

载药量和溶液浓度对喷雾干燥

吡罗昔康固体分散体的影响

Mohammed Rahman¹, James Lester¹, Ishrath Farzana¹, Vivian Bi², Thomas Dürig² ¹Ashland Specialty Ingredients, Solubilization Center of Excellence, Columbia, MD21045, USA;

²Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

前言

固体分散体技术是一种已被证明可通过制备药物的无定形态，增加药物溶解度从而提高生物利用度的技术。固体分散体技术研究表明稳定的固体分散体可通过喷雾干燥制得。在本研究中，通过制备喷雾干燥固体分散体考察了载药量和供料溶液浓度对制得喷干样品的溶出行为和稳定性的影响。

实验方法

• 物料

吡罗昔康由RIA International, LLC 提供 Plasdone S-630 共聚维酮由亚什兰特种添加剂提供所用溶剂符合USP，NF和/或FCC的标准。

• 喷雾干燥

喷雾干燥溶液为固含量为5%，7.5%和10% (W/W) 的二氯甲烷-甲醇 (2:1, W/W) 溶液。所用设备为GEA SD Micro™ 喷雾干燥机。供液通过一个0.5mm 的双流体Schlick喷嘴雾化，进风温度为85°C，风量为25kg/hr，雾化压力为0.5bar，雾化气流速为1.5kg/hr。调整供液速度，使出风温度为55°C。喷雾干燥后，所得分散体在40°C，-25汞柱压力条件下真空干燥48小时。

• X射线粉末衍射

X射线衍射所用设备为Bruker D8 Focus，使用一个铜管组件和一个PSD LynxEye检测器。以下为具体的检测参数：电压：40kV，电流：40mA，扫描范围：4.0000-39.9960° 2θ，步数：1685，步时：0.3s，采集时间：549s，转速：15 RPM，模式：连续式。

• 动力溶解度

溶出检测设备为Pion μDiss Profiler。吡罗昔康样品加入20ml加热至37°C的模拟饱腹肠液中，管形瓶保持300 rpm的搅拌速度。每个管形瓶中加入相当于2mg 活性药物成分 (API) 的喷雾干燥粉末。溶出检测为使用在位光纤探头在不同时间点，350nm波长下分析吡罗昔康的浓度。

• 扫描电镜 (SEM)

样品置于样品台上，涂上一薄层金铂使其表面具导电性，然后在二级电子成像 (SEI) 模式下观察。SEI记录了样品表面化的分区绘图的特征。按2058×1054像素清晰度数字捕获典型的显微照片。显微照片显示的是粉末样品放大250倍，500倍，1000倍，5000倍和10000倍的粒子形态。文中显示放大5000倍的显微照片。

• 偏振光显微镜

使用一台装备有可调偏光镜的Olympus BX51显微镜进行显微观察。

结果与讨论

喷雾干燥粉末的定性分析为X射线粉末衍射 (XRPD)，扫描电镜 (SEM)，偏振光显微镜 (PLM)，以及动力溶解度，以评估样品的物理状态和主药的溶出行为。同时，在25°C/60%RH条件下一年，40°C/75%RH条件下6个月考察了喷干粉体的物理稳定性。

• 动力溶解度结果

图1和图2显示了不同载药量喷干样品的溶解度曲线。40%载药量样品显示出与30%载药量样品相当的增溶效果。相比晶体API，两个载药量的样品显示了明显的增溶效果。尽管不同浓度溶液制得的喷干粉体间的最大增溶效果是相当的，高浓度溶液制备的固体分散体显示了更低的重结晶趋势和在动力溶解度检测时更好地维持过饱和状态。此外，5%和7.5%浓度溶液制得的样品在接近或低于药物溶解度时重结晶，表明一个无定形态固体分散体可能会重结晶形成一个更低溶解性的吡罗昔康晶型。

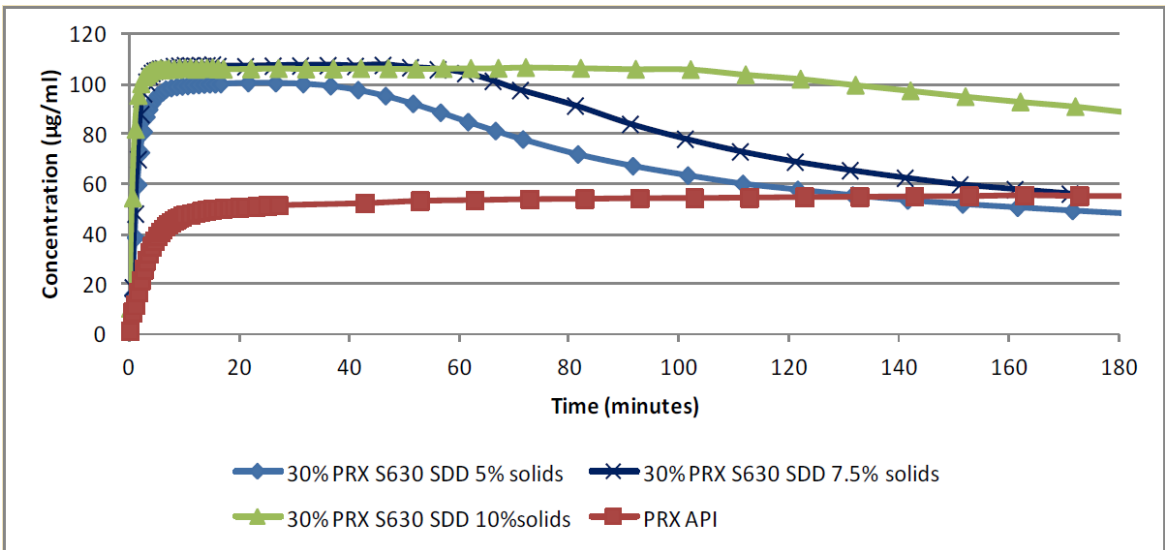


图1. 30%载药量样品的动力溶解度检测结果

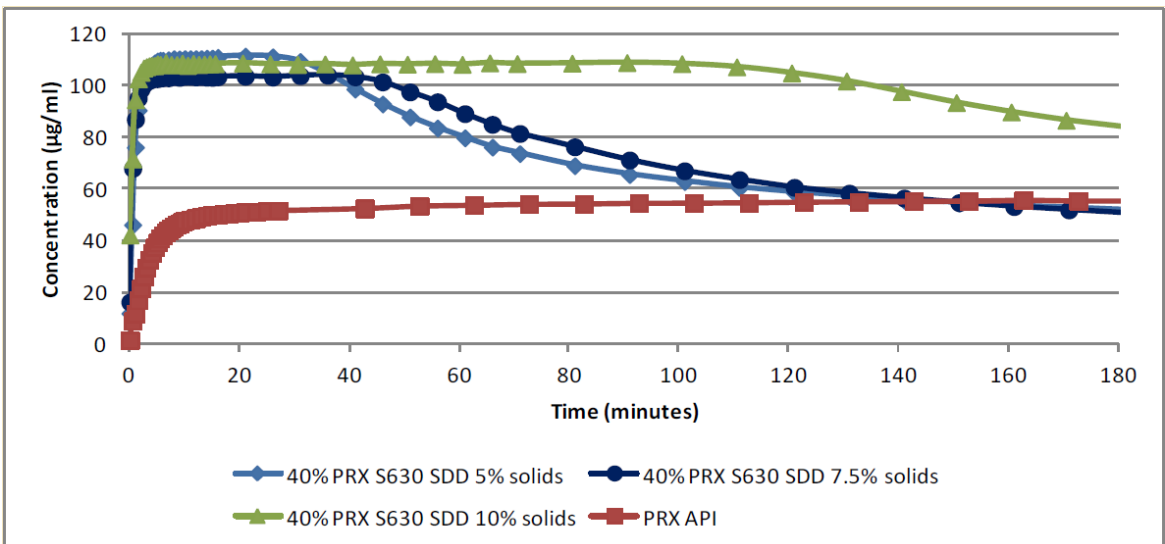


图2. 40%载药量样品的动力溶解度检测结果

• X射线粉末衍射(XRPD)结果

喷雾干燥后, 30%和40%载药量样品 (不论其喷干时溶液浓度) XRPD检测均为无定形态, 见图3和图4。在40°C和75%RH条件下放置三个月后, 30%载药量样品 (不论其喷干时溶液浓度) 仍为无定形态。然而, 在40°C和75%RH条件下放置六个月后, 5%和7.5%浓度溶液制备的30%载药量样品开始重结晶。

在40°C和75%RH条件下放置三个月后, 5%浓度溶液制备的40%载药量样品开始重结晶, 而7.5%和10%浓度溶液制备的样品仍为无定形态。在40°C和75%RH条件下放置六个月后, 无论溶液浓度多少, 所有的40%载药量样品开始重结晶。然而, 低浓度溶液制备的样品重结晶量明显更高。在25°C和60%RH条件下放置一年后, 不同浓度溶液制备的30%和40%载药量的样品保持无定形态。

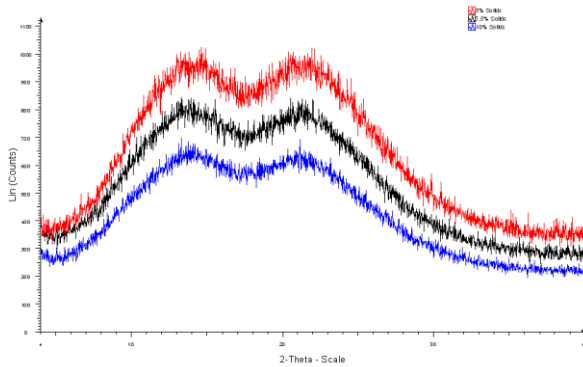


图3. 30%载药量样品XRPD检测结果 (t=0)

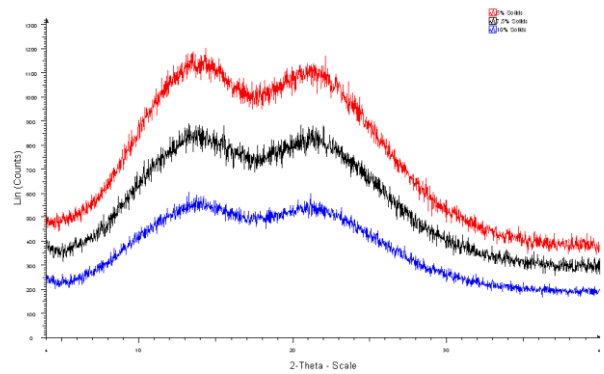


图4. 40%载药量样品XRPD检测结果 (t=0)

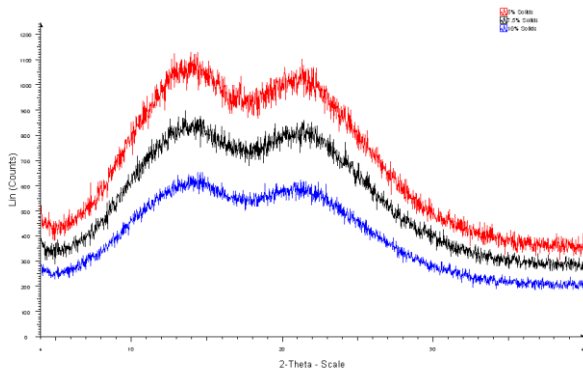


图5. 30%载药量样品在40°C/75%RH条件下三个月后的XRPD检测结果

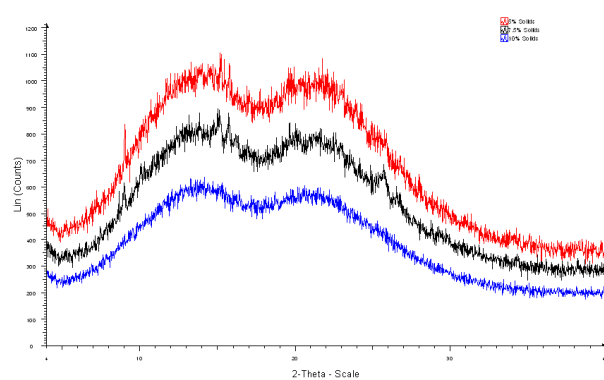


图6. 40%载药量样品在40°C/75%RH条件下三个月后的XRPD检测结果

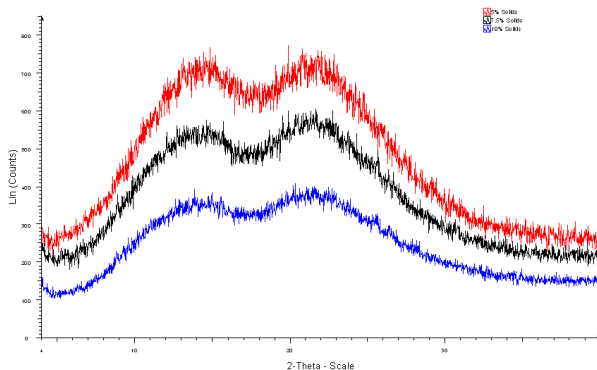


图7. 30%载药量样品在25°C/60%RH条件下一年后的XRPD检测结果

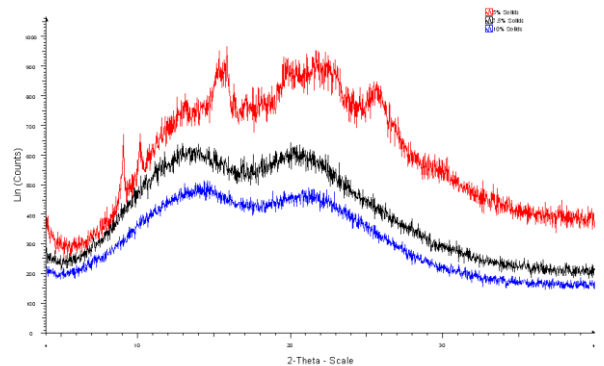


图8. 40%载药量样品在40°C/75%RH条件下六个月后的XRPD检测结果

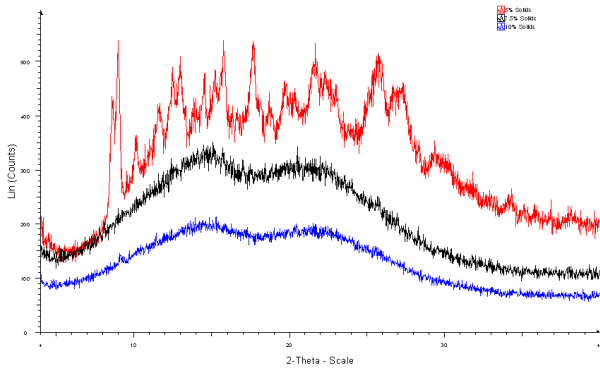


图9. 40%载药量样品在40°C/75%RH条件下六个月后的XRPD检测结果

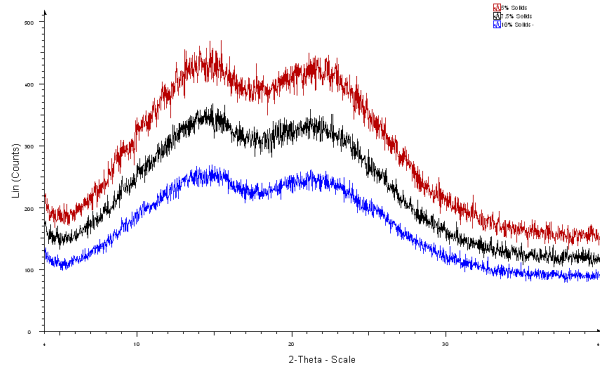


图10. 40%载药量样品在25°C/60%RH条件下一年后的XRPD检测结果

• 扫描电镜 (SEM)

在40°C和75%RH条件下放置六个月后，样品使用扫描电镜分析，以确认X射线衍射和偏振光显微镜的结果，见图11和图12。相比7.5%浓度，5%浓度溶液制备的40%载药量的样品显示了明显更高的结晶性。10%浓度溶液制备的40%载药量样品显示了最小量的重结晶，证实了XRPD的结果。

相比7.5%浓度，5%浓度溶液制备的30%载药量的样品显示了明显更高的结晶性，10%浓度溶液制备的30%载药量的样品没有出现结晶，这也证实了XRPD的结果。

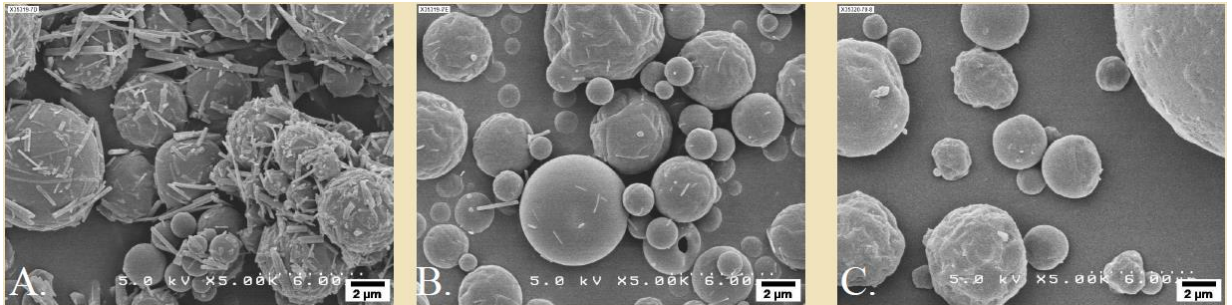


图11. 40%载药量样品SEM结果 A：5%浓度，40°C/75%RH条件下6个月后。 B：7.5%浓度，40°C/75%RH条件下6个月后。 C：10%浓度，40°C/75%RH条件下6个月后。

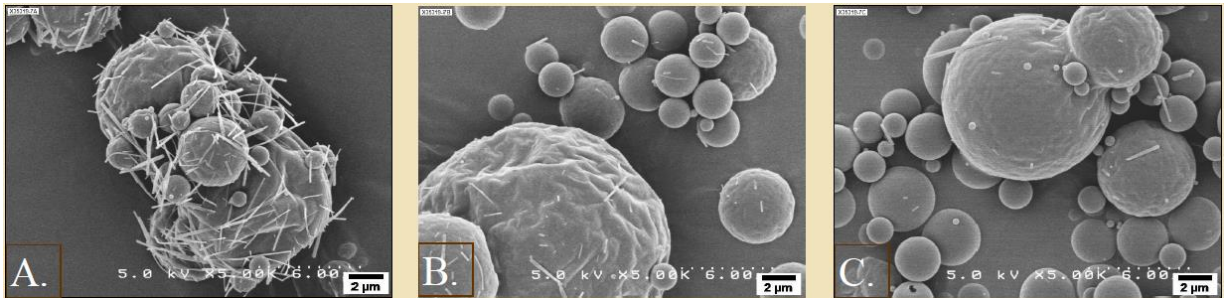


图12. 30%载药量样品SEM结果 A：5%浓度，40°C/75%RH条件下6个月后。 B：7.5%浓度，40°C/75%RH条件下6个月后。 C：10%浓度，40°C/75%RH条件下6个月后。

• 偏振光显微镜 (PLM)

在40°C和75%RH条件下六个月后，使用7.5%浓度溶液制备的30%和40%载药量的样品出现了双折射，表明了重结晶的发生。而在25°C和60%RH条件下一年后，使用10%浓度溶液制备的30%和40%载药量的样品仍为各向同性，表明样品为无定形态。PLM的结果证实了XRPD的结果，见图13。

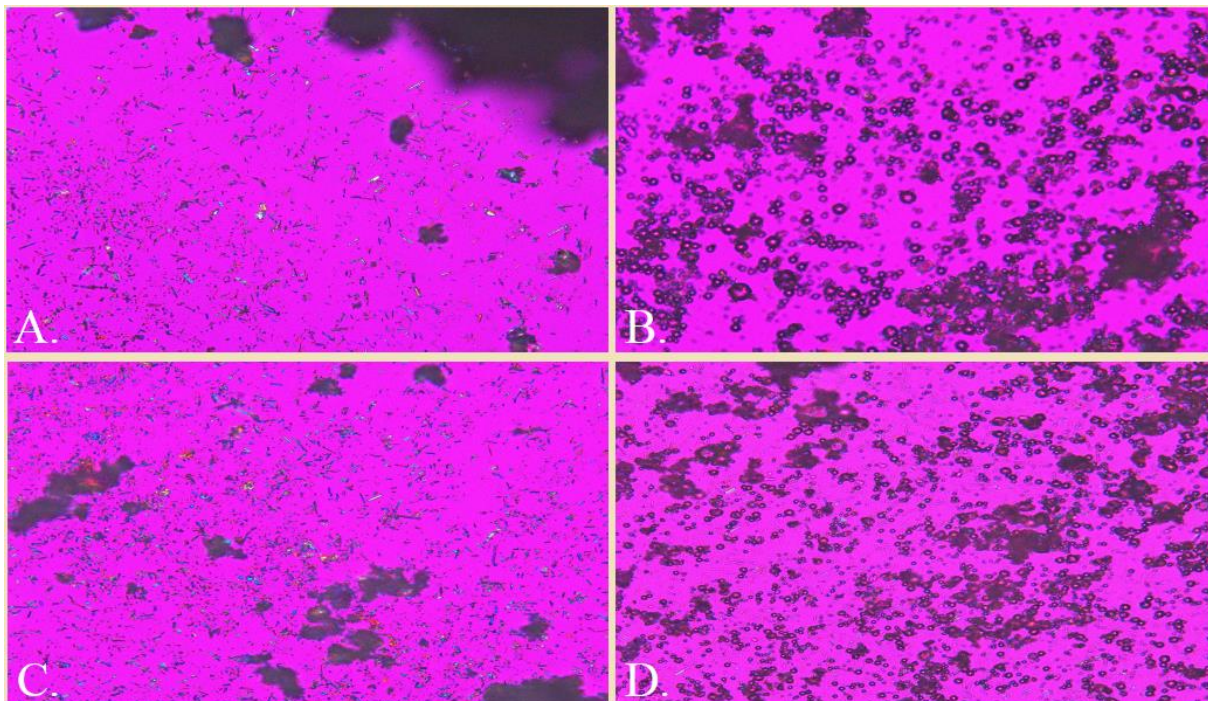


图13. PLM结果 A) 7.5%浓度溶液制备的30%载药量样品在40°C/75%RH条件下6个月后, B) 10%浓度溶液制备的30%载药量样品在25°C/60%RH条件下一年后, C) 7.5%浓度溶液制备的40%载药量样品在40°C/75%RH条件下6个月后, D) 10%浓度溶液制备的40%载药量样品在25°C/60%RH条件下一年后。

结论

在本研究中，通过制备喷雾干燥固体分散体考察了载药量和供料溶液浓度对制得喷干样品的溶出行为和稳定性的影响。取决于处方，在喷雾干燥的过程中，低分子量的成分，如溶剂和API，在雾滴形成过程中有着更高的分子运动性，因此更高浓度的API会迁移到喷干颗粒的表面。正如本研究所见的，更高浓度溶液会减少喷雾干燥过程中的这种分子运动性。其它分析技术如傅里叶转换红外和近红外也能对颗粒内部和外部的API浓度进行定量分析，将被考虑用于将来的研究工作。几个分析技术如XRPD, DSC, PLM和SEM用来确定固体分散体中的无定形态量。喷雾干燥溶液浓度和载药量对增溶效果和喷雾干燥产品的稳定性有着显著的影响，因此须优化以达到理想的产品性能。

参考文献：

1. Bee, T., & Rahman, M. (2010). Insolubility Solved by Spray Drying. *Manufacturing Chemist*, 24-25.
2. Bee, T., & Rahman, M. (2010). Using Polymer technology to Enhance Bioavailability. *Pharmaceutical Technology*, 37-42.
3. Masters, K. (2002). *Spray Drying in Practice*. Hvidovre: Gershof Grafisk ApS.