

通过评估热降解测定醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的热熔挤出和研磨工艺窗口

Lawrence Martin, Raxit Mehta, Manish Rane, Charles Cunningham 和 Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA

AAPS

海报重印 2017

目的

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)是一种多功能聚合物,适用于各种固体制剂的药物应用,从肠溶衣包衣到制备无定形固体分散体来改善难溶性药物的溶解度(ASD)。HPMCAS 经常通过喷雾干燥方法来制备无定形固体分散体,然而潜在的使用 HPMCAS 采用热熔挤出工艺(HME)制备无定形固体分散体的趋势越来越明显。由于受到挤出机高温、潮湿及剪切力组合影响,HPMCAS 可能会发生水解,从而导致游离乙酸和琥珀酸含量逐渐升高。同样,在热熔挤出后,为了制备最终剂型如片剂或胶囊剂,需要对挤出物进行粉碎或研磨,也会因粉碎过程产热而影响聚合物的稳定性。本项研究旨在评估热熔挤出工艺条件和热熔挤出后研磨对 HPMCAS 热稳定性的影响,并为所研究的 HPMCAS 等级提供适合的工艺窗口指导。

方法

首先,在实验室规模的双螺杆热熔挤出机(Pharma 11, Thermo Scientific, USA)中,50rpm 螺杆转速和 165°C 至 195°C 温度下,使用 2.0mm 的标准口模以 2g/min 的速度加工醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AFFINISOL™ 增溶聚合物/HPMCAS 716G and 912G, DuPont, USA)。根据制造商关于一般热熔挤出(HME)应用的建议,螺杆元件应配置两个捏合管和三个输送管。记录每套工艺条件的螺杆扭矩,模头压力和熔体温度的工艺输出。用空气冷却挤出物并制粒成大约 2mm 的长度。然后,使用配置 12 齿转子、750µm(第一道次)和 500µm(第二道次)筛子的离心研磨机(ZM200, Retsch, Germany),以 18,000rpm 的速度对挤出物进行粉碎。接着,使用激光衍射粒度分析仪(Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd, UK)测定研磨后的挤出物的粒度分布。利用红外水份仪(MA37-1, Sartorius, Germany)在 105°C 下干燥至恒重测定干燥失重(LOD)。在 40°C/75%RH(开放式培养皿)和 40°C(感应密封的 HDPE 瓶)下,将研磨后的挤出物置于两周的加速稳定条件下,在 5°C 下储存初始对照样品(储存于装有干燥剂的聚乙烯外袋中的 HDPE 密封瓶中)。在研磨前后,根据 USP40-NF35 HPMCAS 专著,利用高效液相色谱法,以测定挤出物的游离乙酸和琥珀酸含量。最后,使用差示扫描量热仪(DSC; Q200, TA Instruments, USA)和热重分析仪(TGA; Q500, TA Instruments, USA)分别测定未加工聚合物的玻璃化转变温度和热分解温度。

结果

热熔挤出工艺

初步评估发现,HPMCAS 912G 可以在 155°C 下挤出,而 HPMCAS 716G 则不能,尽管 155°C 的温度大大超过这两种等级的玻璃化转变温度(Tg)(图 1)。而在 165°C 下,两者均可挤出,因此选择 165°C 作为两者共同的起始温度。聚合物的热分解大概在 200°C 时开始(图 2),本项研究中,选择 200°C 作为加工温度的上限。

图 1: 表示 HPMCAS 等级玻璃化转变温度(Tg)的 DSC(差示扫描量热法)热分析图

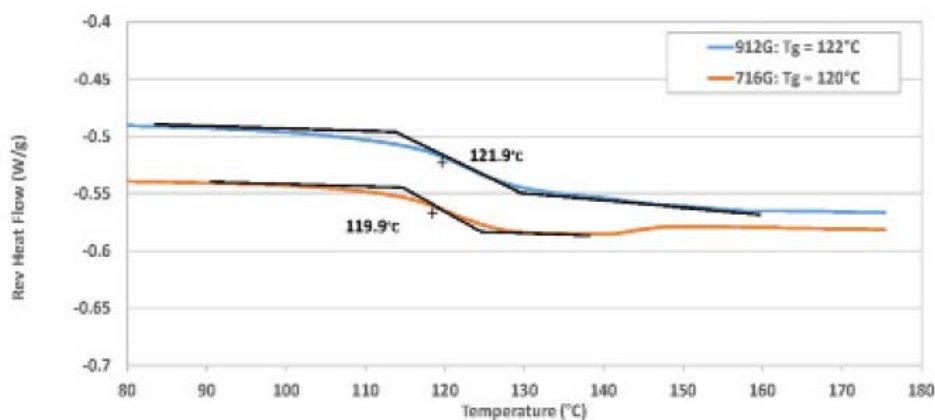
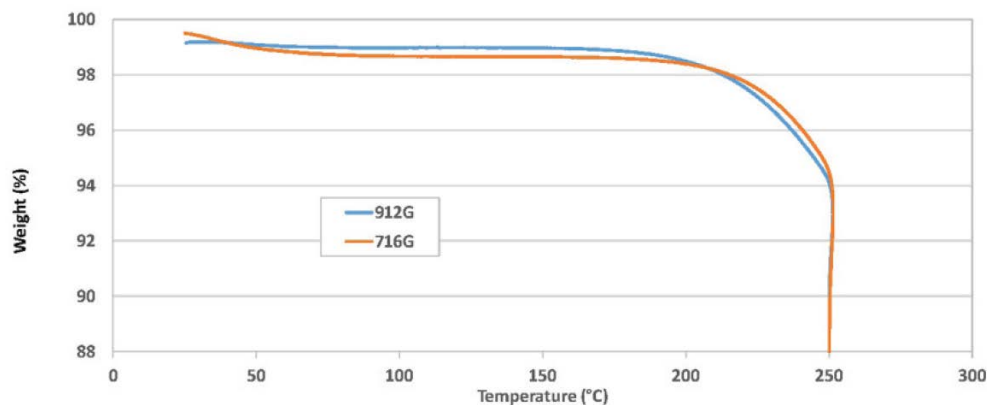


图 2: 表示 HPMCAS 等级热分解温度的 TGA(热重分析法)热分析图



每个等级所测得的螺杆扭矩和模头压力的机械参数各不相同。通常，在相同的温度下，HPMCAS 912G 的螺杆扭矩要比 HPMCAS 716G 大，但在较高的温度下，HPMCAS 912G 的模头压力要比 HPMCAS 716G 低(表 1)。在 165°C 下，两种等级所测得的扭矩接近 12 N·m 的机械参数最大限值，需要利用更高的温度来降低熔体粘度和降低扭矩值。而在所有温度下，这两种等级的模头压力值都是正常的，远远低于 100 bar 的机械参数最大限值。由于螺杆旋转产生的机械能摩擦加热，模头的熔体温度通常要比目标温度高出几度。

表 1: 热熔挤出工艺条件和输出

等级	目标温度 (°C)	扭矩 (N·m)	模头压力 (bar)	熔体温度 (°C)
912G	165	10.8 – 11.5	40	169
	175	9.3 – 9.6	28	181
	185	7.3 – 8.0	16	191
	195	6.4 – 7.0	10	200
716G	165	11.3 – 12.0	35	168
	175	8.2 – 8.6	26	180
	185	6.8 – 7.3	19	189
	195	5.6 – 6.0	16	198

研磨后的挤出物的物理特性

HPMCAS 粒化挤出物显示出较高的机械强度和韧性，因此，需要使用多达两道次的高能研磨进行样品研究，以模拟在固体制剂中制备合适颗粒的程序。研磨期间，粒化挤出物受到两种物理影响：首先是通过高速转子叶片，然后是通过与规定孔洞大小的穿孔筛相碰撞。以 5g/min 的低速率将颗粒注入研磨机，降低热发生。根据等级(912G, 53-63°C; 716G, 60-70°C)测量不同的产品温度，结果很有可能显示，716G 颗粒具有更高的强度，需要更多的机械能进行研磨。每批颗粒经过第一道次和第二道次研磨后的粒度分布如表 2 所示。从中未观察到粒度随挤出工艺温度变化而变化的趋势。经过第一道研磨后，716G 颗粒的粒度明显大于 912G 颗粒，进一步表明 716G 挤出物的强度更高。经过第二道研磨后，两种等级之间的粒度差异逐渐减小。通过在第二道研磨步骤中使用更精细的筛子，可以进一步优化固体制剂的粒度分布(大约 100µm)。

表 2: 研磨后的 HPMCAS 挤出物的粒度分布

等级	目标温度 (°C)	第一道研后的粒度分布(μm)			第二道研后的粒度分布(μm)		
		d10	d50	d90	d10	d50	d90
912G	165	189	351	599	126	243	425
	175	261	450	735	105	228	409
	185	204	381	654	129	254	441
	195	192	357	614	128	254	439
716G	165	285	486	795	185	317	517
	175	321	518	817	135	263	460
	185	338	544	863	111	221	392
	195	290	501	839	137	263	456

相对于工艺温度或聚合物等级而言，研磨后的挤出物未观察到水分含量变化趋势，初始对照样品的 LOD 值范围在 2.7%至 4.2%之间。在 40°C/75% RH，储存于开放式培养皿中的样品的 LOD 值在 6.4% 至 9.0%之间，而储存于 HDPE 密封瓶中的样品的 LOD 值在 3.3% 至 4.9%之间。将每个样品的 LOD 值用于随后的 HPLC 高效液相色谱分析重量校正计算中，以干燥品计算 HPMCAS 颗粒的游离酸含量。

涉及到工艺参数的官能团的稳定性

虽然 HPMCAS 聚合物的热降解在 200°C 左右才开始发生，但是以游离乙酸和琥珀酸形式存在的 HPMCAS 所引起的官能团的热诱导损失可在 165°C 左右发生，甚至由于在剪切条件下受到熔融聚合物的影响可能会加快发生。虽然乙酸和琥珀酸被列为 GRAS(公认安全)物质；但是，因受药典限制，HPMCAS 的总体游离酸含量不超过 1%(USP40-NF35)。在本项研究中，未加工的 AFFINISOL 716G 未检测到游离酸，而未加工的 AFFINISOL 912G 检测到 0.077%的乙酸浓度，但未检测到琥珀酸。

在使用 750 μm 筛子(图 3a 和图 3b)进行第一道研磨后，这两种等级的 HPMCAS 证实游离酸的组成和浓度降解曲线随着工艺温度的变化而发生变化。尽管在所评估的工艺温度范围内这两种等级的游离酸含量基本上保持稳定，但游离琥珀酸浓度却随着工艺温度的升高而升高。HPMCAS 912G 的游离琥珀酸浓度远远高于 716G，在 195°C 的最高工艺温度时，总体游离酸含量达到 1.03%。使用 500 μm 筛子对颗粒进行第二道研磨，尽管在第二道研磨过程中施加了额外的机械力和热应力，但这两种等级的游离酸曲线十分相似。

图 3a: HPMCAS 912G 的游离酸含量随挤出工艺温度变化而变化

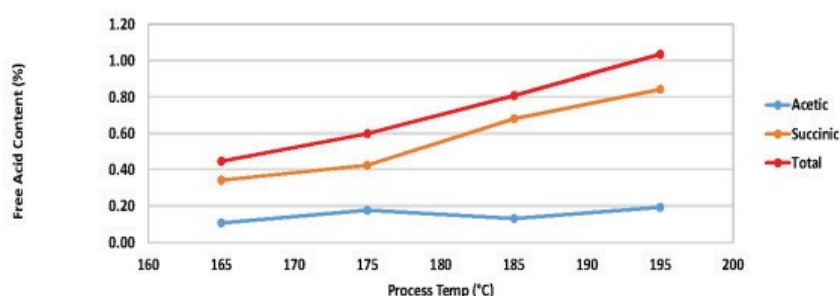
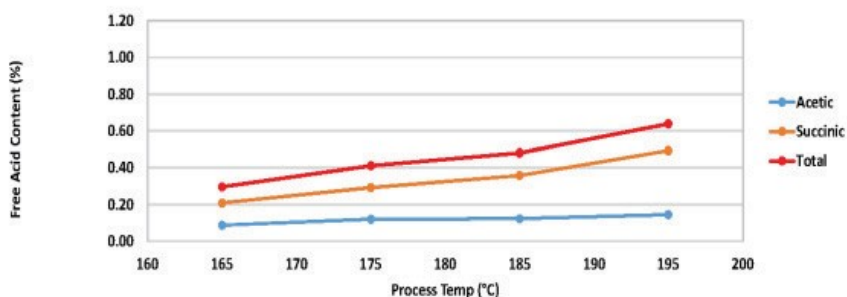


图 3b: HPMCAS 716G 的游离酸含量随挤出工艺温度变化而变化



涉及到储存条件的官能团的稳定性

在 40°C/75%RH 下储存在开放式培养皿中的样品的游离乙酸浓度在所有工艺温度和研磨条件下几乎为零(<0.02%)，这可能是由于初始存在的低浓度乙酸(熔点 17°C)蒸发而导致的。因此，在 40°C/75%RH 下储存的样品的总体游离酸含量几乎完全由琥珀酸组成，在此温度下(熔点 188°C)，琥珀酸为固体。在 40°C 下，将样品储存在 HDPE 密封瓶中两周后，所有样品的游离乙酸值与初始值相比没有发生变化，这就表明，即使在较高储存温度下，HPMCAS 中的乙酸浓度也能保持稳定(不太可能会增加)。无论使用多少道次的研磨，储存条件都不会对加速稳定条件下研磨后的挤出物的总体游离酸含量产生重大的影响(图 4a 和图 4b)。虽然在 40°C 下储存的样品的游离乙酸值与初始值相比没有发生变化，然而，随着时间的推移，乙酸蒸发，在 40°C/75% RH 下储存的样品的游离乙酸值逐渐下降。

图 4a: HPMCAS 912G 的总体游离酸含量：工艺温度和储存条件

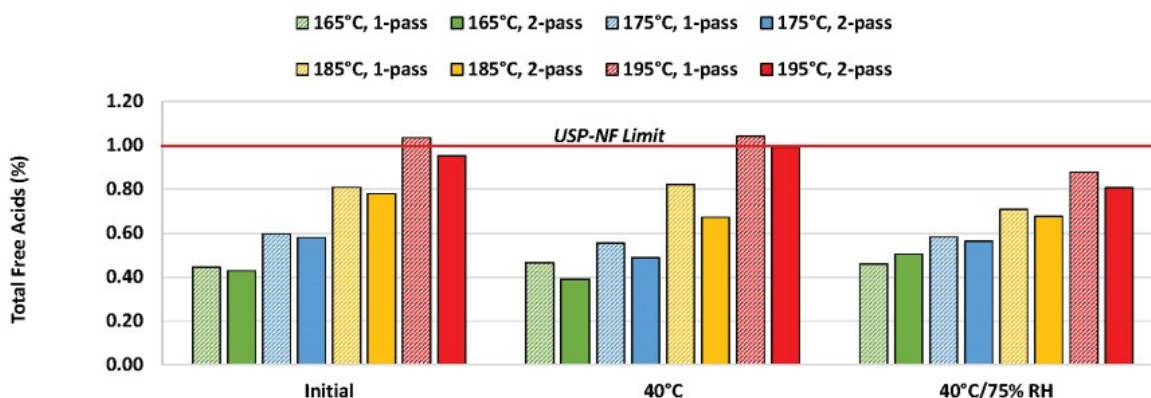
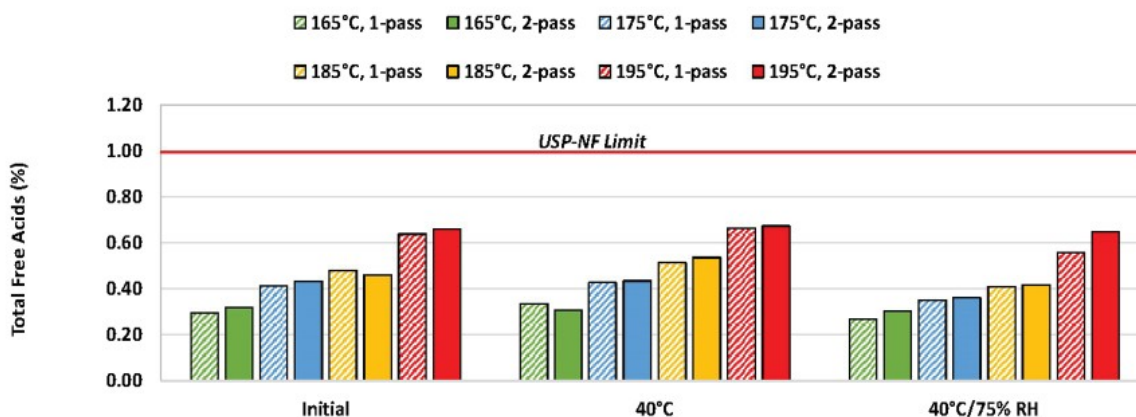


图 4b: HPMCAS 716G 的总体游离酸含量：工艺温度和储存条件



结论

这两种等级的 AFFINISOL HPMCAS 粉末均能成功完成热熔挤出，并且在稳定储存之前，其研磨后的挤出物的游离酸含量保持低于 1% 的 USP-NF 药典限值。这两种等级的热熔挤出 HPMCAS 在生成游离酸方面具有不同的降解曲线，会受到工艺温度不同程度的影响。而在生成琥珀酸方面，HPMCAS 912G 对工艺温度更加敏感，这就导致在最高工艺温度下 HPMCAS 912G 的总体游离酸含量达到 USP-NF 药典极限值。热熔挤出后的研磨操作和储存条件对游离乙酸或琥珀酸的生成影响最小，这点在早期挤压工艺期间就已定论下来。

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611-传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

UNIQUE TOGETHER



Controlled Release Alliance

© BPSI Holdings LLC, 2017. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有
**DuPont™ 和 the DuPont 椭圆标识是杜邦公司注册商标。

* AFFINISOL™ 系杜邦公司注册商标
pr_aaps_proc_hmelt_ext_shyp_ac_su_09_2019_CHN

AFFINISOL™

You can also visit our website at www.colorcon.com

This document is valid at the time of distribution. Distributed 07-?-2021 (UTC)