

Plasdone™ S630 Ultra (共聚维酮) / 硝苯地平系统中流变学指导的载药量优化

Fengyuan Yang^{1,*}, Qiangnan Eva Zhang^{1,2}, Amol Batra¹, Michael Kogan¹, Anthony Joseph Sosnowik¹, Kamaru Lawal¹ and Thomas Dürig¹

1. Ashland Specialty Ingredients G. P. 2. School of Pharmacy, Temple University

摘要

合成聚合物赋予现代药物制剂特定的质量属性，如控释，提高生物利用度和物理稳定性¹。共聚维酮是一种增溶剂，通常用于热熔挤出 (HME) 以提高水难溶性活性药物成分 (API) 的溶出。但是这种方法有两个局限，一个是聚合物/API混合物的HME可加工性差，另一个是聚合物载体中一些无定型药物的物理稳定性差。因此，增强辅料的HME可加工性并精确测定结晶药物在聚合物载体中的溶解性和可混合性，是成功开发稳定的聚合物/API无定型体系的两个关键因素。在本研究中，经优化的新规格的共聚维酮 (Plasdone™ S630 Ultra) 用于HME工艺，并用作水难溶性药物硝苯地平的增溶材料。为了确定这个组合理想的组成 (稳定性和均一性)，在高温下 (高于硝苯地平的熔点) 制备了一系列的不同载药量的共聚维酮/硝苯地平的无定型态分散体。使用差示扫描量热法 (DSC) 和X射线衍射 (XRD) 分析制得的挤出物，以确认它们的无定型态。在流变仪上使用一个设计的热-冷循环以评估挤出物的稳定性和均一性。最后，评估了挤出物的增溶效果和物理稳定性，并将挤出物的性能与它的结构相关联。DSC和XRD的数据证实所有制得的挤出物呈现无定型态，与载药量无关 (即使在60%)，这一点也被单一的玻璃化温度和两个显著的宽衍射 (光晕)

所证实。一个已设计好的热-冷温度循环应用于评估挤出物的稳定性和均一性。当载药量低时，挤出物在加热和冷却循环中均表现出均一的特性，并具有相同的流变响应。相反，随着载药量增加到中等范围，挤出物的流变反应表现出轻微偏差，这意味着富含药物域的非均一结构。此外，当载药量达到较高范围时，观察到显著偏差并伴随有流变学性质的波动，这表明挤出物中可能存在API晶核。对于这个特定的所研究的共聚维酮/硝苯地平系统，低、中和高的载药量被分别定义为0-30wt%，30-50wt%和>50wt%。此外，尽管所有的挤出物与相应的结晶药物比较时都表现出类似的增溶性能，高载药量挤出物的物理稳定性较差，在长期加速存贮时检测到药物的重结晶。总之，当前聚合物/API体系系统的流变学研究可以使得配方设计师标出优化的聚合物/API组成 (半相图)。绘制的半相图以及接下来的物理稳定性研究描述了特定聚合物/API体系的热动力学性质是由组成所决定的，为优化配方达到良好的物理稳定性提供了富有洞察力的信息。

方法

在本研究中，一种全新规格的共聚维酮 Plasdone™ S630 Ultra，经优化后用于HME工艺，并用作于水溶性差API硝苯地平的增溶剂。为确认

Plasdone™ S630 Ultra (共聚维酮) / 硝苯地平系统中流变学指导的载药量优化

Fengyuan Yang^{1,*}, Qiangnan Eva Zhang^{1,2}, Amol Batra¹, Michael Kogan¹, Anthony Joseph Sosnowik¹, Kamaru Lawal¹ and Thomas Durig¹
 1. Ashland Specialty Ingredients G. P. 2. School of Pharmacy, Temple University

该聚合物/ API混合物的最佳组成 (稳定性和均一性), 使用一台安装有一套强力混合螺杆的 Leistritz 18 mm的挤出机, 在高温下 (高于硝苯地平的熔点) 制备了一系列不同载药量的共聚维酮/硝苯地平无定型分散体。使用差示扫描量热 (DSC) 和X射线衍射 (XRD) 分析了制得的挤出物, 确认其无定型态特征。通过安装有一套25

mm平行板的ARES G2流变仪, 使用设计的热-冷温度循环评估挤出物 (Leistritz 18mm挤出机) 的稳定性和均一性 (相图)。绘制了共聚维酮/硝苯地平系统的半二元相图。最后, 评估了挤出物的增溶效果和物理稳定性, 并将挤出物的性能与其关联。图1汇总了本研究的所有的原料, 设备, 方法和实验设计²。

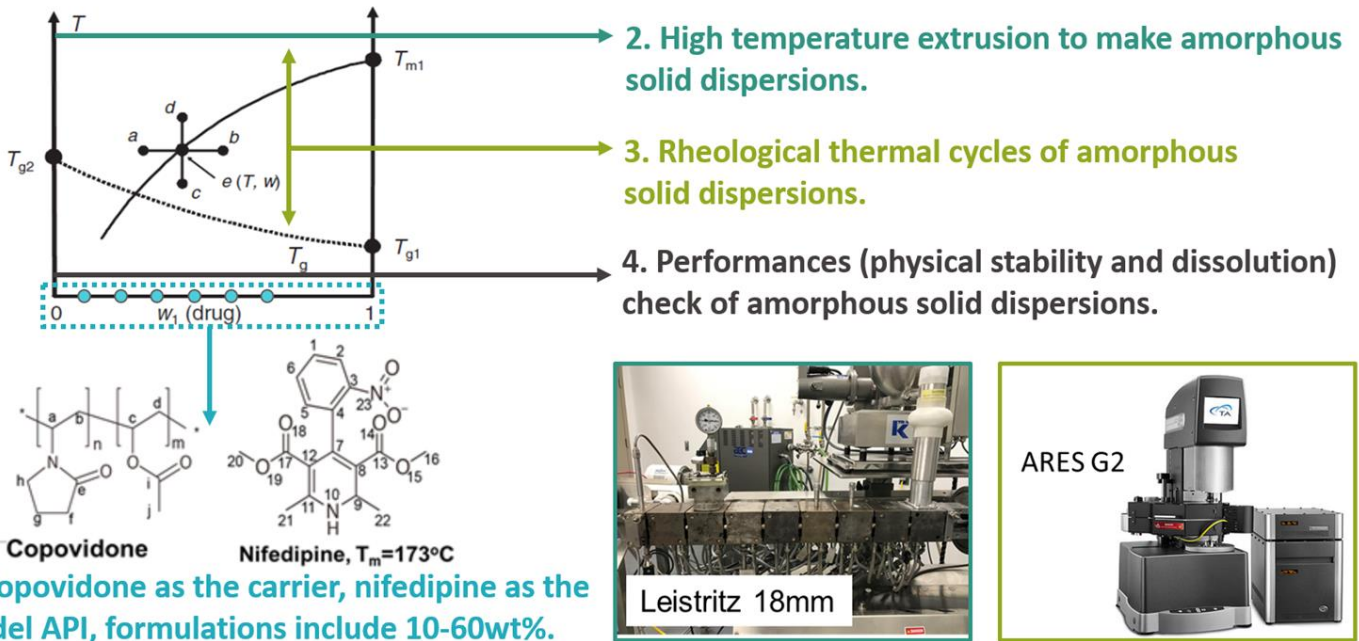


图1. 实验物料, 设备与设计

Plasdone™ S630 Ultra (共聚维酮) / 硝苯地平系统中流变学指导的载药量优化

Fengyuan Yang^{1,*}, Qiangnan Eva Zhang^{1,2}, Amol Batra¹, Michael Kogan¹, Anthony Joseph Sosnowik¹, Kamaru Lawal¹ and Thomas Durig¹

1. Ashland Specialty Ingredients G. P. 2. School of Pharmacy, Temple University

结果

图2显示，与原有的共聚维酮相比，Plasdone™ S630 Ultra共聚维酮表现出显著改善的干粉流动性和热塑性。左图显示Ultra共聚维酮干粉的流动性功能指数为12.5，意味着其被归于自由流动的粉体，在典型的挤出设置上没有流动性问题。右图表明Ultra共聚维酮熔融体表现出明显改善的热塑性，tan delta，意味着其在挤出机中加工时需要更少的能量输入。

通过使用Ultra规格的共聚维酮，我们制备了不同载药量（10wt%-60wt%）的硝苯地平/共聚维

酮无定型固体分散体。尽管所有的挤出物都显示出典型的无定型态特性，如单一的玻璃化温度和无定型态X射线衍射晕，但它们的流变学特性高度依赖于组成和微观结构³。正如图3所示，当载药量较低时，挤出物显示出均一的结构，在加热和冷却范围有着几乎完全一致的tan delta值。与之相反，当载药量提高到中等范围，它们的流变学反应在这两个温度范围彼此间有着明显的偏差，这意味着富含药物域的非均一结构的形成。进一步，当载药量达到较高的水平，观察到显著偏差并伴随这两个tan delta信号间的明显波动，表明挤出物中有药物晶核存在。

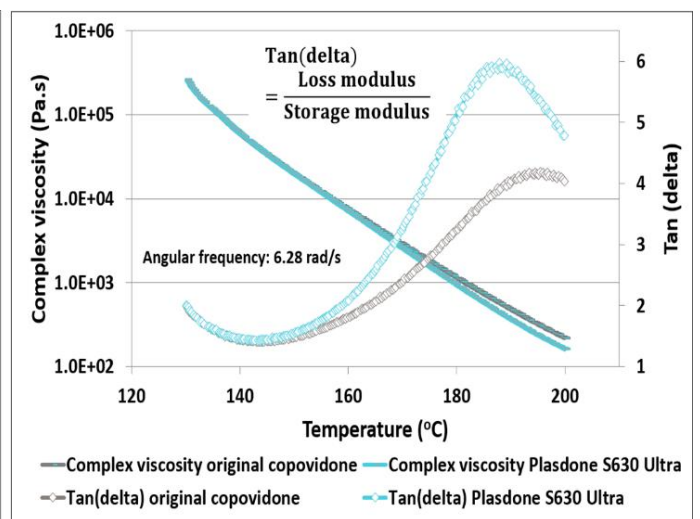
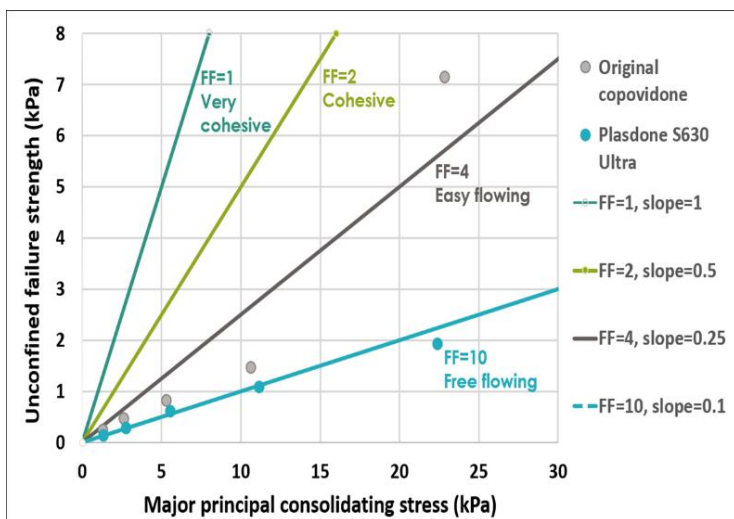


图2. Plasdone™ S630 Ultra共聚维酮改良的干粉特性和熔融加工性能

Plasdone™ S630 Ultra (共聚维酮) / 硝苯地平系统中流变学指导的载药量优化

Fengyuan Yang^{1,*}, Qiangnan Eva Zhang^{1,2}, Amol Batra¹, Michael Kogan¹, Anthony Joseph Sosnowik¹, Kamaru Lawal¹ and Thomas Durig¹
 1. Ashland Specialty Ingredients G. P. 2. School of Pharmacy, Temple University

为了证实这些挤出物结构的不同对它们后期性能的影响，我们进行了溶出和加速物理稳定性考察。如图4所示，与挤出物的结晶对应物相比，尽管所有挤出物在增溶方面表现出相似的性能，但载药

量高的挤出物显示出非常差的物理稳定性，长期加速储存后检测到药物重结晶的X射线衍射峰。挤出物中这些少量的重结晶药物可能会破坏最终药品的有效期。

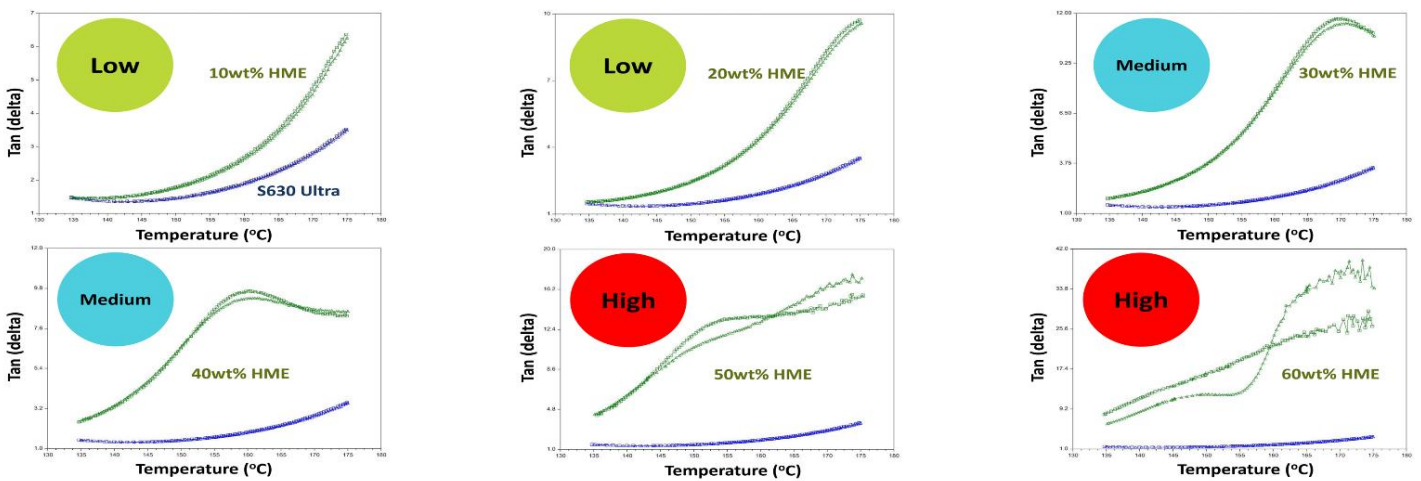


图3. 共聚维酮（蓝色曲线）和共聚维酮/硝苯地平挤出物（绿色曲线）的流变温度热冷循环

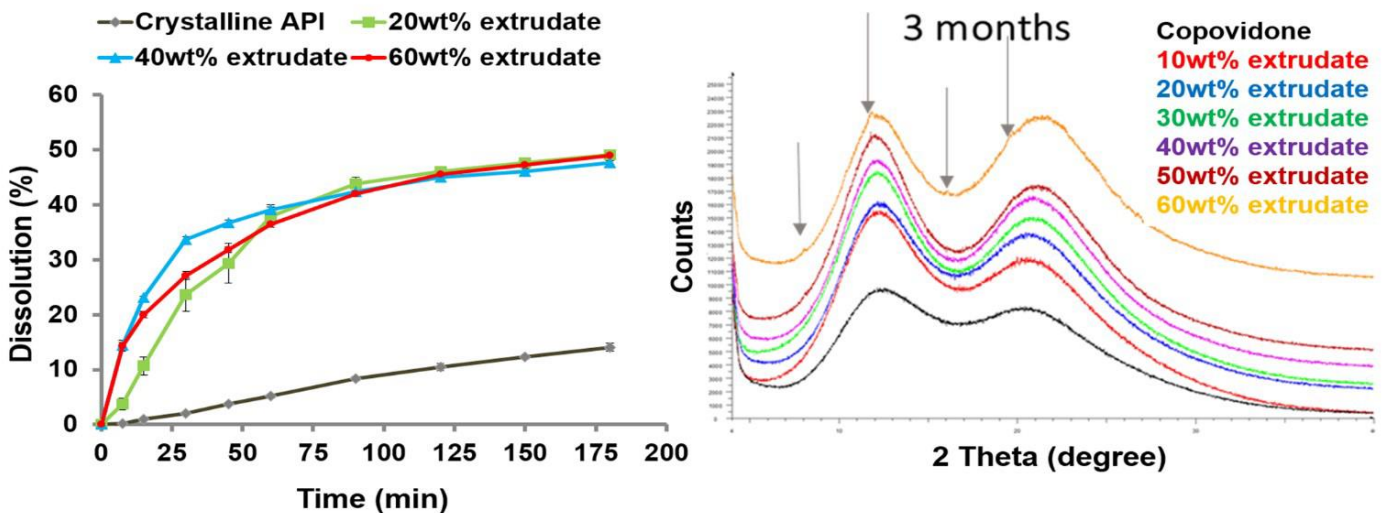


图4. 挤出物的增溶效果与60°C加速稳定性考察的XRD图谱

Plasdone™ S630 Ultra (共聚维酮) / 硝苯地平系统中流变学指导的载药量优化

Fengyuan Yang^{1,*}, Qiangnan Eva Zhang^{1,2}, Amol Batra¹, Michael Kogan¹, Anthony Joseph Sosnowik¹, Kamaru Lawal¹ and Thomas Durig¹
1. Ashland Specialty Ingredients G. P. 2. School of Pharmacy, Temple University

结论

总而言之，亚什兰成功地改进了共聚维酮的可加工性。共聚维酮Plasdone™ S630 Ultra是热熔挤出操作更佳的选择。这是一个更有效，更可靠的共聚维酮，能够显著减小操作风险和成本。此外，我们系统性的流变学研究，使配方设计师能够绘

制出药物/共聚维酮体系的二元相图。如图5所示，固体分散体的结构和热力学稳定性与它们的组成相关。为了达到药品高度的稳定性，我们建议配方设计师将载药量维持在共聚维酮能够有效抑制药物结晶的水平以下。

Homogeneous amorphous solid dispersion:
❖ Enhanced solubility
❖ Good physical stability

Heterogeneous amorphous solid dispersion:
❖ Enhanced solubility
❖ Poor physical stability

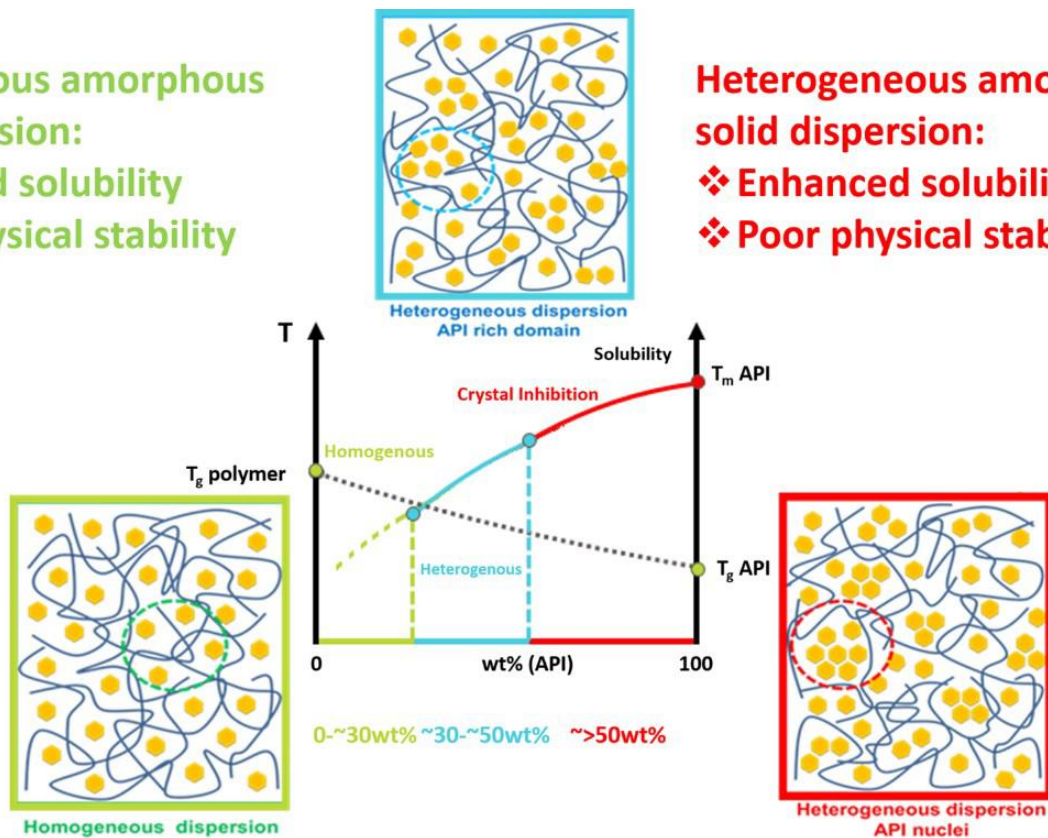


图5. Plasdone™ S630 Ultra 共聚维酮-硝苯地平 “二元相图”

Plasdone™ S630 Ultra (共聚维酮) / 硝苯地平系统中流变学指导的载药量优化

Fengyuan Yang^{1,*}, Qiangnan Eva Zhang^{1,2}, Amol Batra¹, Michael Kogan¹,
Anthony Joseph Sosnowik¹, Kamaru Lawal¹ and Thomas Durig¹

1. Ashland Specialty Ingredients G. P. 2. School of Pharmacy, Temple University

参考文献

1. A. Katdare, and C. Mahesh. Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. CRC Press, 2006.
2. Y. Sun, J. Tao, G. Zhang, and L. Yu. Journal of pharmaceutical sciences, 99 (9), pp. 4023-4031, 2010.
3. ST Martin, F Yang, and T Durig. Rheology, Torque, and Oscillatory Rheometers. Pharmaceutical Extrusion Technology, 2018