采用差示扫描量热法定量分析固体分散体中的依折麦布晶型

杨　敏，徐　亮*
（天津医科大学药学院，天津 300070）

摘要：采用差示扫描量热法检测依折麦布（**1**）固体分散体中晶型药物的含量。通过在辅料中加入不同比例的晶型药物，制备不同含量晶型药物的固体分散体样品，建立其吸热峰焓值与晶型药物含量间的线性关系，并完成检测方法的验证，以实现 **1** 固体分散体中晶型药物含量的定量分析。结果显示，当 **1** 固体分散体中晶型药物含量为 0.5%～10%时，其晶型含量与吸热峰焓值间的线性关系良好，且方法具有良好的精密度，可作为检测 **1** 固体分散体中无定形药物转化为晶型药物的定量分析方法，为 **1** 固体分散体的制备及质量评价提供了参考。

关键词：依折麦布；固体分散体；差示扫描量热法；晶型；定量分析
中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)03-0424-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.017

Quantitative Analysis of Ezetimibe Polymorph in Solid Dispersion by Differential Scanning Calorimetry

YANG Min, XU Liang*
(*School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070*)

ABSTRACT: The content of ezetimibe(**1**) polymorph in solid dispersion was determined by differential scanning calorimetry. By adding different proportions of polymorph drug into the excipients, the sold dispersion samples with different contents of polymorph drug were prepared. The linear relationship between the enthalpy value of its endothermic peak and the content of polymorphs was established. The validation of the detection method was completed, and the quantitative analysis of the content of polymorph in solid dispersion was realized. The results showed that there was a good linearity between the content of polymorph and the enthalpy value of endothermic peak when the content range of polymorphs in **1** solid dispersion was 0.5%－10%. The established method has good precision, which can be used as a method for quantitative analysis of transforming amorphous drugs into polymorph drugs in **1** solid dispersion, and also provide a reference for the preparation and quality evaluation of **1** solid dispersion.

Key Words: ezetimibe; solid dispersion; differential scanning calorimetry; polymorph; quantitative analysis

近年来，在生物药剂学分类系统（BCS）中，属于Ⅱ类和Ⅳ类的活性药物成分数量显著增加。这些化合物治疗潜力较高，但由于水溶解度差，很难制备为口服剂型。化合物的溶解度和生物利用度可通过多种方法来提高，如制备固体分散体、成盐、络合等。固体分散技术被认为是克服这些问题的主要方案之一[1−2]。其中，热熔挤出（hot-melt extrusion，HME）工艺综合了固体分散技术和机械制备技术的优点，在难溶性药物开发中应用广泛[3−4]。但大部分药物对温度和湿度较敏感，在 HME 过程中易从无定形转化为晶型[5]。因此，如何对此类药物的转晶程度进行监测与定量是非常关键的一个问题。

差示扫描量热（differential scanning calorimetry，

收稿日期：2022-11-21
作者简介：杨　敏(1991—)，女，硕士研究生，专业方向：药物分析。
通信作者：徐　亮(1982—)，男，教授，主要从事药物分析研究。
E-mail：xuliang@tmu.edu.cn

DSC）技术是表征固体分散体性质的常用手段[6]，也常用于定性分析固体分散体中无定形原料药的晶型转化情况[7—9]。近年来，随着DSC技术的不断发展，DSC已不仅局限于传统的定性研究，也逐渐被应用于药物纯度[10]、多晶型分析[11—12]中，如杨世颖等[13]分别建立了尼群地平和那格列奈中某晶型含量在一定范围内的DSC定量检测方法。但目前尚未见在无定形固体分散体中用DSC法定量分析药物由无定形转为晶型的研究。

依折麦布（ezetimibe，**1**）为BSC Ⅱ类化合物，在水中的溶解度极低，可采用HME工艺将其制备成固体分散体以提高溶解度，从而提升体内生物利用度。在采用HME技术制备的固体分散体中，晶型药物转化为无定形药物的程度受工艺参数、载体类型、药物辅料比例等因素影响较大，对晶型药物转化程度的准确、定量检测成为一个十分重要的评价指标。

本研究建立了**1**固体分散体中晶型药物的DSC定量分析法，用于指导**1**固体分散体的制备和质量评价，以期为固体分散体中无定形药物转化为晶型药物的定量分析及其质量控制提供参考。

1 仪器与试药

DSC25型差示扫描量热仪和160 μL标准铝坩埚（美国TA公司）；DMAX 2500型X射线粉末衍射仪（日本理学株式会社）；Q35型分析用天平（德国赛多利斯公司，称量精度0.01 mg）。

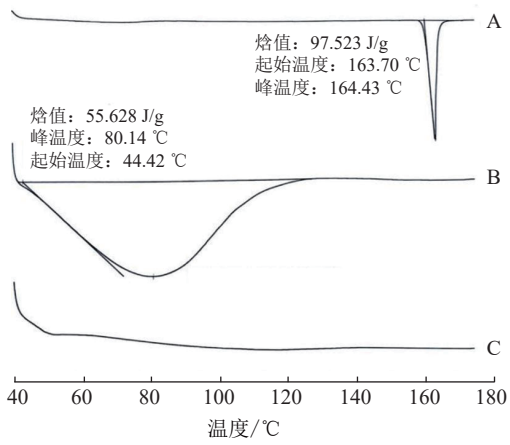
1原料药（山东朗诺制药有限公司，B晶型，含量＞99%，批号20200408-F）；共聚维酮（德国BFSA公司，型号Kollidon® VA 64，批号0930214G0）。

2 方法与结果

2.1 1固体分散体的表征

2.1.1 DSC法

对**1**（晶型B[14]）、辅料共聚维酮和**1**固体分散体（采用HME技术制备，**1**原料药和共聚维酮的质量比为1∶4，挤出温度为165 ℃）进行DSC法（初始温度40 ℃、终止温度180 ℃、升温速率10 ℃/min）分析，获得其DSC图谱如图1所示。结果显示，**1**在164.43 ℃存在吸热峰，而在**1**固体分散体的DSC曲线中，该吸热峰已完全消失，表明在**1**固体分散体中不存在晶型药物成分，药物以无定形态存在于固体分散体中。



A—**1**；B—辅料共聚维酮；C—**1**固体分散体。

图1 1及其固体分散体的DSC图谱

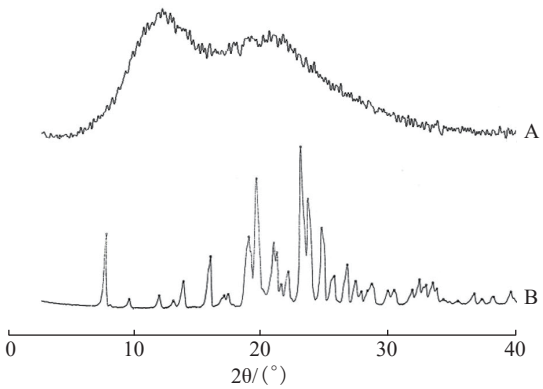
Fig.1 DSC Curves of **1** and Its Solid Dispersion

2.1.2 粉末X射线衍射（PXRD）法

对**1**原料药（晶型B[14]）、**1**固体分散体进行PXRD（工作参数为：电压 40 kV，电流 100 mA，扫描速度 8(°)/min，扫描范围 0～40°）分析，其PXRD图谱如图2所示。结果显示，**1**固体分散体中**1**的特征衍射峰已完全消失，进一步证明在**1**固体分散体中不存在晶型药物成分。

2.2 1固体分散体中晶型药物的定量测定

试样用量会影响DSC法测定过程中物质的内部传热，若试样用量过多，则内部传热慢、温度梯度大，会导致峰形扩大和分辨力下降。称取**1**及辅料共聚维酮适量，使混合物中晶型药物含量相当于固体分散体中药物含量的5%，根据样品填装到坩埚的状态，并结合文献[13]及试验经验，考察了不同用量（1.8、2.0、2.2 mg）试样（指晶型药物＋共聚维酮的总量）对测试结果的影响，绘制不同用量试样的DSC热流值变化曲线，记录相应的峰温度、起始温度及吸热焓值，如表1所示。结果显示，起始温度、峰温度及吸热焓值的RSD（n=3）分别为0.16%、0.11%、0.37%，说明升温速率为10 ℃/min、试样



A—**1** 固体分散体；B—**1**。

图 2　1 及其固体分散体的 PXRD 图

Fig.2　PXRD Patterns of **1** and Its Solid Dispersion

用量在 1.8 ～ 2.2 mg 内对样品检测的峰温度、起始温度及吸热焓值影响不大。

表 1　不同用量试样的 DSC 数据

Tab.1　DSC Data on Samples with Different Weights

编号	试样用量/mg	起始温度/℃	峰温度/℃	焓值/(J·g^{-1})
1	1.8	136.97	152.10	3.694 8
2	2.0	137.24	152.28	3.708 0
3	2.2	137.39	151.94	3.722 2

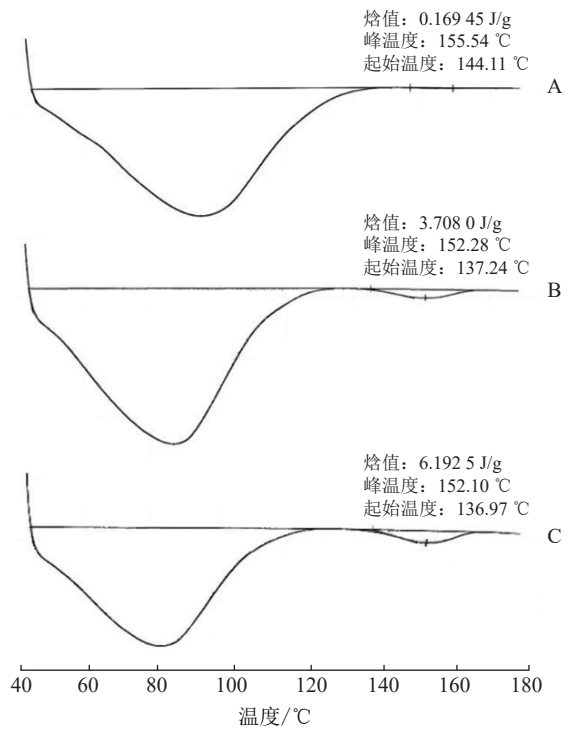
2.3　晶型药物定量模型标准曲线的建立

2.3.1　精密度

分别称取 **1** 适量，使晶型药物含量约相当于固体分散体中药物含量的 5%，与辅料混匀制成物理混合物，共 6 份。以初始温度 40 ℃、终止温度 180 ℃、升温速率 10 ℃/min 为测量条件进行检测，绘制 DSC 热流值变化曲线。结果显示，其峰温度、起始温度及吸热焓值的 RSD（n=6）分别为 0.38%、0.19% 及 1.11%，均小于 2.0%，表明该 DSC 定量方法具有良好的精密度。

2.3.2　线性试验

考察样品中的晶型药物含量与吸热峰焓值间的线性关系。称取 **1** 及辅料共聚维酮适量，使混合物中晶型药物含量分别约相当于固体分散体中药物含量的 0.5%、1%、2%、5%、8%、10%，对所得物理混合物进行 DSC 检测，并记录其 DSC 热流值变化曲线。结果如图 3 所示，试验数据如表 2 所示，以晶型药物含量（x）为横坐标、吸热峰的焓值（Y）为纵坐标绘制标准曲线，得线性回归方程为 Y=63.6x − 0.120 7，R^2=0.990 9，说明晶型药物含量在 0.5% ～ 10% 内，混合物中晶型药物含量与其吸热峰焓值线性关系良好。



A—0.5% 晶型药物；B—5.3% 晶型药物；C—10.3% 晶型药物。

图 3　不同含量晶型药物的物理混合物的 DSC 曲线

Fig.3　DSC Curves of **1** Physical Mixture with Different Polymorph Contents

表 2　DSC 分析数据

Tab.2　Data on DSC Curves

序号	晶型药物含量/%	焓值/(J·g^{-1})
1	0.5	0.169 5
2	1.0	0.390 0
3	2.0	1.100 8
4	5.3	3.708 0
5	7.9	4.948 0
6	10.3	6.192 5

2.3.3　定量限（LOQ）及检测限（LOD）

DSC 检测方法的灵敏度通常用 LOD 和 LOQ 这 2 个指标表示，具体计算公式如式①和式② [15] 所示。

$$LOD=3.3\delta/S \qquad 式①$$

$LOQ=10\delta/S$ 式②

式中：δ 为空白标准偏差（这里使用 **1** 含量为 5% 的样品代替空白样品共聚维酮）；S 为校正曲线的斜率。

结果显示，DSC 法的 LOD 和 LOQ 分别为 0.16% 和 0.47%。

2.4 1 固体分散体晶型药物定量模型的应用

将 **1** 固体分散体于高湿环境［相对湿度（RH）92.5%］放置 5 d，然后取样进行 DSC 检测。结果如图 4 所示，高湿环境下 **1** 固体分散体的 DSC 曲线出现吸热峰，其吸热峰焓值为 1.198 6 J/g，代入“**2.3.2**”项下定量模型标准曲线进行计算，其晶型药物含量为 2.07%，说明在高湿环境下，**1** 固体分散体中部分无定形药物转化为晶型药物，且转化为晶型药物的比例为 2.07%。

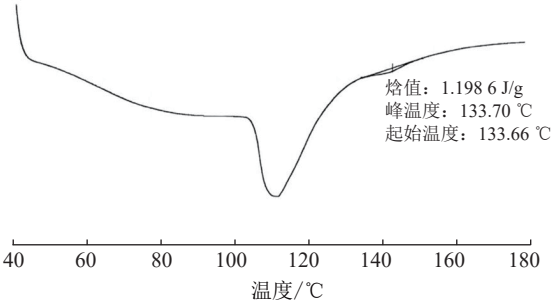


图 4 1 固体分散体在高湿环境（RH 92.5%）放置 5 d 的 DSC 曲线

Fig.4 DSC Curve of **1** Solid Dispersion Stored at High Humidity (RH 92.5%) for Five Days

3 讨论

无定形固体分散体中药物分子处于高能态，分子有自发降低能级、跃迁至低能级晶体态的趋势，该过程导致了无定形固体分散体在贮存、运输、使用过程中易出现相分离、重结晶等稳定性问题，使得药物的溶解性降低，进而影响药物的口服生物利用度。然而，实际上如果仅出现少量药物晶型转化，常规的体外表征方法如溶出度、含量等不一定能及时反馈出产品问题，此时需建立一个简单、快速、可靠的方法用于固体分散体中晶型药物含量的检测分析，进而对产品进行质量控制。

鉴于一般情况下，共聚维酮用于制备无定形固体分散体时的载药量为 15%～40%，因此本研究针对 **1** 固体分散体中晶型药物建立定量模型，当固体分散体中出现 0.5% 的晶型药物时可被差示扫描量热仪定量检出，当固体分散体中晶型药物含量为 0.5%～10% 时，可实现固体分散体中晶型药物的定量分析。该技术可进一步应用于其他固体分散体的质量评价，监控无定形转化为晶型药物的含量，进而更精确地评估产品质量。

在 DSC 试验过程中，升温速率主要影响 DSC 曲线的峰温和峰形，本研究考察了常用升温速率 5、10、20 ℃/min 对检测结果的影响。结果显示，高升温速率易导致试样内部温度分布不均匀，低升温速率效率较低，在所考察晶型药物含量范围内，升温速率为 10 ℃/min 时，可以精确、快速地测定样品。

参考文献：

[1] BORDE S, PAUL S K, CHAUHAN H. Ternary solid dispersions: classification and formulation considerations [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(7): 1011-1028.

[2] TRAN P H L, TRAN T T D. Developmental strategies of curcumin solid dispersions for enhancing bioavailability [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, **20**(16): 1874-1882.

[3] NANDI U, MITHU M S H, HURT A P, *et al*. Drug-smectite clay amorphous solid dispersions processed by hot melt extrusion [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020, **21**(7): 1-10.

[4] FAN W, ZHANG X, ZHU W, *et al*. Preparation of curcumin-eudragit® EPO solid dispersions with gradient temperature through hot-melt extrusion [J]. *Molecules*, 2021, **26**(16): 1-17.

[5] JELIC D. Thermal stability of amorphous solid dispersions [J]. *Molecules*, 2021, **26**(1): 1-18.

[6] TAMBE S, JAIN D, MERUVA S K, *et al*. Recent advances in amorphous solid dispersions: preformulation, formulation strategies, technological advancements and characterization [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(10): 1-33.

[7] SAPKAL S B, ADHAO V S, THENGE R R, *et al*. Formulation and characterization of solid dispersions of etoricoxib using natural polymers [J]. *Turk J Pharm Sci*, 2020, **17**(1): 7-19.

［8］ SANCHEZ-AGUINAGALDE O, MEAURIO E, LEJARDI A, *et al*. Amorphous solid dispersions in poly(ε-caprolactone)/xanthohumol bioactive blends: physicochemical and mechanical characterization［J］. *J Mater Chem B*, 2021, **9**(20): 4219-4229.

［9］ MUSTAFA W W, FLETCHER J, KHODER M, *et al*. Solid dispersions of gefitinib prepared by spray drying with improved mucoadhesive and drug dissolution properties［J］. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2022, **23**(1): 1-12.

［10］ ZHANG L, YUAN P H, YANG D Z, *et al*. Purity and uncertainty study of CRM betulin by DSC［J］. *Nat Prod Bioprospect*, 2020, **10**(5): 317-324.

［11］ HAO C, JIN J, XIONG J, *et al*. Polymorphs of DP-VPA solid solutions and their physicochemical properties［J］. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(7): 2156-2165.

［12］ WARDHANA Y W, HARDIAN A, CHAERUNISA A Y, *et al*. Kinetic estimation of solid state transition during isothermal and grinding processes among efavirenz polymorphs［J］. *Heliyon*, 2020, **6**(5): 1-9.

［13］ 杨世颖, 张　丽, 杜冠华, 等. 差示扫描量热法对尼群地平晶型的定量分析研究[J]. 中国新药杂志, 2015, **24**(12): 1423-1434.

［14］ ARONHIME J, KOLTAI T, SAMBURSKI G, *et al*. Ezetimibe polymorphs: WO, 2006060808［P］. 2006-06-08.

［15］ 邱晶波. 基于PXRD、DSC和NIR技术的那格列奈多晶型的定量分析方法研究[D]. 南京: 南京师范大学硕士学位论文, 2016.