

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/14

A61K 47/22

G01N 33/15

G01N 13/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03807094.4

[43] 公开日 2005 年 7 月 20 日

[11] 公开号 CN 1642575A

[22] 申请日 2003.3.19 [21] 申请号 03807094.4

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 25 [33] DE [31] 10213242.9

[86] 国际申请 PCT/EP2003/002872 2003.3.19

[87] 国际公布 WO2003/080120 德 2003.10.2

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.27

[71] 申请人 阿伯特有限及两合公司

地址 德国威斯巴登

[72] 发明人 J·布赖特巴赫 B·利佩尔德

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书 2 页 说明书 10 页

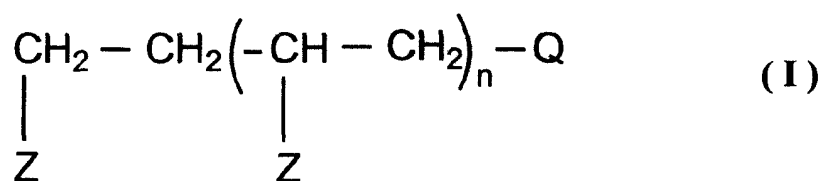
[54] 发明名称 用于评估生物活性物质与共聚物的
相容性的测试体系

[57] 摘要

本发明公开了用于评估生物活性物质与 N-乙
烯基吡咯烷酮共聚物的相容性的测试溶剂、测试体
系和方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种液体混合物，其包含
 - a) 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷和
 - b) 至少一种具有式 I 的化合物



其中

Q 是 $\text{CH}_2\text{-Z}$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}$ 或 $\text{CHZ-C}_1\text{-C}_4$ 烷基，

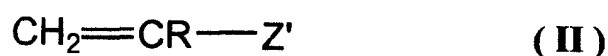
n 是 0、1、2 或 3，和

Z 基团是 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基酰氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 羟烷氧基羰基、二($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)氨基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基或三($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)胺- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基。

2. 根据权利要求 1 所述的混合物，其中组分 b) 是 1,4-二乙酰氧基丁烷。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的混合物，其中组分 a) 和 b) 的重量比为 10:1~1:10。

4. 一种用于评估生物活性物质与共聚物的相容性的测试体系，其中所述共聚物包含 N-乙烯基吡咯烷酮单元和至少一种具有式 II 的烯键式不饱和单体单元

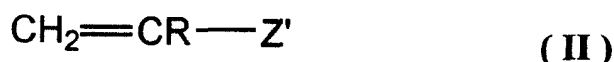


其中 R 是氢或甲基，Z' 具有权利要求 1 所述的 Z 的含义，所述测试体系包含权利要求 1-3 中任一项的液体混合物和至少一种生物活性物质。

5. 根据权利要求 4 所述的测试体系，其中所述测试体系包含 10~70 重量%的生物活性物质。

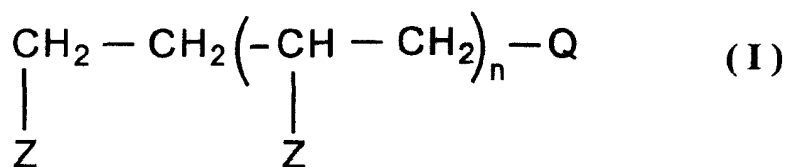
6. 根据权利要求4或5所述的测试体系,其中所述测试体系还包含至少一种配方助剂。

7. 一种用于评估生物活性物质与 N-乙烯基吡咯烷酮共聚物的相容性的方法,其中所述共聚物包含重量比例为 X_{VP} 的 N-乙烯基吡咯烷酮单元和重量比例为 X_M 的至少一种具有式 II 的烯键式不饱和单体单元



其中 R 是氢或甲基, Z' 是 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基酰氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 羟烷氧基羰基、二($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)氨基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基或三($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)胺- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基,其中

a) 制备一种测试溶剂,其包含重量比例为 X_{VP} 的 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷和重量比例为 X_M 的具有式 I 的化合物



其中 Q 是 $\text{CH}_2\text{-Z}$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}$ 或 $\text{CHZ-C}_1\text{-C}_4$ 烷基, n 是 0、1、2 或 3, Z 基团相同,并且与 Z' 基团对应,

b) 将生物活性物质与所述测试溶剂接触,和

c) 确定该混合物的相行为和/或该生物活性物质在所述测试溶剂中的溶解性。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中通过目测、光谱和/或热分析方法对所述混合物的相行为进行研究。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中将生物活性物质与测试溶剂的混合物加热至最高 140°C 。

用于评估生物活性物质与共聚物的相容性的测试体系

本发明涉及用作测试溶剂的液体混合物，并涉及用于使用所述液体混合物评估生物活性物质与 N-乙烯基吡咯烷酮共聚物的相容性的测试体系和方法。

固态分散体（即两种或更多种固体的均匀微分散相）和特殊的所谓固溶体（分子分散体系）及它们在药学技术中的用途通常是已知的，参见 Chiou and Riegelman J. Pharm. Sci., 60, 1281~1300(1997)。

固溶体可以通过熔化方法或溶液方法制备。特别适于制备这种固态分散体或固溶体的聚合物赋形剂是 N-乙烯基吡咯烷酮共聚物，即 N-乙烯基吡咯烷酮与其它烯键式不饱和单体的共聚物。基于所述共聚物的生物活性物质的固溶体可以特别有利地通过熔体挤出的方式制备，例如 EP-A 240 904 中所述的。

然而，存在对制备熔体挤出物的用量的最低要求。如果仅获得较少量的活性成分，那么就无法确定地预测活性成分是否会与选定的共聚物一起形成固溶体。然而，正当研制基于新活性成分的药物制品的时候通常只能得到较少量的活性成分，因此看来极其希望能够借助简单的测试体系进行预测。

同样希望能够预测固溶体或固态分散体的稳定性。这是因为依活性成分与共聚物的相容性而定，先前均匀的分散相可能会变得不均匀，或者活性成分会重结晶。这种相分离或重结晶是不期望的，因为这会引起均一性和释放特性的变化。

EP-A 0987549 公开了一种用于表征固态分散体中生物活性物质与聚乙烯基吡咯烷酮的相容性的测试体系。

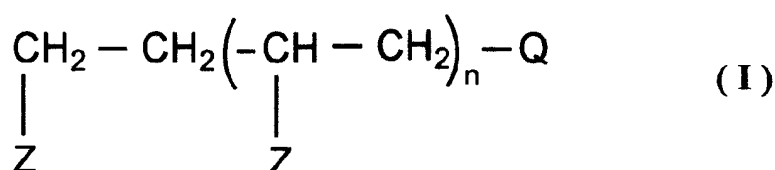
本发明的目的在于提供一种测试体系，借助该体系可以以简单的方式

预测生物活性物质和 N-乙烯基吡咯烷酮共聚物的相容性。

已经令人惊奇地发现 N-乙烯基吡咯烷酮共聚物的溶解特性可以通过 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷与某些结构类似于该共聚物中存在的共聚单体单元的化合物的液体混合物进行模拟。

因此本发明涉及一种液体混合物，其包含

- a) 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷和
- b) 至少一种具有式 I 的化合物



其中

Q 是 $\text{CH}_2\text{-Z}$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}$ 或 $\text{CH}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基，

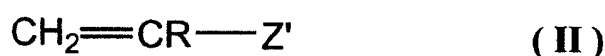
n 是 0、1、2 或 3，和

Z 基团是 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基酰氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 羟烷氧基羰基、二($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)氨基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基或三($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)胺- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基。

式 I 中出现的所有 Z 基团优选是相同的。就本申请而言“液体混合物”是指至少在稍微升高的温度例如 45°C 下、优选甚至在室温下呈液体的混合物。

所述混合物用作模拟 N-乙烯基吡咯烷酮共聚物的溶解性能的测试溶剂。该液体混合物通常包含重量比为 10:1~1:10、优选为 5:1~1:5 的组分 a) 和 b)。

本发明还涉及一种用于评估生物活性物质与共聚物的相容性的测试体系，所述共聚物包含 N-乙烯基吡咯烷酮单元和至少一种具有式 II 的烯键式不饱和单体单元



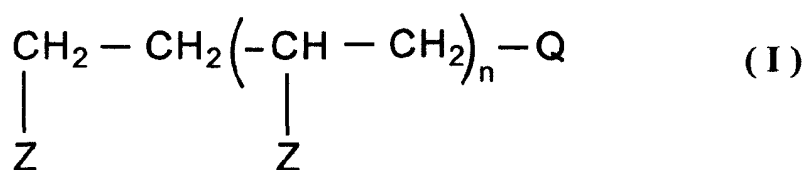
其中 R 是氢或甲基, Z' 具有上文所述的 Z 的含义, 所述测试体系包含上文定义的液体混合物和至少一种生物活性物质。

本发明还涉及一种用于评估生物活性物质与 N-乙烯基吡咯烷酮共聚物的相容性的方法, 其中所述共聚物包含重量比例为 X_{VP} 的 N-乙烯基吡咯烷酮单元和重量比例为 X_M 的至少一种具有式 II 的烯键式不饱和单体单元



其中 R 是氢或甲基, Z' 是 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基酰氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 羟烷氧基羰基、二($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)氨基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基或三($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)铵- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基, 其中

a) 制备一种测试溶剂, 其包含重量比例为 X_{VP} 的 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷和重量比例为 X_M 的具有式 I 的化合物



其中 Q 是 $\text{CH}_2\text{-Z}$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}$ 或 $\text{CHZ-C}_1\text{-C}_4$ 烷基, n 是 0、1、2 或 3, Z 基团相同, 并且与 Z' 基团对应,

b) 将生物活性物质与所述测试溶剂接触, 和

c) 确定该混合物的相行为和/或该生物活性物质在所述测试溶剂中的溶解性。

X_{VP} 一般为 10~90 重量%, 通常为 30~70 重量%。 X_M 一般为 90~10 重量%, 通常为 70~30 重量%。如果存在多种具有式 II 的单体, 那么不同单体各自的贡献 X_{M1} 、 X_{M2} ... 共同构成 X_M 。

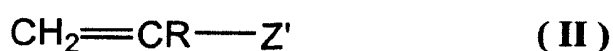
基团 Z 和 Z' 优选为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基酰氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基羰基或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 羟烷氧基羰基。如果 Z 或 Z' 为三($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)铵- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷氧基羰基, 那么它们伴有一当量的药物可接受的阴离子如氢氧根、硫酸根、硫酸氢根、碳

酸根、碳酸氢根、卤离子特别是氯离子、有机酸的阴离子如乙酸根、乳酸根、富马酸根等。如果 Z 或 Z' 为羧基, 那么该羧基还可以被全部或部分中和, 在这种情况下合适的电荷平衡阳离子为药物可接受的阳离子, 例如碱金属或碱土金属离子如钠离子或钾离子, 或者未取代或取代的铵离子如二甲基铵离子、三甲基铵离子、二乙醇铵离子等。

1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷可以通过在酸性反应条件下使 N-乙烯基吡咯烷酮进行二聚和随后将所得的 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烯氢化成 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷而获得(参见 Breitenbach 等, *Naturwissenschaften* 42, 955,155; 440)。1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷是无色的油状液体, 沸点为 205~215℃ (0.2 毫巴)。

具有通式 I 的化合物可以市售获得或可以用简单的方式制备。已经成功地使用例如 1,3-二乙酰氧基丁烷和特别是 1,4-二乙酰氧基丁烷作为具有式 I 的化合物。具有式 I 的化合物可以例如通过用羧酸如乙酸或其衍生物酯化多元醇如 1,3-丁二醇、1,4-丁二醇或 1,3,5-戊三醇获得, 或者通过用适当的醇酯化多元羧酸如戊二酸或己二酸获得。

可借助本发明的测试体系评估其与生物活性物质的相容性的合适的共聚物是 N-乙烯基吡咯烷酮与式具有式 II 的烯键式不饱和单体的共聚物



其中 R 是氢或甲基, Z' 是 C₁-C₂₀ 烷基酰氧基、羧基、C₁-C₂₀ 烷氧基羰基、C₂-C₄ 羟烷基羰基、二(C₁-C₄ 烷基)氨基-C₂-C₄ 烷氧基羰基或三(C₁-C₄ 烷基)铵-C₂-C₄ 烷氧基羰基。

可以提及的具有式 II 的单体是 C₁-C₂₀ 链烷酸的乙烯酯如醋酸乙烯酯或丙酸乙烯酯, 丙烯酸或甲基丙烯酸, 丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-C₂₀ 烷基酯如丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯或甲基丙烯酸乙酯, (甲基)丙烯酸 C₂-C₄ 羟烷基酯如丙烯酸羟乙酯, (甲基)丙烯酸二(C₁-C₄ 烷基)氨基-C₂-C₄ 烷基酯如丙烯酸二甲基氨基丙酯, 或(甲基)丙烯酰氧基-C₂-C₄ 烷基三

(C₁-C₄ 烷基)铵盐如丙烯酰氧基丙基三甲基氯化铵。

优选的共聚物包括 N-乙烯基吡咯烷酮与醋酸乙烯酯的共聚物，特别是重量比为 70:30~30:70 的共聚物；和 N-乙烯基吡咯烷酮与甲基丙烯酸甲酯的共聚物，特别是重量比为 20:80~55:45 的共聚物。

所述共聚物的 Fikentscher K 值通常为 10~110，特别是 20~80。

根据待模拟的共聚物的共聚单体中的基团 Z' 选择式 I 化合物的基团 Z。因此，例如用 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷与 1,4-二乙酰氧基丁烷的混合物模拟 N-乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物的溶解性。待模拟的共聚物当然也可以包含两种或更多种不同的式 II 单体。于是所述测试溶剂通过使用两种或更多种不同的具有适当选择的基团 Z 的式 I 化合物作为组分 b) 而制备。

就本申请而言相容性是指物质与 N-乙烯基吡咯烷酮共聚物形成均匀稳定的固态分散体的能力，所述固态分散体尤其是固溶体，即组分在另一组分中的分子分散体。该测试体系原则上适合所有活性药物成分、作物保护剂、食品添加剂或化妆品活性成分。还可以研究洗涤剂或染料与所述共聚物的相容性。还可以研究本身不具有生物活性的配方助剂，例如糖类、糖醇类、增溶剂如表面活性剂或者其它聚合物助剂的影响。

通过首先制备测试溶剂来实施本发明方法。该测试溶剂包含 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷和具有式 I 的化合物，其重量比相当于待模拟的共聚物中 N-乙烯基吡咯烷酮和共聚单体的重量比。然后在规定温度下、通常在室温下评定待研究的生物活性物质在所述液体混合物中的溶解性。该溶解性可以定量地测定，例如基于测试溶剂和生物活性物质的重量以重量%计。在许多情况下，说明溶解度是大于或者小于特定的值就足够了。为此，将预定量的生物活性物质与该测试溶剂接触。原则上可以自由选择定量比。然而，建议选择测试体系的浓度范围使得其与挤出体的典型的活性成分含量相对应，即以测试体系的总重量计所述生物活性物质一般为 0.1~70 重量%，优选 10~30 重量%。

按照常规方式称取生物活性物质，将其与所述测试溶剂混合，优选例如用实验室磁力搅拌器以 5~2000rpm 进行搅拌或者用超声或涡流均化器

对其进行处理而使其混合。还可以通过加热该测试体系而加速溶解。优选加热方式使得加热速率大约相当于熔体制剂中的加热速率,即 $0.5\sim 5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。优选加热该测试体系至最高 140°C ,例如加热至处于 $45\sim 140^{\circ}\text{C}$ 或 $110\sim 140^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度。不过,在个别情况下还可以加热至液体混合物的沸点。然后将测试体系冷却到测定温度,通常为室温。

然后评定该混合物的相行为,即通过对所得混合物进行目测、光谱和/或热分析研究来确定所述生物活性物质是否能够与该液体混合物形成均匀的相。

例如使用显微镜如普通光学显微镜进行目测观察。在这种情况下确定是否形成了澄清溶液。除了目测观察外,还可以对该测试体系进行光谱研究。例如,可以借助共焦拉曼光谱法对该测试体系的无定形特性进行研究。此外合适的是差示扫描量热法。可以从均相的存在推断该生物活性物质的溶解度大于该物质在溶解实验中的浓度。相反,从出现相分离可以推断溶解度较低。

溶解度的定量测定可以例如按照下述方式进行:

- a) 在平行实验中通过将不同量的生物活性物质与恒定量的测试溶剂接触制备浓度系列。于给定温度下在规定时期内的平衡时间后,优选同时混合,例如搅拌24小时或超声处理30分钟,找到获得澄清溶液的最大浓度。该生物活性物质的溶解度介于获得澄清溶液的浓度和紧接着不能获得澄清溶液的浓度之间。
- b) 将不足以用于完全溶解的量的测试溶剂加入一定量的生物活性物质中,或向该溶液中进行进一步添加生物活性物质直到加入的量不再完全溶解。于给定温度下在规定时期内的平衡时间后,优选同时混合,例如搅拌24小时或超声处理30分钟,取出澄清的上层清液样品。为此可以预先对该混合物进行离心分离,例如使用超速离心机以 $8000\sim 12000\text{rpm}$ 进行离心操作。确定在该澄清的上层清液样品中生物活性物质的浓度,例如通过高压液相色谱(HPLC)。确定的值相当于生物活性物质的溶解度。

可以通过上述方法测定依据平衡条件而定的热力学饱和溶解度或最大

(动力学)溶解度。

室温 ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) 下 24 小时后确定的溶解度本质上相当于生物活性物质的热力学饱和溶解度。该溶解度值是室温下生物活性物质在共聚物基体中的热力学饱和溶解度的衡量标准。如果活性成分的加载量低于生物活性物质在所述基体中的热力学饱和溶解度, 那么该生物活性物质的固溶体是热力学稳定的。

然而, 可以通过能量输入而大幅度增加活性成分在固溶体中的加载量。在给定共聚物基体中能够达到的活性成分的最大加载量可以用本发明的测试体系通过依照上述方法 a) 或 b) 中的一种测定生物活性物质的溶解度来预测, 其中通过加热到例如 140°C 、尤其是 $110\sim 140^{\circ}\text{C}$ 或者通过声处理进行平衡操作。

本发明的测试体系还可以预测重结晶行为。尤其对于其中通过能量输入例如加热或声处理而使活性成分的加载量高于热力学饱和溶解度的测试体系来说, 能量输入停止后或冷却至室温后的重结晶行代表了重要的判断标准。对其中生物活性物质不会立即重结晶的测试体系的长期稳定性进行研究。为此可以使用下列条件, 例如:

- 在室温下放置 24 小时,
- 在环境区 2 (25°C , 相对湿度 60%) 或环境区 4 (20°C , 相对湿度 70%) 中储存 1 个月、3 个月、6 个月, 或
- 在 40°C 、相对湿度 75% 下应力储存至多 6 个月。

还可以借助本发明的测试体系研究赋形剂的影响或者研究存在另一种或其它生物活性物质对最初的生物活性物质在共聚物基体中的溶解度提高或降低的作用。为此, 除了待测试的生物活性物质之外, 将这些赋形剂例如增溶剂或者其它生物活性物质加入所述测试溶剂中。然后, 可以再次按照上述方法测定热力学饱和溶解度和/或最大溶解度。

通过下列实施例对本发明作更详细的说明。

实施例 1: 洛匹那韦 (Lopinavir) 在 N-乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯 (60:40) 共聚物基体中的热力学饱和溶解度

用重量比为 6:4 的 1,3-二(吡咯烷酮-1-基)丁烷和 1,4-二乙酰氧基丁烷的混合物模拟所述共聚物。

方法 a)

在平行试验中，称取活性成分，将其装入玻璃瓶中，并用适当的测试溶剂配制适于下表所示浓度（所有浓度以重量/重量计）。7 个样品均配备磁力搅拌棒，并在室温下搅拌 24 小时。通过目测观察确定活性成分形成高达 24.1% 的澄清溶液；浓度为 26.0% 下的实验表现出溶解不完全。因此，饱和溶解度介于 24.1 重量% 和 26.0 重量% 之间。

洛匹那韦[%]	20.2	21.9	24.1	26.0	29.5	33.9	36.3
澄清溶液	+	+	+	-	-	-	-

方法 b)

在可供选择的测定方法中，将 150mg 洛匹那韦与 350mg 测试溶剂混合，并在室温下搅拌 24 小时。然后在 12000rpm 下离心分离该样品 1 分钟。通过 HPLC 对澄清的上层清液进行研究。发现溶解度为 24.9 重量%。

方法 c)

通过混合 60mg 洛匹那韦和 140mg 测试溶剂和在室温下超声处理 30 分钟的方式测定最大溶解度。然后在 10000rpm 下离心分离该溶剂 10 分钟。通过 HPLC 对澄清的上层清液样品进行研究。发现最大溶解度为 39.72 重量%。余下的样品在室温下储存 4 周。然后取出另一上层清液样品，通过 HPLC 进行研究。发现浓度为 28.87 重量%。

实施例 2: 洛匹那韦在聚氧乙烯甘油三羟基硬脂酸酯 (Cremophor RH 40[®]) 影响下的热力学饱和溶解度

重复实施例 1 a)，但是使用下表所示的浓度，其中测试溶剂含有 5 重量% 的 Cremophor RH 40。发现饱和溶解度介于 22.0% 和 26.0% 之间。

洛匹那韦[%]	20.0	22.0	23.7	26.0	30.0	33.0	35.8
Cremophor[%]*	5	5	5	5	5	5	5
澄清溶液	+	+	+	-	-	-	-

*基于测试溶剂

重复实施例 1 b)，但是其中测试溶剂含有 5 重量%的 Cremophor RH 40。发现溶解度为 22.8%。

通过本发明测试体系可以说明 Cremophor RH 40 降低了洛匹那韦的热力学饱和溶解度。

实施例 3: 洛匹那韦在利托那韦 (ritonavir) 影响下的热力学饱和溶解度
制备重量比为 4:1 的上述两种活性成分的活性成分预混料。用该活性成分混合物重复实施例 1 a)，浓度如下表所示。

洛匹那韦[%]	19.2	20.6	23.9	27.8
利托那韦[%]	4.8	5.2	6	6.9
活性成分总量[%]	24.0	25.8	29.9	34.7
澄清溶液	+	+	-	-

用上述活性成分预混料重复实施例 1 b)。通过 HPLC 在澄清的上层清液中发现 21.3 重量%的洛匹那韦。通过本发明的测试体系可以显示利托那韦的存在降低了洛匹那韦的热力学饱和溶解度。

实施例 4: 洛匹那韦在利托那韦和 Cremophor RH 40 影响下的热力学饱和溶解度

使用下表所示的浓度重复实施例 3 a)，其中测试溶剂含有 10 重量%的 Cremophor RH 40。目测确定该浓度系列，得知该活性成分混合物的热力学饱和溶解度介于 23.6%和 28.0%之间。HPLC 方法测得的结果是洛匹那韦为 21.7%。

洛匹那韦 [%]	14.2	15.8	18.9	22.4
利托那韦 [%]	3.6	4.0	4.7	5.6
活性成分总量[%]	17.8	19.8	23.6	28.0
Cremophor [%]*	10	10	10	10
澄清溶液	+	+	+	-

*基于测试溶剂

实施例 5: 熔体挤出

制备含有 18.7 重量份洛匹那韦、4.7 重量份利托那韦、10.0 重量份

Cremophor RH 40 和 100 重量份 N-乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物 (60:40) 的制剂以用于熔体挤出。使用加热的双螺旋挤出机对该制剂进行熔体挤出，得到稳定的固溶体。当该挤出体于室温储存 8 个月后，对其进行 X-射线研究。在 X-射线研究中两种活性成分均呈无定形态，即活性成分没有发生重结晶。根据该测试体系的预测，存在活性成分的稳定的固溶体。