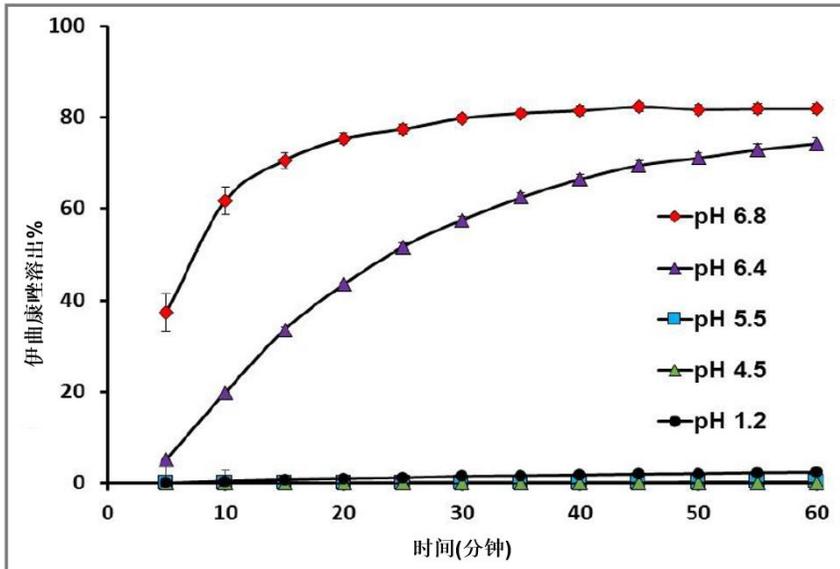
条件	介质 pH	表面活性剂浓度(%)	体积 (mL)	浆法装置转速 (rpm)	API 剂量 (mg)
pH 的影响	pH 1.2 <sup>^</sup>	----	500	75	25
	pH 4.5 <sup>#</sup>	----	500	75	25
	pH 5.5 <sup>*</sup>	----	500	75	25
	pH 6.0 <sup>*</sup>	----	500	75	25
	pH 6.4 <sup>*</sup>	----	500	75	25
表面活性剂的影响(SLS)	pH 6.8 <sup>*</sup>	0.10	500	75	25
	pH 6.8 <sup>*</sup>	0.25	500	75	25
	pH 6.8 <sup>*</sup>	0.50	500	75	25
	pH 6.8 <sup>*</sup>	1.00	500	75	25
	pH 6.8 <sup>*</sup>	1.50	500	75	25
介质体积的影响	pH 6.8 <sup>*</sup>	----	500	75	100
	pH 6.8 <sup>*</sup>	1.00	500	75	100
	pH 6.8 <sup>*</sup>	----	1000	75	100
浆法装置转速的影响	pH 6.8 <sup>*</sup>	----	1000	50	100
	pH 6.8 <sup>*</sup>	----	1000	75	100
	pH 6.8 <sup>*</sup>	----	1000	100	100

## 结果

### 介质 pH 的影响

使用相似的介质体积(500mL)和浆法装置搅拌速度(75rpm), 介质 pH 对药物释放曲线的影响, 如图 1 所示。只有 pH 在 6.4 及以上的释放介质里, 才会发生药物释放(大约 80%)。这种释放行为可能与 HPMCAS 聚合物的肠溶性质有关。根据这一数据, 所有后续的释放度研究均在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中进行。

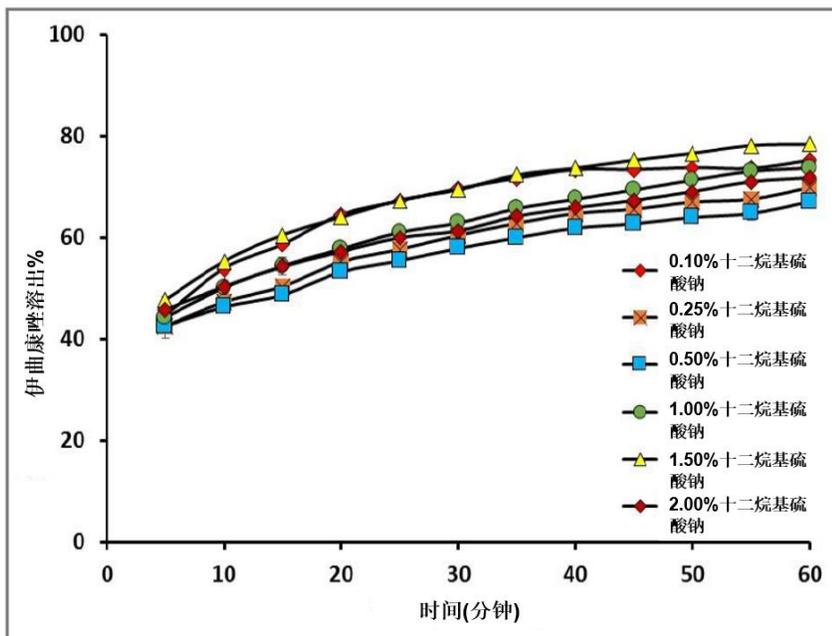
图 1. 介质 pH 对 1:3 比例的 ITR:HPMCAS ASD 中 ITR 释放(25mg 剂量)的影响



### 表面活性剂(SLS)浓度的影响

在含有各种浓度的(0.1 至 2.0%)表面活性剂 SLS 的 pH 6.8 的磷酸钠缓冲液中, 对 ITR+ HPMCAS 716G 固体分散体进行释放度测定。浓度 0.1% SLS 内的药物释放最初较高, 随后开始下降。而所有其他浓度则显示药物释放不断增加, 长达 1 小时(图 2)。除含有浓度 1.5% SLS 的介质之外, 所有浓度的 SLS 1 小时内均未达到大于 80% 的药物释放。在 1.5 小时检测终点时, 含浓度 1%至 2% SLS 的缓冲液中的药物释放极其相似(数据未显示)。

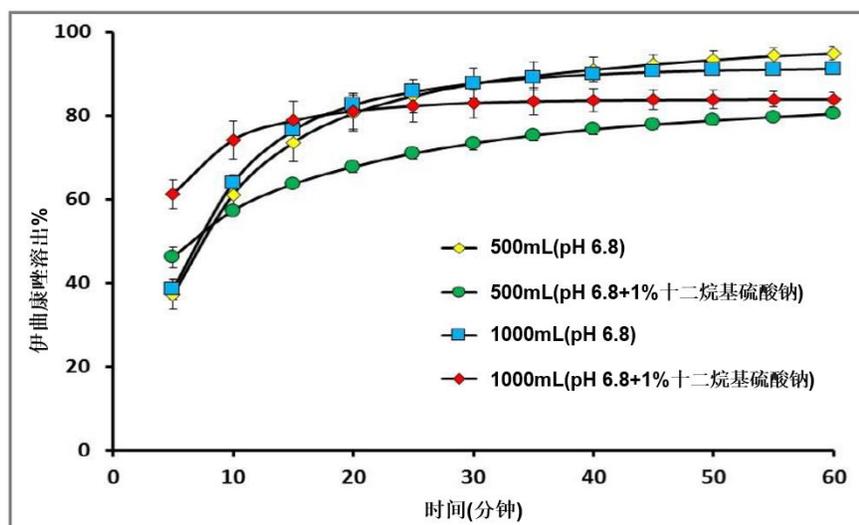
图 2. 表面活性剂(SLS)浓度对 1:3 比例的 ITR: HPMCAS ASD 中 ITR 释放(25mg 剂量)的影响



### 介质体积的影响

图 3 显示, 伊曲康唑 ASD(100mg 剂量)在 500mL 或 1000mL 体积的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的药物释放曲线十分相似。然而, 含浓度 1% SLS 的伊曲康唑 ASD 在不同体积介质内的药物释放结果稍有不同。

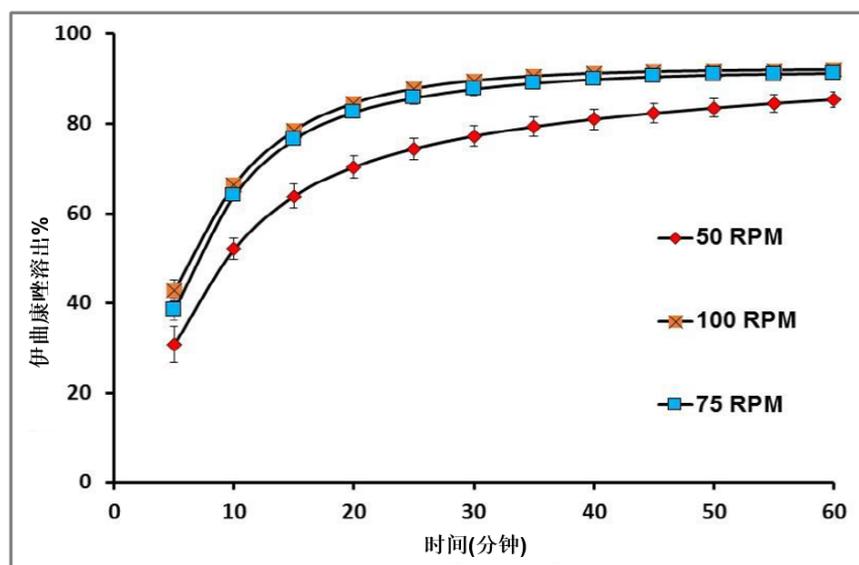
图 3. 介质体积对 pH6.8 磷酸盐缓冲液中 ASD(100mg 剂量)ITR 释放的影响



### 桨法装置转速的影响

根据文献综述的研究结果，在 75rpm 下进行初始释放度测定。<sup>2</sup> 然后，在低转速(50rpm)和高转速(100rpm)下进行进一步的研究。如图 4 所示，在 50rpm 下，释放度较低，而在 75 和 100rpm 下，释放度相当。较高的转速能够让 ASD 在 2 分钟之内均匀分散于释放介质中。

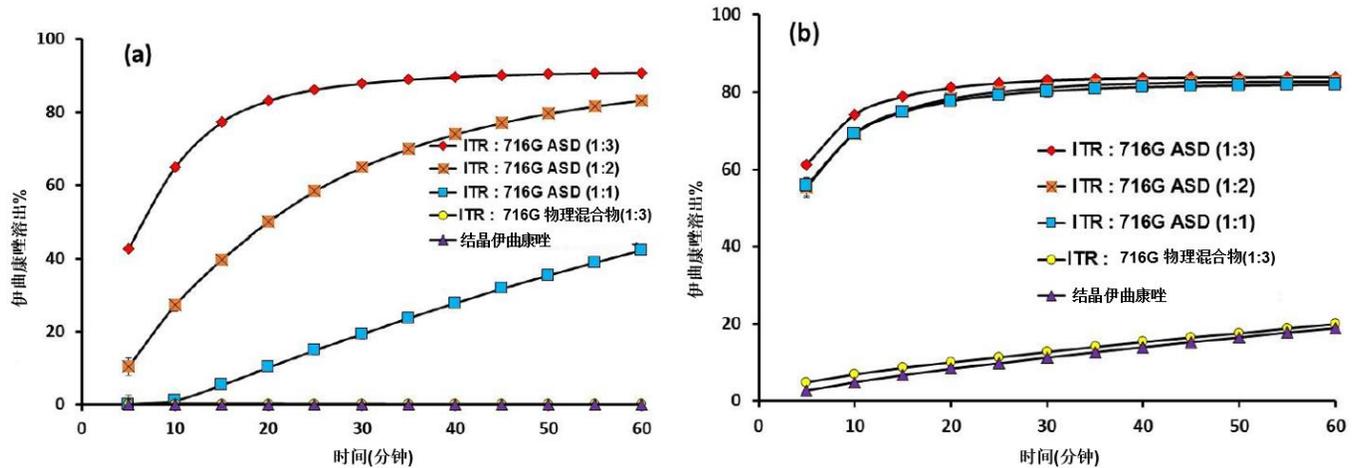
图 4. 桨法装置转速对 ASD 中 ITR 释放的影响



### 确定适合的释放度测定方法以区分不同配方

根据前期的研究结果，利用 USP 装置 II(桨法)，75rpm 转速，将各种不同药物:聚合物比例的 ITR : HPMCAS 固体分散体的配方置于 37°C 的 1000 mL 的、含或不含浓度 1%SLS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中。不同 ASD 配方的 ITR 释放曲线显示，当在 pH 6.8 磷酸盐中进行释放时，释放曲线能够充分区分，如图 5a 所示。然而，在释放介质中加入浓度 1%SLS 则未能充分区分不同配方之间的释放曲线。而在含有浓度 1%SLS 的介质中，结晶 ITR，或其与 HPMCAS 的物理混合物的释放明显有所改善。正如之前所报道的，在无定形固体分散体 API 增溶过程中，表面活性剂可能会与某些聚合物相互作用，从而改变药物溶解度，药物释放度以及药物吸收。<sup>3-4</sup>

图 5: 不同药物:聚合物比例的 ASD 在以下两种介质中的 ITR 释放 (a) pH 6.8 磷酸盐缓冲液以及 (b)含浓度1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液



## 结论

研究显示, 介质组成对含 HPMCAS ASD 的 ITR 释放有着重要影响。利用 USP II 型(桨法)装置, 75 rpm 转速, 1000 mL 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液进行释放度测定的方法能够区分不同配方之间的释放曲线。这一方法仍可用于进一步的配方评估。区分稳健的释放度测定方法在配方筛选和药物研发过程中至关重要。

## 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. Pack, B., Babayan, Y. et al. Development of an in vivo-relevant drug product performance method for an amorphous solid dispersion. J Pharm Biomed Analysis, 2017, 142, 307-314.
3. Deshpande, T., Shi, H. et al. Investigation of polymer-surfactant interactions and their impact on itraconazole solubility and precipitation kinetics for developing spray dried amorphous solid dispersions. Mol. Pharmaceutics, 2018, 15(3), 962-974.
4. Chen, Y., Wang, S. et al. Sodium lauryl sulfate competitively interacts with HPMC-AS and consequently reduces oral bioavailability of posaconazole / HPMC-AS amorphous solid dispersion. Mol. Pharmaceutics, 2016, 13(8), 2787-2795

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 DISS\_AFFINISOL\_CHN