

基于多元数据分析的固体分散体粉体学性质及其与重结晶过程中相对结晶度的相关性研究

敖腾¹, 张俊芳¹, 赵国巍^{1*}, 蔡萍¹, 欧丽泉¹, 曾庆云^{2*} (1.江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004; 2.宜春市第二人民医院药剂科, 江西 宜春 336000)

摘要: 目的 研究固体分散体(solid dispersion, SD)粉体学性质与 SD 重结晶过程中相对结晶度(relative crystallinity, RC)的相关性。方法 以穿心莲内酯作为模型药, 聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇 8000、泊洛沙姆 188、Soluplus®为载体材料, 采用 3 种制备工艺获得了 12 种穿心莲内酯 SD 粉体, 测定了 SD 的粉体学性质, 并通过主成分分析法、偏最小二乘法等数据分析手段, 研究 SD 粉体学性质与 SD 重结晶过程中 RC 的相关性。结果 通过偏最小二乘法成功建立了 SD 粉体学性质与 RC 之间的相关性模型。其中, 粒径参数 D(0.5)的 VIP 值>1.2, 说明 SD 粉体学性质中粉体粒径是影响 SD 重结晶的关键因素。结论 在实际工作中, 可以通过不同的制备方法, 或者通过调整选定制备方法的工艺参数, 获得具有不同粒径参数的 SD 粉体, 以提高 SD 的重结晶稳定性。

关键词: 固体分散体; 粉体学性质; 相对结晶度; 相关性

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)16-2260-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20220047

引用本文: 敖腾, 张俊芳, 赵国巍, 等. 基于多元数据分析的固体分散体粉体学性质及其与重结晶过程中相对结晶度的相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(16): 2260-2267.

Study on the Powder Properties of Solid Dispersions and the Correlation Between the Powder Properties and Relative Crystallinity During Recrystallization Based on Multivariate Statistical Analysis

AO Teng¹, ZHANG Junfang¹, ZHAO Guowei^{1*}, CAI Ping¹, OU Liquan¹, ZENG Qingyun^{2*} (1.Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2.Department of Pharmacy, Second People's Hospital of Yichun City, Yichun 336000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the correlation between the solid dispersion(SD) powder properties and the relative crystallinity(RC) during SD recrystallization. **METHODS** Andrographolide was used as model drug, polyvinylpyrrolidone K30, polyethylene glycol 8000, Poloxam 188, Soluplus® as carrier materials, 12 SD powders were prepared by three preparation processes, and then the SD powder properties were determined. Afterwards, the principle component analysis and partial least squares analysis(PLS) were used to evaluate the correlation between the SD powder properties and RC during SD recrystallization. **RESULTS** The correlation model was successfully established by partial least square method between the SD powder properties and the RC. The VIP value of particle size parameter D(0.5) was >1.2, which indicated that the particle size was the key factor affecting the recrystallization of SD powder. **CONCLUSION** In practical work, SD powder with different particle size parameters can be obtained by different preparation methods or by adjusting the process parameters of the selected preparation method, so as to improve the recrystallization stability of SD.

KEYWORDS: solid dispersion; powder properties; relative crystallinity; correlation

在药物开发的过程中, 大多数新的实体分子水溶性较差^[1]; 因此, 制剂工作者将难溶性药物分子制成盐、环糊精包合物、自乳化给药系统或固体分散体等来增加其溶解度和随后的生物利用度。其中, 固体分散体(solid dispersion, SD)特别

值得关注, 因为难溶性药物以无定形态高度分散在 SD 中, 溶出时不需要克服晶格能; 能形成过饱和溶液, 提高膜转运驱动力; 提高生物利用度。而且, 这种方法不涉及化合物的化学变化, 可以生产口服固体制剂, 患者适应性高^[2-4]。但是, SD

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ201233); 中药制剂传承创新与转化团队(CXTD22006); 江西中医药大学博士科研启动基金(2019WBZR001)

作者简介: 敖腾, 男, 硕士生 E-mail: 3142555744@qq.com *通信作者: 赵国巍, 女, 博士, 副教授 E-mail: weiweihaoyunqi@163.com
曾庆云, 男, 硕士, 讲师 E-mail: 1421793347@qq.com

中的药物通常比其相应的晶体形态处于更高的能量状态,在储存时分散体中可能发生结晶^[5-7];出现重结晶等老化现象的SD,在溶出过程中不能形成过无定形过饱和溶液或者过饱和程度降低,会使得固体分散方法的优势消失。因此重结晶稳定性是SD最重要的性质之一。

在实际工作中制备的SD大多数以粉体形式存在。粉体学性质不仅对SD的理化性质、药剂学性质有着重要影响,对SD的稳定性也有着重要影响。有研究者发现,具有较小粒径的SD粉体具有较高的比表面积、表观溶解度及溶出速率,但是,具有较大比表面积的粉体其吸湿性也较强^[8-9],吸湿后,水分子由于其特殊结构,容易取代药物和载体材料形成氢键,破坏药物和聚合物之间的相互作用,加快SD的重结晶过程,降低SD的稳定性^[10-12]。粉体学基本性质主要包括颗粒大小、粒径分布、比表面积等粉体学第一性质,及粉体密度、压缩成型性、流动性、吸湿性、润湿性等粉体学第二性质。但是,具有何种粉体学性质的SD的稳定性更好,SD的粉体学性质与其重结晶过程的相关性如何,均未见详细报道。

穿心莲内酯(andrographolide, AG)具有抗炎、抗感染、抗病毒等多种临床作用,但AG在生理温度下(37℃)水中的溶解度仅为74 μg·mL⁻¹,口服给药后,由于AG的低溶解度而导致的低生物利用度,使得AG的治疗用途受到限制。在前期研究中,本课题组制备了多种AG-SD,大大改善了AG的溶出行为,并研究了载体材料、湿度、温度等多种因素对AG-SD稳定性的影响^[2,13-16]。因此,本实验以AG作为模型药,聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇8000、泊洛沙姆188、Soluplus[®]为载体材料,采用3种制备工艺获得12种AG-SD粉体,然后测定SD粉体的粒径及分布、密度、吸湿性等粉体学性质,并通过主成分分析法(principle component analysis, PCA)、偏最小二乘法(partial least squares, PLS)等数据分析手段,探求与SD重结晶过程密切相关的关键粉体学性质,建立SD粉体学性质与SD重结晶过程中相对结晶度的相关性模型,用于工艺优化和质量控制,为更稳定的SD的制备提供指导。

1 仪器与试剂

OSB-2000 旋转蒸发仪(上海市爱朗仪器有限公司);B-290 喷雾干燥机(瑞士 BUCHI 有限公司);Free Zone 冷冻干燥机(美国 Labconco 公司);

Mastersizer2000 激光粒度测定仪(英国 Malvern 公司);TriStar3000 比表面积及孔隙度测定仪、Accupyc II 1340 真密度测定仪均来自美国麦克公司);OCA20 视频光学接触角测量仪(德国 Dataphysics 公司);D8 Advance X-射线衍射仪(德国布鲁克公司)。

AG(西安昊轩生物科技有限公司,批号:201405;含量≥98%);Soluplus[®](德国巴斯夫股份公司);聚乙烯吡咯烷酮(PVPK30)、泊洛沙姆188(P188)、聚乙二醇8000(PEG8000)均购自国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 SD 的制备^[14-15]

精密称取AG 1.00 g和载体材料4.00 g,溶解于80%乙醇中,获得AG-载体溶液。采用旋转蒸发仪真空蒸发除去AG-载体溶液的溶剂,收集固体,将所得固体室温下真空干燥24 h,研细后过60目标准筛,即得采用真空干燥法制备的SD,分别为AG-PVPK30-SD-V、AG-PEG8000-SD-V、AG-P188-SD-V、AG-Soluplus[®]-SD-V。采用喷雾干燥机处理AG-载体溶液,雾化气体为氮气,气体流速40 mL·min⁻¹,进口温度50℃,泵速10 mL·min⁻¹,收集粉体,即得采用喷雾干燥法制备的SD,分别为AG-PVPK30-SD-S、AG-PEG8000-SD-S、AG-P188-SD-S、AG-Soluplus[®]-SD-S。

精密称取AG 1.00 g和载体材料4.00 g,溶解于30%乙醇中,获得AG-载体溶液。所得溶液在液氮中预冻1 h后,转移至冷冻干燥机中冷冻干燥24 h。收集粉末,即得采用冷冻干燥法制备的SD,分别为AG-PVPK30-SD-F、AG-PEG8000-SD-F、AG-P188-SD-F、AG-Soluplus[®]-SD-F。

2.2 物理混合物的制备

精密称取AG 1.00 g和载体材料4.00 g,置于研钵内,研细后过60目标准筛,即得物理混合物。

2.3 粒径

取约1 g SD粉体置于激光粒度仪样品盘内,以空气为分散介质,干法测定SD粉体的粒径及分布。SD粉体粒径以颗粒累积百分率达到50%时的粒径值D(0.5)、颗粒累积百分率达到90%时的粒径值D(0.9)、等表面积平均径D[3,2]、等体积平均径D[4,3]表示,结果见表1。

2.4 比表面积、孔体积及孔径

取待测SD粉体约1 g,室温下N₂吹干至恒重,

精密称量干燥后样品的质量。然后将样品置于比表面积及孔隙率测定仪中,在液氮温度下测定SD粉体的氮气吸附等温线和脱附等温线。SD粉体的比表面积(specific surface area, SSA)和孔径(pore size, PS)采用 BET 法计算,孔体积(pore volume, PV)采用单点法计算,结果见表 1。

2.5 真密度

SD 粉体的真密度采用真密度测定仪测定。将每种样品约 8 g 放入样品室中,吹扫和分析填充压力均为 0.134 MPa,吹扫和分析次数均为 10,平衡速率为 3.445 Pa·min⁻¹,满量程百分比为 0.05%。SD 粉体真密度测定结果见表 2。

2.6 粉体的流动性

用豪斯纳比(Hausner ratio, HR)表征 SD 粉体的流动性,由 SD 粉体的压缩性数据计算得到。采用粉末综合特性测定仪经漏斗匀速将待测粉末注入已知体积和质量的钢筒内,用刮板将口刮平后

精确称重,记录总质量,计算松散密度($\rho = m/V$,其中, ρ : 松散密度; m : 粉末质量; V : 粉末体积)。将过量的粉末装入有延长筒的钢筒中,振实 6 min,振动结束后将延长筒取下,用刮板将钢筒口刮平后精确称重,记录振实后质量,计算振实密度($\rho_t = m/V_t$,其中, ρ_t : 振实密度; m : 粉末质量; V_t : 粉末振实的体积)。HR 根据公式(1)计算。SD 粉体松散密度、振实密度及 HR 数据见表 2。

HR=松散密度/振实密度 (1)

2.7 粉体的润湿性

采用接触角法表征粉体的润湿性。精密称取粉体 120 mg,在 200 MPa 压力下压制 60 s,取出放置 24 h 后,采用视频光学接触角测定仪测定 SD 粉体的接触角(contact angle, CA)。测定条件为温度 25 ℃,针滴流速 0.1 μL·min⁻¹,针内径 0.41 mm,针外径 0.72 mm,针距离待测物距离 0.50 cm。接触角测定结果见表 2。

表 1 SD 粉体的粒径、比表面积、孔体积和孔径

Tab. 1 Particle size, specific surface area, pore volume and pore size of SD powders

试样	D(0.5)/μm	D(0.9)/μm	D[3,2]/μm	D[4,3]/μm	比表面积/m ² ·g ⁻¹	孔体积/×10 ⁻³ cm ³ ·g ⁻¹	孔径/μm
AG-PEG8000-V-SD	97.934±1.34	275.968±1.07	37.195±1.11	124.207±1.04	0.577 3±0.016	0.849 ±0.12	58.859 2±1.16
AG-PEG8000-S-SD	39.424±1.21	146.912±1.01	24.508±1.10	64.715±1.02	0.368 1±0.006	0.475 ±0.11	51.647 8±1.26
AG-PEG8000-F-SD	11.096±1.04	41.783±1.10	7.787±1.01	17.786±1.14	0.518 5±0.01	0.607 ±0.12	46.829 2±1.23
AG-PVPK30-V-SD	179.630±1.06	384.175±1.21	65.558±1.05	199.36±1.21	0.380 7±0.013	0.442 ±0.10	46.419 7±1.32
AG-PVPK30-S-SD	4.786±1.21	50.990±1.24	3.715±1.06	21.258±1.15	2.807 0±0.015	2.635 ±0.13	37.552 3±1.04
AG-PVPK30-F-SD	15.758±1.00	51.073±1.02	9.238±1.04	24.420±1.01	3.624 1±0.017	0.432 ±0.15	32.162 4±1.06
AG-P188-V-SD	185.186±1.21	410.450±1.14	64.869±1.02	207.473±1.20	0.228 9±0.012	0.327 ±0.14	51.107 8±1.07
AG-P188-S-SD	134.319±1.14	265.452±1.16	151.212±1.14	304.757±1.17	0.116 4±0.01	0.109 ±0.60	37.473 6±1.14
AG-P188-F-SD	18.381±1.17	50.755±1.18	10.665±1.13	23.968±1.16	2.104 3±0.00	4.703 ±1.30	89.401 5±1.31
AG-Soluplus®-V-SD	221.225±1.08	422.492±1.23	102.523±1.10	237.755±1.13	0.143 ±0.019	0.209 ±0.14	58.484 1±1.08
AG-Soluplus®-S-SD	7.464±1.01	230.398±1.03	5.963±0.12	56.213±1.10	1.229 4±0.06	0.337 ±0.12	42.325 0±1.17
AG-Soluplus®-F-SD	22.202±1.10	58.678±1.06	11.796±0.23	27.983±1.23	1.899 3±0.07	3.441 ±1.0	72.473 2±1.24

表 2 SD 粉体的密度、流动性、润湿性和吸湿性

Tab. 2 Density, fluidity, wettability and hygroscopicity of SD powders

试样	松散密度/g·mL ⁻¹	振实密度/g·mL ⁻¹	真密度/g·mL ⁻¹	HR	CA/(°)	k ₁	k ₂
AG-PEG8000-V-SD	0.458±0.003	0.710±0.006	1.251±0.021	1.55±0.021	22.85±1.23	0.015	0.256
AG-PEG8000-S-SD	0.349±0.002	0.509±0.013	1.248±0.013	1.46±0.023	37.1±1.32	0.270	0.054
AG-PEG8000-F-SD	0.028±0.004	0.106±0.017	1.346±0.016	3.80±0.019	35.5±1.42	0.170	0.171
AG-PVPK30-V-SD	0.550±0.006	0.734±0.006	1.225±0.010	1.30±0.015	23.2±1.36	0.044	0.134
AG-PVPK30-S-SD	0.246±0.002	0.417±0.003	1.225±0.001	1.70±0.032	44.8±2.31	0.494	0.059
AG-PVPK30-F-SD	0.035±0.003	0.061±0.003	1.263±0.004	1.73±0.014	14.5±1.65	0.044	0.712
AG-P188-V-SD	0.458±0.009	0.612±0.002	1.191±0.002	1.34±0.025	21.7±1.43	0.037	0.599
AG-P188-S-SD	0.429±0.007	0.569±0.009	1.194±0.018	1.34±0.031	32.5±1.21	0.084	0.374
AG-P188-F-SD	0.067±0.005	0.117±0.005	1.231±0.016	1.74±0.003	39.3±2.10	0.186	0.186
AG-Soluplus®-V-SD	0.444±0.002	0.563±0.004	1.182±0.010	1.27±0.009	50±1.76	0.030	0.391
AG-Soluplus®-S-SD	0.179±0.004	0.313±0.003	1.192±0.005	1.74±0.007	34.1±1.36	0.373	0.035
AG-Soluplus®-F-SD	0.043±0.005	0.073±0.003	1.213±0.007	1.72±0.026	39.1±1.49	0.246	0.134

2.8 吸湿性

按照中国药典 2020 年版中所述的方法测量 SD 粉体的吸湿性(9103)。将样品置于温度 (25±1)℃, 相对湿度(75±5)%综合药品稳定性试验箱中, 分别于第 0, 2, 4, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96, 120 和 144 h 称量样品的质量, 计算样品的吸湿百分率。

2.9 XRD 测定及 SD 中 AG 相对结晶度的测定

将适量 SD 粉末置于样品槽中, 压平, 进行 X 射线衍射(diffraction of X-rays, XRD)试验。测定条件: 石墨单色器 Cu Kα 靶, 工作电压 40 kV, 电流 40 MA, 衍射范围 5°~55°, 波长 0.154 1 nm, 扫描速率 8°·min⁻¹。同时扫描 α-氧化铝样品作为外标, 以校正检测器响应的波动。

采用内标法^[15-18]测定 SD 中 AG 的相对结晶度。精密称取物理混合物 1.00 g, 加入 α-氧化铝 0.20 g 作为内标物质, 采用研磨法将二者混匀, 即获得物理混合样品, 测定物理混合样品中晶体 AG 和 α-Al₂O₃ 的衍射峰积分强度分别为 I_{AG-PM} 和 I_{S-PM} 。精密称取 SD 粉体 1.00 g 和 α-Al₂O₃ 0.20 g, 研磨混匀, 即得 SD 混合样品, 测定 SD 混合样品中晶体 AG 和 α-Al₂O₃ 的衍射峰积分强度分别为 I_{AG-SD} 和 I_{S-SD} 。以物理混合物中晶体 AG 的结晶度为 100%, 根据公式(2)计算 SD 中 AG 的相对结晶度(relative crystallinity, RC):

$$(I_{AG-SD}/I_{S-SD})/(I_{AG-PM}/I_{S-PM}) = RC/100 \quad (2)$$

2.10 稳定性研究^[15-16]

室温下, 将新鲜制备的 SD 粉末真空干燥 24 h。根据《化学药物稳定性研究技术指导原则》中加速试验方法, 取干燥的 SD 粉末约 20 g, 置于玻璃培养皿(直径 120 mm)中, 轻敲培养皿, 使粉体均匀分散, 然后将培养皿转移至综合药品稳定性试验箱中, 设定稳定性试验条件: 温度(40±2)℃, 相对湿度(75±5)%, 于第 30 天, 采用 XRD 法测定 SD 中 AG 的相对结晶度。

2.11 统计分析

采用 PCA 分析不同 SD 的粉体学性质, PLS 建立 SD 粉体学性质与其重结晶过程中相对结晶度的相关性。

3 结果与讨论

3.1 粉体的流动性

粉体 HR 值可以反映其流动性, 一般认为当 HR<1.3 时, 粉体的流动性较好。由表 2 可知, 除

AG-Soluplus®-V-SD 和 AG-PVPK30-V-SD 之外, 其余 SD 粉体的 HR 值均>1.3。这是由于所制备 SD 粉体的粒径范围在几十到几百微米之间, 较小的粒径使得 SD 粉体的流动性较差。

3.2 吸湿性

SD 粉体的吸湿曲线见图 1。由图可见, 所有 SD 粉体在测定的时间范围内(144 h)均达到了吸湿平衡。采用双指数模型(方程 3)对样品吸湿曲线进行拟合^[19-20]:

$$F=f \cdot a e^{(-k_1 t)} - b e^{(-k_2 t)} \quad (3)$$

其中, F 为 SD 粉体在不同时间点的吸湿率, f 为平衡吸湿率, k_1 是表面吸湿速率常数, k_2 是扩散速率常数, a 和 b 是模型参数。通过确定系数(R^2)和残差平方和(residual sum of squares, RSS)评价模型的拟合效果。拟合结果见表 3。

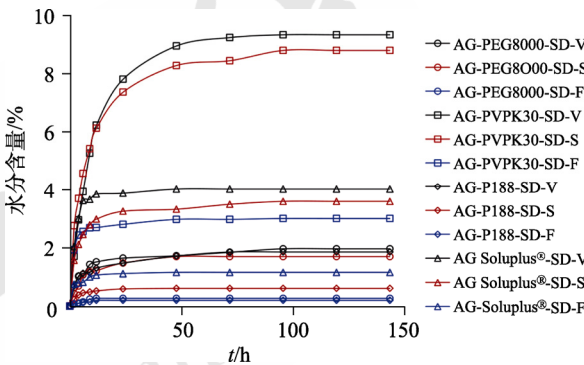


图 1 SDs 的吸湿曲线

Fig. 1 Moisture absorption curves of SDs

表 3 SD 吸湿曲线的拟合结果

Tab. 3 Fitting results of SD moisture absorption curve

样品	拟合参数		双指数模型方程
	R^2	RSS	
AG-PVPK30-SD-V	0.999	0.040	$F=9.319-3.578e^{-0.044t}-5.745e^{-0.134t}$
AG-PEG8000-SD-V	0.990	0.026	$F=2.044-0.602e^{-0.015t}-1.427e^{-0.256t}$
AG-P188-SD-V	0.996	0.009	$F=1.864-0.92e^{-0.037t}-0.948e^{-0.599t}$
AG-Soluplus®-SD-V	0.997	0.034	$F=4.002-0.22e^{-0.03t}-3.796e^{-0.391t}$
AG-PVPK30-SD-S	0.997	0.164	$F=8.679-3.078e^{-0.494t}-5.572e^{-0.059t}$
AG-PEG8000-SD-S	0.988	0.026	$F=1.692-0.955e^{-0.27t}-0.753e^{-0.054t}$
AG-P188-SD-S	0.997	0.001	$F=0.61-0.207e^{-0.084t}-0.406e^{-0.374t}$
AG-Soluplus®-SD-S	0.995	0.039	$F=3.774-2.582e^{-0.373t}-0.965e^{-0.035t}$
AG-PVPK30-SD-F	0.999	0.003	$F=2.989-0.517e^{-0.044t}-2.472e^{-0.712t}$
AG-PEG8000-SD-F	0.949	0.003	$F=0.273-0.084e^{-0.17t}-0.202e^{-0.17t}$
AG-P188-SD-F	0.955	0.001	$F=0.199-0.096e^{-0.186t}-0.096e^{-0.186t}$
AG-Soluplus®-SD-F	0.998	0.010	$F=1.134-0.547e^{-0.246t}-0.573e^{-0.134t}$

由表 3 可以看出, 12 种 SD 粉体吸湿曲线双指数模型的 R^2 值均>0.949, 并且 RSS 值均<0.2, 说明采用双指数模型能较好地表示 SD 粉体的吸湿行为。

3.3 XRD 图谱及相对结晶度

XRD 是评价物质存在形态(无定形态或者晶体状态)最方便的方法^[21-22]。为新鲜制备的 SD 粉体、及在温度为(40±2)℃和相对湿度为(75±5)%条件下放置 30 d 后的 SD 粉体的 XRD 图谱及 SD 中 AG 的相对结晶度见图 2 和表 4。

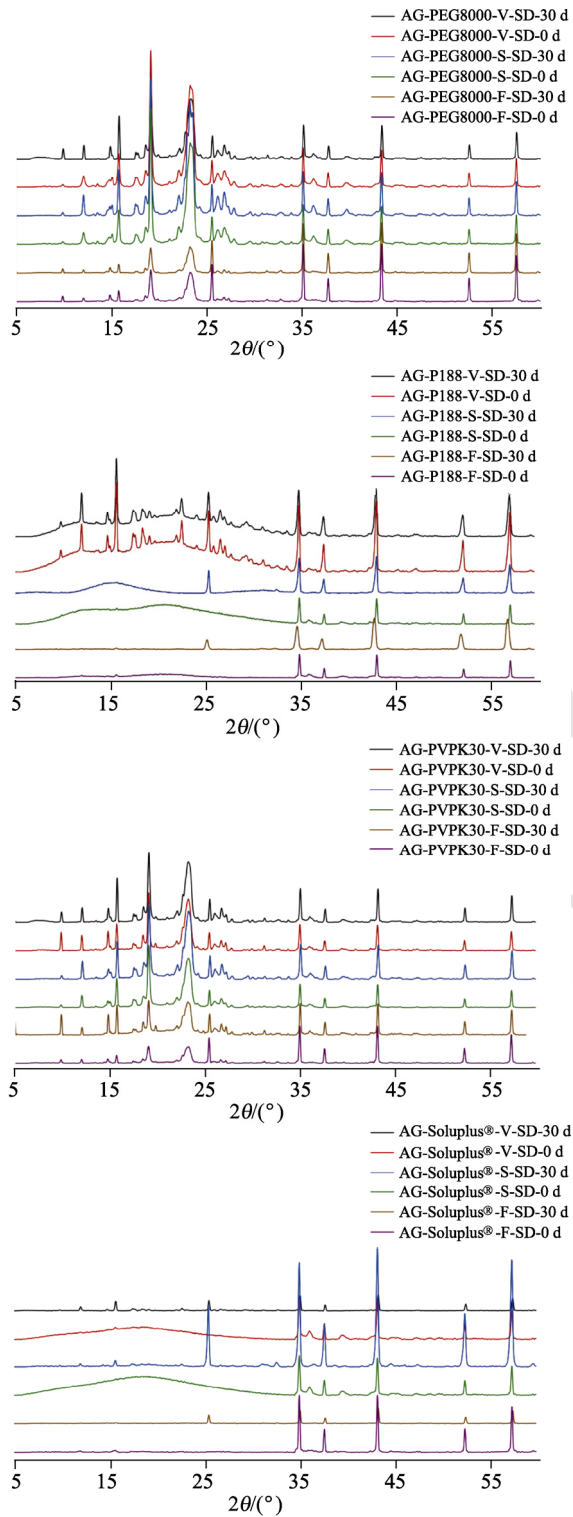


图 2 SD 的 XRD 图谱

Fig. 2 XRD patterns of the SDs

表 4 SD 中 AG 的相对结晶度

样品	RC-0d	RC-30d	RC 的增加值/%
AG-PEG8000-V-SD	30.8±1.1	44.8±1.3	14.0
AG-PEG8000-S-SD	18.3±0.3	27.1±0.7	8.8
AG-PEG8000-F-SD	9.4±1.5	19.3±1.9	9.9
AG-PVPK30-V-SD	43.0±2.5	80.6±2.3	37.6
AG-PVPK30-S-SD	0	39.5±1.9	39.5
AG-PVPK30-F-SD	0	38.8±0.9	38.8
AG-P188-V-SD	34.6±1.2	56.9±1.1	22.1
AG-P188-S-SD	30.3±1.2	44.1±1.5	13.8
AG-P188-F-SD	12.4±1.7	34.4±1.7	22.0
AG-Soluplus®-V-SD	0	43.8±1.3	43.8
AG-Soluplus®-S-SD	0	28.1±1.2	28.1
AG-Soluplus®-F-SD	0	28.4±1.2	28.4

从图 2 和表 4 中可以看出,新鲜制备的 12 种 SD 中,AG 在 AG-PVPK30-S-SD, AG-PVPK30-F-SD, AG-Soluplus®-V-SD, AG-Soluplus®-S-SD, AG-Soluplus®-F-SD 中为全无定形态;在其余样品中均可见 AG 的特征衍射峰,但 AG 的相对结晶度均<45%,说明在这些 SD 中 AG 以部分晶体、部分无定形态存在。在温度为(40±2)℃和相对湿度为(75±5)%条件下放置 30 d 后,12 种 SD 的 XRD 图谱中均清晰可见 AG 的特征衍射峰,SD 粉体中 AG 的相对结晶度出现不同程度的显著增加。

3.4 PCA

采用 PCA 对 SD 的粉体学性质进行分析,并提取主成分^[23-24]。以成分的特征根及贡献率为基础选择主成分,主成分分析初始特征值对原有变量总体的描述情况见表 5。第 1 主成分(PC1)、第 2 主成分(PC2)和第 3 主成分(PC3)解释变量的能力分别为 49.3%, 16.3%和 11.4%,前 3 个主成分解释变量能力的累积为 77.0%,而且前 3 个主成分的特征值分别为 5.91, 1.96 和 1.37,均>1,符合统计学要求。因此,所提取的前 3 个主成分具有较好解释模型变量的能力。

表 5 基于 PCA 的数学模型构建

Tab. 5 Mathematical model construction based on PCA

主成分	特征根	主成分解释变量(R²X)	主成分累积解释变量(R²CUM)
1	5.91	0.493	0.493
2	1.96	0.163	0.656
3	1.37	0.114	0.770

各变量对每个主成分的解释变量的荷载图见图 3,权重值越大表明变量对主成分贡献值越大。由图 3 可知,PC1 和 PC2 均主要包括粒径评价参数及填充性评价参数,PC3 主要包括吸湿性评价参数(k2)和润湿性评价参数(CA)。

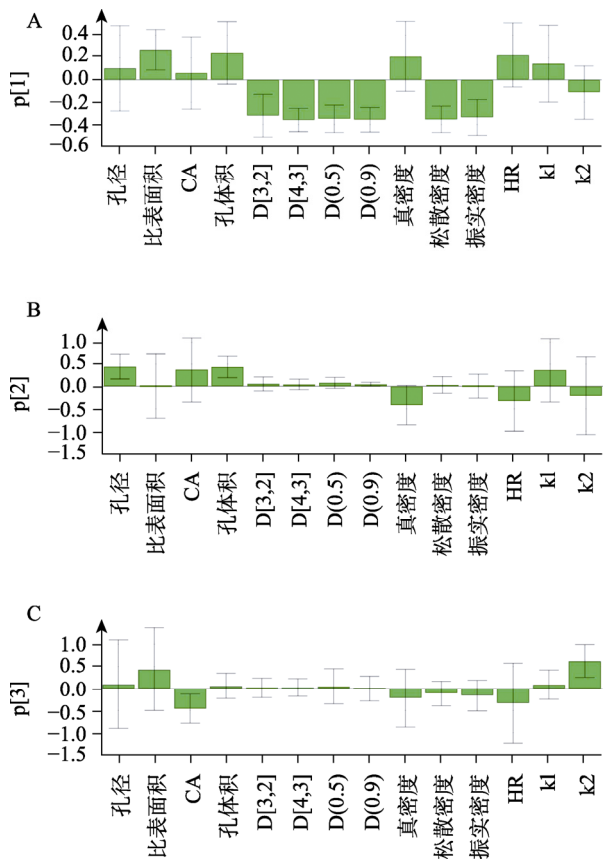


图3 变量对 PC1(A)、PC2(B)和 PC3(C)分析的荷载图
Fig. 3 X-loading plot of PC1(A), PC2(B), PC3(C) on PCA

图4的得分图中列出了前2个主成分间的关系。第1主成分按照SD的制备方法,将SD粉体基本分为2类:真空干燥法制备的SD粉体为一类,分布在得分图左侧;喷雾干燥法和冷冻干燥法制备的SD粉体为一类,主要分布在得分图右侧。可以看出,真空干燥法制备的SD粉体与喷雾干燥法、冷冻干燥法制备的SD粉体的粉体学性质有显著区别,喷雾干燥法制备的SD粉体与冷冻干燥法制备的SD粉体的粉体学性质相近,无显著区别。

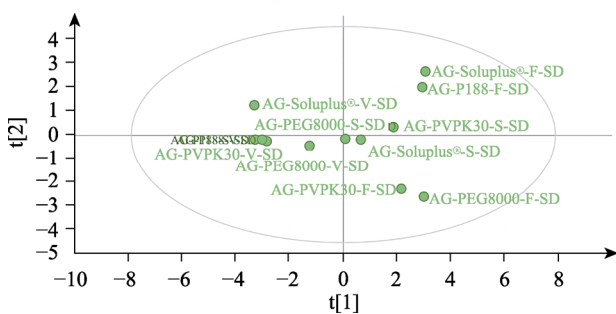


图4 PCA前2个主成分的得分图
Fig. 4 Score plot from PCA of first two principal components

3.5 SD粉体学性质与相对结晶度的相关性

PLS是一种多元统计数据分析方法,用来研究2种类型变量(X 变量和 Y 变量)之间的关系,提供每个变量 X 对选定变量 Y 的重要性的信息^[24-25]。2个拟合优度参数 R^2 表示模型解释了变量的多少, Q^2 描述模型的预测能力,用于评价分析结果,一个合理的模型 R^2 和 Q^2 均应 >0.5 。

将表征SD粉体学性质的粒径评价参数 $D(0.5)$ 、 $D(0.9)$ 、 $D[3,2]$ 、 $D[4,3]$ 、比表面积、孔径及孔体积,粉体压缩性和填充性评价参数松散密度、振实密度、HR、真密度,润湿性及吸湿性评价参数 CA 、 k_1 、 k_2 ,作为 X 变量,在高温高湿的条件下放置30 d后SD的相对结晶度作为 Y 变量,通过PLS建立变量 X 与 Y 之间的关系,探索影响SD重结晶的关键粉体性质。在PLS分析中,提取了5个PC进行模型拟合,拟合结果 $R^2=0.84$, $Q^2=0.566$,模型合理。SD粉体的相对结晶度预测图见图5。所有的SD样品均分散在对角线上或对角线附近, $Y=X+1.27\times10^{-6}$, $R^2=0.9457$,表明采用PLS成功构建了SD粉体学性质与重结晶过程中相对结晶度之间的关系。

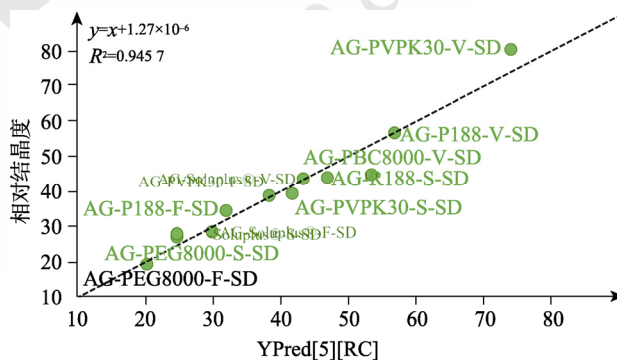


图5 SD样品对RC的预测图
Fig. 5 RC predictions for SD samples

图6列出了SD粉体学性质对相对结晶度的响应值(VIP)。当 $VIP>1$ 时,说明该自变量对因变量影响显著。由图6可知, $D(0.5)$ 、 CA 、松散密度、振实密度、 $D(0.9)$ 、HR、比表面积、 $D[4,3]$ 对SD粉体的相对结晶度影响较为显著。 $D(0.5)$ 、 $D(0.9)$ 、比表面积、 $D[4,3]$ 均为SD粉体的粒径评价参数,松散密度、振实密度、HR为SD粉体的填充性评价参数, CA 为SD粉体的润湿性评价参数。其中,粒径参数 $D(0.5)$ 的VIP值 >1.2 ,说明SD粉体学性质中粉体粒径是影响SD重结晶的关键因素。在实

际工作中,可以通过不同的制备方法,或者通过调整选定制备方法的工艺参数,获得具有不同粒径参数的 SD 粉体,以提高 SD 的重结晶稳定性。

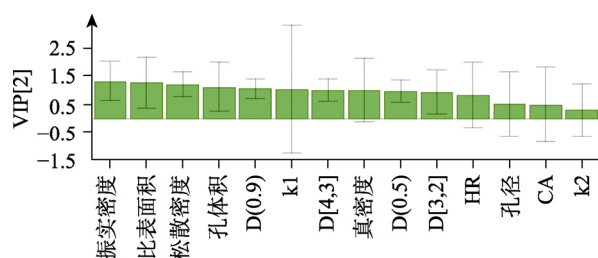


图 6 PLS 模型的 VIP 分布

Fig. 6 VIP distribution of PLS model

SD 粉体学性质对相对结晶度的响应值的系数图见图 7。其中, D(0.5)为正相关,可能是由于粒径较大的 SD 粉体中,单个粉体内药物容易接近,形成富药相,进而引发结晶,而粒径较小的 SD 粉体,单个粉体内药物数量少,粉体间存在空间阻隔,药物不容易互相接近,因而不易结晶。CA 表现出负相关,这可能是由于 CA 较小的物质容易被润湿,由于水本身极低的玻璃化转变温度(T_g)^[26],在 SD 中充当增塑剂,降低 SD 的 T_g ;而且,由于水分子的特殊结构,容易取代药物和载体材料形成氢键,破坏药物和聚合物之间的相互作用;提高分子迁移速率,使得 SD 吸湿后的重结晶过程大大加快。

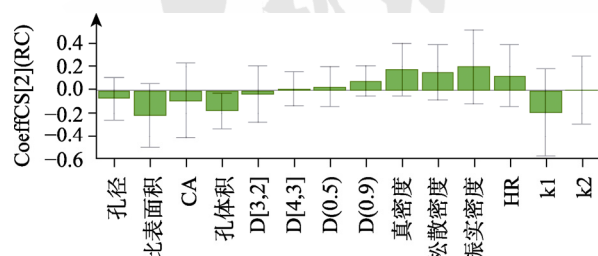


图 7 PLS 模型的相关系数

Fig. 7 Correlation coefficient of PLS model

4 结论

本实验采用研究 PCA、PLS 分析 12 种 AG-SD 粉体学性质及 SD 粉体学性质与 SD 重结晶过程中 RC 的相关性。PCA 对 12 种 AG-SD 粉体的粉体学性质分析表明,真空干燥法制备的 SD 粉体与喷雾干燥法、冷冻干燥法制备的 SD 粉体的粉体学性质有显著区别,喷雾干燥法制备的 SD 粉体与冷冻干燥法制备的 SD 粉体的粉体学性质无显著区别。通过 PLS 成功建立了 SD 粉体学性质与 RC 之间的相

关性模型,其中,粉体粒径是影响 SD 重结晶的关键因素。在实际工作中,可以通过不同的制备方法,或者通过调整选定制备方法的工艺参数,获得具有不同粒径参数的 SD 粉体,以提高 SD 的重结晶稳定性。本研究为后续 SD 开发提供了指导,通过可控的 SD 粉体性质来提高 SD 稳定性,完善 SD 稳定性控制理论。

REFERENCES

- [1] HAN J W, WEI Y F, LU Y, et al. Co-amorphous systems for the delivery of poorly water-soluble drugs: Recent advances and an update[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(10): 1411-1435.
- [2] ZHAO G W, ZENG Q Y, ZHANG S D, et al. Effect of carrier lipophilicity and preparation method on the properties of Andrographolide-Solid dispersion[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 74.
- [3] OGAWA N, HIRAMATSU T, SUZUKI R, et al. Improvement in the water solubility of drugs with a solid dispersion system by spray drying and hot-melt extrusion with using the amphiphilic polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer and d-mannitol[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018(111): 205-214.
- [4] LIANG Q, WANG Y R, DENG Y Y. Effect of HPMCAS/curcumin amorphous solid dispersion in enhancing dissolution and chemical stability of curcumin[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2019, 44(15): 3305-3311.
- [5] LUEBBERT C, SADOWSKI G. Moisture-induced phase separation and recrystallization in amorphous solid dispersions[J]. *Int J Pharm*, 2017, 532(1): 635-646.
- [6] OU L Q, CAI P, ZHAO G W, et al. Effects of carrier materials on formability and stability of tetrahydropalmatine solid dispersion[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2021, 41(18): 1830-1835, 1841.
- [7] OU L Q, ZHAO G W, ZHANG S D, et al. Effect of process factors on the stability of solid dispersions[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2020, 37(9): 1139-1144.
- [8] DE MOHAC L M, CARUANA R, CAVALLARO G, et al. Spray-drying, solvent-casting and freeze-drying techniques: A comparative study on their suitability for the enhancement of drug dissolution rates[J]. *Pharm Res*, 2020, 37(3): 57.
- [9] ZHONG Y Q, ZHANG S D, ZHAO G W, et al. Effect of humidity on the stability of andrographolide solid dispersion[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2019, 50(3): 308-314.
- [10] LEHMKEMPER K, KYEREMATENG S O, HEINZERLING O, et al. Long-term physical stability of PVP- and PVPVA-amorphous solid dispersions[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(1): 157-171.
- [11] LIN X, HU Y, LIU L, et al. Physical stability of amorphous solid dispersions: A physicochemical perspective with thermodynamic, kinetic and environmental aspects[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(6): 125.
- [12] PATEL N G, SERAJUDDIN A T M. Moisture sorption by polymeric excipients commonly used in amorphous solid

- dispersion and its effect on glass transition temperature: I. Polyvinylpyrrolidone and related copolymers[J]. *Int J Pharm*, 2022(616): 121532.
- [13] ZHAO G W, ZHANG S D, LIANG X L, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of andrographolide-polyethylene glycol solid dispersion[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2017, 48(2): 200-203.
- [14] CAI P, ZENG Q Y, ZHAO G W, et al. Formulation optimization of andrographolide solid dispersion tablets and preliminary stability analysis[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2021, 52(7): 928-933.
- [15] OU L Q, ZENG Q Y, ZHAO G W, et al. Effects of different carrier materials and preparation methods on the stability of andrographolide solid dispersions[J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2020, 42(12): 3117-3122.
- [16] ZENG Q Y, ZHAO G W, OU L Q, et al. Effects of different preparation methods and carrier materials on the recrystallization stability of andrographolide solid dispersions[J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2021, 43(1): 11-16.
- [17] OU L Q, CAI P, ZHAO G W, et al. Effects of carrier materials on formability and stability of tetrahydropalmatine solid dispersion[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2021, 41(18): 1830-1835, 1841.
- [18] QIANG W, LÖBMANN K, KNOPP M M, et al. Investigation into the role of the polymer in enhancing microwave-induced *in situ* amorphization[J]. *Int J Pharm*, 2021(609): 121157.
- [19] XIONG Z W, NING R X, ZHAO Y X, et al. The overview of the property system and characterization techniques of Chinese medicine materials before the pharmaceutical[J]. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2021, 56(8): 2048-2058.
- [20] ZHAO Y X, XIONG Z W, HU X X, et al. Study on anti-hygroscopic technology based on correlations between particle spatial properties and hygroscopicity of Chinese medicinal extracts[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2021, 46(23): 6020-6027.
- [21] SHAHBA A A, TASHISH A Y, ALANAZI F K, et al. Combined self-nanoemulsifying and solid dispersion systems showed enhanced cinnarizine release in hypochlorhydria/achlorhydria dissolution model[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 627.
- [22] TAMBE A, PANDITA N. Enhanced solubility and drug release profile of boswellic acid using a poloxamer-based solid dispersion technique[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018(44): 172-180.
- [23] NING R X, XIONG Z W, ZHAO Y X, et al. Dynamic two-dimensional characterization technique and influencing factors analysis of the hygroscopicity of Chinese medicine extracts[J]. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2022, 57(6): 1887-1894.
- [24] SHI X H, YANG R Z, ZHAO L J, et al. Physiochemical property variation in traditional Chinese medicine decoction before or after precipitation in alcohol and its relationship with wall stickiness in spray drying[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2020, 45(4): 846-853.
- [25] MKHABELA M S, BULLOCK P R, SAPIRSTEIN H D. Characterising the most critical climatic parameters that impact the quality of spring-wheat (*Triticum aestivum* L.) on the Canadian Prairies using partial least squares (PLS) analysis[J]. *J Cereal Sci*, 2018(81): 44-51.
- [26] VELIKOV V, BORICK S, ANGELL C A. The glass transition of water, based on hyperquenching experiments[J]. *Science*, 2001, 294(5550): 2335-2338.

收稿日期: 2022-01-05
(本文责编: 曹粤锋)