

## 基于溶解度参数法和差式扫描量热法优化筛选 奥拉帕利固体分散体载体

严梦梦<sup>1</sup>, 吴秀娟<sup>1</sup>, 朱恒清<sup>1</sup>, 刘思远<sup>2</sup>, 袁熙敏<sup>2</sup>, 丁汉成<sup>1</sup>,  
衡伟利<sup>1</sup>, 张建军<sup>2</sup>, 钱 帅<sup>1\*</sup>

(1. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198; 2. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198)

**摘要:** 固体分散体是药物高度分散在载体材料中形成的分散体系, 常用于改善难溶性药物的溶解度及溶出速率。药物与载体的混溶性是固体分散体溶出性能改善及产品稳定的关键, 因此载体种类的选择及载药量的优化至关重要。本研究通过溶解度参数法和 Flory-Huggins 相互作用理论初步预测奥拉帕利 (OLP) 与不同载体 (VA64、Soluplus、Plasdone S630 和 Kollidon K29/32) 的混溶性, 并结合差式扫描量热法 (DSC) 对药物和载体的混溶性进行实验评估, 筛选出具有良好混溶性的载体材料。通过绘制药物与载体的混溶性相图, 优选出两者的最佳比例。理论计算和实验评估表明, OLP 与 VA64 的混溶性最佳, 当载药量为 30% 时可同时满足较大载药量和物理稳定性的需求。偏光显微镜、X-射线衍射法、DSC 和激光共聚焦拉曼光谱法表明, 固体分散体中 OLP 呈无定形态分散在载体中。粉末溶出试验表明, 与 OLP 晶体相比, 其体外溶出度明显提高。本研究采用理论计算和 DSC 实验评估筛选载体, 并得到药物与载体的最佳配比, 为固体分散体载体的选择及用量的确定提供更为有效的研究策略。

**关键词:** 固体分散体; 奥拉帕利; 载体; 理论计算; 实验评估

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)05-1486-09

## Optimization and screening of carrier for solid dispersion of olaparib based on the solubility parameter and differential scanning calorimetry

YAN Meng-meng<sup>1</sup>, WU Xiu-juan<sup>1</sup>, ZHU Heng-qing<sup>1</sup>, LIU Si-yuan<sup>2</sup>, YUAN Xi-min<sup>2</sup>,  
DING Han-cheng<sup>1</sup>, HENG Wei-li<sup>1</sup>, ZHANG Jian-jun<sup>2</sup>, QIAN Shuai<sup>1\*</sup>

(1. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;

2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**Abstract:** Solid dispersion, a dispersion system in which drug molecules are highly dispersed in carrier materials, has been commonly used to improve the solubility and dissolution rate of poorly soluble drugs. The miscibility between drug and carrier is crucial to improve the dissolution performance and stability of solid dispersion. Therefore, the selection of carrier types and the optimization of drug loading are very important. In the current study, the solubility parameter method and Flory-Huggins theory were used to predict the miscibility between olaparib (OLP) and different carriers (VA64, Soluplus, Plasdone S630 and Kollidon K29/32). Besides, the carrier material with good miscibility was experimentally screened by differential scanning calorimetry (DSC). The optimum of drug-carrier ratio was further performed based on the miscibility phase diagram of drug and carrier.

收稿日期: 2021-08-31; 修回日期: 2021-09-30.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074029, 82104401); 中国博士后基金资助项目 (2020M671665, 2021M693517); 国家药品监督管理局药品监管创新与评价基金项目 (3342100010); 中央高校基金资助项目 (2632021ZD15).

\*通讯作者 Tel: 13915957175, E-mail: silence\_qs@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1261

Theoretical calculation and experimental evaluation showed that the miscibility of OLP and VA64 was the best, and the drug loading of 30% could meet the requirements of large drug loading and physical stability. Polarizing light microscope, X-ray powder diffraction, DSC and laser confocal Raman spectroscopy exhibited that OLP was amorphous form in the solid dispersion system. Powder dissolution test demonstrated that the solid dispersion showed significantly enhanced dissolution rate in comparison to crystalline OLP. In this study, theoretical calculation and experimental evaluation were used to screen the types of carriers and optimize the drug loading, which provides an efficient strategy for the selection of carrier and the amount used in solid dispersion.

**Key words:** solid dispersion; olaparib; carrier; theoretical calculation; experimental evaluation

目前约40%新化学实体为水难溶性化合物,严重影响了其体内吸收及制剂产品的开发<sup>[1]</sup>。大量研究表明,固体分散体可用于提高难溶性药物的溶解度及溶出速率。固体分散体(solid dispersion, SD)是指药物以分子、无定形、微晶等形式高度分散在载体中形成的分散体系<sup>[2]</sup>,其中药物以无定形态高度分散的体系又称无定形固体分散体(amorphous solid dispersion, ASD)。无定形固体分散体可通过以下机制增强难溶性药物的溶解度及溶出速率:①减小药物的粒径;②药物从晶态转变为无定形态;③形成固态溶液;④减少药物的再聚集和结块等<sup>[3]</sup>。此外,ASD通常采用亲水性载体,使得药物的润湿性增强,与介质接触时更易分散,药物的溶解度与溶出速率增加<sup>[4]</sup>。Jiang等<sup>[5]</sup>采用溶剂法制备的阿折地平肠溶固体分散体,可消除晶型影响、提高释放度且具有较好的稳定性。Chaudhary等<sup>[6]</sup>通过溶剂蒸发法制备了多替拉韦(dolutegravir, DTG)和普洛沙姆固体分散体,在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中,DTG的溶出度为11.40%,固体分散体的溶出度达到了95%,与纯药物相比,固体分散体中药物的溶出度提高了8.3倍。

载体材料的选择是ASD制备及理化性质改善的关键,载体与药物之间良好的混溶性是载体发挥作用的基础<sup>[7]</sup>。ASD中载体主要发挥三方面作用:一是改善药物的溶出速率和提高药物的溶解度;二是阻止溶剂介导的转晶效应,维持药物在溶出介质中的过饱和状态<sup>[4,8]</sup>;三是减缓或阻止无定形在贮存过程中的结晶<sup>[9]</sup>。可通过溶解度参数法来进行载体的筛选<sup>[10]</sup>,该方法通过药物与载体材料的溶解度差值来预测二者的混溶性<sup>[11]</sup>,对产物组分间的相互作用有一定的预见性和指导,可有效提高制备的成功率。然而,依据该方法计算时仅考虑了分子结构对混溶性的影响,没有考虑湿度和温度等环境因素的作用,与实际情况可能存在一定差异<sup>[12]</sup>。本研究采用理论计算方法初步评估药物与载体的混溶性,然后通过差式扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC),根据药物在不同载体材料中熔融焓值的下降,进一步评估药物与载体的混溶性,

收窄载体选择范围。并且采用热熔挤出进行无定形固体分散体的制备,对理论预测和DSC实验评估的结果进行验证。同时,结合Flory-Huggins(F-H)相互作用理论和熔点降低法,绘制ASD的温度和组成相图来评估药物在聚合物载体中的溶解度和混溶性,以判断形成稳定ASD时其载药量的选择范围。

奥拉帕利(olaparib, OLP)是一种口服多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)抑制剂<sup>[13]</sup>,可利用肿瘤DNA损伤反应途径的缺陷,优先杀死癌细胞。OLP属于BCS IV类药物,溶解度低,生物利用度差,限制了其临床使用。本研究结合理论和实验方法对聚乙烯吡咯烷酮(VA64)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)、共聚维酮Plasdone S630(S630)和聚维酮Kollidon K29/32(PVP K29/32)这4种水溶性载体进行筛选,同时通过相图的绘制得到药物与载体的最佳配比,采用热熔挤出工艺制备OLP无定形固体分散体,以期改善OLP的溶解度与溶出速率。

## 材料与方法

**试药与试剂** OLP(纯度99.8%,南京方生和有限公司);VA64、Soluplus(BASF SE, Care Chemicals公司);S630、PVP K29/32(Ashland公司);二水合磷酸二氢钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);氢氧化钠(分析纯,西陇科学股份有限公司);乙腈(色谱纯,上海安谱科学仪器有限公司)。

**主要仪器** 热熔挤出机(PPS TSE T1f,苏州璞佩珊科技有限公司);真密度仪(AccuPyc 1340,美国Micromeritics公司);偏光显微镜(Eclipse Ci-POL,日本尼康公司);TGA热重分析仪(Pyris 1,美国PerkinElmer公司);差式扫描热分析仪(DSC250,美国TA公司);X-射线衍射仪(Smartlab SE,日本Rigaku公司);溶出试验仪(RC806D,天津市天大天发科技有限公司);激光共聚焦拉曼光谱仪(Thermo DXR2,美国Thermo Fisher Scientific公司);紫外可见分光光度计(UV-1800,日本岛津公司)。

**Hansen溶解度参数法** Hansen溶解度参数指材

料内聚能密度 (cohesive energy densities, CED) 的开平方, 是单位体积内聚能的量度, 常用于预测药物和辅料的混溶性<sup>[14]</sup>。溶解度参数 ( $\delta$ ) 可通过单位体积的气化能来计算, 见公式 (1):

$$\delta = (\text{CED})^{0.5} = \left(\frac{E}{V}\right)^{0.5} \quad (1)$$

其中,  $E$  为内聚能 ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ),  $V$  为体积 ( $\text{mL}\cdot\text{mol}^{-1}$ )。考虑到分子结构中不同基团间的相互作用, Karger 等<sup>[15]</sup>把总溶解度参数细分为几个部分溶解度参数, 包括色散力 ( $\delta_d$ )、极性 ( $\delta_p$ ) 和氢键 ( $\delta_h$ ), 这些部分溶解度参数表示相似或不同分子间相互作用的可能性。总溶解度参数 ( $\delta$ ) 也称作三维溶解度参数, 与部分溶解度参数的关系见公式 (2):

$$\delta_t = (\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2)^{0.5} \quad (2)$$

其中,  $\delta_d$ 、 $\delta_p$  和  $\delta_h$  可通过 Van Krevelen<sup>[16]</sup>和 Fedors<sup>[17]</sup>的基团贡献理论计算得到, 如公式 (3):

$$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V}, \delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V}, \delta_h = \frac{\sqrt{\sum E_{hi}}}{V} \quad (3)$$

其中,  $F_{di}$  是色散基团引起的摩尔吸收常数,  $F_{pi}$  是由极性基团引起的摩尔吸收常数,  $E_{hi}$  是氢键能,  $V$  是摩尔体积。

当两种材料的总溶解度参数相近时, 表明这两种材料可相互溶解。一般来说, 当  $\Delta\delta < 7.0 \text{ MPa}^{0.5}$ , 则认为药物和聚合物可混溶; 当  $\Delta\delta > 10.0 \text{ MPa}^{0.5}$ , 则认为药物和聚合物无法混溶<sup>[18]</sup>; 当  $7.0 \text{ MPa}^{0.5} < \Delta\delta < 10.0 \text{ MPa}^{0.5}$ , 不能确定系统的混溶性, 需结合其他手段进一步确证<sup>[19]</sup>。

参照溶解度参数手册<sup>[20]</sup>, 利用基团贡献法<sup>[21]</sup>, 依据药物及配体的分子结构, 使用 Molecular Modeling Pro (Norgwyn Montgomery Software Inc., Version 6.0) 分别计算 OLP 与 VA64、S630、Soluplus、PVP K29/32 的溶解度参数。

**F-H 相互作用参数计算** 采用 F-H 相互作用参数 ( $\chi$ ) 对药物与聚合物的混溶性进行预测<sup>[22]</sup>。 $\chi$  值可用 Hildebrand 和 Scott 法表示<sup>[23]</sup>, 如公式 (4):

$$\chi = \frac{v(\delta_{\text{drug}} - \delta_{\text{polymer}})^2}{RT} \quad (4)$$

其中,  $R$  为气体常数,  $T$  为绝对温度,  $v$  为晶格体积,  $\delta_{\text{drug}}$  和  $\delta_{\text{polymer}}$  分别是药物和聚合物的溶解度参数。 $\chi$  值的大小由药物-药物、聚合物-聚合物和聚合物-药物之间相互作用的综合影响而定。通常,  $\chi$  为负值或较小的正值, 表明药物与聚合物之间的作用强于药物-药物和聚合物-聚合物自身的内聚力;  $\chi$  为正值表明相似分子间的相互作用较强, 体系中不同组分间相分离的风

险增加<sup>[22]</sup>。研究中, 根据溶解度参数结果计算 OLP 与 VA64、S630、Soluplus、PVP K29/32 的  $\chi$  值, 以评估 OLP 与不同载体之间的相互作用强弱。

**温度-组成相图的绘制** 大量文献研究表明, 通过 F-H 相互作用理论结合熔点降低法可评估小分子药物在聚合物载体中的溶解度和混溶性, 以判断形成稳定 ASD 时其载药量的设计空间<sup>[24-26]</sup>。研究中, 采用 DSC 测定药物熔点降低数据, 计算药物与聚合物的相互作用参数  $\chi$  对温度的依赖性, 构建药物-聚合物温度与组成的二元相图<sup>[27]</sup>。依据 F-H 理论, 药物-聚合物二元体系的混合吉布斯自由能变化 ( $\Delta G_{\text{mix}}$ ) 可用于表示整个体系的混溶性: 当  $\Delta G_{\text{mix}} < 0$ , 表明体系有利于向混合过程进行, 可形成稳定的混溶体系<sup>[28]</sup>。

药物与聚合物的相互作用会引起化学势降低, 从而降低混合物的熔点<sup>[29]</sup>。因此, 体系的混合自由能也可用相互作用参数  $\chi$  来表示, 如公式 (5):

$$\Delta G_{\text{mix}} = RT \left( \phi_{\text{drug}} \ln \phi_{\text{drug}} + \frac{\phi_{\text{polymer}}}{m} \ln \phi_{\text{polymer}} + \phi_{\text{drug}} \phi_{\text{polymer}} \chi \right) \quad (5)$$

其中,  $\phi_{\text{polymer}}$  和  $\phi_{\text{drug}}$  分别代表聚合物和药物的体积分数,  $m$  是聚合物与药物分子体积比,  $R$  是气体常数,  $T$  是绝对温度。

因此, 混合自由能可通过特定温度下的相互作用参数计算得到。同时, 还可通过 DSC 测得的熔点降低数据预测药物与聚合物之间的相互作用参数<sup>[30]</sup>, 如公式 (6) 所示:

$$\left( \frac{1}{T_m^{\text{mix}}} - \frac{1}{T_m^{\text{pure}}} \right) = \frac{-R}{\Delta H_{\text{fus}}} \left[ \ln \phi_{\text{drug}} + \left( 1 - \frac{1}{m} \right) \phi_{\text{polymer}} + \chi \phi_{\text{polymer}}^2 \right] \quad (6)$$

其中,  $T_m^{\text{mix}}$  是药物在聚合物中的熔点,  $T_m^{\text{pure}}$  是纯药物的熔点,  $\Delta H_{\text{fus}}$  是药物的熔融热。

然而, 通过熔点降低法得到的  $\chi$  值只能代表药物在熔融温度下的混溶性。有研究表明<sup>[31]</sup>, 药物与聚合物之间的相互作用参数  $\chi$  值随温度和组成的变化而变化。相比于温度, 组成对  $\chi$  值的影响几乎可忽略, 因此  $\chi$  值与温度的关系可简化为以下公式 (7):

$$\chi = A + \frac{B}{T} \quad (7)$$

其中,  $A$  是与温度无关的项 (熵的贡献值),  $B$  是与温度相关的项 (焓的贡献值)。对于特定的药物-聚合物体系, 在一定温度范围内, 如果  $\chi$  值和  $T$  的关系可确定, 那么体系的混合自由能与温度和组成的关系也可通过上述公式 (7) 进行构建。进一步, 药物与聚合物

的最大混溶边界(旋节线)也通过对公式(5)的混合自由能进行二阶求导,并设置其为零,从而计算得到。旋节线表示相分离前必须克服能量壁垒的边界,可表示如公式(8):

$$\frac{1}{\phi_{\text{drug}}} + \frac{1}{m\phi_{\text{drug}}} - 2\chi = 0 \quad (8)$$

**物理混合物制备** 将 OLP 晶体与不同载体材料(VA64、S630、Soluplus 和 PVP K29/32) 分别过 100 目筛,取过筛后的 OLP 约 10 g 与各载体约 23 g 按等量递增的方式混合,并过 80 目筛混合 5~6 次,得到载药量为 30% 的药物与各聚合物的物理混合物。

称取过筛后的 OLP 约 1.0 g 与 VA64 以不同比例按上述方式进行混合,VA64 的质量分别为 1.22、1.0、0.82、0.67、0.43、0.33 g。取各物理混合物约 0.5 g,置于球磨罐中,按照以下程序进行球磨:频率 20 Hz,顺时针转动 2 min,逆时针转动 2 min,以此为 1 个循环,共循环 8 min。将球磨后的样品取出,过 200 目筛,得到载药量为 45%、50%、55%、60%、70%、75% 的物理混合物。

**DSC** 分别取 OLP 与不同载体的物理混合物约 3 mg 至铝坩埚盘中,采用 DSC 进行测定,使用 N<sub>2</sub> 作为吹扫气体,流速为 300 mL·min<sup>-1</sup>。测定程序为:先以 50 °C·min<sup>-1</sup> 升温至 100 °C,平衡 1 min,以除去聚合物中水分及热历史的干扰,随后降温至 20 °C,再以 10 °C·min<sup>-1</sup> 从 20 °C 升温至 230 °C。采用 TRIOS (v5.1.1.46572) 软件处理数据。

**无定形固体分散体制备** 取物理混合物制备项下的样品适量,通过热熔挤出机制备无定形固体分散体。热熔挤出机(PPS TSE T1f,苏州璞佩珊科技有限公司)螺杆直径为 8 mm,长径比为 20,螺纹深度为 2.3 mm。机筒分为 4 个模块,各个模块的温度设置为 02 区:140 °C; 03 区:180 °C; 04 区:200 °C; 螺杆转速为 50 r·min<sup>-1</sup>,待温度稳定 10 min 后,将物理混合物缓慢加入挤出机中,制备得到不同的挤出物。将上述制备的挤出物分别研磨并过 100 目筛后,置于盛有氯化钙的干燥器中低温保存。

#### 固态表征

**偏光显微镜观察** (polarizing light microscope, PLM) 取制备的不同 ASD 粉末置于载玻片上,滴加液体石蜡将粉末分散均匀,在 5 × 10 倍偏光显微镜下观察。

**DSC 测定** 取过筛后的 ASD 粉末约 3 mg 置于铝坩埚盘中,采用 DSC 进行测定。使用 N<sub>2</sub> 作为吹扫气体,流速为 300 mL·min<sup>-1</sup>。测定程序与上述“DSC”项下测定相同。

**X-射线粉末衍射** (X-ray powder diffraction, XRPD)

取不同的 ASD 粉末约 200 mg,采用 XRPD 仪 Cu-Kα 靶测定,扫描速度为每分钟 10°,扫描范围为 15~25° 2θ,步长为 0.02°,波长为 1.540 6 Å,管压为 40 kV,管流为 40 mA。采用 Origin 2020 软件分析数据。

**激光共聚焦拉曼光谱法** (laser confocal Raman spectroscopy, Raman) 将 OLP 晶体、VA64、OLP 与 VA64 的物理混合物、OLP-VA64 无定形固体分散体适量,置于载玻片上压平,放在载物台上,设置激发波长为 785 nm,扫描范围为 3 250~400 cm<sup>-1</sup>,分辨率为 1 cm<sup>-1</sup>,得到光谱图。

**溶出试验** 按照《中国药典》2020 年版通则 0931 溶出度与释放度测定第二法(桨法),取 OLP 晶体、OLP 与 VA64 物理混合物、OLP-VA64 无定形固体分散体 450 mg 置于 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中进行溶出试验,介质体积为 900 mL,温度为 37 °C,转速为 50 r·min<sup>-1</sup>,分别于 5、10、15、20、30、45、60、120 min 时取样 5 mL,经 0.22 μm PTFE 水相滤膜过滤。同时补充相同体积的介质。将续滤液稀释至适宜浓度,采用紫外分光光度计测定 OLP 浓度。每个样品平行测定 3 份。

**紫外分光光度法测定 OLP 含量** 对 OLP 进行紫外全波长扫描,在 276 nm 处有最大吸收,因此选择 276 nm 作为检测波长。4 种聚合物在此波长处均无吸光度,对 OLP 检测无影响,该方法专属性良好。在 3.77~60.36 μg·mL<sup>-1</sup> 浓度范围内,测定标准曲线为 A = 0.015 6c + 0.013 9 (r = 0.999 9),表明 OLP 在此浓度范围内线性关系良好。

**统计学分析** 实验数据用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,各组间数据采用多因素方差分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, P < 0.05 具有统计学意义。

## 结果与讨论

### 1 无定形固体分散体载体的筛选

**1.1 Hansen 溶解度参数计算** 采用分子模拟软件 Molecular modeling Pro 6.0 对 OLP、VA64、S630、Soluplus 和 PVP K29/32 进行溶解度参数计算,设置温度为 25 °C,结果如表 1 所示。

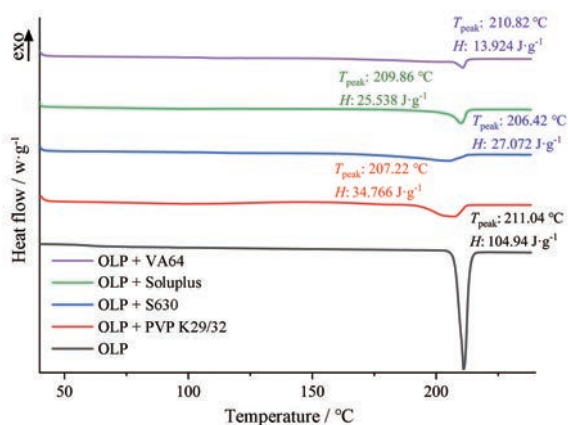
**Table 1** The solubility parameters of olaparib (OLP) and different carriers. API: Active pharmaceutical ingredient; S630: Plasdone S630; PVP K29/32: Kollidon K29/32

API/polymer	$\delta_d/\text{MPa}^{1/2}$	$\delta_p/\text{MPa}^{1/2}$	$\delta_h/\text{MPa}^{1/2}$	$\delta_{\text{total}}/\text{MPa}^{1/2}$	$\Delta\delta_{\text{total}}/\text{MPa}^{1/2}$
OLP	23.3	11.9	11.2	28.5	/
VA64	21.7	9.5	9.0	25.3	3.2
S630	20.8	10.8	9.1	25.2	3.3
PVP K29/32	17.8	11.4	7.5	22.4	6.1
Soluplus	18.5	10.9	10.2	23.8	5.0

OLP与4种聚合物之间溶解度参数的差值均小于7,表明4种聚合物和OLP之间均具有一定的混溶性。根据溶解度参数的差值大小,可初步判断OLP与4种聚合物之间的混溶性顺序依次为:VA64  $\approx$  S630 > Soluplus > PVP K29/32。

**1.2 F-H相互作用参数计算** 通过Hildebrand和Scott法计算OLP与不同聚合物间的相互作用参数 $\chi$ 值的大小。根据公式(4),OLP与VA64、S630、PVP K29/32、Soluplus之间的 $\chi$ 值分别为:1.30、1.38、2.80、4.72。OLP与VA64和S630的 $\chi$ 值为较小的正值,表明OLP与VA64和S630具有一定的混溶性。而OLP与PVP K29/32和Soluplus的 $\chi$ 值较大,表明OLP与PVP K29/32和Soluplus之间的混溶性具有一定的限制。根据 $\chi$ 值的大小,OLP与4种聚合物的混溶性顺序依次为:VA64  $\approx$  S630 > Soluplus > PVP K29/32,与Hansen溶解度参数计算得到的结果一致。通过理论计算方法可对ASD的载体进行初步的快速筛选,但仍需实验方法进一步佐证。

**1.3 DSC分析** OLP与各聚合物物理混合物的DSC谱图如图1所示。



**Figure 1** Differential scanning calorimetry (DSC) thermograms of OLP and different physical mixtures: OLP + PVP K29/32, OLP + S630, OLP+Soluplus, OLP+VA64 (30%, w/w)

OLP在4种聚合物中的含量均为30%,对应的熔点及熔融焓值均下降。当物理混合物中药物特有的吸热熔融峰发生缺失或变小时,表明药物以无定形态存在于固体分散体中(药物与聚合物形成单相或多相体系)或在热分析过程中溶解于聚合物中,且熔融焓下降越多,混溶性越强,因此可通过DSC分析进一步评估OLP与各聚合物的混溶性<sup>[19]</sup>。在4种聚合物中,VA64中熔融焓值下降最多,表明OLP与VA64混溶性最佳。

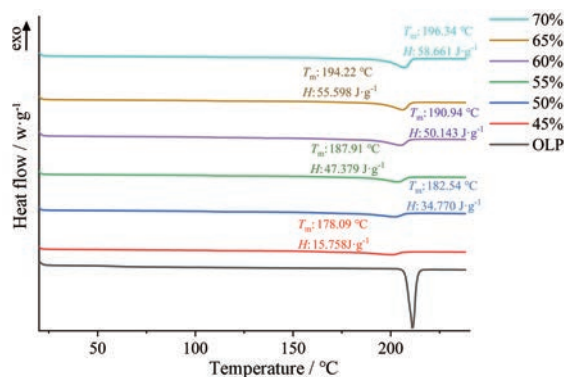
**1.4 药物与不同载体固体分散体的表征** 将制备的固体分散体在PLM下观察,OLP与VA64和S630的挤

出物中均未观察到晶体的双折射现象,表明无定形态的形成。然而,OLP与Soluplus和PVP K29/32的挤出物可观察到明显的晶体双折射现象,进一步表明OLP与VA64和S630的分子混溶性优于OLP与Soluplus和PVP K29/32的混溶性,与Hansen溶解度参数及F-H相互作用参数的计算结果一致。

在相同工艺条件下,OLP与4种聚合物制备的挤出物性状有较大的差异。OLP与VA64和S630的挤出物均为透明固体,且OLP与VA64的挤出物颜色浅于S630作为载体的挤出物。而OLP与Soluplus和PVP K29/32的挤出物为不透明的乳白色。挤出物的透明度与晶体含量存在一定关系,挤出物越透明光亮,表明晶体含量越少,固体分散体中的药物无定形化程度越高<sup>[32]</sup>。根据不同挤出物的性状可发现,OLP与VA64的混溶性最佳,与理论计算和DSC结果一致。

## 2 温度-组成相图的绘制

OLP与VA64不同比例物理混合物样品的DSC图显示(图2),相比于晶体,与不同比例的VA64混合后药物的熔点均明显降低,且药物比例越低,体系的熔融焓值越小,混合物中药物熔点降低越显著。研究表明,药物-聚合物颗粒之间的相互作用是熔点降低的关键<sup>[33]</sup>。由此说明,OLP与不同比例的VA64混合后,在加热过程中,OLP均与VA64发生了不同程度的相互作用,且药物比例越低,二者之间相互作用的程度越高,即OLP在VA64中的混溶性越好。

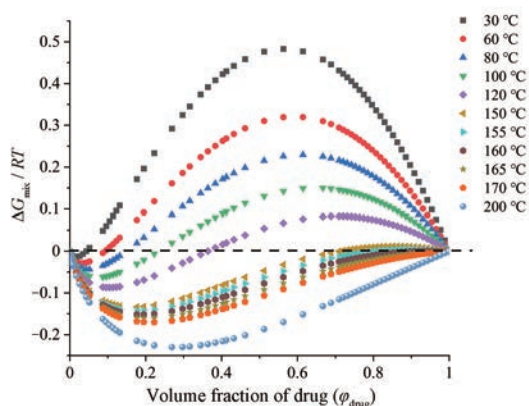


**Figure 2** DSC curves of physical mixtures containing OLP and VA64 at different ratios (w/w)

**2.1 相互作用参数与温度的关系** 温度不同,体系中药物与聚合物之间相互作用参数值也有差异,进而影响混合体系的吉布斯自由能,因此有必要考察不同温度下体系的相互作用参数大小。结合公式(6),利用熔点降低数据与对应温度作图,可以得到相互作用参数和温度之间的关系。根据公式(7), $\chi$ 值与 $1/T$ 的线性方程为: $\chi = -4.0922 + 2.2387/T$ 。基于此方程,可得到

不同温度下的相互作用参数。

**2.2 体系混合自由能与载药量关系** 根据不同温度下的相互作用参数, 计算体系混合自由能与温度和载药量的关系。如图3所示, 温度和组成共同决定了体系混合自由能的正负。当体系温度大于165 °C时, 体系的混合自由能 $\Delta G_{\text{mix}}$ 在任意药物组成下均为负值, 表明OLP与VA64可以任意比例混溶; 也预示着在挤出过程中, 当物料温度大于165 °C, OLP与VA64在任意组合比例下都能以固态溶液的形式挤出。但这并不代表随温度降低, OLP与VA64不会发生相分离, 仅根据该实验结果无法判断OLP与VA64在室温下的混溶性水平。为了评估所形成的ASD的长期稳定性, 需进一步探讨OLP与温度、载药量相关的混溶性。

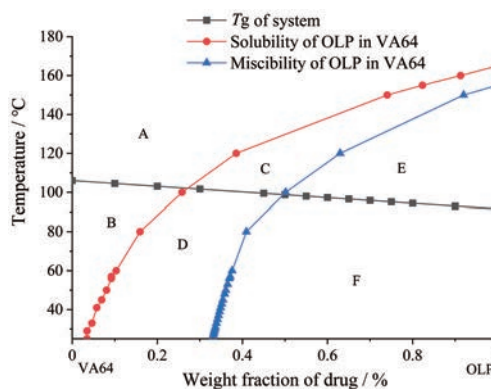


**Figure 3** Plot of  $\Delta G_{\text{mix}}/RT$  as a function of drug volume fraction for OLP and VA64 at different temperatures

对于OLP与VA64体系而言, 当温度为150 °C时, 在较高的载药量下(药物体积分数大于0.7)时, 体系混合自由能为正值, 表明载药量大于该值时可能会引起相分离。当温度为30 °C时, 在较低的载药量下(药物体积分数大于0.1)时, 体系混合自由能为正值, 表明载药量大于该值时可能会引起相分离。由此说明, 温度和载药量对于体系的混合自由能均有一定的影响, 进而影响ASD的制备及其稳定性。

**2.3 不同温度和载药量下混溶性相图** 明确体系混合自由能随温度和组成的变化后, 可用温度和组成来绘制混溶性相图(图4)。红色曲线根据体系混合自由能 $\Delta G_{\text{mix}} = 0$ 时得到, 在曲线上方,  $\Delta G_{\text{mix}} < 0$ 为稳定的单相体系。而蓝色曲线为公式(8)计算得到的最大混溶性, 为旋节线曲线。黑色曲线为不同混合体系的玻璃化转变温度( $T_g$ ), 根据Gordon-Taylor公式计算得到。

根据图中曲线的交点将相图分为如下区域: ①A、B区在溶解度曲线上, 在这两个区域内, 药物溶解于聚合物中。理论上该区域为理想的无定形固体分散体处



**Figure 4** Phase diagram of OLP-VA64 binary system based on Flory-Huggins (F-H) theory. The red curve represents the solubility of OLP in VA64, the blue curve is the miscibility of OLP in VA64 and the black curve is  $T_g$  of different mixing systems, which is calculated according to the Gordon-Taylor equation. Zones A and B are above the liquid-solid boundary, which are expected to remain stable with respect to infinitesimal fluctuations within the system; zones C and D are below the liquid-solid boundary, representing a metastable state; zones E and F are below the spinodal curve, which indicating an unstable state

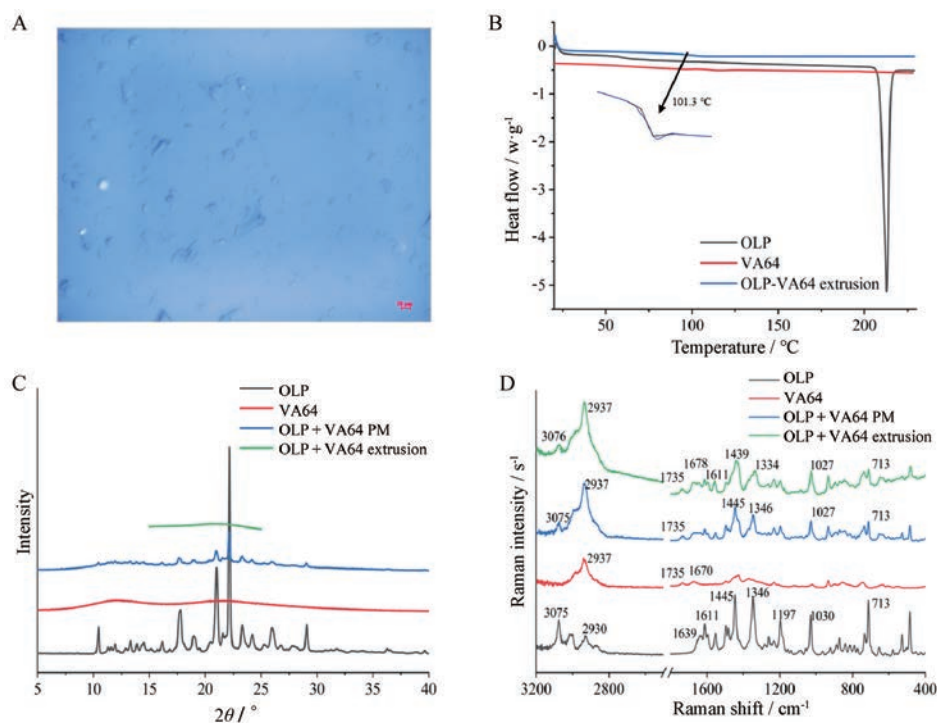
方比例, 即使发生结晶, 晶体也会因热力学驱动而溶解在聚合物中。然而在该区域内, 药物在聚合物中的溶解度很低, 只适用于极低剂量的药物。②E、F区在混溶性曲线下方, 系统处于热力学不稳定状态, 会自发地发生相分离。对于F区, 温度低于 $T_g$ , 系统在动力学上可保持稳定。③对于C、D区, 聚合物中溶解的药物处于过饱和状态, 但该区域内药物与聚合物的混溶性较好, 发生相分离需要一定的活化能。同时D区内温度低于 $T_g$ , 分子迁移率低, 相对来说更稳定<sup>[25]</sup>。

由混溶性曲线可知, 当OLP载药量 $\leq 30\%$ 时, OLP与VA64的混溶性较好, 此时需一定能量才能使体系发生相分离。若温度低于 $T_g$ , 分子流动性下降, 同时VA64的分子链黏度大, 在动力学上也抑制了体系中OLP无定形的转晶。因此, 选择OLP载药量为30%进行后续ASD的制备, 以同时满足较大载药量以及良好的物理稳定性。

### 3 固态表征

**3.1 PLM观察** OLP-VA64 (30%, w/w)的挤出物PLM结果如图5A所示, 挤出物呈现不规则片状, 无双折射现象, 表明OLP以无定形态存在于挤出物中。

**3.2 DSC测定** OLP晶体在212.1 °C处有单一尖锐的熔融吸热峰, VA64在103 °C处有单一 $T_g$ 。在挤出物的DSC曲线中, 与OLP熔点相对应的吸热峰消失, 101.3 °C处有单一的 $T_g$ 峰(图5B), 表明药物和聚合物形成了单相ASD。



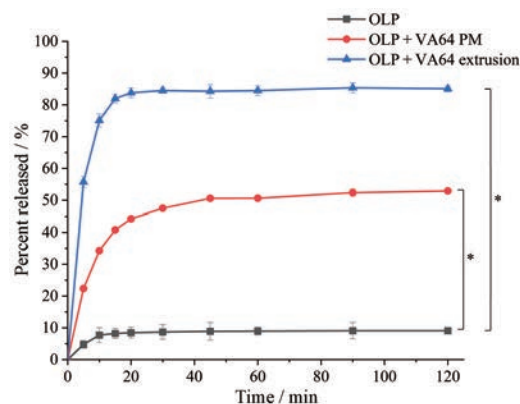
**Figure 5** A: PLM photograph of OLP-VA64 extrudate. Scale bar: 50  $\mu\text{m}$ . B: DSC thermograms. C: X-ray powder diffraction (XPRD) patterns. D: Raman spectra of OLP, VA64, OLP+VA64 physical mixture (PM) and OLP+VA64 extrusion (30%, w/w)

**3.3 XPRD 分析** OLP 晶体在 10.5、17.8、21.0、22.4、23.3 和 29.0°  $2\theta$  处具有尖锐的特征衍射峰, 与文献报道一致<sup>[34]</sup>。而 VA64 呈现 2 个较宽衍射环, 为无定形态。两者的物理混合物中, OLP 晶体的特征峰强度有所下降。OLP-VA64 挤出物的 XPRD 衍射图上呈现单一的衍射环, 表明 OLP 以无定形态分散在载体材料 VA64 中, 即无定形固体分散体的形成 (图 5C)。

**3.4 Raman 分析** OLP 晶体因具有芳香基团和共轭结构而表现出明显的拉曼信号, OLP 晶体的拉曼光谱中 (图 5D),  $\nu_{\text{C-H}}$  峰位于 3 075  $\text{cm}^{-1}$  处, 2 930  $\text{cm}^{-1}$  处为酰胺酮的  $\delta_{\text{N-H}}$  峰, 与文献<sup>[35]</sup>报道一致。1 639  $\text{cm}^{-1}$  处为酰胺 I 带,  $\nu_{\text{C-N}}$  峰位于 1 445  $\text{cm}^{-1}$  处,  $\delta_{\text{C-N}}$  峰位于 1 197  $\text{cm}^{-1}$  处, 苯环的  $\delta_{\text{N-H}}$  面外变形位于 713  $\text{cm}^{-1}$  处。VA64 的  $\nu_{\text{C-H}}$  峰位于 2 982  $\text{cm}^{-1}$  处, 酯羰基的  $\nu_{\text{C=O}}$  峰位于 1 735  $\text{cm}^{-1}$  处, 酰胺羰基的  $\nu_{\text{C=O}}$  峰位于 1 670  $\text{cm}^{-1}$  处, 与文献<sup>[36]</sup>报道一致。OLP 晶体与 VA64 物理混合物的拉曼光谱为两者的简单叠加。

在 OLP-VA64 挤出物的拉曼光谱中, VA64 酰胺基团的  $\nu_{\text{C=O}}$  峰从 1 670  $\text{cm}^{-1}$  处移动至 1 678  $\text{cm}^{-1}$ , 发生较大程度位移, 而酯羰基仅发生较小位移, 推测 OLP 倾向于与 VA64 的酰胺羰基发生分子间氢键。因为 OLP 与 VA64 之间存在氢键相互作用的位点, 在挤出物制备过程中, OLP 与 VA64 形成氢键, 使 OLP 在载体中均匀分散。

**3.5 粉末溶出试验** OLP 晶体、OLP 晶体与 VA64 物理混合物和 OLP-VA64 固体分散体在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的粉末溶出结果如图 6 所示。



**Figure 6** Dissolution profiles of OLP, OLP + VA64 PM and OLP + VA64 extrusion in pH 6.8 phosphate buffered saline at 37 °C ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ , \* $P < 0.05$ )

粉末溶出试验结果表明, OLP 晶体的溶出速率较为缓慢, 在 120 min 时累计溶出度仅为 9.08%。物理混合在 120 min 时, 累计溶出度约为 52.92%, 较 OLP 晶体提高了 5.83 倍, 表明 VA64 对 OLP 的溶解具有一定的增溶作用。药物在物理混合物中分散后, 亲水性载体材料降低了药物与溶出介质间的表面张力, 增加了药

物的润湿性, 利于药物的溶解过程<sup>[37]</sup>。相比之下, ASD 在 20 min 时溶出度为 83.81%, 120 min 时溶出度约 85.07%。OLP 无定形固体分散体在 120 min 时的溶出度与 OLP 晶体相比提高了 9.4 倍, 与物理混合物相比提高了 1.6 倍。在固体分散体中, 药物以无定形态高度分散在载体中, 具有较高的表面自由能, 溶出时无需克服晶格能; 同时亲水性载体增加了药物表面的润湿性, 最终导致其溶出速率较晶体与物理混合物显著提高。

## 结论

本研究结合理论计算和实验评估两种方法对 OLP 固体分散体的载体材料进行筛选, 并通过热熔挤出法对筛选结果进一步进行验证, 研究发现 OLP 与 VA64 具有最佳的混溶性。根据 F-H 相互作用理论结合熔点降低法, 绘制 OLP 与 VA64 的混溶性曲线, 确定载药比例为 30% 时能同时满足载药量和物理稳定性需求。将制备的 OLP-VA64 固体分散体 (30%, w/w) 与 OLP 晶体及物理混合物相比, 溶出度均得到明显改善。本研究通过溶解度参数法和 F-H 相互作用参数计算药物与载体的混溶性, 根据熔融焓的变化进一步确定载体的种类, 并通过绘制温度和组成的相图确定 ASD 的载药范围。结果表明结合理论计算和实验评估两种手段可快速、准确地判断药物与载体的混溶性, 对固体分散体的制备及其稳定性的评估有实际的指导意义。

**作者贡献:** 严梦梦、吴秀娟和衡伟利负责实验操作、结果分析及文章的撰写及修改; 朱恒清、刘思远、丁汉成和袁熙敏负责实验操作和资料整理; 张建军和钱帅是本研究的构思者, 负责对实验设计、数据分析、文章撰写和修改进行指导。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在任何利益冲突。

## References

- [1] Di L, Kerns EH, Carter GT. Drug-like property concepts in pharmaceutical design [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15: 2184-2194.
- [2] Guo H, Miao N, Li T, et al. Pharmaceutical coamorphous—a newly defined single-phase amorphous binary system [J]. *Prog Chem (化学进展)*, 2014, 26: 478-486.
- [3] Verheyen S, Blaton N, Kinget R, et al. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2002, 249: 45-58.
- [4] Pandi P, Bulusub R, Kommineni N, et al. Amorphous solid dispersions: an update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119560.
- [5] Jiang T, Zheng L, Yuan M, et al. Preparation and quality evaluation of azelidipine enteric solid dispersion [J]. *China Pharm (中国药房)*, 2021, 32: 1862-1867.
- [6] Chaudhary S, Nair AB, Shah J, et al. Enhanced solubility and bioavailability of dolutegravir by solid dispersion method: *in vitro* and *in vivo* evaluation—a potential approach for HIV therapy [J]. *Pharm Sci Tech*, 2021, 22: 127.
- [7] Trasi NS, Purohit HS, Taylor LS. Evaluation of the crystallization tendency of commercially available amorphous tacrolimus formulations exposed to different stress conditions [J]. *Pharm Res*, 2017, 34: 2142-2155.
- [8] Yan H, Huang Y, Shen Y, et al. A review on carriers and preparation techniques of amorphous solid dispersion [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2017, 26: 427-432.
- [9] Cai P, Ou L, Zhao G, et al. Research progress in the influence of carrier materials on the dissolution behavior of solid dispersion and its mechanism [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2021, 30: 1600-1604.
- [10] Paudel A, Worku ZA, Guns JMS, et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations [J]. *Int J Pharm*, 2013, 453: 253-284.
- [11] Ponnammal P, Kanaujia P, Yani Y, et al. Orally disintegrating tablets containing melt extruded amorphous solid dispersion of tacrolimus for dissolution enhancement [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10: 35.
- [12] Zhao X, Du L, Zhang X, et al. Compatibility and phase separation of polymer blends [J]. *Chin Polym Bull (高分子通报)*, 2001, 4: 75-81.
- [13] Gao Q, Kong B, Yin R. The PARP inhibitors for the treatment of recurrent ovarian cancer [J]. *Prog Obstet Gynecol (现代妇产科进展)*, 2018, 27: 721-725.
- [14] Mohammad MA, Alhalaweh A, Velaga SP. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation [J]. *Int J Pharm*, 2011, 407: 63-71.
- [15] Karger BL, Snyder LR, Eon C. An expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents [J]. *J Chromatogr A*, 1976, 125: 71-88.
- [16] Van Krevelen DW. *Cohesive Properties and Solubility* [M]. Amsterdam: Elsevier, 1997: 189-225.
- [17] Fedors RF. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids [J]. *Polym Eng Sci*, 1974, 14: 8.
- [18] Forster A, Hempenstall J, Tucker I, et al. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis [J]. *Int J Pharm*, 2001, 226: 147-161.
- [19] Gupta J, Nunes C, Vyas S, et al. Prediction of solubility parameters and miscibility of pharmaceutical compounds by molecular dynamics simulations [J]. *J Phys Chem*, 2011, 115: 2014-2023.
- [20] Hansen CM. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook* [M]. 2nd. Hoboken: CRC Press, 2007.

- [21] Just S, Sievert F, Thommes M, et al. Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85: 1191-1199.
- [22] Tian Y, Qian K, Jacobs E, et al. The investigation of Flory-Huggins interaction parameters for amorphous solid dispersion across the entire temperature and composition range [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11: 420.
- [23] Hildebrand JH, Scott RL. *The Solubility of Non-Electrolytes* [M]. New York: Reinhold, 1950.
- [24] Marsac PJ, Li T, Taylor LS. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters [J]. *Pharm Res*, 2009, 26: 139-151.
- [25] Tian Y, Booth J, Meehan E, et al. Construction of drug-polymer thermodynamic phase diagrams using Flory-Huggins interaction theory: identifying the relevance of temperature and drug weight fraction to phase separation within solid dispersions [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10: 236-248.
- [26] Potter CB, Davis MT, Albadarin AB, et al. Investigation of the dependence of the Flory-Huggins interaction parameter on temperature and composition in a drug-polymer system [J]. *Mol Pharmaceut*, 2018, 15: 5327-5335.
- [27] Lin D, Huang Y. A thermal analysis method to predict the complete phase diagram of drug-polymer solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2010, 399: 109-115.
- [28] Thakore SD, Akhtar J, Jain R, et al. Analytical and computational methods for the determination of drug-polymer solubility and miscibility [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18: 2835-2866.
- [29] Guo Z, Lu M, Li Y, et al. The utilization of drug-polymer interactions for improving the chemical stability of hot-melt extruded solid dispersions [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66: 285-296.
- [30] Li D, Guo G, Deng X, et al. PLA/PEG-PPG-PEG/dexamethasone implant prepared by hot-melt extrusion for controlled release of immunosuppressive drug to implantable medical devices, part 2: *in vivo* evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2013, 20: 134-142.
- [31] Qian F, Huang J, Hussain MA. Drug-polymer solubility and miscibility: stability consideration and practical challenges in amorphous solid dispersion development [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99: 2941-2947.
- [32] Wang X, Zhao J, Song Y. Preparation of rivaroxaban solid dispersion by hot melt extrusion [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2018, 27: 714-719.
- [33] Zhao Y, Inbar P, Chokshi HP, et al. Prediction of the thermal phase diagram of amorphous solid dispersions by Flory-Huggins theory [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100: 3196-3207.
- [34] Menear KA, Ottridge AP, Londesbrough DJ, et al. Polymorphic form of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2*H*-phythalazin-1-one: EP, 2064189 [P]. 2008-04-24.
- [35] Gokce H, Bahceli S. A study of molecular structure and vibrational spectra of copper(II) halide complex of 2-(2'-thienyl)pyridine [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2012, 96: 139-147.
- [36] Hurley D, Carter D, Ng LYF, et al. An investigation of the intermolecular interaction, solid-state properties and dissolution properties of mixed copovidone hot-melt extruded solid dispersions [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2019, 53: 101132.
- [37] Song H, Gao L, Fu Q. Improvement of *in vitro* dissolution and physical stability for spironolactone solid dispersion formulated with Soluplus [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2019, 54: 14-21.