

纳米粒在药物输送中的应用

Nicomp® 在线粒度仪

概述

在过去的几十年中，纳米医学研究发展迅速，大部分重点放在药物输送上。纳米颗粒具有降低毒性和副作用等优点，控制这些纳米粒子的大小至关重要。Nicomp系列的大部分粒度测量是在实验室进行的，但现在已经有在生产线上进行粒度测量的产品——Nicomp® 在线粒度仪。本应用说明介绍了 Bind Therapeutics (辉瑞于 2016 年收购的资产) 开展的开创性工作，将 Nicomp® 在线动态光散射测量纳入其 Accurins® 纳米粒子候选药物的制造过程。

介绍

BIND Therapeutics, Inc. 是一家生物制药公司，开发称为 Accurins (见图 1) 的靶向纳米粒子技术，用于治疗癌症和其他具有大量未满足医疗需求的严重疾病。通过结合控释聚合物系统、靶向和递送大量治疗药物的能力，Bind 正在为一类新型靶向治疗开发一个纳米技术支持的平台。Accurins 通常是 80-120 nm 的颗粒，由具有活性药物成分 (API) 核心的聚丙交酯聚乙二醇 (PLA-PEG) 共聚物组成。共聚物的 PLA 部分为封装疏水性 API 提供了一个可生物降解的、相对疏水的核心。聚合物的亲水性聚乙二醇酯部分期望覆盖在颗粒的表面，使它们能够逃避网状内皮系统 (RES) 吞噬细胞的调理和从血液循环中移除。80-120 nm 的大小非常适合通过渗漏的脉管系统 (增强的通透性和滞留性，或 EPR 效应) 积聚在肿瘤部位，同时避免被脾脏过滤。

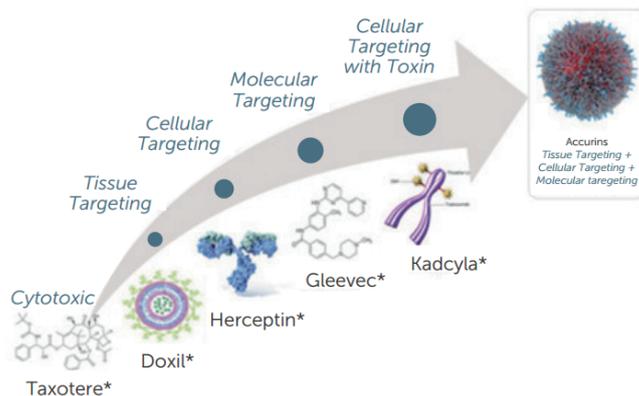


图 1. BIND Accurins 技术

80-120 nm 也是适合所需理化特性的尺寸，可保持高载药量、控制释放和加工能力，包括最终无菌过滤和冻干的能力。

Accurins 是通过纳米乳液工艺制造的，该工艺使用高压均化来剪切分散在不混溶水相中的有机液滴。控制液滴尺寸对于确定药品的最终尺寸分布十分重要。许多因素会影响液滴大小，包括原材料属性、颗粒配方、均质机机械性能、水相组成和工艺参数。该批次开始生产后，均质器压力是最容易控制来调节尺寸的过程。

BIND 014 是一种 Accurin，开发用于将多西紫杉醇递送至实体瘤和癌细胞，表达前列腺特异性膜抗原 (PSMA)。这里描述的所有实验都是针对 BIND-014 Accurins。

在线动态光散射

动态光散射 (DLS) 可用于测量亚微米颗粒尺寸，DLS 的工作原理是小颗粒通过布朗运动在流体中随机移动。系统检测到布朗运动引起的平移扩散，然后用于求解 Stokes-Einstein 方程以确定粒子大小 (方程 1)。

$$D = k_B T / 6 \pi \eta R \dots \dots \dots \text{(等式 1)}$$

其中：

D = 扩散系数

k_B = 波尔兹曼常数

η = 粘度

R = 粒子半径

DLS已在实验室中成功使用数十年, Nicomp®在线粒度仪也已有了实际应用。Entegris (Nicomp 粒度仪生产商) 现在已在客户制造业务中安装了多个系统, 用于在生产运行期间跟踪颗粒大小。在线系统从过程中取出样品, 稀释样品以避免多重散射效应, 测量样品, 然后重复该过程 (见图2)。完整的测量周期约为 2 分钟, 为监控制造操作的工艺工程师提供连续的粒度信息。

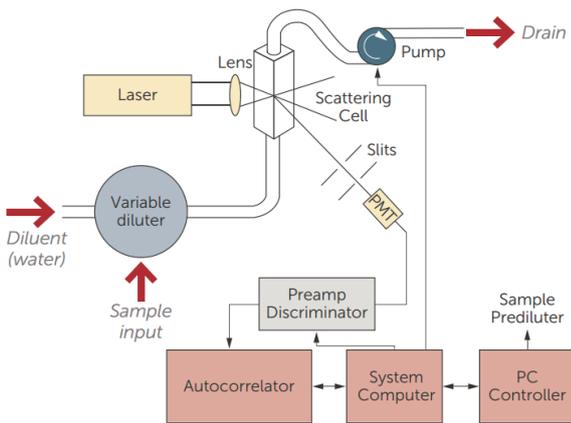


图 2. DLS 系统简图, 带自动稀释

实验细节

Entegris Nicomp®在线 DLS 系统安装在高压均质器的下游, 其设置使其能够每约 2 分钟从工艺流中获取乳液样品。设置 DLS 的射流系统, 使乳液样品以与下游 Accurin 过程类似的方式在水中稀释, 并在流通池中自动稀释至产生理想光散射强度 (~300 kCt/秒) 的浓度。

此处描述了三个批次：

1. 一个批次由 11 个过程样品和可变压力制成, 在整个均质化过程中, 以建立压力大小相关性。
2. 在工艺条件略有不同的情况下生产的批次导致前两个工艺样品的尺寸略小于目标尺寸。调整压力后, 尺寸恢复到最后四个样品的目标值。
3. 临床规模开发批次在以约 5 分钟的间隔采集的八个样本期间展示稳定的尺寸读数, 确认压力设定点是合适的。

结果

第一个实验 (图 3 和图 4) 的结果显示了我们预期的压力与尺寸的关系。从趋势线曲线拟合可以看出, 尺寸对压力的响应为每 1,000 psig 约 9 nm。

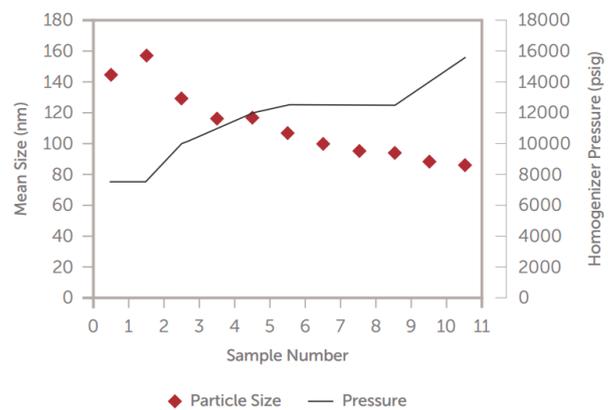


图 3. 均质机压力与粒径

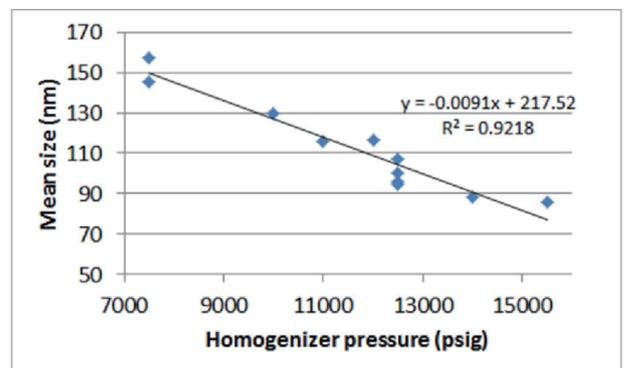


图 4. 压力与平均尺寸的相关性

第二个实验的初始尺寸读数低于目标尺寸约 5-7 nm, 因此进行了压力调整 (降低 1,000 psig)。在稍后的时间点, 平均粒径按预期增加了 ~5-10 nm。

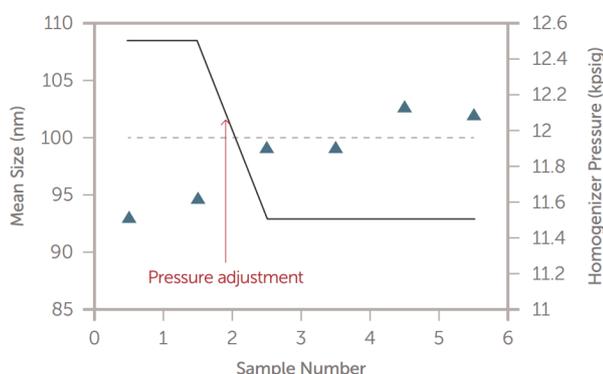


图 5. 均质器压力与粒径

最后一组数据来自使用在线分级器的第一个临床规模实验。尽管 BIND 有程序在尺寸超出我们的目标范围时根据需要调整压力, 但没有必要这样做。所有八次测量都非常接近 100 nm 目标。

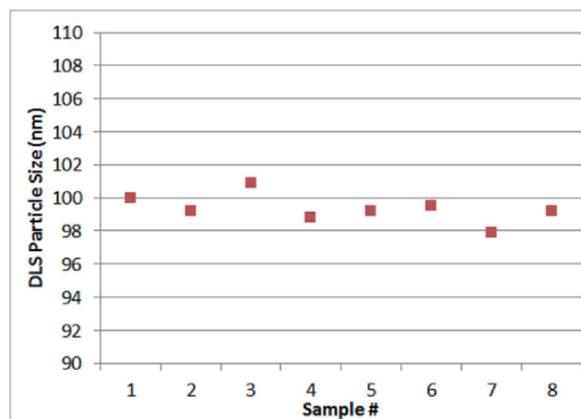


图 6. 批处理运行期间的平均大小

结论

Nicomp® 在线 DLS 系统被集成到 Accurin 制造过程中, 用于确定最佳条件并确保在整个批次中粒径在所需规格范围内。进行在线测量可减少进行工艺更改与获取评估更改是否产生预期效果所需的粒度数据之间的滞后时间。此外, 与将样品带到实验室进行离线批量分析相比, 在线分析可以更好地监控产品质量。在线 DLS 是一种有价值的过程分析技术。

如需更多信息, 请致电客户服务中心, 了解奥法美嘉能为您做些什么。
访问 Alpharmaca.com 并选择“联系我们”链接, 以找到离您最近的客户服务中心。

销售条款和条件所有采购均服从奥法美嘉的销售条款和条件。



上海奥法美嘉科技有限公司

上海市 闵行区 浦江镇 浦江高科技园F区
新骏环路 588 号 23 幢 402 室

Customer Service
Tel: 400-829-3090
Email: info@Alpharmaca.com



官方公众号



官方服务号