

通过流变学和区分性溶出优化制剂热熔挤出的工艺处方设计

张丽君, 赵周明*, 卢金萍, 刘东昊, 张津州(浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317000)

摘要:目的 本研究旨在通过流变学和区分性溶出来助推难溶性药物泊沙康唑的热熔挤出制剂的工艺处方设计。方法 通过旋转平行板流变仪对聚合物的黏弹性在温度 140 ~ 180 °C 和角频率 100 ~ 0.1 rads · s⁻¹ 的范围内进行了振荡剪切评估。溶出: 通过桨法与开环流池法分别筛选确立了关键工艺质量属性。结果 所选载体在实验温度范围内的储存模量 (G') > 损耗模量 (G''), 损耗因子 $\tan(\delta) < 1$, 具有较好的可加工性。振幅-频率实验进一步揭示模量 G' 和 G'' 在 140 °C 时随着角应变提高要比在 150、160 °C 时更趋于稳定。根据质量源于设计借助区分性溶出, 明确了片剂中辅料羟丙基纤维素的处方设计并确定了用于片剂的热熔挤出物混颗粒的尺寸。通过差示扫描量热法、X 射线衍射技术、拉曼、偏光显微镜对挤出件的表征显示原料药的型态已从其原先的多晶态变成了挤出后的无定型分子分散体。结论 泊沙康唑的热熔挤出自研制剂 T 的体内外药物释放与参比制剂一致。

关键词:流变学; 热熔挤出; 黏度; 模量; 溶出

doi:10.11669/cpj.2025.05.006 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2025)05-0488-09

Optimization of Formulation Drug Design for Hot Melt Extrusion with Aid of Rheology and Discriminatory Dissolution

ZHANG Lijun, ZHAO Zhouming*, LU Jinping, LIU Donghao, ZHANG Jinzhou (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop appropriate formulation and process design for hot melt extrusion (HME) of poorly soluble drug posaconazole with aid of rheology and discriminatory dissolution. **METHODS** The viscoelastic properties of polymer matrices were assessed for oscillation shear strain on a rotation disc rheometer within temperature of 14 - 180 °C and angular frequency of 100 - 0.1 rads · s⁻¹, respectively. A paddle method and an open flow cell method were developed alternatively to screen key critical quality attributes. **RESULTS** The selected polymer carrier showed storage modulus (G') > loss modulus (G'') with loss factor $\tan(\delta) < 1$ within the assessed temperature range, for better HME processability. Oscillation-frequency assessments further demonstrated that G' and G'' were more shear stable with angular strain at 140 °C compared with the increasing modulus trends at 150 and 160 °C. Based on quality by design, discriminatory dissolution helped in defining if need to add excipient hydroxypropylcellulose in the process, as well as in designing HME granule size for formulation drug T. DSC, XRPD, Raman and optical microscopy characterization showed that the morphology of API changed from multocrystalline state to amorphous molecule dispersion after extrusion. **CONCLUSION** The drug release *in vitro* and *in vivo* of formulation drug posaconazole T is in bioequivalence with that of reference listing drug.

KEY WORDS: rheology; hot melt extrusion; viscosity; modulus; dissolution

随着技术的发展,研究者对药物的研发不断深入,药物的分子结构也越来越复杂,溶解性也越来越差。目前在药品市场上大约有 40% 的药物水溶性差,而在研药物则高达 90%^[1]。对于难溶性药物,存在生物利用度低和变异性等问题^[2],特别是对于在肠道吸收的药物,需要通过黏膜吸收达到全身循环,一旦药物溶解度过低,便会降低药效,因此这些活性好、溶解性低的分子,是制剂开发的一大难题。泊沙康唑是美国食品药品监督管理局(FDA)批准

上市的第二代三唑类抗真菌药物,属于生物药剂学分类系统(BCS) II 类^[3],是一种低溶解性的药物,其有效吸收部位在小肠段,由于其具有一定的 pH 依赖性,在肠道介质(pH 6.8)中会发生药物结晶析出,因而影响体内吸收。

热熔挤出(hot melt extrusion, HME)技术是近年来新兴的一项药物制备技术,它是将药物与聚合物载体或其他辅料混合后加入单螺杆或双螺杆挤出机中,旋转的螺杆推动物理混合物进一步地挤压,同时

基金项目:浙江省领军型创新创业团队建设项目资助(2019R01009)

作者简介:张丽君,女,硕士,中级工程师 研究方向:制剂质量研究
剂研发、高分子材料与工程、化学计量学 Tel:(0576) 85016418

* 通讯作者:赵周明,男,博士,正高级工程师 研究方向:药物制

挤出机夹层进行高温加热,最后以一定的压力、速度和形状从机头口模挤出成型或制粒^[4],可以有效解决药品储藏过程中的析晶问题和提高难溶性药物的溶解度^[5-7]。HME 具有过程无溶剂^[8],可连续化生产、自动化控制程度高、工艺重现性好、易于在线工艺过程分析及产能扩大等优点,正越来越多地被应用于固体分散剂及口服缓控释制剂的开发。

在 HME 技术中,聚合物载体是长链高分子材料,其成型加工在熔融状态下完成,加工机械力与温度的变化、材料的黏弹性对高分子挤出制品的外观形状和质量有较大影响^[9]。因而,在塑料工业生产中,常通过测定流变学性质来评估聚合物熔体的加工成型性。作为材料领域的一门跨学科手段,通过聚物流变学辅助药物制剂开发目前尚处于起步阶段,而应用于难溶药物的工艺处方设计与优化更为鲜见。

本研究以难溶性药物泊沙康唑 HME 制剂为例,引入流变学评估筛选多种聚合物材料在挤出过程中的黏弹态行为差异,优化聚合物熔体的加工成型性,同时结合质量源于设计,通过区分性溶出方法助推制剂产品的工艺处方设计。

1 仪器与试剂

1.1 样品与试剂

泊沙康唑肠溶片原研片(MERCK 公司,批号:U020061);泊沙康唑肠溶片(浙江华海药业股份有限公司,批号:2110-397030、R202200167、2203-397100);泊沙康唑对照品(浙江奥翔股份有限公司,含量以 100.0% 计,批号:WS-PSK-PI-0005);聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 Soluplus(德国巴斯福公司,药用级辅料,批号:77868636WO);羟丙甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS,日本信越化学工业株式会社,药用级辅料,批号:0033083、0063169、8053126);乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(PVPVA64,德国瑞登梅尔公司,药用级辅料,批号:031218009);甲醇、乙腈、纯化水、十二烷基硫酸钠为色谱纯;无水磷酸氢二钠、无水磷酸二氢钠、聚山梨酯 80、盐酸为分析纯。

1.2 主要仪器

旋转流变仪(TA HR30),差示扫描量热仪 DSC [DSC250 型,沃特世科技(上海)有限公司],X 射线衍射 XRD(Panalytical, Malvern 公司),激光共聚焦拉曼光谱仪(Invia Qontor, Renishaw 公司),偏光显微镜(DM2700P,德国 Leica 公司),溶出浆杆法(708-DS/850-DS型,美国 Agilent 公司),溶出流池法

(CE7 Smart,瑞士 SOTAX 公司),高效液相色谱仪(2489/e2695 型,美国 Waters 公司)。

2 实验方法

2.1 流变仪方法

方法 1(振幅变温扫描):25 mm 平行板,应变 1.0%,角频率 10.0 rad · s⁻¹,温度范围:140 ~ 180 °C;方法 2(振幅频率扫描):应变 1.0%,角频率 100 ~ 0.1 rad · s⁻¹,温度 140、150、160 °C。

2.2 差示扫描量热法

在 10 °C · min⁻¹的氮气下由 40 °C 升至 180 °C。

2.3 X 射线衍射法

X 射线管:Empyrean XRD tube Cu LFF HR,电压和电流:45 kV,40 mA。

2.4 拉曼光谱法

激发波长:785 nm,激光功率:10%,物镜倍率:50 倍,采集次数:1 次。面扫描区域:1 mm²,步长:10 μm。

2.5 偏光显微镜法

物镜倍率:50 倍,模式:透射,分别在 0° 和 90° 偏光场下观察。

2.6 溶出浆杆法

75 r · min⁻¹,37 °C,体积:1 000 mL,介质 1:0.01 mol · L⁻¹ 盐酸溶液;介质 2:0.37 g · L⁻¹ 十二烷基硫酸钠的 pH 6.0 磷酸盐缓冲液:750 mL 0.01 mol · L⁻¹ 盐酸溶液加 250 mL 0.2 mol · L⁻¹ 磷酸盐缓冲液 1。第一阶段(耐酸性实验)取泊沙康唑肠溶片 3 片于溶出杯中运行 2 h 后取 10 mL,用 10 μm 过滤头过滤,同时补充 10 mL 新鲜介质;第二阶段(溶出度实验)在完成第一阶段的取样后,加入 250 mL 0.2 mol · L⁻¹ 磷酸盐缓冲液 1,使最终溶出介质为:0.37 g · L⁻¹ 十二烷基硫酸钠的 pH 6.0 磷酸盐缓冲液,1 000 mL,于第 5、10、15、20、30、45、60 min 取溶液 10 mL,用 10 μm 过滤头过滤,用高效液相定量分析。

0.2 mol · L⁻¹ 磷酸盐缓冲液 1 配制:17.76 g 磷酸二氢钠,加 7.384 g 磷酸氢二钠,加 14.6 g 十二烷基硫酸钠至 1 000 mL 水中溶解。

0.2 mol · L⁻¹ 磷酸盐缓冲液 2 配制:9 g 磷酸二氢钠加 19.12 g 磷酸氢二钠,加 14.6 g 聚山梨酯 80 至 1 000 mL 水中溶解。

2.7 流池法

流速 4 mL · min⁻¹,37 °C,开环系统,红宝石,研究中选择通用规格的片剂流通池(φ22.6 mm,14 mL)。介质 1:0.01 mol · L⁻¹ 盐酸溶液;介质 2:0.37 g · L⁻¹ 聚山梨酯 80 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液:

750 mL 0.01 mol · L⁻¹ 盐酸溶液加 250 mL 0.2 mol · L⁻¹ 磷酸盐缓冲液 2。取泊沙康唑肠溶片 6 片,在介质 1 中运行 45 min 后更换介质 2,于第 45、85、105、125、145、165、225 min 过滤取样,用 0.45 μm 过滤膜过滤,用高效液相定量分析。

2.8 色谱条件

Waters Xterra PR18 C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm); 以水-乙腈-磷酸 (64:36:0.15) 为流动相,流速 1.5 mL · min⁻¹,柱温 40 °C,进样体积 10 μL,检测波长 254 nm。

3 结果与讨论

3.1 热熔挤出工艺中的流变学性能研究

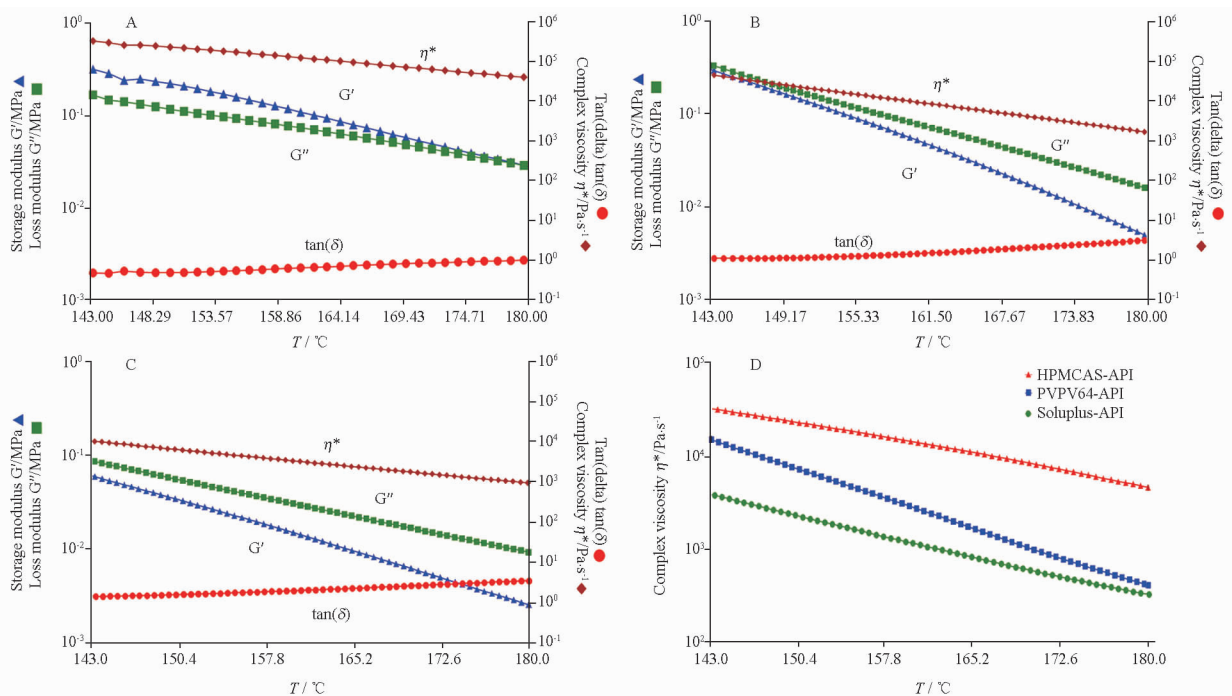
在流变学中,聚合物材料的黏弹性介于弹性固体和黏性流体之间,其黏弹性通过模量来反映和表征。储存(弹性)模量(storage modulus, G')表示材料的弹性,即材料变形时由于弹性形变储存的能量;损耗(黏性)模量(loss modulus, G'')表示材料的黏性,指材料变形时不可逆黏性形变的能量损耗。 G'' 和 G' 的比值则为损耗因子(δ),当 $\delta < 1$ 时,说明材料 $G'' < G'$,材料主要发生弹性形变,而 $\delta > 1$ 时,说明材料的 $G'' > G'$ 大于储存模量,材料主要发生黏性

形变而产生能耗或发热。通常来说,具有弹性形变的材料,更有利于在 HME 中应用。此外,复数黏度(complex viscosity, η^*)是指在旋转流变中的复数特性,是流体内部固体和液体之间的相互作用力导致的阻力大小计算见公式 1。

$$\eta^* = \sqrt{\left[\frac{G'}{w}\right]^2 + \left[\frac{G''}{w}\right]^2} \quad \text{公式(1)}$$

w 为角频率, η^* 也是评估材料相对分子质量和流动性的重要指标。

3.1.1 聚合物种类的选择 本实验中分别研究了分子链结构为聚乙烯内酰胺类、纤维素衍生物和其他[聚乙二醇(PEG)及丙烯酸树脂类等],其中 PVP-VA64, Soluplus 属于聚乙烯内酰胺类,羟丙甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMCAS, MG 规格)属于纤维素衍生物。为获得相关流变学性质参数,我们使用平行几何板依照“2.1”项下方法 1 进行了振荡剪切实验,考察温度对聚合物载体黏弹性的影响,以测量这 3 种聚合物温度与模量、黏度的关系。其中,图 1A ~ C 分别反映 HPMCAS、PVP-VA64、Soluplus 的流变学参数和温度之间的关系。图 1D 反映了这些聚合物加入小分子药物活性成分(API)后熔体的黏度随温度的变化。



A - 羟丙甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS); B - 乙基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVPVA64); C - 聚乙烯内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus); D - 不同种聚合物载体与 API 的混合物的黏度。

A - HPMCAS; B - PVPVA64; C - Soluplus; D - Viscosity of different types of polymer carriers mixed with API.

图 1 不同种聚合物载体在振幅变温下的黏弹性

Fig. 1 The viscoelasticity of different types of polymer carriers under Oscillation-Temperature

从图 1A ~ 1C 可看出,在 140 ~ 180 °C 之间 HPMCAS 的 $G' > G''$, $\delta < 1$, 而 PVPVA64 及 Soluplus 的 G'' 一直大于 G' , $\delta > 1$, 材料主要发生黏性形变。同时由图 1D 可知,相比于纯聚合物载体,加入难溶性药物泊沙康唑后熔体的黏度都有所下降说明小分子难溶性药物本身具有一定的增塑作用,其 G' 、 G'' 的变化情况与各自的聚合物载体变化趋势一致。HPMCAS 的 $G' > G''$, 其具有较好的挤出成型性,

PVPVA64、Soluplus G'' 大,黏度低较难保持形状,易于从模口处流出。综上所述,选择 HPMCAS 作为聚合物载体进行后续研究。

3.1.2 聚合物规格选择 HPMCAS 有 3 种规格,根据乙酰基和琥珀酰基的取代水平的不同可分为 L 型、M 型和 H 型。3 种型号 HPMCAS 的具体取代基百分含量及玻璃态转化温度 (T_g) 见表 1^[11]。

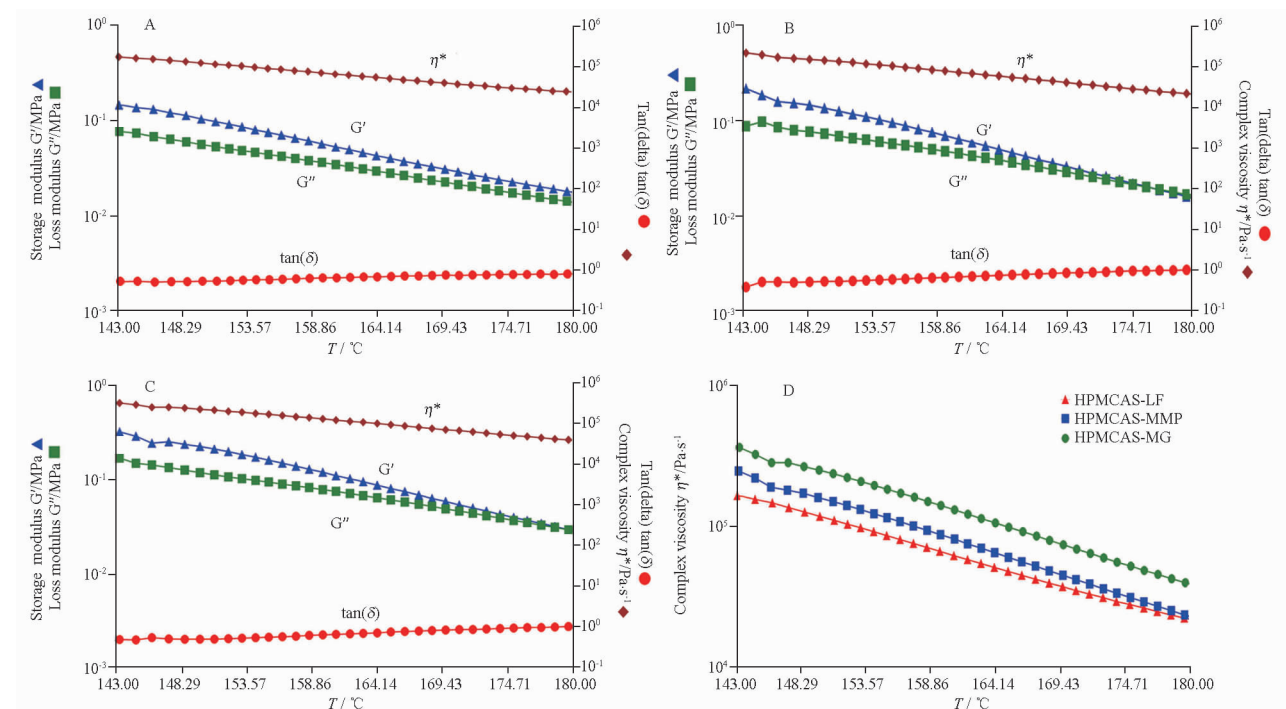
表 1 3 种型号的 HPMCAS 的结构与性能比较

Tab. 1 Structure and properties of 3 types of HPMCAS

| Type | Acetyl content/% | Succinyl content/% | Methoxy content/% | Hydroxypropyl oxygencontent/% | $T_g/^\circ\text{C}$ | pH Value of dissolutin |
|------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------|------------------------|
| L | 5 - 9 | 14 - 18 | 20 - 24 | 5 - 9 | 119 | 5 |
| M | 7 - 11 | 10 - 14 | 21 - 25 | 5 - 9 | 120 | 5.5 |
| H | 10 - 14 | 4 - 8 | 22 - 26 | 6 - 10 | 122 | 6.5 |

载体材料的结构与属性影响到药物-聚合物间的相互作用、挤出机工作效率及物料混匀性等,其中乙酰化和琥珀酰化程度则影响制品在不同 pH 值环境下的药物释放行为及结晶抑制作用。疏水性高的乙酰基含量高,可增强抑晶作用,但会减缓药物释放速率。相对于 L 型和 M 型而言, H 型溶解的 pH 值为 6.5 不利于难溶性药物泊沙康唑在肠道的吸收,另外 H 型的 T_g 也相对较高,

意味着其加工可能需要更高的温度或能量来实现分子链流动,故选择 L 型和 M 型进一步筛选。其中 L 型具体为 LF 规格, M 型又分为 MG 和 MMP 两种规格。通过“2.1”项下方法 1 对这 3 个规格使用平行几何板进行振荡剪切实验,图 2A ~ 2C 分别为 LF、MG、MMP 3 种规格的黏弹性能变化。图 2D 对比了 3 种规格 HPMCAS 的复数黏度随温度的变化。



A - HPMCAS-LF 型号; B - HPMCAS-MMP 型号; C - HPMCAS-MG 型号; D - 不同型号 HPMCAS 的黏度。

A - HPMCAS-LF Type; B - HPMCAS-MMP Type; C - HPMCAS-MG Type; D - Viscosity of different types of HPMCAS.

图 2 不同型号的 HPMCAS 在振幅变温下的黏弹性

Fig. 2 The viscoelasticity of different types of HPMCAS under oscillation-temperature

随温度升高,3种规格 HPMCAS 载体的模量都呈现下降趋势,在 140 ~ 180 °C 温度范围内 G' 一直大于 G'' ,具有一定的弹性(图 2A ~ C)。在热熔挤出过程中发现 LF 规格与泊沙康唑进行混合时容易发生黏壁,损耗较大,不利于成本控制,而 HPMCAS-MG、HPMCAS-MMP 没有出现此类问题,适合作为聚合物载体进行 HME 研究。但由图 2D 可知,MG 规格在相同温度下黏度高于 MMP 规格,这就需要在挤出机中使用更大的扭矩才能使两相混合,而增加扭矩会产生额外的机械能或热能,有导致样品降解的风险,因此选择 MMP 规格的 HPMCAS 作为后续应用。

3.1.3 挤出工艺参数 热熔挤出工艺参数包括温度、扭矩、压力、挤出速度等。熔体黏度增大直接导致挤出物的扭矩变大,从而需要借助额外的机械能或热能来完成挤出。提升温度可以降低熔体黏度,然而有些药物及辅料随温度升高会出现降解,导致杂质产生,不利于药品的质量稳定性,因此需要知道剪切速率、黏度与温度之间的关系^[12]。对载体 HPMCAS(型号:MMP)与难溶性药物的物理混合样品在整个的剪切速率范围进行研究,其结果见图 3,该聚合物载体具有剪切稀化的非牛顿流体特性,说明该聚合物可以通过增加螺杆转速,达到降低熔体黏度效果,因此

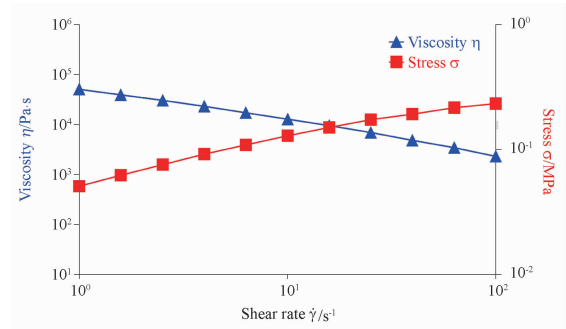
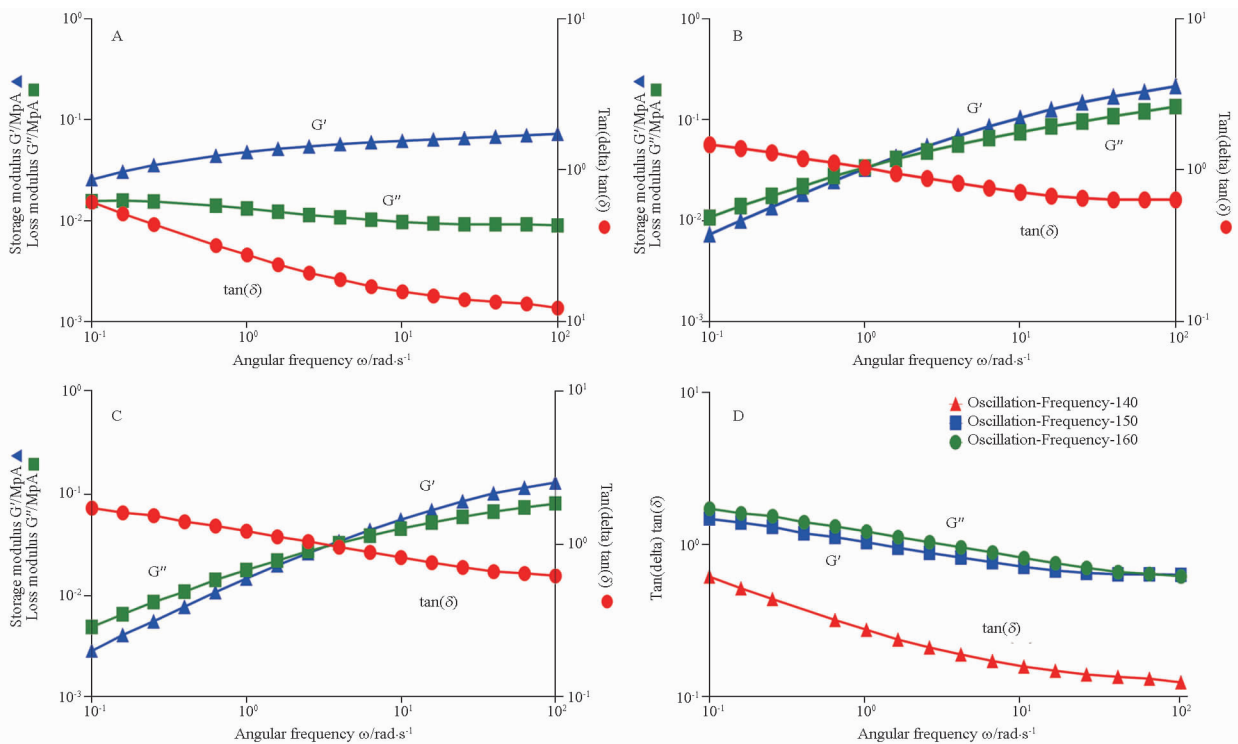


图 3 HPMCAS 与 API 混合物的剪切应变关系(150 °C)
Fig. 3 Shear strain plot of HPMCAS mixed with API(150 °C)

后续工艺开发时,可以结合提高转速来改善工艺。

表 1 中 HPMCAS(型号:MMP)的玻璃化转变温度 T_g 在 120 °C 左右,结合 DSC 热分析结果可知,泊沙康唑存在多晶型态,其熔点分别为 134.52 °C (T_{m1}) 和 167.94 °C (T_{m2}),此温度为泊沙康唑 2 种不同晶态的熔点。为确保泊沙康唑与载体能够达到充分的混合流动,综合 API 的熔点范围和 API 的增塑作用,聚合物载体的 T_g 以及剪切致稀特性,选择 140、150、160 °C 作为潜在的热熔挤出温度进行频率扫描以评估其熔体剪切黏弹性能,结果见图 4A ~ 4C。同时,图 4D 比较了熔体的 δ 在这些温度条件下随频率的变化关系。



A - 140 °C; B - 150 °C; C - 160 °C; D - 损耗因子比较。
A - 140 °C; B - 150 °C; C - 160 °C; D - comparison of $\tan(\delta)$ 。

图 4 不同温度对熔体的振幅变频黏弹性的影响

Fig. 4 Influence of the viscoelasticity of the melt under Oscillation-Frequency@ different temperatures

由图 4A~4C 可知,随着角频率的增长,140 °C 时熔体 G' 始终大于 G'' 且不相交,其相分离倾向性低, G' 与 G'' 随剪切均逐步趋于平缓,表明熔体稳定性高,受应变影响小,理论上挤出成形性好,挤出后形变小,全范围 $\delta < 1$ 。而 150 和 160 °C 的 G' 与 G'' 都随着角频率的增长而增加,说明样品在 150 和 160 °C 均具有一定的频率依赖性,受应变影响大,且低频时 $\delta > 1$ 。由图 4D 可知,随频率增加,这 3 个温度下 δ 随剪切频率的增加趋于降低,说明此时聚合物样品处在玻璃态和橡胶态的过渡区,都具有一定黏弹性, G' 在高应变时起主导作用,有助于热熔挤出时通过螺杆扭矩调节加工参数。对比 3 个温度下的 δ 曲线,图 4D 进一步显示 δ 随着熔体温度增高而增加,亦即单纯提升加工温度可能增加熔体降解风险。基于本实验,优选 140 °C 作为热熔挤出温度。

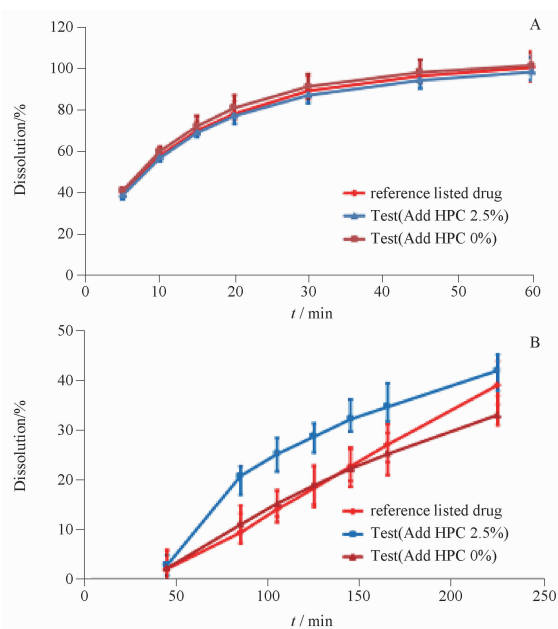
通过流变学考察,选择纤维素衍生物类聚合物载体 HPMCAS 并进一步确定 MMP 规格作为泊沙康唑的热熔挤出分散载体,优选 140 °C 作为挤出温度确保熔体的流动性和可加工性。

3.2 区分性溶出对热熔挤出工艺处方的研究

基于开放流池法溶出系统的特殊设计,使得样品溶出不受溶解度限制,尤其适合难溶药物固体分散体的体外溶出测试。鉴于泊沙康唑的吸收部位在小肠,故参考 FDA 推荐介质($0.37 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 聚山梨酯 80 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液)作为考察介质^[13]。另一方面,考虑到流池法有限的流体剪切力度有时也会对溶出区分力造成一定的局限性,故考虑同步增加桨法溶出,但在桨法条件下,FDA 推荐介质为快速溶出,无区分能力,故选用 $0.37 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 十二烷基硫酸钠的 pH 6.0 磷酸盐缓冲液作为桨法区分性介质,以两种溶出方法并行互补来区分和筛选 HME 关键质量属性,共推制剂药物的处方设计。

3.2.1 热熔挤出处方羟丙基纤维素(hydroxypropyl cellulose, HPC)加入量 HPC 具有一定的亲水性,理论上有助于提升制剂的溶出。在热熔挤出处方中分别加入不同质量分数的 HPC(0%、2.5%)制备成两种自研片剂。通过两种溶出方法对这两种自研片剂对比参比片剂进行溶出研究,结果见图 5。在桨法 $0.37 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 十二烷基硫酸钠的 pH 6.0 磷酸盐缓冲液条件下各片剂溶出行为基本一致,由于桨法中的溶出介质体积为 1 000 mL,API 在桨法条件下始终未达到饱和状态,溶出区分力不足,3 条溶出曲线相似,无法区分不同工艺处方制备的药物。而在流

池法实验中发现(图 5B),随着热熔挤出处方 HPC 加入量的改变,溶出结果有着明显差异。这是因为流池法所用的溶出介质较少,溶解度高的物质溶出较快,鉴于 HPC 具有亲水作用,随溶出介质不断冲击,热熔挤出处方含有 HPC 的样品溶出较快,因此在处方加入质量分数 2.5% HPC 的自研片剂溶出快于处方中不加 HPC 的自研片剂。鉴于参比制剂与处方不加 HPC 的自研片剂溶出结果相似,因此自研片剂无须在热熔挤出处方中加入 HPC。



A - 桨法($n=3$); B - 流池法($n=6$)。

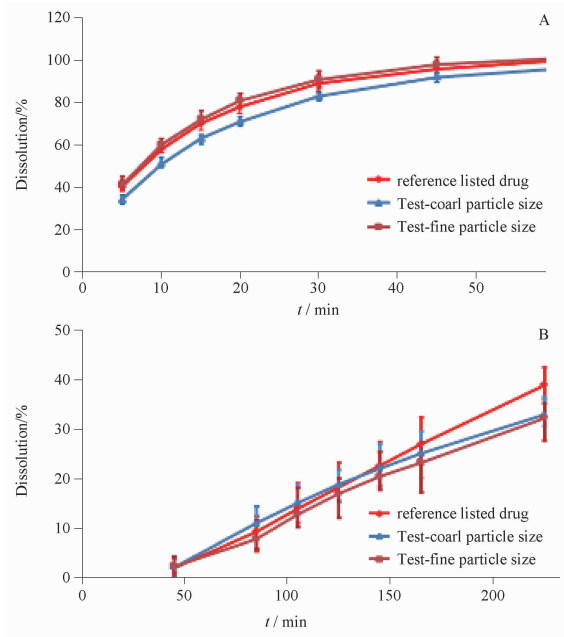
A - paddle method($n=3$); B - flow cell method($n=6$)。

图 5 不同羟丙基纤维素(HPC)加入量对制剂溶出曲线的影响。 $\bar{x} \pm s$

Fig. 5 Influence of HPC addition on dissolution of the formulation drug. $\bar{x} \pm s$

3.2.2 热熔挤出混颗粒粒径大小的选择 随后考察了粗细 2 种不同挤出物粒径的自研片剂和参比片剂在 2 种方法下的溶出行为。桨法的溶出曲线见图 6A,热熔挤出混颗粒粒径越小,在桨法中溶出越快,这是由于比表面积不同所引起的。而在流池法中(图 6B),3 种药物的溶出曲线相似。这是因为药物本身片质量较大,药物崩散后在流池杯所占体积较大,即使增大流速仍不能将药物冲散,且在介质中共聚物膨胀变成白色团聚物,随时间推移,其在溶出介质中已经不是以单一粒子的形式存在,而是形成更大的聚团,导致无法区分由不同粒径大小的热熔挤出混颗粒所制备的片剂。

根据两种溶出方法比较,细粒径制备的制剂溶出行为与参比制剂基本一致($f_2 = 81$),故选择细粒径挤出混颗粒作为处方工艺。



A - 桨法($n=3$); B - 流池法($n=6$)。

A - paddle method($n=3$); B - flow cell method($n=6$)。

图6 不同混颗粒粒径对制剂溶出曲线的影响。 $\bar{x} \pm s$

Fig. 6 Influence of mixed particle granule particle size on dissolution of the formulation drug. $\bar{x} \pm s$

通过流池法($0.37 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 聚山梨酯 80 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液)以及桨法($0.37 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 十二烷基硫酸钠的 pH 6.0 磷酸盐缓冲液)对标参比制剂的溶出释放曲线,工艺处方选择不在热熔挤出处方中添加 HPC,同时优选粒径较细的挤出混颗粒制备成片剂。

2.3 热熔挤出工艺中的型态研究

晶型是药物的一项重要性能参数,不同晶型的同种药物,其药理学、毒理学、溶解度等理化性质往往会有较大差异。鉴于药物活性成分在热熔挤出时,可能会因为在外力、温度、湿度、其他成分的作用下,导致晶型的转变,因此有必要对挤出物晶型进行研究。

2.3.1 差示扫描量热法(DSC) 泊沙康唑 API, 载体 HPMCAS, 以及热熔挤出物的 DSC 结果见图 7, 泊沙康唑在 $134.52 \text{ }^\circ\text{C}$ (T_{m1}) 和 $167.94 \text{ }^\circ\text{C}$ (T_{m2}) 有明显的吸热峰, 此温度为泊沙康唑 2 种不同晶态的熔点, 载体 HPMCAS 玻璃化转变温度 T_g 为 $121.55 \text{ }^\circ\text{C}$, 但经热熔挤出工艺后, 无熔点峰, 且玻

璃化转变温度 T_{g1} 降为 $96.24 \text{ }^\circ\text{C}$, 表明泊沙康唑 API 已分散至 HPMCAS 中形成无定型药物, API 小分子对挤出物具有明显的增塑效应。DSC 的 T_{m1} 、 T_g 、 T_{g1} 窗口从热力学层面证明和支持了前面流变学的评估, 在双螺杆的剪切致稀推动下, HME 选择 $140 \text{ }^\circ\text{C}$ 作为挤出温度兼顾了熔体的流动性和可加工性, 避免了因设定过高挤出温度可能引发的产品降解风险。

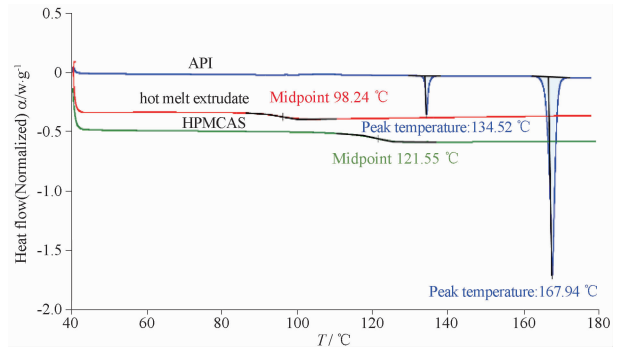


图7 API、热熔挤出物及 HPMCAS 的差示扫描量热(DSC) 曲线图

Fig. 7 The DSC thermograms of API, hot melt extrudate and HPMCAS

2.3.2 X 射线衍射法 X 衍射谱图(图 8)显示, 泊沙康唑 API 在 2θ 为 7.78° 、 9.99° 、 11.77° 、 14.52° 、 15.22° 、 15.74° 、 16.06° 、 16.38° 、 17.92° 、 18.33° 、 19.17° 、 19.55° 、 20.9° 、 22.34° 、 25.67° 处有特征峰, 根据上述 DSC 的热谱, 应为 2 种晶型的混合体, 而药物热熔挤出物及载体中没有出现泊沙康唑晶型的特征衍射峰, 也没有产生其他任何新的特征衍射峰, 故推测经热熔挤出工艺后, 泊沙康唑 API 的晶型已转变为无定型。

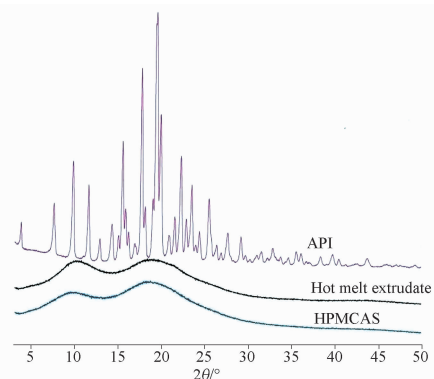


图8 API、热熔挤出物及 HPMCAS 的 X 射线衍射(XRD) 图

Fig. 8 The XRD diffraction diagrams of API, hot melt extrudate and HPMCAS

2.3.3 拉曼光谱显微镜 API、HPMCAS 和热熔挤出物的拉曼光谱见图 9, API 最主要的特征峰为 $1\ 613\ \text{cm}^{-1}$, 源于泊沙康唑本身具有的多个苯环形成的 $\text{C}=\text{C}$ 双键, 并在 $500\sim 1\ 500\ \text{cm}^{-1}$ 和 $2\ 700\sim 3\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 存在其他特征峰。HPMCAS 在 $2\ 700\sim 3\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 的峰源于 $\text{C}-\text{H}$ 键, 热熔挤出物的光谱中不仅具有 $1\ 613\ \text{cm}^{-1}$ 这一泊沙康唑最强特征峰, 并且在 $2\ 700\sim 3\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 和 HPMCAS 的光谱相似, 这说明热熔挤出物同时包括这 2 种组分。但是在 $500\sim 1\ 500\ \text{cm}^{-1}$ 波段中 API 特征峰变弱或消失, 光谱的变化可能与挤出物的聚集态有关。

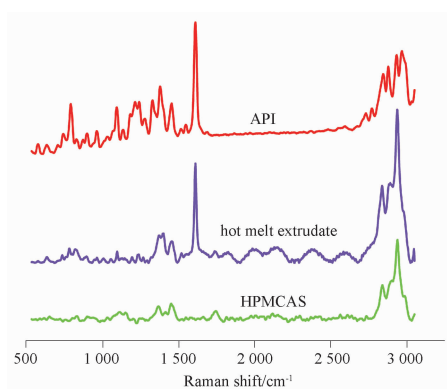
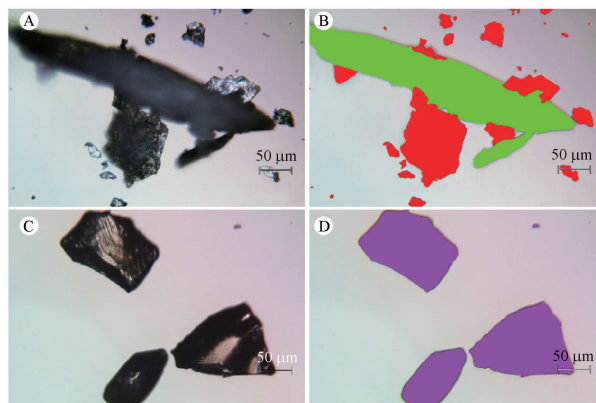


图 9 API、热熔挤出物及 HPMCAS 的拉曼光谱图

Fig. 9 The Raman spectra of API, hot melt extrudate and HPMCAS

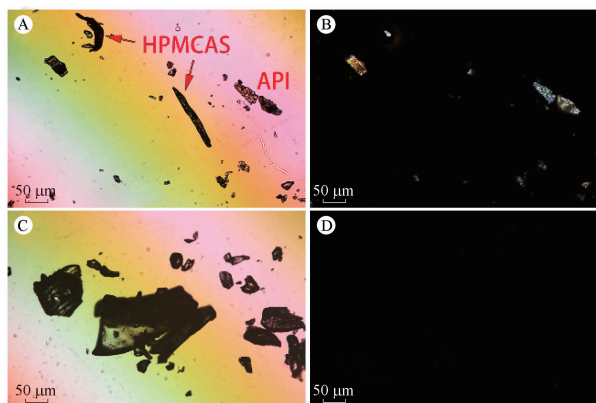
进一步在显微拉曼光谱仪下考察 API、HPMCAS 的直接物理混合物 (API + HPMCAS) 与热熔挤出物的形貌, 并分别以图 9 所示的拉曼光谱 API (红)、HPMCAS (绿) 和热熔挤出物 (紫) 作为参比进行拉曼成像对组分分布进行比较, 结果见图 10。其中红色成像区域表示该物质的光谱与 API 光谱相符合, 为 API 分布; 而绿色成像区域与 HPMCAS 光谱相符合, 为 HPMCAS 分布; 紫色成像区域与热熔挤出物光谱相符合, 为热熔挤出物分布。从图 10A、B 中, 可明显看到 API + HPMCAS 物理直混物是由不规则颗粒形态的 API 和长条状的 HPMCAS 组成, 在整个体系中未有热熔挤出物成像被检出。而在图 10C 和 D 中, 发现热熔挤出物颗粒呈现不规则状态, 且粒径明显大于单独的 API, 同时在整个体系中未有 API 和 HPMCAS 成像被检出。拉曼成像结果表明, 热熔挤出后的组分已经不再是 API 和 HPMCAS 的直接物理混合, 而是形成了一种新的分子层级的固体分散体。



A - 物理混合物 (API + HPMCAS) 的白光成像图; B - 物理混合物 (API + HPMCAS) 的拉曼成像图; C - 热熔挤出物的白光成像图; D - 热熔挤出物的拉曼成像图。
A - the white light imaging of physical mixture (API + HPMCAS); B - the Raman imaging of physical mixture (API + HPMCAS); C - the white light imaging of the Hot melt extrudate; D - the Raman imaging of the Hot melt extrudate.

图 10 热熔挤出物和物理混合物的白光成像和拉曼成像图
Fig. 10 The white light imaging and the Raman imaging of physical mixture of physical mixture and Hot melt extrudate

2.3.4 偏光显微镜 在偏光显微镜下考察物理混合物 (API + HPMCAS), 当起偏器和检偏器夹角为 0° 时 (平行偏光), 可以观测到不规则状的 API 和长条状的 HPMCAS (图 11A), 而当起偏器和检偏器夹角为 90° 时 (正交偏光), HPMCAS 无法被观测到, 说明该粒子为非晶体, API 所处的区域则透射着晶态双折射织纹。在平行偏光中观察到的热熔挤出物 (图 11C), 在正交偏光视野下已无晶体透射光织纹 (图 11D), 这说明在热熔挤出物中, 已经不存在晶体结构。



A - 平行偏光时的物理混合物 (API + HPMCAS); B - 正交偏光时的物理混合物 (API + HPMCAS); C - 平行偏光时的热熔挤出物; D - 正交偏光时的热熔挤出物。
A - physical mixture (API + HPMCAS) under parallel polarizers; B - physical mixture (API + HPMCAS) under crossed polarizers; C - the hot melt extrudate under parallel polarizers; D - the hot melt extrudate under crossed polarizers.

图 11 物理混合物和热熔挤出物的偏光场成像
Fig. 11 The Polarized imaging of physical mixture and the hot melt extrudate

综合 DSC、XRD 和偏光显微镜的结果表明,泊沙康唑在热熔挤出过程中其型态本身已从多晶体转变成无定形,而拉曼显微成像则进一步证明泊沙康唑已经与聚合物载体 HPMCAS 形成分子层级的固体分散体。

3 总结与展望

根据研究结果最后确定聚合物载体为 HPMCAS (型号:MMP),热熔挤出物中不加入羟丙基纤维素及选用细颗粒挤出物,140 ℃作为热熔挤出温度并在此基础上进行了 3 批 10 万片的申报批生产。在体外溶出相似的基础上,根据国家对化学仿制药质量和疗效一致性的要求^[14-15],采用两周期、双交叉临床试验设计,进行了泊沙康唑肠溶片在空腹及餐后状态下人体生物等效性研究(空腹 48 例,餐后 30 例),临床试验进一步表明自研制剂 T(批号:0000045285)与参比制剂 RLD(批号:U025070)在体内也达到了药物释放匹配,其空腹和餐后药动学指标 c_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 在 90% 置信区间内的自研对原研的 T/R 比值在 92.03% ~ 98.92% 之间,均在 80% ~ 125% 内,达到生物等效,为产品的质量和疗效的一致性奠定了基础。

流变学有效地衔接了制剂处方与热熔挤出工艺参数的设定,包括但不限于聚合物载体的筛选、热熔挤出温度的优化和工艺成型性,避免了中小试放大的摸索盲目性,降低了高成本原料药的研发放大成本,在确保药物关键质量属性的同时大幅度提高了药物研发的效率。该研究对其他热熔挤出制剂的处方工艺开发具有借鉴作用,也为“质量源于设计”理念提供了新的思路,并拓展了流变学、流通池等方法在药物开发过程中的应用。

REFERENCES

[1] LIPINSKI C A. Poor aqueous solubility-an industry wide problem in drug discovery[J]. *Am pharm Rev*, 2002, 5(3):82-85.
[2] AMIDON G L, LENNERNAS H, SHAH V P, *et al.* A theoretic-

cal basis for a biopharmaceutic drug classification:the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3):413-420.

[3] XI Q, XIAO Y, YANG Q X. Preparation method of Posaconazole oral suspension, China, 201810491286.6 [P]. 2021-09-17.
[4] YANG R, TANG X, HUANG H F. Hot melt extrusion technology and its application in drug delivery system [J]. *Chin New Drug J* (中国新药杂志), 2007, 16(4):279-284.
[5] RIDHURKAR D, VAJDAI D, ZSIGMOND Z. Hot-melt extrusion (HME) and its application for pharmacokinetic improvement of poorly water soluble drugs[J]. *PTB Rep*, 2016, 2(3):47-51.
[6] VYNCKIER A, DIERICK X L, VOORSPOELS J, *et al.* Hot-melt coextrusion: requirements, challenges and opportunities for pharmaceutical applications [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(2):167-179.
[7] [7] DING N, HE C H, HUANG W, *et al.* Application of hot melt extrusion technology in pharmaceutical research [J]. *J Int Pharm Res* (国际药学研究杂志), 2014, 41(4):437-443.
[8] CHOM CHAM N, X ANTHOS M. Properties of aspirin modified enteric polymer prepared by hot-melt mixing [J]. *Int J Pharm*, 2013, 450(1-2):259-267.
[9] PATIL H, TIWARI RV, REPKA M A. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2016, 17(1):20-42.
[10] GAO Y D, DU Y F, SHA X F. Study on dynamic rheological behavior of PTT/PBT blends [J]. *Fridend of Science Amateurs* (科学之友), 2009, (2):16-17.
[11] XUN Z, XIN X L, WANG S N, *et al.* Progress in research and application of hydroxypropyl methylcellulose acetate hyaloacetate [A] The 2nd International Academic Conference on Modern New Dosage Forms and New Technologies of Traditional Chinese Medicine [C]. Shenyang: Shenyang pharmaceutical university, 2006: 299-304.
[12] MARTIN C. *Melt Extrusion-Materials, Thechnology and Drug Product Design* [M]. New york: Springer, 2013: 47-79.
[13] Food and Drug Administration. Dissolution Methods; Posaconazole [EB/OL]. [2022-07-07]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution>.
[14] Center For Drug Evaluation, NMPA. Technical guidelines for the study of human bioavailability and bioequivalence of chemical drug preparations [EB/OL]. [2005-03-18]. <http://www.cde.org.cn>.
[15] Central People's Government the of People's Republic of China. Opinions of The General Office of the State Council on the Consistency Evaluation of the Quality and efficacy of generic drugs [2016] No. 8 [EB/OL]. [2016-02-06]. <http://www.gov.cn>.
(收稿日期:2024-03-18)