

添加剂对无定形固体分散体性能的影响

Xingyou Ye, Manish Rane, and Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2021

简介

通常，醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)通过喷雾干燥的方式制备无定形固体分散体(ASD)。现在，通过利用热熔挤出(HME)工艺制备无定形固体分散体这一潜在应用越来越受到关注；然而，由于挤出工艺期间产生的高扭矩，HPMCAS可能不太容易挤出。本项研究旨在评估所选择的添加剂(有机酸、表面活性剂和二级聚合物)对提高HPMCAS的可挤出性以及最终无定形固体分散体的化学和物理性能的影响。

方法

本项研究一共选择了三种有机酸、三种表面活性剂以及五种二级聚合物(表 1)。首先，使用双螺杆挤出机(Pharma 11, ThermoFisher)于170°C，50rpm的螺杆转速以及2.0mm拉丝模头，通过热熔挤出方式制备伊曲康唑(ITR)、HPMCAS和添加剂的无定形固体分散体。然后将挤出物风冷、切割成粒并研磨(ZM 200, Retsch)成粉末。测量研磨挤出物的堆积密度和振实密度。利用激光衍射(Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd)测定研磨挤出物的粒度分布。在105°C干燥至恒重，利用红外水分测定仪(MA37-1, Sartorius)测量干燥失重(LOD)。未经加工处理的聚合物的玻璃化转变温度和热分解温度分别使用差示扫描量热仪(DSC; Q200, TA Instruments)和热重分析仪(TGA; Q500, TA Instruments)进行测定。利用FTIR光谱仪(Nicolet™ iSTM10, ThermoFisher)和X射线衍射仪(ARL™ EQUINOX 100, ThermoFisher)测量FTIR光谱和XRD衍射图。使用扫描电子显微镜(SEM、Phenom XL、ThermoFisher)拍摄所有原材料和研磨挤出物的图像。采用浆法装置，75rpm的转速，在1000ml的pH 6.8磷酸盐缓冲液中进行溶出度测试。

表 1. HME共混物的组成(%)

成分	只有一级聚合物 (OP)	二级聚合物 (SP)	有机酸 (OA)	表面活性剂 (SF)
伊曲康唑	25.00	25.00	25.00	25.00
一级聚合物: HPMCAS 912G(中间取代度规格)	75.00	67.50	67.50	67.50
有机酸: - 柠檬酸(CA) - 酒石酸(TA) - 琥珀酸(SA)	-	-	7.50	-
表面活性剂: - 维生素E聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS) - 司盘 20(SP20) - 吐温 80(TW80)	-	-	-	7.50
二级聚合物: - HPMC(AFFINSOL™, HPMC HME) - HPMCAS 716G(低取代度规格) - 聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus) - 共聚维酮(Kollidon VA 64) - 聚乙烯醇(Partec MXP) - 聚乙烯醇(PVA)	-	7.50	-	-
- 总计	100.00	100.00	100.00	100.00

结果

所有配方均在170°C下热熔挤出。与仅使用ITR-HPMCAS的配方相比，加入有机酸和表面活性剂可大幅降低扭矩(图 1. A&B)。在本项研究使用的聚合物之间，二次聚合物的影响有所不同(图1. C)。相比于研磨挤出物，所有物理混合物都显示出更高或相等的水分含量。总体而言，这些结果可归因于HPMCAS的非吸湿性。相比于仅仅使用ITR-HPMCAS，含有机酸的挤出物的平均粒度相似或更低；当挤出物中含有表面活性剂时，情况正好相反。当共混物中含有二级聚合物时，没有观察到明显的趋势。粒度较高归因于挤出物的弹性；粒度较低则归因于挤出物易脆碎。DSC和XRD数据均能证实研磨挤出物中存在无定形ITR(图2, 3)。FTIR用于评估配方不同组分之间的相互作用，结果显示，羰基峰在 1697cm^{-1} 处消失，这可归因于药物与聚合物之间的氢键作用。有趣的是，相比于不含有有机酸的配方，加入添加剂并没有改变ITR透射率(图4)。图5显示的是不同配方的溶出曲线；唯一含有TA的配方显示出较低的药物释放率。所有其他含有添加剂的配方都显示出更高的药物释放率。然而，不含添加剂的配方的伊曲康唑的释放度最高。

图1. 扭矩输出：ITR + HPMCAS + 添加剂：(A)有机酸 (B)表面活性剂 (C)二级聚合物

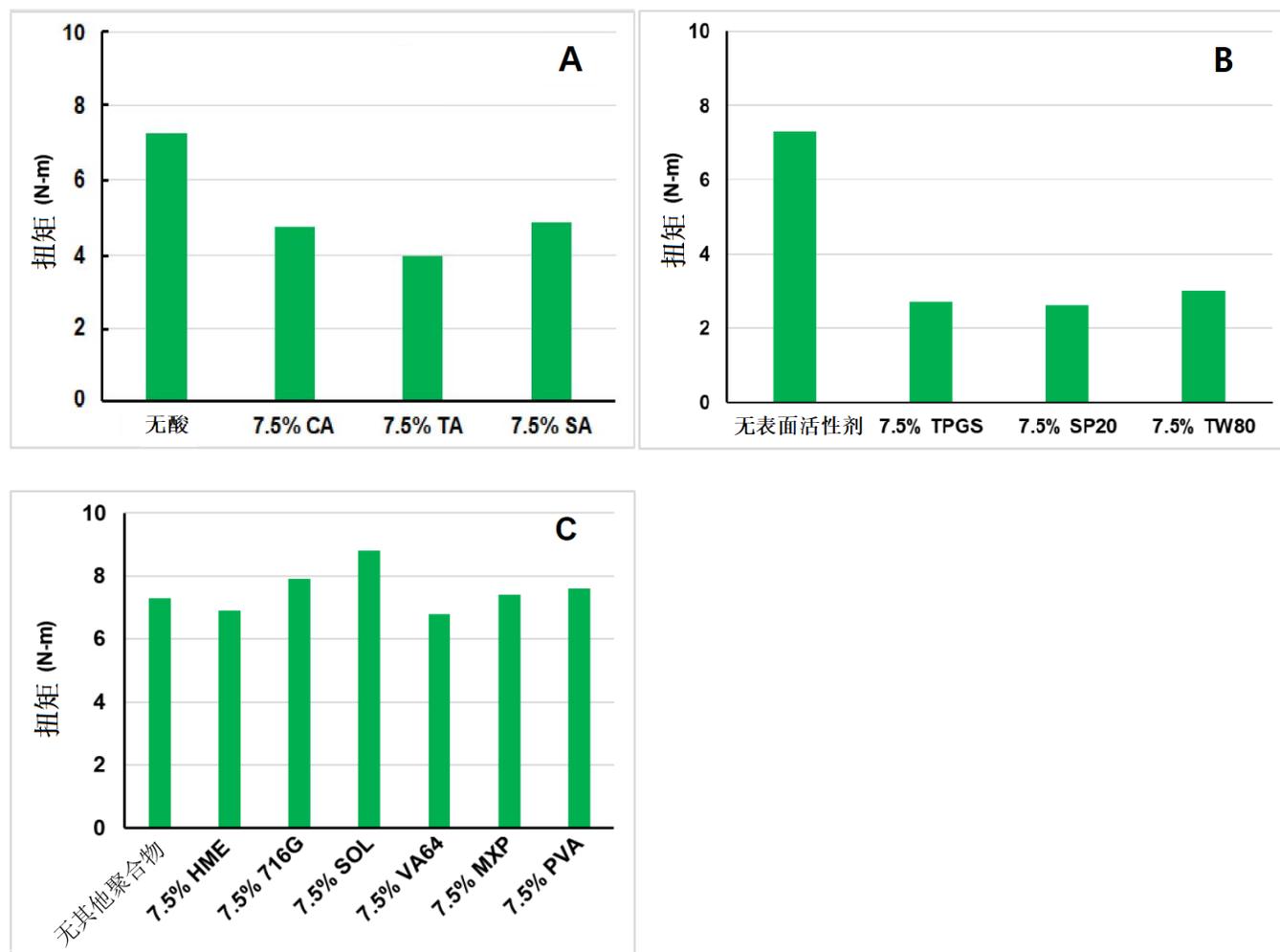


图2. DSC热谱图: ITR + HPMCAS + 添加剂: (A)有机酸 (B)表面活性剂 (C)二级聚合物

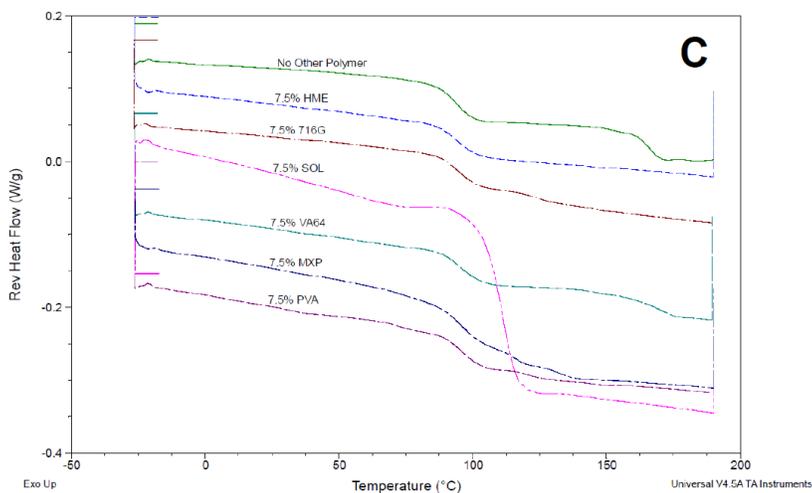
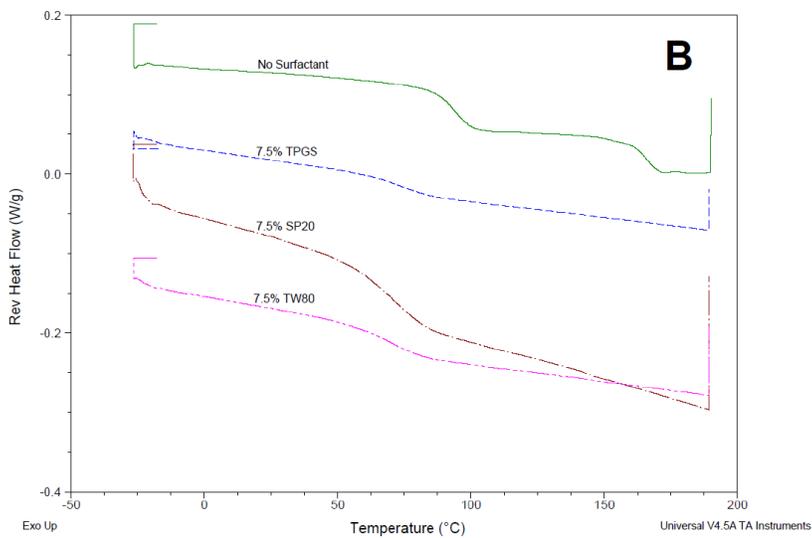
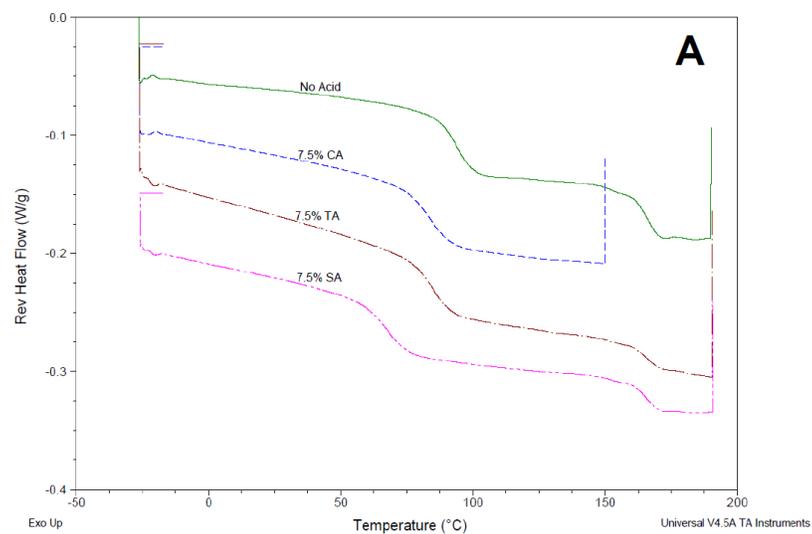


图3. XRD衍射图： ITR + HPMCAS + 添加剂： (A)有机酸 (B)表面活性剂 (C)二级聚合物

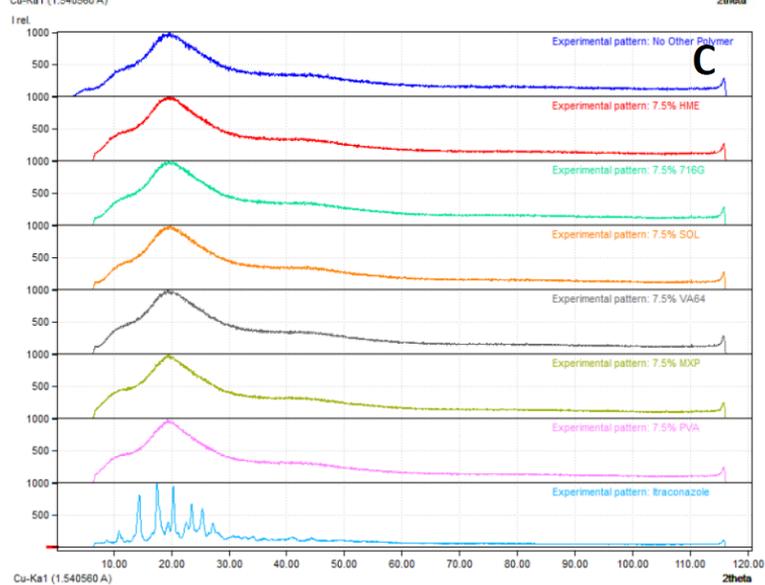
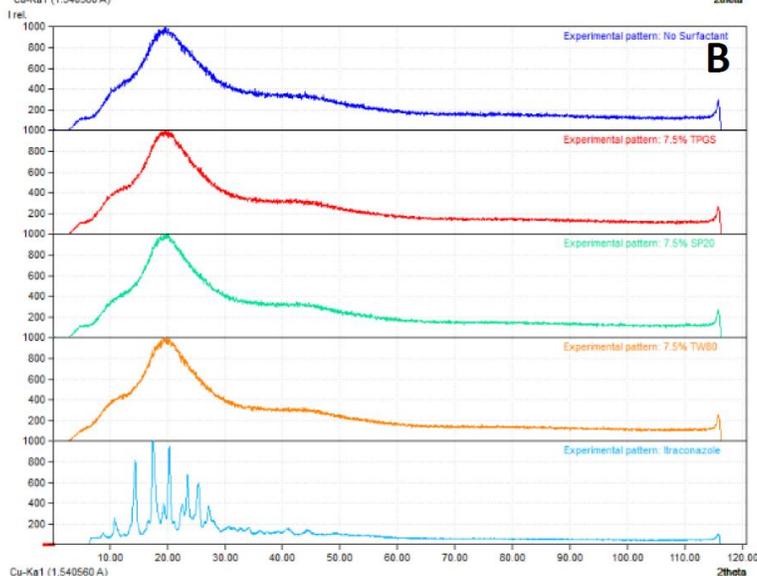
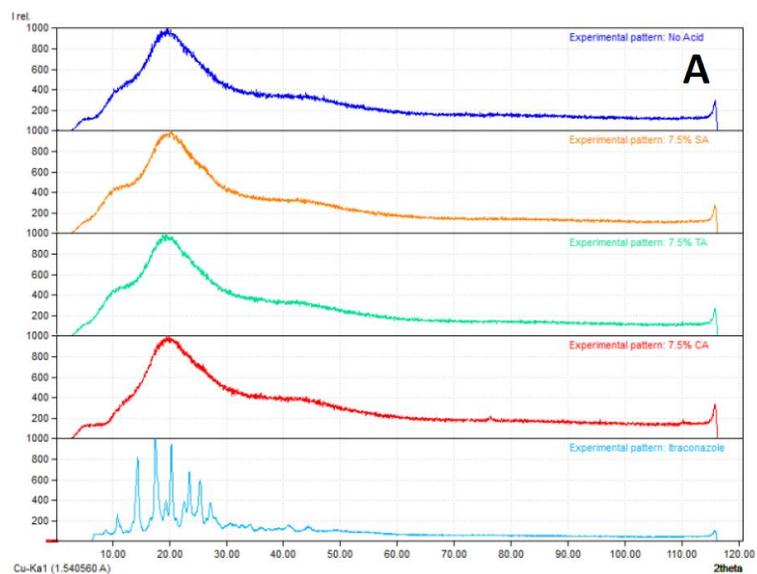


图4. FTIR: ITR + HPMCAS + 添加剂: (A)有机酸 (B)表面活性剂 (C)二级聚合物

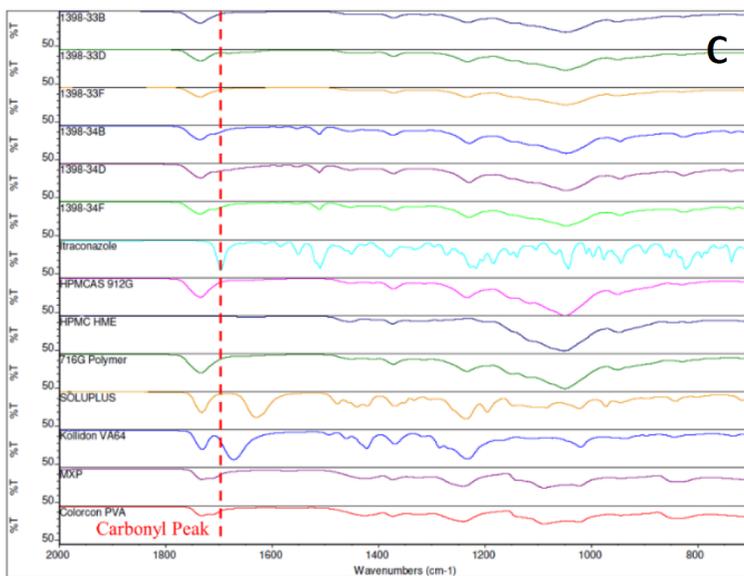
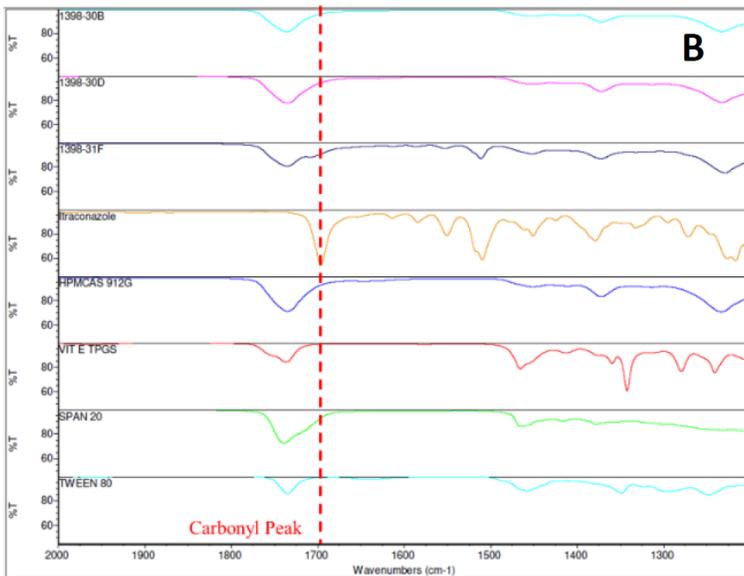
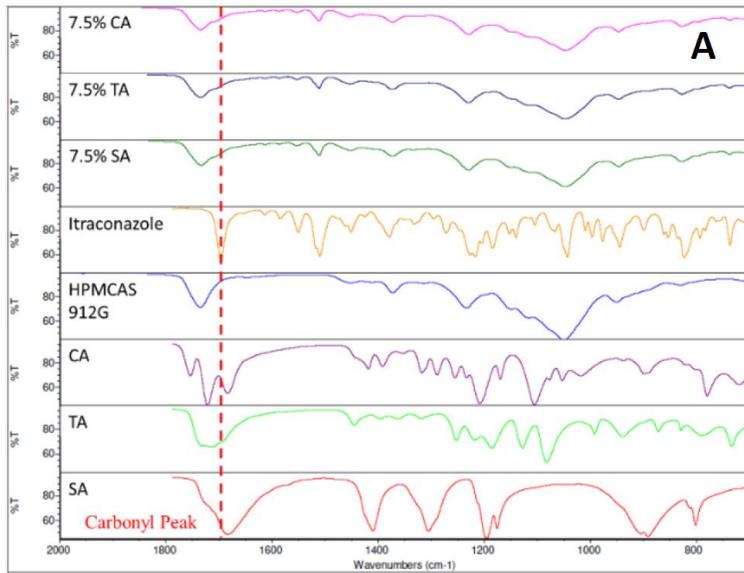
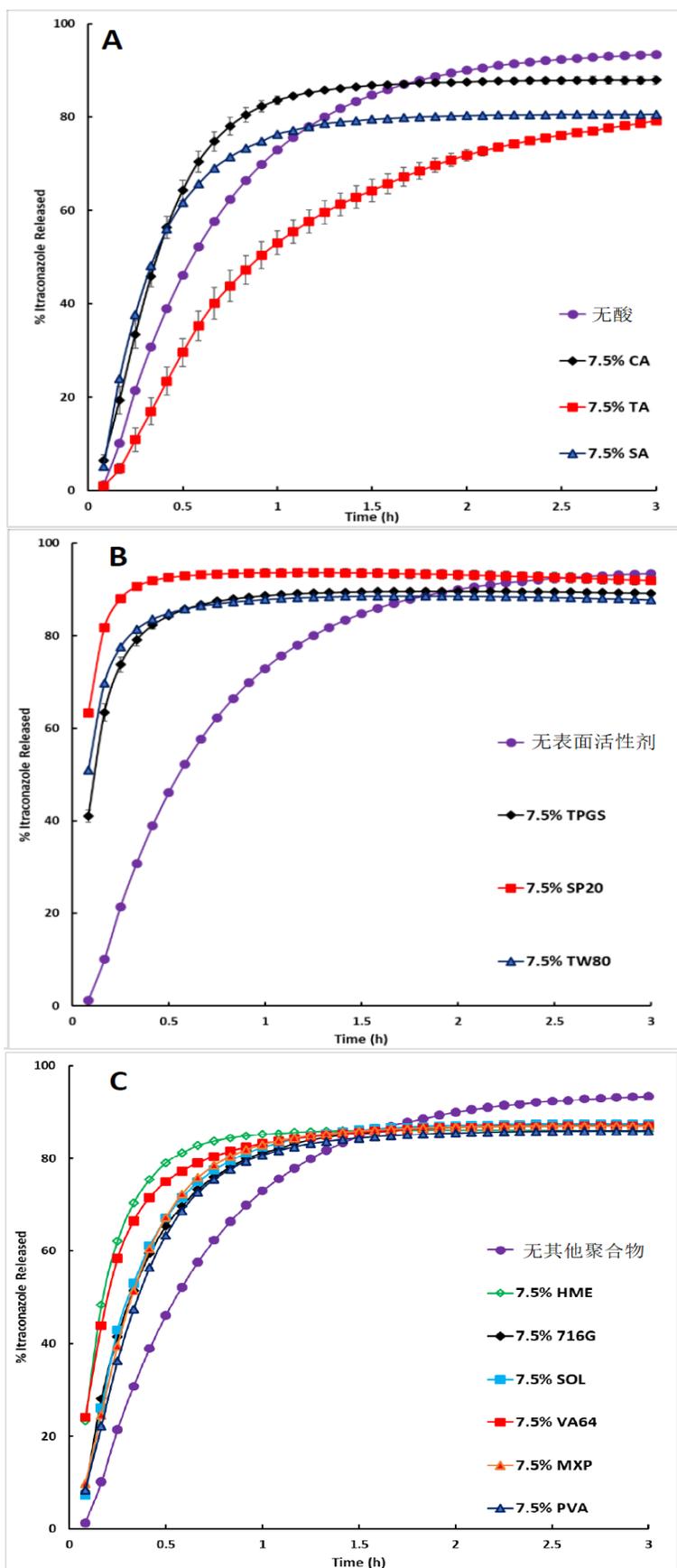


图 5. 溶出曲线: ITR + HPMCAS + 添加剂: (A)有机酸 (B)表面活性剂 (C)二级聚合物



结论

研究表明，加入不同的添加剂(有机酸、表面活性剂和二级聚合物)能够提高HPMCAS 912G与伊曲康唑的可挤出性。固态表征技术证实伊曲康唑以无定形形式存在。加入添加剂会影响挤出物的弹性，最终会影响它们的研磨性能。配方中的大部分添加剂都能够提高药物释放率，这一性能有助于调节药物的初始释放率。

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, 2021. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

*AFFINISOL™是 IFF 公司注册商标

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

AAPS_2021_Rane_AFFINISOL_CN