

热熔挤出

提高药物溶解度的工艺研究

Mohammed Rahman, Firas El-Saleh, James Lester, Vivian Bi, Seher Ozkan, Majid Keshtmand, Helena Schreiner¹, Felix Ecker², Johannes Donner¹

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19894-0001, USA

摘要

本研究的目的是以共聚维酮 Plasdane S-630 为载体，通过实验设计，选择热熔挤出制备无定形态氯雷他定固体分散体合适的工艺参数，同时也对 Plasdane S-630 作为热熔挤出制备固体分散体载体作出评价。本研究也表明热熔挤出可制备出稳定的固体分散体。工艺参数，如螺杆设计、温度、挤出速度是制备固体分散体的关键因素，选择合适的工艺参数对于制得高动力溶解度的、稳定的无定形态固体分散体至关重要。

材料和方法

粉体

氯雷他定 (LOR) — 印度 Ankleshnar M/S Dolphin Chemical 生产，批号：LP10019。

共聚维酮 (PVPVA) — 亚什兰生产，商品名：Plasdane S-630，符合 USP、EP、JP/JPE 规定。

热熔挤出

使用 Coperion ZSK-18 型热熔挤出机进行热熔挤出制备固体分散体，以下为相关参数：

- 螺杆直径 [mm] 18
- 最大扭矩 M_d/a^3 [Nm/cm³] 11.3
- 转速范围 [min⁻¹] 120-1200
- 马达最大功率 [kW] 11.7
- D_a/D_i 1.55
- 挤出口尺寸 [mm] 高 × 宽 × 长 2 × 20 × 20
- 重量计量粉末加料器

X 射线粉末衍射 (XRPD)

X 射线衍射所用设备为 Bruker D8 focus，使用一个铜管组件和一个 PSD LynxEye 检测器。以下为具体的检测参数：电压：40kV，电流：40mA，扫描范围：4.0000° - 39.9960° 2θ，步数：1685，步时：0.3s，采集时间：549s，转速：15 RPM，模式：连续式。

偏振光显微镜 (PLM)

显微镜检测设备为 Olympus BX51 显微镜，放大倍数为 20 倍。

动力溶解度

为检测热熔挤出物的动力溶解度，过量粉末或固体分散体片加入装有 30mL 模拟空腹肠液 (FaSSIF) 的小瓶子中，然后在 37°C 条件下按照相同的频率振摇。分别在 10、20、30、45、60、90、120、180 和 200 分钟取样，样品经过离心取上清液，加入有机溶剂稀释，再使用经验证的 HPLC 方法检测 API 的浓度。

计算特定输入功 (SEI)

$$SEI [kWh/kg] = \frac{P_{max} \times n_{akt} \times M}{m \times n_{max} \times 100}$$

- P_{max} = 最大消耗功 (kW)
- n_{akt} = 实际转速 (min⁻¹)
- n_{max} = 最大转速 (min⁻¹)
- M = 最大扭矩 %
- m = 产量 (kg/h)

实验设计

采用 2³ 因素设计实验，共 8 次实验来评估载药量、螺杆设计和螺杆转速对特定输入功（SEI），挤出物中无定形物的含量和增溶效果的影响。进料速度保持在 2kg/hr，并按如下工作温度加热。平均停留时间是通过计算加入着色剂，检测从出现颜色到完全消失的时间。

2³ 因素设计

因素	水平 -1	水平 +1
螺杆设计	2	4
螺杆转速	500	700
API: 聚合物比例	30:70	40:60

螺杆设计

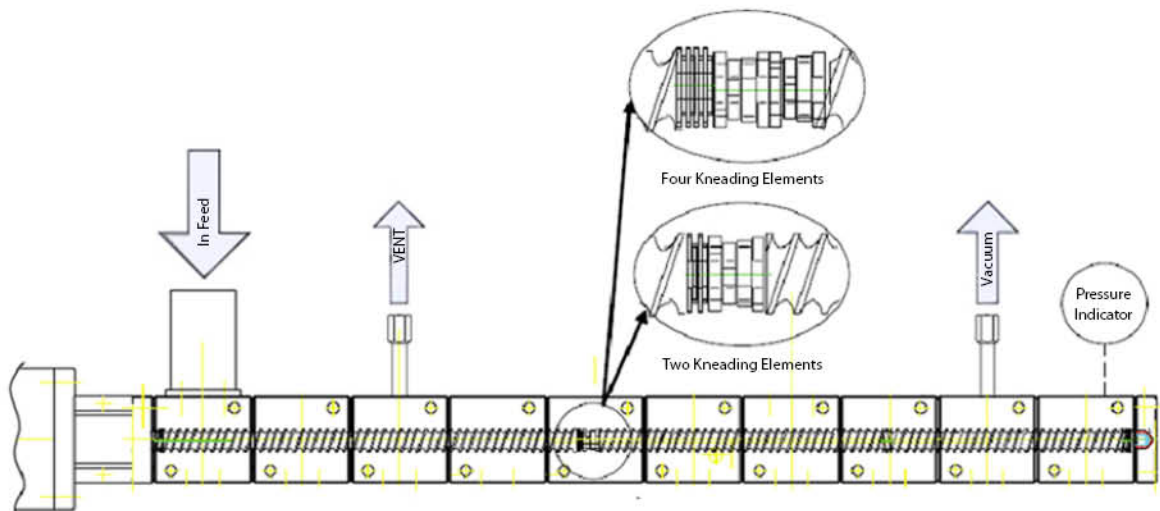


图 1. 螺杆设计，2 个捏合组件与 4 个捏合组件

实验列表

实验号	捏合组件	转数 n[1/min]	样品	辅料 / 药物比
2	4	500	PVPVA:LOR	70:30
3	4	700	PVPVA:LOR	70:30
4	4	700	PVPVA:LOR	60:40
6	4	500	PVPVA:LOR	60:40
19	2	500	PVPVA:LOR	70:30
21	2	700	PVPVA:LOR	70:30
22	2	500	PVPVA:LOR	60:40
24	2	700	PVPVA:LOR	60:40

工作温度

T ₁ [°C]	T ₂ [°C]	T ₃ [°C]	T ₄ [°C]	T ₅ [°C]	T ₆ [°C]	T ₇ [°C]
40	85	100	110	125	130	140

停留时间

螺杆	转速 (min^{-1})	停留时间 (sec)
0 个捏合块	600	18
2 个捏合块	600	22
4 个捏合块	600	24

结果与讨论

通过对热熔挤出物进行偏振光显微镜 (PLM)、X 射线粉末衍射 (XRPD) 和动力溶解度检测, 用以评价挤出物的无定形态特性以及希望达到的药物增溶效果。并且挤出物分别在 25°C/60%RH 环境 (9 个月) 和 40°C/75%RH 环境 (3 个月) 下进行了物理稳定性考察。

物理特性

2 个捏合块的螺杆设计所需 SEI 要高于 4 个捏合块的螺杆设计。不论载药量的大小, 所有的挤出物均为透明状。最初的 XRPD 检测显示所有的挤出物均为无定形态。

与 30% 载药量相比, 40% 载药量产生较低的扭矩以及较低的 SEI, 从而表明药物所具有的增塑作用, 以及可能的对固体分散体骨架的剪切变稀作用。

实验号	捏合组件	转数 $n[\text{1/min}]$	样品	辅料药物比	M[%]	$T_m[^\circ\text{C}]$	SEI[kWh/kg]	挤出物外观
19	2	500	PVPVA:LOR	70:30	54	152	1.0688	
21	2	700	PVPVA:LOR	70:30	38	159	1.0529	
2	4	500	PVPVA:LOR	70:30	41	151	0.8115	
3	4	700	PVPVA:LOR	70:30	26	152	0.7066	
22	2	500	PVPVA:LOR	60:40	47	142	0.9203	
24	2	700	PVPVA:LOR	60:40	28	140	0.7620	
6	4	500	PVPVA:LOR	60:40	33	147	0.6531	
4	4	700	PVPVA:LOR	60:40	21	147	0.5819	

XRPD 检测结果

XRPD 数据显示所有的热熔挤出物均为无定形态。样品经室温环境 (25°C/60%RH) 9 个月和加速环境 (40°C/75%RH) 3 个月的稳定性考察。见图 2 与图 3, 所有的样品在室温环境下至少 9 个月能保持无定形态。在 40°C/75%RH 环境下 3 个月后, 所有 30% 氯雷他定载药量的热熔挤出物保持无定形态, 见图 4。在加速环境下, 除 22 号样品, 所有 40% 氯雷他定载药量的热熔挤出物都能保持无定形态。22 号样品是在最低的螺杆转速 (500RPM) 和最少的捏合块 (2) 条件下制得, 见图 5。

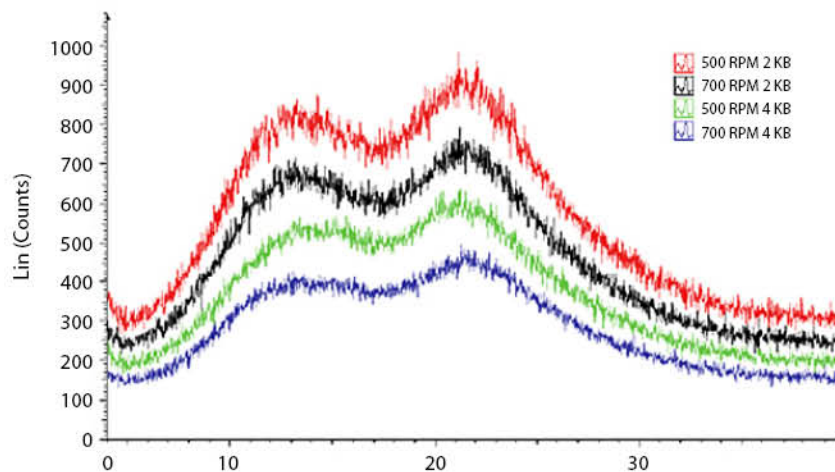


图 2. 含有 30% 氯雷他定样品 25°C/60% 条件下 9 个月后 XRPD 检测结果

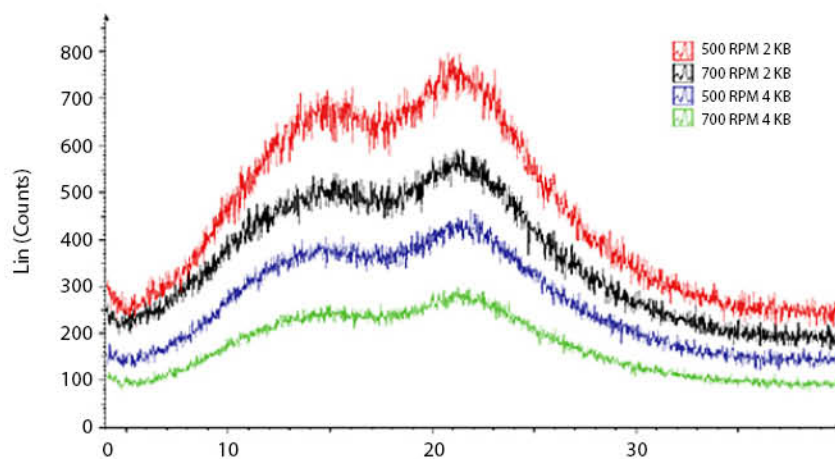


图 3. 含有 40% 氯雷他定样品 25°C/60% 条件下 9 个月后 XRPD 检测结果

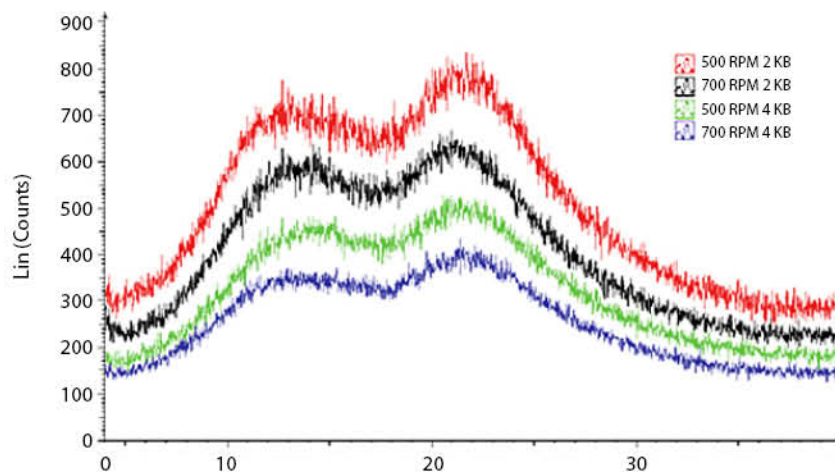


图 4. 含有 30% 氯雷他定样品 40°C/75% 条件下 3 个月后 XRPD 检测结果

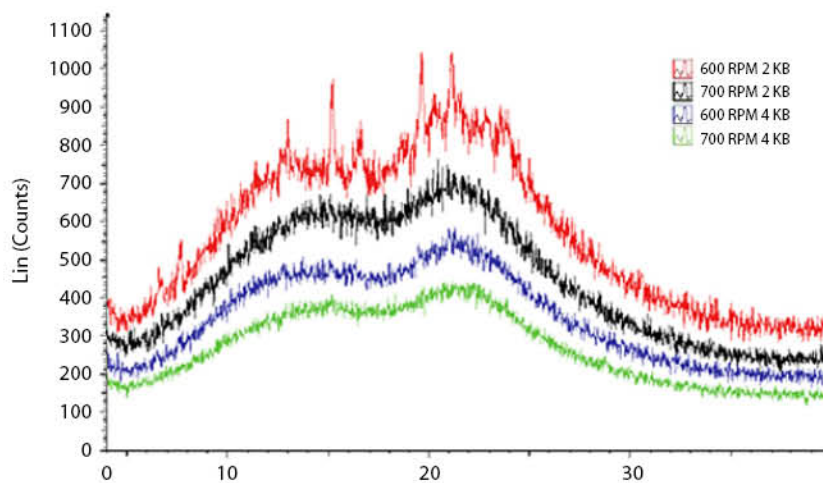


图 5. 含有 40% 氯雷他定样品 40°C/75% 条件下 3 个月后 XRPD 检测结果

偏振光显微镜检测结果

图 6 和图 7 显示的是样品 22 和样品 6 在加速环境下经过 3 个月后的偏振光显微镜图。样品 22 在偏振光下可见折射现象与晶体产生，而样品 6 显示无定形态，从而证实了 XRPD 的检测结果。为了比较，图 8 与图 9 分别为氯雷他定和共聚维酮 Plasdane S-630 的偏振光显微镜图。样品 22 是使用 2 个捏合组件在最低的螺杆转速（500RPM）下制得，从而表明螺杆设计，载药量，和 / 或螺杆转速可能是对于氯雷他定 - 共聚维酮热熔挤出物无定态的稳定性非常重要的工艺参数。

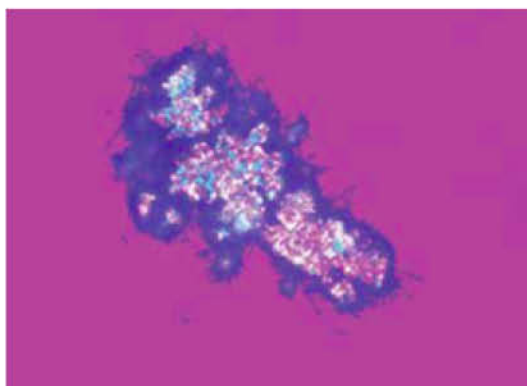


图 6. 样品 22 在 40°C/75% 条件下 3 个月后 PLM 图

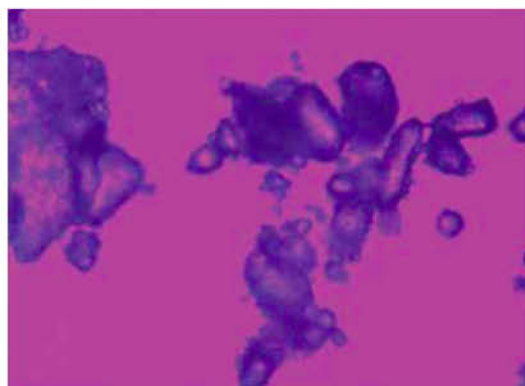


图 7. 样品 6 在 40°C/75% 条件下 3 个月后 PLM 图

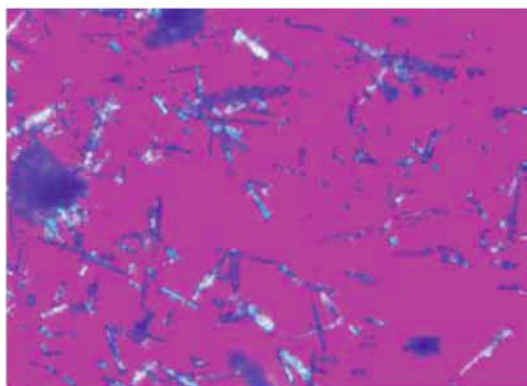


图 8. 氯雷他定 PLM 图

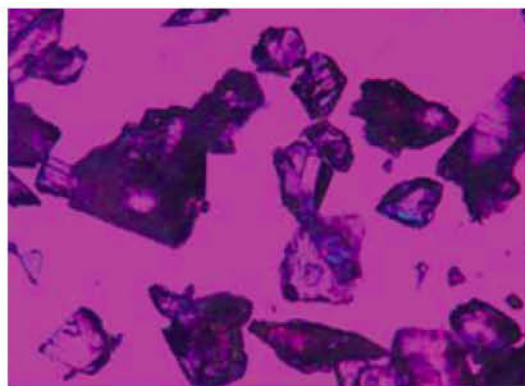


图 9. 共聚维酮 Plasdane S-630 挤出物 PLM 图

动力溶解度检测结果

比较图 10 和图 11，30% 氯雷他定热熔挤出物的溶解度高于氯雷他定晶体，也高于 40% 氯雷他定热熔挤出物。所有的 40% 氯雷他定热熔挤出物显示出与氯雷他定晶体的相近的溶解度，这无法用 XRPD 和 PLM 检测结果解释。这可能是由于在样品中有中等长度的分子定向排列，从而没有增溶效果，需要进一步的分析检测来证实这个假设。30% 氯雷他定挤出物中，样品 2 是使用 4 个捏合块在最低的螺杆转速（500RPM）下制得，显示出比其它 30% 氯雷他定挤出物更高的动力溶解度。样品 2 有着在挤出机中最长的停留时间，表明停留时间可能也是对于制得拥有良好溶解性挤出物的一个重要的工艺参数。

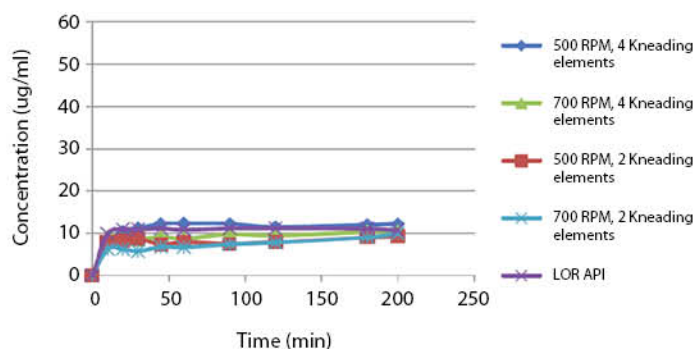


图 10. 含 40% 氯雷他定样品的动力溶解度

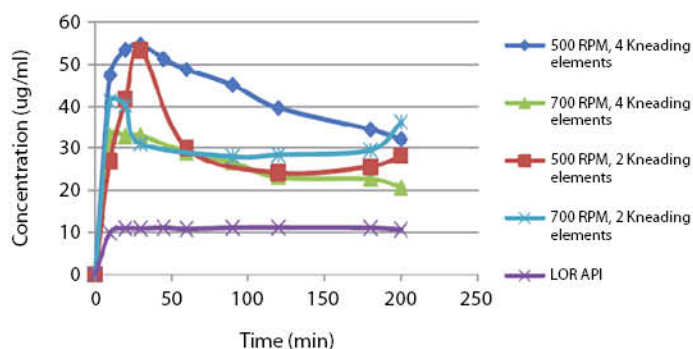


图 11. 含 30% 氯雷他定样品的动力溶解度

结论

在以共聚维酮为载体制备氯雷他定 30% 和 40% 载药量的无定形态固体分散体时，虽然螺杆设计和螺杆转速最初并没有表现出其是重要的工艺参数，但是进一步的稳定性考察和溶解度检测表明这些工艺参数对于产品稳定性，质量和溶出表现至关重要。共聚维酮 Plasdane S-630 是一种优秀的热熔挤出聚合物载体，它易于操作，有着良好的热稳定性。它在制备固体分散体提高溶出方面很有效，并且在室温环境中至少能保持 9 个月的稳定。

¹ Coperion, Inc.

² Hochschule Fulda, University of Applied Science