

用于热熔挤出的聚维酮和共聚维酮

的增塑剂相容性以及热学和流变学特性

Mohammed Rahman¹, Seher Ozkan², James Lester¹, Ishrath Farzana¹, Vivian Bi³, Thomas Dürig³

¹Ashland Specialty Ingredients, Solubilization Center of Excellence, Columbia, MD 21045, USA;

²Ashland Specialty Ingredients, Wayne, NJ 07470, USA; ³Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

前言

固体分散体技术是一种提高难溶性药物生物利用度的关键技术。在过去十年的关于固体分散体工艺技术的研究中发现，稳定的固体分散体可以通过热熔挤出进行商业规模的制备。聚合物能够促进溶出，抑制药物重结晶，选择合适的聚合物对于成功制备无定形态固体分散体至关重要。首选的聚合物还必须具有良好的工艺可操作性。热熔挤出处方筛选研究中还必须考察聚合物的热学性质和熔融流变学性质。聚合物的玻璃态转化温度 (T_g) 决定了操作温度窗的下限；典型的挤出温度控制在聚合物 T_g 值以上 20–40°C。聚合物 T_g 值越高，物理稳定性越好，但没有辅料和 / 或药物的增塑作用时，热熔挤出工艺操作难度也随之增大。通常，为了在药物和聚合物降解温度下成功热熔挤出制得固体分散体，需要在处方中加入增塑剂。本研究通过熔融流变学和差示扫描量热考察了聚维酮和共聚维酮的增塑剂相容性。此外，也考察了聚维酮和共聚维酮的热学和流变学性质。

实验方法

热重分析 (TGA)

TGA 实验所使用的设备为 TA Instruments Q500。Plasdone™ 聚维酮和共聚维酮的热分解性质通过 TGA 采用两种方法进行表征：第一，将样品分别在空气和氮气环境下以不同加热速率从室温加热至 600°C。第二，将样品分别置于固定温度 (140–230°C) 中加热 30 分钟。

差示扫描量热分析 (DSC)

DSC 实验所使用的设备为 TA Instruments DSC Q2000。聚合物和塑化聚合物的玻璃态转化温度是通过加热 - 冷却 - 加热的方法测得。将样品按 20°C/min 的速率加热至 100°C 并保持 5 分钟以除去残余水分。接下来，将样品按 50°C/min 的速率冷却至 0°C，然后按调制的加热循环速率 (2°C/min) 加热聚合物至其玻璃态转化温度以上。

药典测试

将 Plasdone™ 聚维酮和共聚维酮使用 Dynisco 实验室混合挤出机在 180°C 下挤出并检测，以保证这些聚合物经挤出后仍然符合美国药典 (USP) 的各项要求。

粘度测试

动态振荡流检测使用一个装有温度控制室的应变控制 ARES-G2 流变仪 (TA Instruments)，在线性粘弹性范围内进行。将颗粒样品置于 25mm 不锈钢平行盘上 (此平行盘通过一个熔融环安装)，样品在测试前不干燥。然后分别在空气和氮气环境下对每个样品进行动态应变扫描、频率扫描，温度扫描和时间扫描检测。

结果与讨论

热学性能

表 1 显示的是各种规格的 Plasdone™ 聚维酮和共聚维酮聚合物的玻璃态转化温度，K 值和分子量。

规格	K 值 (动力粘度)	平均分子量 (道尔顿)	玻璃态转化温度 (°C)
Plasdone K-12 聚维酮	10.2-13.8	4,000	120
Plasdone K-17 聚维酮	15.5-17.5	10,000	140
Plasdone K-25 聚维酮	24-26	34,000	160
Plasdone K-29/32 聚维酮	29-32	58,000	164
Plasdone K-90 聚维酮	85-95	1,300,000	174
Plasdone S-630 共聚维酮	26-29	40,000	109

表 1. Plasdone™ 聚维酮和共聚维酮聚合物的物理性质

图 1 和 2 是 Plasdone S-630 共聚维酮的 TGA 热分析图谱，Plasdone S-630 在 170°C 和 230°C 等温加热 30 分钟检测最初的水分丢失以及长时间暴露在高温下潜在的降解。在所有的温度下进行了同样的实验，见图 3（未显示 TGA 结果）。样品暴露在 170°C 下为无色，但在 230°C 下为深黄色，显示样品出现了降解。

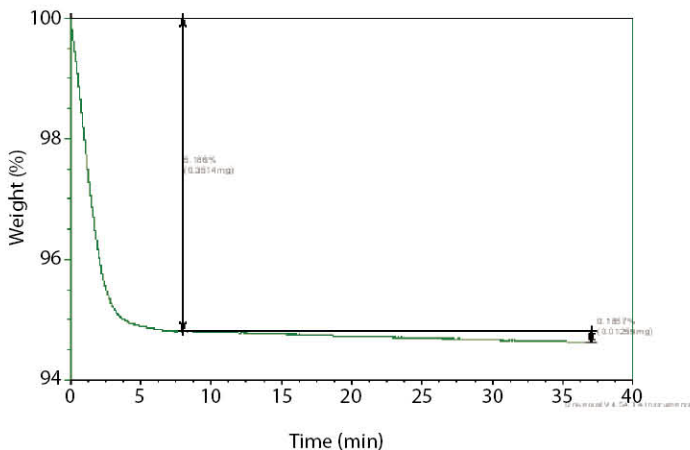


图 1. Plasdone S-630 共聚维酮，等温 @170°C 30 分钟

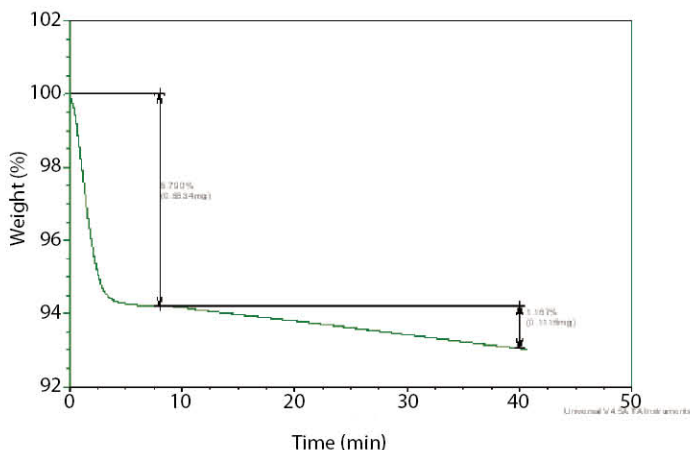
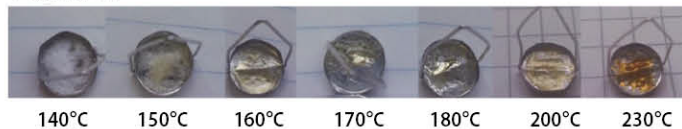


图 2. Plasdone S-630 共聚维酮，等温 @230°C 30 分钟

空气环境下
检测后即刻



空气环境下

检测后置于室温 24 小时

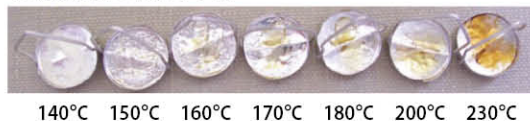


图 3. Plasdone S-630 共聚维酮暴露于各种温度下

所有的 Plasdone 聚维酮和共聚维酮聚合物表现出相似的降解行为；温度变化从室温到 600°C，在 270-300°C 显示短时暴露降解，在 190-200°C 等温加热 30 分钟样品显示重量和颜色的变化。图 4 显示纯的 Plasdone 聚维酮和共聚维酮聚合物推荐的热熔挤出操作窗；这个聚合物的操作窗被限制在物料的 T_g 值与降解温度起点间。然而，可以通过加入 API 和 / 或增塑剂降低聚合物的 T_g 值。

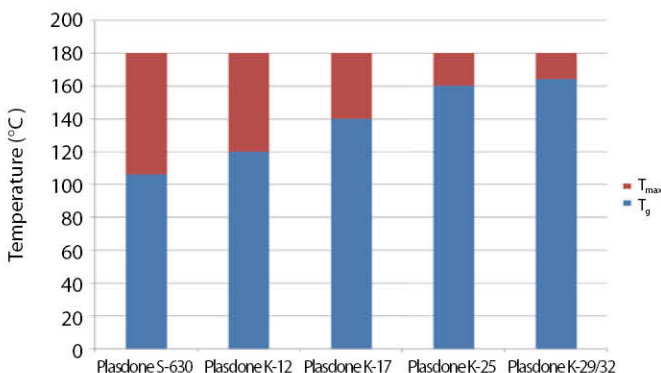


图 4. Plasdone 聚维酮和共聚维酮聚合物的操作窗

将 Plasdone 聚维酮和共聚维酮聚合物的乙醇溶液或二氯甲烷：甲醇（2:1, W/W）溶液中分别加入各种增塑剂（10% 水平），见表 2 和 3，再按标准工艺喷雾干燥得到均一的混合塑化聚合物。聚合物真空干燥后检测 T_g 值，结果见表 2 和 3。所有的增塑剂都能降低 Plasdone K-29/32 聚维酮的 T_g 值，这表明所测试的增塑剂与 Plasdone 聚维酮聚合物都有较好的相容性。所有的增塑剂，除普流尼克类增塑剂外，也能降低 Plasdone S-630 共聚维酮的 T_g 值。特定增塑剂能更显著地降低 Plasdone 聚维酮和共聚维酮聚合物的 T_g 值，因而可以在较低的用量下更显著地降低 Plasdone 聚维酮和共聚维酮聚合物的 T_g 值。

Plasdone K-29/32 聚维酮加入 10% (w/w) 增塑剂的相容性		
增塑剂	T _g	焓值
无增塑剂	163.67°C	0.1603 J/g°C
癸二酸二丁酯	120.62°C	0.1325 J/g°C
邻苯二甲酸二乙酯	117.58°C	0.0983 J/g°C
普流尼克 F-68	99.80°C	0.0601 J/g°C
普流尼克 F-127	112.70°C	0.1054 J/g°C
单硬脂酸甘油酯	124.36°C	0.1385 J/g°C
聚乙二醇	140.18°C	0.1378 J/g°C
十二烷基硫酸钠	131.24°C	0.1211 J/g°C
辛丁酯磺酸钠	110.67°C	0.0263 J/g°C
柠檬酸三乙酯	109.99°C	0.0394 J/g°C
三乙酸甘油酯	112.17°C	0.0528 J/g°C
吐温 80	142.96°C	0.0735 J/g°C
维生素 E-TPGS	117.00°C	0.0940 J/g°C

表 2. 加入增塑剂的 Plasdone K-29/32 聚维酮的 T_g 值

Plasdone S-630 共聚维酮加入 10% (w/w) 增塑剂的相容性		
增塑剂	T _g	焓值
无增塑剂	107.77°C	0.1839 J/g°C
癸二酸二丁酯	89.51°C	0.0641 J/g°C
邻苯二甲酸二乙酯	99.53°C	0.1511 J/g°C
普流尼克 F-68	110.34°C	0.2218 J/g°C
普流尼克 F-127	117.51°C	0.5494 J/g°C
单硬脂酸甘油酯	94.34°C	0.1204 J/g°C
聚乙二醇 3305	95.54°C	0.1248 J/g°C
十二烷基硫酸钠	82.65°C	0.1220 J/g°C
辛丁酯磺酸钠	91.99°C	0.0607 J/g°C
柠檬酸三乙酯	95.54°C	0.1034 J/g°C
三乙酸甘油酯	94.29°C	0.1145 J/g°C
吐温 80	87.09°C	0.1066 J/g°C
维生素 E-TPGS	95.53°C	0.1493 J/g°C

表 3. 加入增塑剂的 Plasdone S-630 共聚维酮的 T_g 值

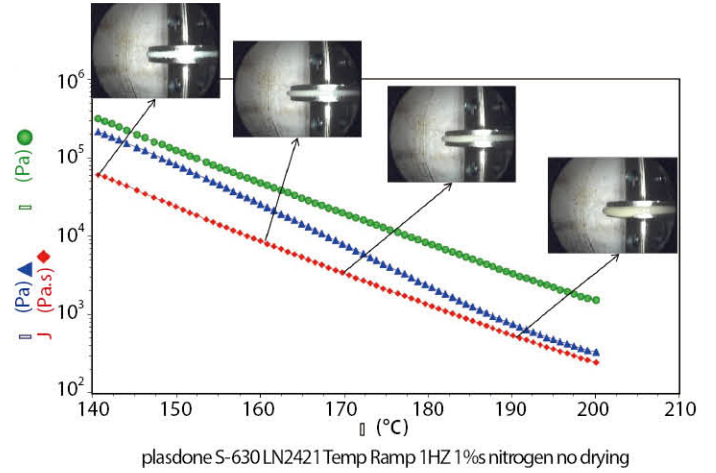


图 5. Plasdone S-630 共聚维酮随温度升高的应变扫描实验

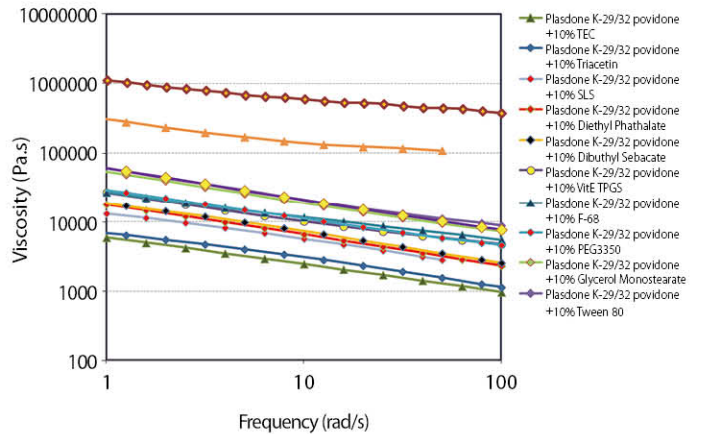


图 6. Plasdone K-29/32 聚维酮频率扫描实验

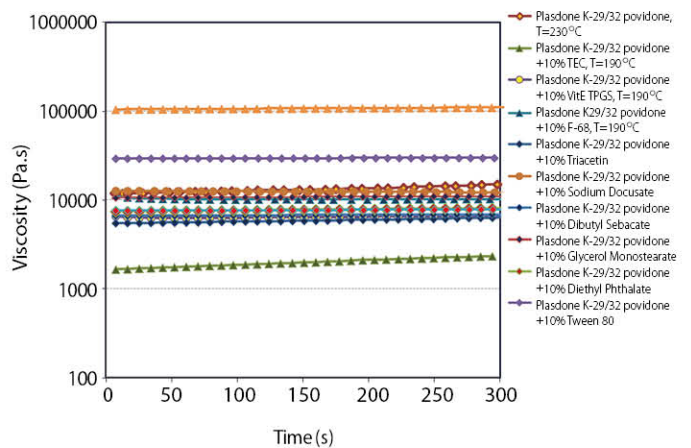


图 7. 塑化和纯 Plasdone K-29/32 聚维酮样品的时间扫描实验

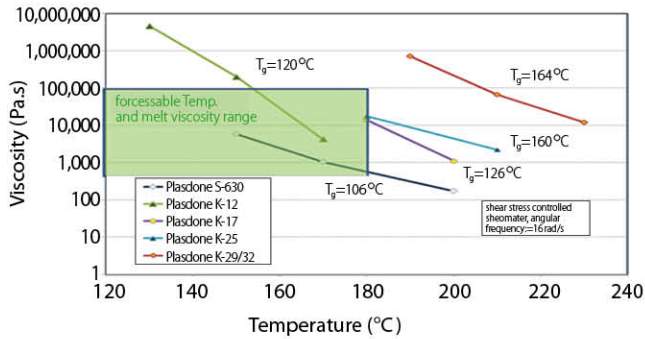


图 8. Plasdane 聚维酮和共聚维酮聚合物的熔融流变学性质

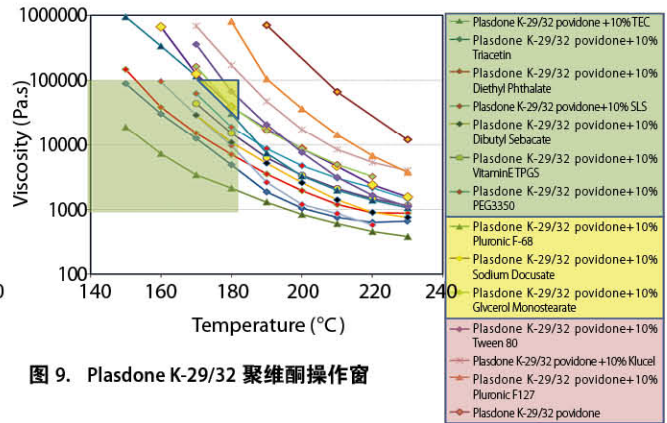


图 9. Plasdane K-29/32 聚维酮操作窗

流变学

Plasdane 聚维酮和共聚维酮聚合物熔融流变学通过检测不同温度下的熔融粘度来表征（图 5），粘度检测表征为固定温度下的剪切频率（图 6），也表征为在固定温度下产生额外热稳定的时间以及增塑剂持久数据（图 7）；图 7 所示的时间扫描实验有效地预测挤出时增塑剂在处方中的持久性以及潜在的聚合物交联。含有挥发性增塑剂聚合物的粘度增加意味着增塑剂的挥发；在所示的案例中，含有 10% 柠檬酸三乙酯的样品表现得很明显，此样品的直线斜率大于纯聚合物直线斜率。如果粘度对时间直线斜率加入增塑剂后不增加，这表明此增塑剂在挤出操作过程中可能有较好的持久性。Plasdane 聚维酮和共聚维酮聚合物在不同温度下的粘度见图 8，这些聚合物理想的热熔挤出操作窗应该在 ~700 与 100,000 Pa.s 间，同时维持温度在降解温度 180°C 以下。图 9 显示了不同增塑剂对 Plasdane K-29/32 聚维酮操作窗的影响。

结论

所有 Plasdane 聚维酮和共聚维酮聚合物在 180°C 以下表现出良好的热稳定性，由此，推荐 180°C 为这些聚合物热熔挤出的操作上限。Plasdane S-630 共聚维酮和 Plasdane K-12 聚维酮具有用于热熔挤出理想的热流变学性质。Plasdane K-29/32 聚维酮需通过加入 API 或其它辅料进行塑化处理才能在 180°C 以下成功进行热熔挤出制备固体分散体。尽管 T_g 值是一个很好的增塑剂相容性检测指标，熔融流变学能更好地测定增塑剂效率。