

# 固体分散体配方中

## 合理选择 HPMCAS 规格

James Lester, Vivian Bi, Divya Tewari, Thomas Durig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

### 前言

根据乙酰基和琥珀酰基取代水平的不同，羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯（HPMCAS）有三个规格。当 HPMCAS 用作聚合物载体时，理解乙酰基和琥珀酰基取代度对无定形态固体分散体（ASDs）表现的影响非常重要。本研究中，选择依折麦布，伊曲康唑，非洛地平作为模型药，与 AquaSolve™ HPMCAS L, M 和 H 三种规格制备固体分散体，评估了制得 ASDs 的固态特征，稳定性及动力溶解度。这些结果对于合理选择 HPMCAS 规格提供了有价值的信息。本项研究也使用了不同商业来源的 HPMCAS，比较了两个不同来源的 HPMCAS 制得固体分散体的表现，以评估供应的互换性。

### 实验方法

#### 物料

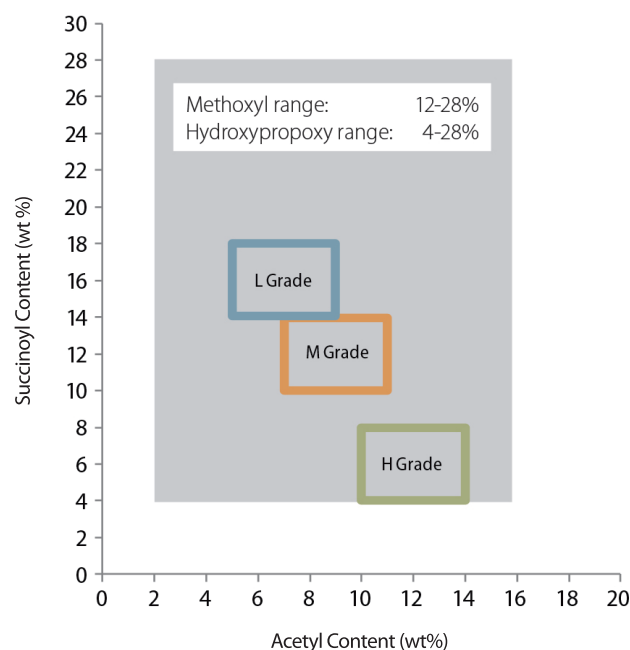
依折麦布，伊曲康唑和非洛地平从 Ria International ( East Hanover, NJ ) 购得。AquaSolve™ HPMCAS ( 英国 AquaSolve AS™ ) 和 AQOAT\* HPMCAS 分别由亚什兰特添加剂 ( Wilmington, DE ) 和信越 ( Tokyo, Japan ) 生产。

型号	乙酰基含量	琥珀酰基含量	甲氧基含量	羟丙氧基含量	玻璃态转化温度
L	5-9%	14-18%	20-24%	5-9%	119°C
M	7-11%	10-14%	21-25%	5-9%	120°C
H	10-14%	4-8%	22-26%	6-10%	122°C

表 1. AquaSolve™ HPMCAS 性质

性质	伊曲康唑	依折麦布	非洛地平
Tm (°C)	166.2	163	141.6
Tg (°C)	59	70	43
Log P	5.66	4.5	4.83
pKa1	3.70 (弱碱)	9 (弱酸)	中性
溶解度	<1mg/l	8.46mg/l	19.7mg/l

表 2. 模型药物理化性质



AquaSolve HPMCAS complies with National Formulary and Japanese Pharmaceutical Excipients specifications (shaded box)

图 1. AquaSolve™ HPMCAS 取代度 ( NF 和 JP 中的取代度窗, 进一步分成了三个规格 )

\* 第三方拥有品牌

## 喷雾干燥

使用一台 GEA Niro SD Micro\* 喷雾干燥机进行喷干操作。

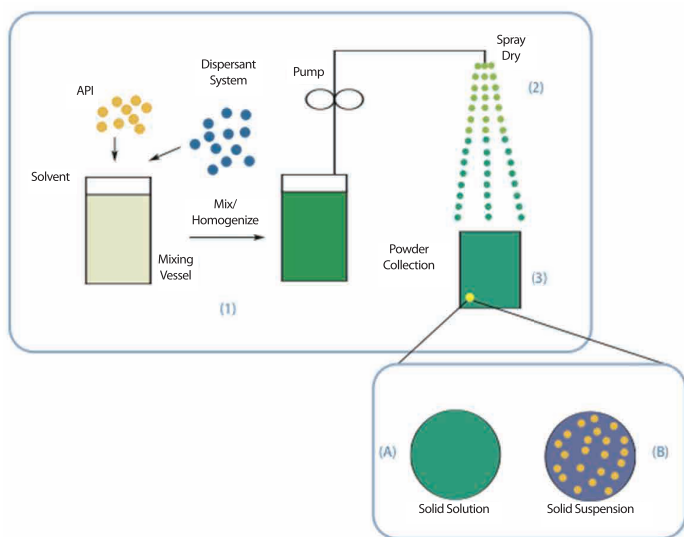


图 2. ASD 样品喷雾干燥工艺参数

固含量: 5% ( w/w )

溶剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 2:1 ( w/w ) 混合溶剂

喷嘴: 0.5mm 双流

进风温度: 85°C

出风温度: 55°C

操作气体流量: 25kg/h

雾化压力: 0.5bar

雾化气体流量: 1.5kg/hr

## 差示扫描量热 ( DSC )

使用一台 TA Instruments Q2000\* 差示扫描量热仪进行 DSC 实验。

## 动力溶解度

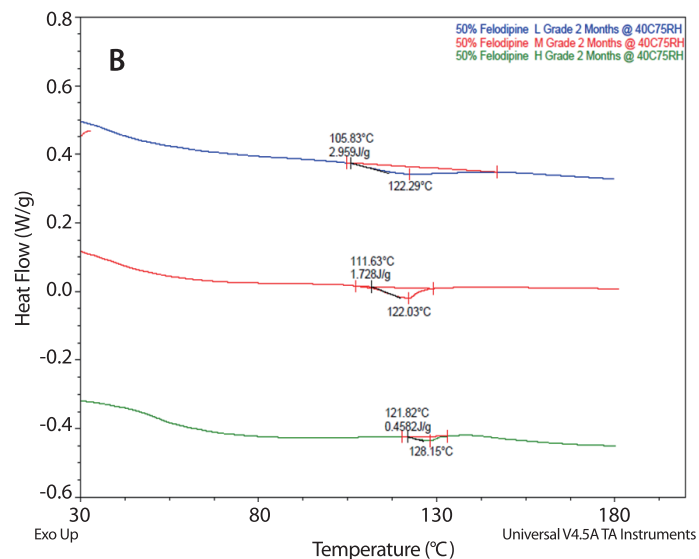
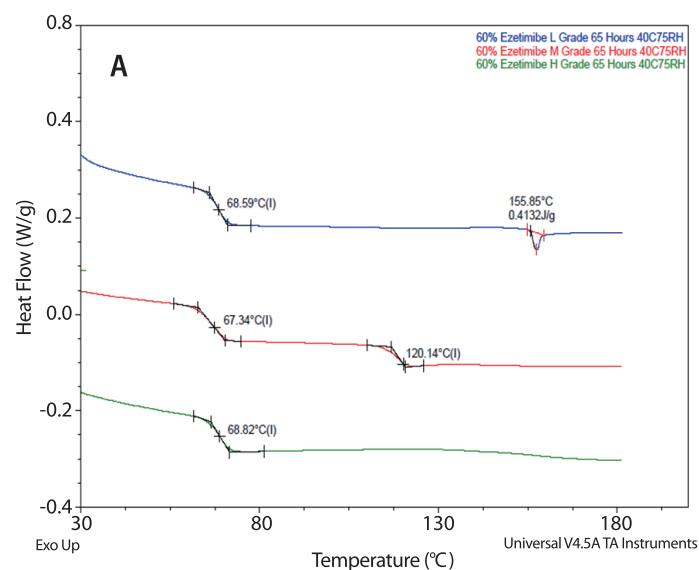
使用一台 Pion  $\mu$ DISS Profiler\* 溶出装置进行动力溶解度研究。

## X 射线粉末衍射 ( XRPD )

使用一台 Bruker D8 Focus ( 安装铜管组件和 PSD: LynxEye 检测器 ) 进行 X 射线衍射分析。

## 结果与讨论

### 物理稳定性



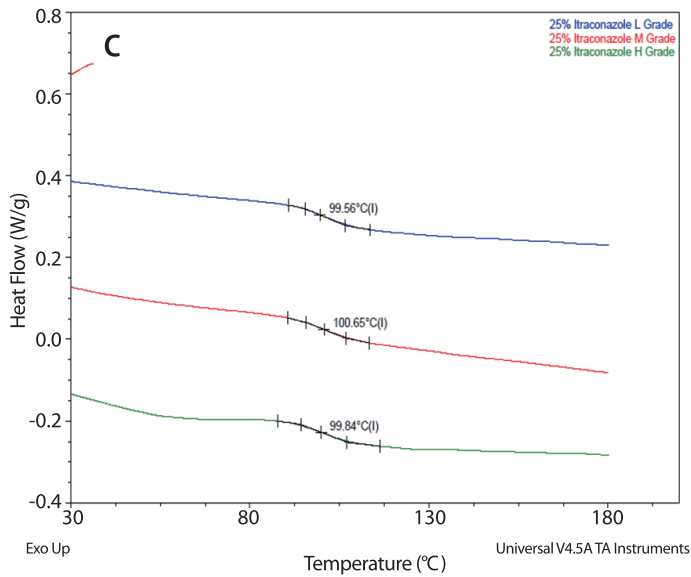


图 3. DSC 结果 A) 60% 依折麦布 ASDs, 40°C/75%RH 65 小时后, B) 50% 非洛地平 ASDs, 40°C/75%RH 2 个月后, C) 25% 伊曲康唑 ASDs, 40°C/75%RH 3 个月后

### 动力溶解度

由于 L 规格聚合物较快的溶解速率, 其制得的 ASDs 始终显示最快的溶出 (图 4A-C)。聚合物维持过饱和的能力与活性成分和聚合物间的相互作用有关。

L 规格制得的依折麦布和非洛地平 ASDs 显示较小的溶出曲线下面积 (AUC), 而 M 规格和 H 规格制得 ASDs 的 AUC 较大。对于依折麦布和非洛地平, M 规格和 H 规格固体分散体表现相近。M 规格和 H 规格相比 L 规格更加疏水, 因此这两个规格与疏水性的依折麦布和非洛地平有着更强的分子间相互作用, 有助于维持更长时间的过饱和。

如图 4C 所示, 使用 L 规格和 M 规格 HPMCAS 制得的伊曲康唑固体分散体有更大的 AUC。与另两个模型药不同, L 规格维持过饱和时间较长, 尽管 M 规格缓慢过饱和和稍好。除了疏水作用, 伊曲康唑还是一个弱碱, 它可能会与 HPMCAS 中的琥珀酰基团形成离子相互作用。这可能是含琥珀酰基较多的 L 规格抑制沉淀效果较好的原因之一, 尽管这个假设有待检验。H 规格 HPMCAS 使得 ASD 溶出较慢, 表明伊曲康唑 ASD 的溶出机理可能是溶蚀。

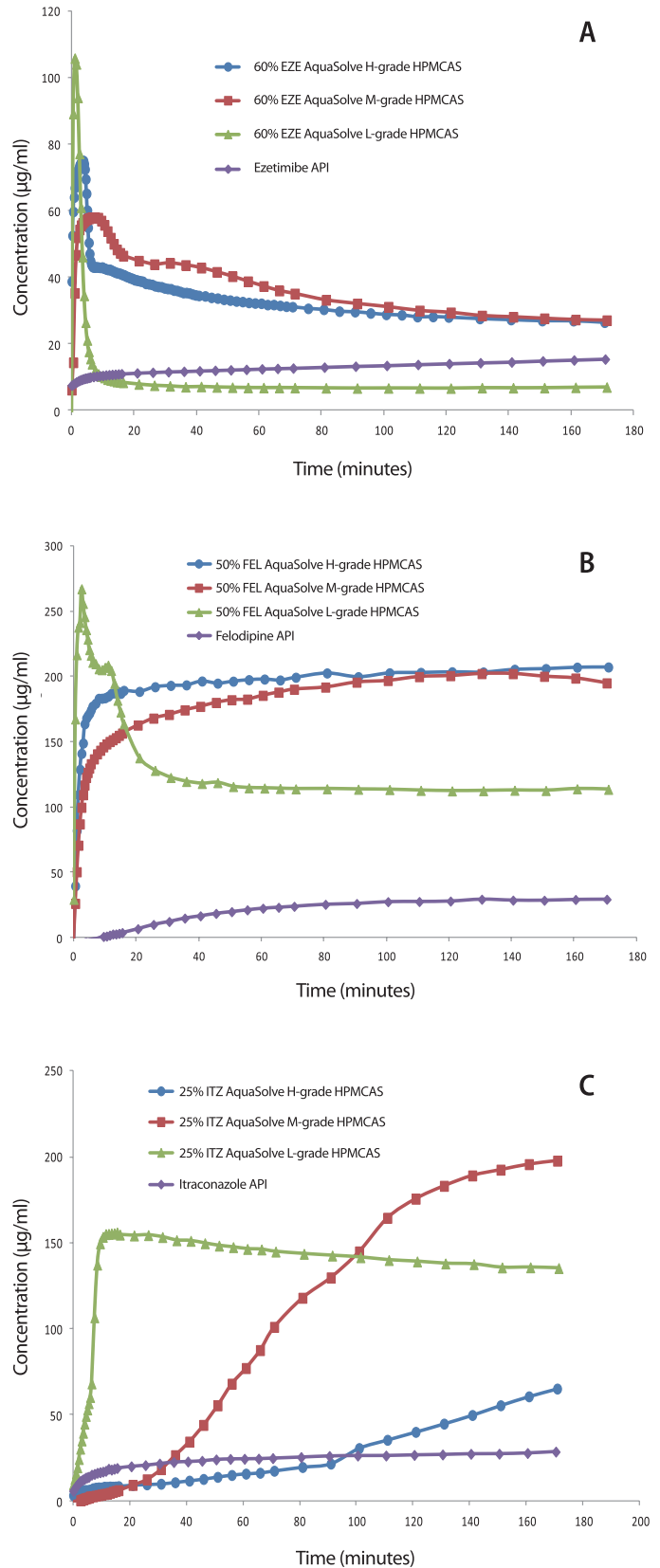


图 4. 动力溶解度结果 A) 依折麦布 ASDs, B) 50%非洛地平 ASD, C) 25% 伊曲康唑 ASD

性质	伊曲康唑	依折麦布	非洛地平
稳定效果	H ≈ M ≈ L	H > M > L	H > M > L
增溶 (AUC)	L > M >> H	H ≈ M >> L	H ≈ M >> L

表 3. HPMCAS 规格对三种模型药稳定和增溶的影响

### 互换性

为了评估 HPMCAS 的 AquaSolve L, M 和 H 规格与竞争的 HPMCAS 的 L, M 和 H 规格对等物的互换性, 使用竞争的对应的 HPMCAS 制备相同模型药的固体分散体, 并评估了稳定性和溶出。溶出曲线如图 5A-C 所示, 稳定性结果如图 6A-C 所示。比较结果显示两种商业来源的 HPMCAS 聚合物在作为固体分散体载体时可互换。

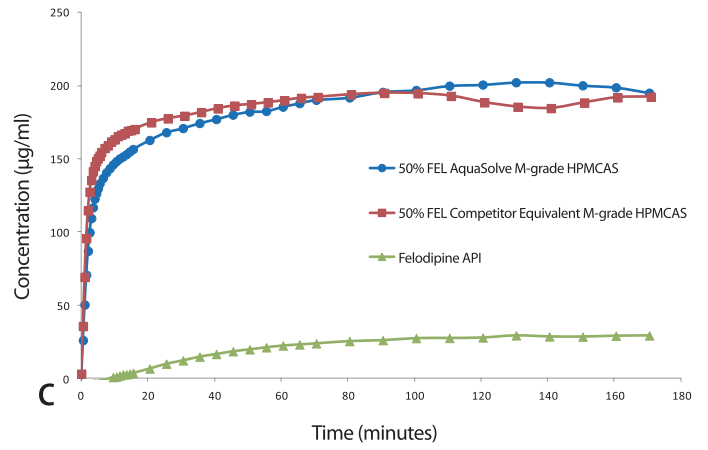
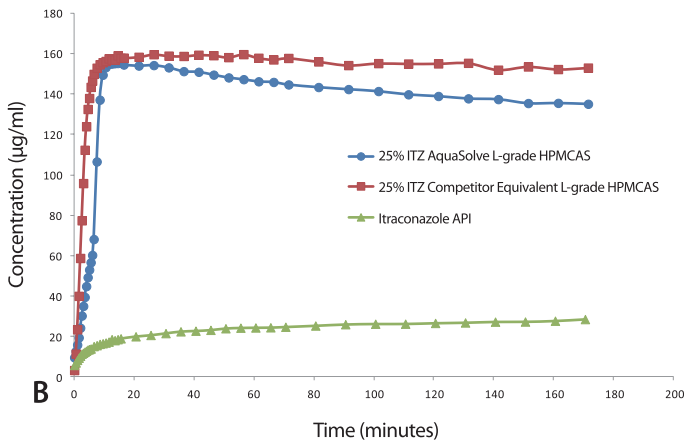
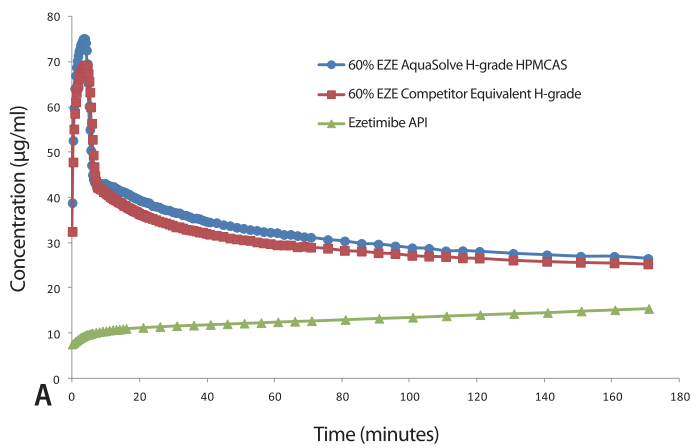
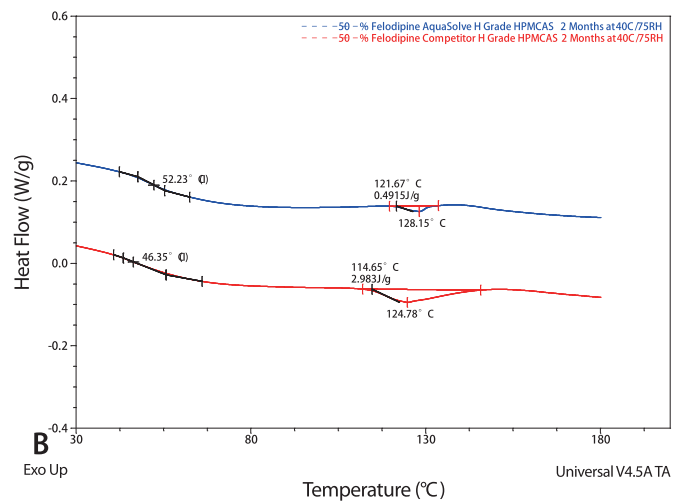
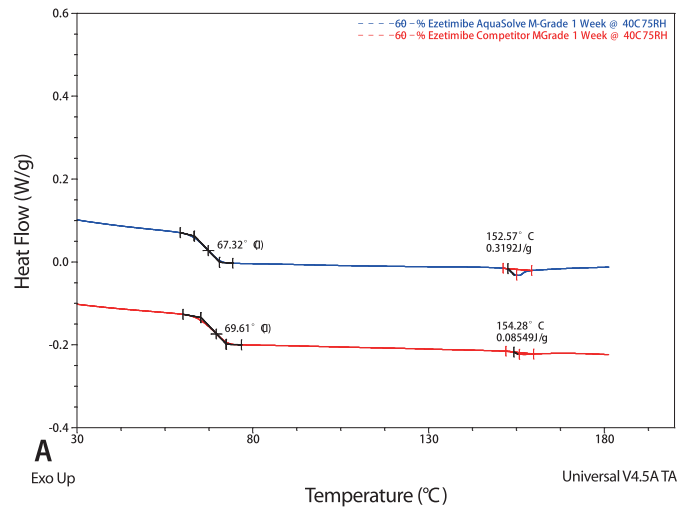


图 5. 动力溶解度比较结果 A) 60%载药量依折麦布 ASDs, B) 25%伊曲康唑 ASDs, C) 50%非洛地平 ASDs



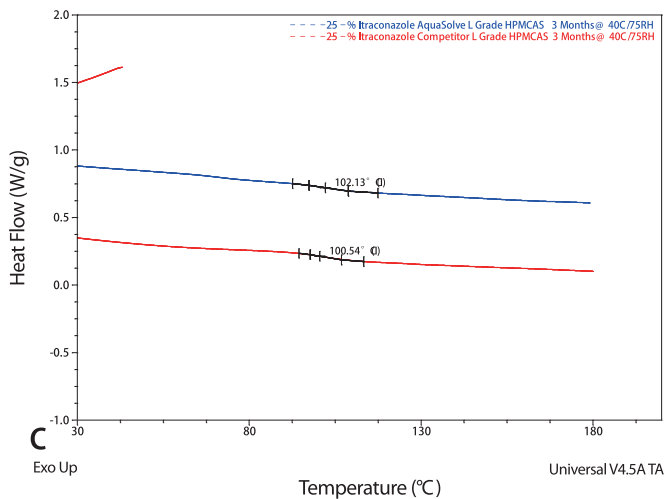


图 6. DSC 比较结果 A ) 60%载药量依折麦布 ASDs, 40°C/75%RH 1 周后, B ) 40%载药量非洛地平 ASDs, 40°C/75%RH 2 个月后, C ) 25%载药量伊曲康唑固体分散体, 40°C/75%RH 3 个月后

## 结论

本研究结论表明, HPMCAS 的稳定作用大部分决定于其与药物活性成分间的分子间相互作用, 特别是疏水和离子相互作用。HPMCAS 抑制沉淀的效果决定于药物活性成分与聚合物间的分子间相互作用和聚合物本身的溶解速率。全面理解聚合物和药物活性成分的性质对于合理选择合适规格的 HPMCAS 用作为固体分散体载体是至关重要的。