

Study on Preparation, Characterization and Stability of Pazopanib-Malic Acid Cocrystal

Tingyu JIN¹, Ziwen ZHANG², Yin XIAO¹, Xuerong GENG¹ & Xingyi ZHU^{1,2*}

¹ Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals,
Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

² College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology,
Hangzhou 310014, China

SUMMARY. Pazopanib (PZ) is mainly used in the treatment of advanced renal cell carcinoma and late soft tissue sarcoma. However, it has a limited range of clinical applications due to its poor water solubility and light instability. In this study, PZ-malic acid (MA) cocrystal was prepared by liquid assisted grinding method to improve poor water solubility and light instability of PZ. PZ-MA cocrystal was identified and characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared spectrometry (FTIR). The results showed that, PZ-MA cocrystal with the molar ratio of 1:1 was successfully prepared, and the types of solvent played a key role in the preparation of cocrystal. The solubility of PZ in water and simulated intestinal environment had been significantly improved by PZ-MA cocrystal. In addition, PZ-MA cocrystal had good light stability and thermal stability, but the phase separation of PZ-MA cocrystal in water needed to be inhibited by adding an appropriate amount of polymer.

RESUMEN. Pazopanib (PZ) se utiliza principalmente en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y el sarcoma de tejidos blandos tardío. Sin embargo, tiene una gama limitada de aplicaciones clínicas debido a su escasa solubilidad en agua y su inestabilidad a la luz. En este estudio, se preparó cocrystal de ácido málico (MA) de PZ mediante el método de molienda asistida por líquido para mejorar la mala solubilidad en agua y la inestabilidad a la luz de PZ. El cocrystal PZ-MA se identificó y caracterizó mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectrometría infrarroja transformada de Fourier (FTIR). Los resultados mostraron que el cocrystal PZ-MA con una relación molar de 1:1 se preparó con éxito, y los tipos de solventes jugaron un papel clave en la preparación del cocrystal. La solubilidad de PZ en agua y en el entorno intestinal simulado se mejoró significativamente con el cocrystal PZ-MA. Además, el cocrystal PZ-MA tenía buena estabilidad térmica y a la luz, pero era necesario inhibir la separación de fases del cocrystal PZ-MA en agua mediante la adición de una cantidad adecuada de polímero.

KEY WORDS: cocrystal, liquid assisted grinding, pazopanib, solubility, stability.

* Author to whom correspondence should be addressed: E-mail: zxy@zjut.edu.cn