

# 流变学在热熔挤出制剂的研究进展

刘永娇, 伊珊, 陆杨, 熊素彬\* (浙江工业大学药学院, 杭州 310032)

**摘要:**热熔挤出(HME)是一种新型的固体分散和熔融制粒制剂技术。药物和高分子在HME过程受热、剪切和拉伸等作用呈现复杂的流变特性,流变学是指导热熔挤出制剂处方、工艺和过程控制的理论基础。笔者综述了熔体流变特性与温度和剪切速率的关系,以及时-温等效等流变学基本原理;常用流变仪及其在研究药用高分子熔体的热塑性,药物在聚合物熔体的溶解性,药物与高分子相互作用,热熔挤出工艺参数的筛选及过程分析(PAT)等方面的进展。

**关键词:**流变学;高分子;热熔挤出;热塑成型;固体分散

**doi:**10.11669/cpj.2019.05.001      **中图分类号:**R944      **文献标志码:**A      **文章编号:**1001-2494(2019)05-0345-07

## Research Progress on Rheology in the Hot Melt Extrusion

LIU Yong-jiao, YI Shan, LU Yang, XIONG Su-bin\* (College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China)

**ABSTRACT:** Hot melt extrusion (HME) is a novel technique to prepare solid dispersions and granules. During the manufacturing process, the drugs and polymers melt and show the complex rheological properties under the heat and forces of shear and extension. Rheology is a potential tool to guide their formulations, manufacturing process and in-line quality control. In this review, we summarized the basic theories of the molten polymer viscoelasticity with temperature and shear rate, and the time-temperature superposition, the widely used rheometries and their applications in the pharmaceutical polymer thermoplasticity, drug solubility and interactions in the molten polymers, manufacturing parameters and the in-line quality control of hot melt extrusion.

**KEY WORDS:** rheology; polymer; hot melt extrusion; thermoplastic molding; solid dispersion

热熔挤出(HME)是一种新型的固体分散和熔融制粒制剂技术,已用于速释、缓控释、定位释药制剂,口腔膜剂,植入剂及载药3D打印丝等的制备。该工艺过程无溶剂、操作简单、可连续化生产、对物料压缩性无要求,药物高度分散于产品中,释药速率和释药部位可调<sup>[1]</sup>。但药物和高分子在热、剪切和拉伸作用下流变特性复杂,若处方或工艺不当,易导致药物或高分子降解、重结晶、熔体破裂或胀大等。流变学是研究物质流动性和变形性的科学。基于质量源于设计(QbD)和在线工艺分析(PAT)的理念,流变学是指导热熔挤出处方和工艺参数的优化及在线工艺控制的理论基础。笔者拟对熔体流变学的基本原理,常用流变仪及其在热熔挤出中的研究与应用进行综述。

### 1 熔体流变学基本原理

药用高分子多为长链或分支状,加热熔融时既呈现固体的弹性,也具有液体的黏性。药物与高分子熔体在制剂加工过程的流变特性与应力、温度和时间关系密切<sup>[2]</sup>。

#### 1.1 高分子熔体流变性与应力的关系

高分子熔体的流动属于非牛顿流体,按作用方式可分为剪切和拉伸流动,其中热熔挤出过程主要以剪切流动为主。黏度是流体重要的参数之一,表示阻碍流体流动的阻力大小。黏度与剪切应力和剪切速率或应变的关系见式1。

$$\eta_s = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad (1)$$

式中, $\eta_s$ 为剪切黏度, $\tau$ 为剪切应力, $\dot{\gamma}$ 为剪切速率。

常温时高分子呈缠绕状态,熔融时随剪切速率( $\dot{\gamma}$ )增大,逐渐解缠绕并有序化,其剪切黏度( $\eta_s$ )与剪切速率的对数流动曲线可分为4区,依次为第一牛顿区、过渡区、幂律区(剪切稀化区)和第二牛顿区(图1)<sup>[3]</sup>。当 $\dot{\gamma} \rightarrow 0$ ,应力与剪切速率呈线性,流体流动与牛顿流体相似,黏度趋于常数(即零剪切黏度 $\eta_0$ ),故称为第一牛顿区或线性流动区。当 $\dot{\gamma}$ 超过临界值后,高分子流动呈非牛顿性, $\eta_s$ 随 $\dot{\gamma}$ 增大而下降,表现为剪切稀化,该区域为

**基金项目:**国家自然科学基金项目资助(30701059);浙江省自然科学基金项目资助(LY13H300004)

**作者简介:**刘永娇,女,硕士研究生      **研究方向:**药物新剂型与新技术      \***通讯作者:**熊素彬,女,教授,博士生导师      **研究方向:**药物新剂型与新技术的研究      **Tel:**(0571)88320048      **E-mail:**xionsb@zjut.edu.cn

幂律区,是高分子熔体加工的典型流动区。当 $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$ 时, $\eta_s$ 趋于最低值(即无穷剪切黏度 $\eta_\infty$ ),到达第二牛顿区。理论上当高分子完全解缠绕时即为第二牛顿区,但实际热塑剂制备过程可能因剪切速率无法趋近于无穷大,或流动不稳定甚至破坏而难以达到第二牛顿区。

描述高分子熔体的黏度与剪切速率的关系主要有幂律模型、Carreau 模型、Cross 模型、Ellis 模型和多项式模型。其中 Cross 模型(式 2)<sup>[3]</sup>物理概念明确,形式简单,不仅适于零剪切速率附近的牛顿流体,也适于高剪切速率的幂律流体,应用广泛。

$$\frac{\eta - \eta_\infty}{\eta_0 - \eta_\infty} = \frac{1}{1 + (K\dot{\gamma})^m} \quad (2)$$

式中 $\eta$ 为黏度, $\eta_0$ 为零剪切黏度; $\eta_\infty$ 为无穷剪切黏度, $\dot{\gamma}$ 为剪切速率, $k$ 为常数, $m$ 为速率指数。 $\eta_0$ 是高分子的基本参数,与其分子结构、平均相对分子质量和黏流活化能等有关,反映了高分子的最大松弛时间。 $\eta_0$ 、 $\eta_\infty$ 和 $m$ 均可通过 $\log \eta$ 与 $\log \dot{\gamma}$ 的拟合方程求算。

储能模量(弹性模量, $G'$ )表示高分子变形时储存于材料中的模量,指征高分子的弹性大小;损耗模量(黏性模量, $G''$ )表示功率消耗时损失的能量,指征高分子的黏性大小。 $G''$ 与 $G'$ 之比为损耗因子[loss tangent,  $\tan(\delta) = \frac{G''}{G'}$ ],表示动态变形时的能耗大小,其值与高分子的结构和相对分子质量分布有关,通常相对分子质量小且分布窄的高分子在高频率处出现 $G'$ 与 $G''$ 曲线的交叉( $\tan \delta = 1$ ) (图 2)<sup>[2]</sup>。

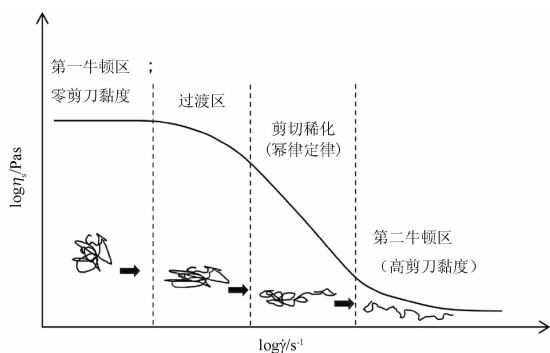


图 1 高分子熔体黏度随剪切速率的典型曲线<sup>[2]</sup>

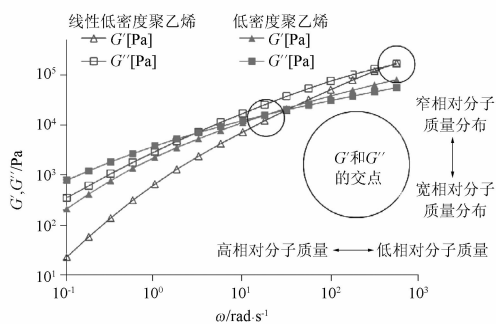


图 2 低密度聚乙烯和线性低密度聚乙烯的储能模量和损耗模量随角频率的曲线<sup>[2]</sup>

## 1.2 高分子熔体流变性与温度的关系

室温时高分子链彼此缠绕以使单链的运动受阻;随着温度升高,分子布朗运动加快,分子链的运动加快,自由体积增大,黏度降低。高分子的结构决定了其黏度对温度的敏感性,通常复杂结构的高分子(如分支状、芳香环、带有侧基等)熔体发生流动时,必须给予足够的热能才能克服共价键的旋转等运动阻力。高分子熔体表观黏度与活化能和温度的关系可用阿伦尼乌斯方程表示(式 3)<sup>[3]</sup>。

$$\eta_a = A \times e^{\frac{E_a}{RT}} \quad (3)$$

式中 $\eta_a$ 为表观黏度, $A$ 为常数,与相对分子质量有关, $E_a$ 为活化能, $R$ 为气体常数, $T$ 为开氏温度。在恒定频率如 1 Hz 时,测定黏度随温度扫描曲线,计算活化能。高分子链的支链化、刚性和极性增大,均会导致活化能升高;活化能愈大,黏度随温度变化愈敏感。

## 1.3 时-温等效原理(time-temperature superposition)

对线性高分子而言,升高温度与延长作用时间可产生等效的分子运动,即高分子在较高温度短时间内的黏弹性能与较低温度长时间的黏弹性能等效<sup>[2]</sup>。温度和作用时间对黏度的影响可通过水平移位因子(horizontal shift factor,  $\alpha_T$ )校正,得比浓黏度 $\eta_r$ (式 4)。

$$\eta_r = \frac{\eta(\dot{\gamma}, T)}{\alpha_T} \quad (4)$$

当温度 $T \leq T_g + 100$  K 时, $\alpha_T$ 可用 WLF 方程(Williams-Landel-and Ferry 方程)表示(式 5)

$$\log \alpha_T = \frac{C_1(T - T_{ref})}{C_2 + (T - T_{ref})} \quad (5)$$

式中 $C_1$ 和 $C_2$ 为拟合参数,当参比温度 $T_{ref} = T_g$ 时,大多高分子的 $C_1$ 和 $C_2$ 是常数, $C_1 = 17.44$  K 和 $C_2 = 51.6$  K。当 $T > T_g + 50$  K 时, $C_1 = 8.86$  K 和 $C_2 = 101.6$  K。当 $T > T_g + 100$  K 时,可用阿伦尼乌斯方程表示(式 6):

$$\alpha_T = \exp \left[ \frac{E}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref}} \right) \right] \quad (6)$$

式中 $E$ 为熔体活化能, $R$ 为理想气体常数, $8.314$  J · mol<sup>-1</sup> · K<sup>-1</sup>。

## 2 常用流变仪及流变参数测定法

熔体流变参数的测定可用旋转流变仪,毛细管流变仪或转矩流变仪等。旋转流变仪常用于熔体低剪切速率时流体流变性的测定,毛细管流变仪则用于高剪切速率时流体流变性的表征。

### 2.1 旋转流变仪(rotational rheometry)<sup>[4-5]</sup>

旋转流变仪测量时将样品置于一对夹具中间,通过夹具的相对旋转运动使样品产生简单剪切(拖拽)流动。具有温度和剪切应力控制精准、扭力矩分辨率高,所需样品量少等优势,但不适于高剪切速率(大于 1 000 s<sup>-1</sup>)流体流变特性研究。常用夹具有锥板、平行板和同轴圆筒型,测定模式有稳态和动态模式。

**2.1.1 稳态模式** 稳态模式以连续的旋转施加应变或应力,得到恒定的剪切速率,测试剪切流动达到稳态时流体形

变产生的扭矩。测试时样品内部的剪切速率、压力和温度均为常数,若流变仪灵敏度很高,当极小形变时,用锥板夹具可直接测得零剪切黏度。稳态模式采用平行板夹具会导致剪切速率不均一,中心为零,边缘最大。为避免剪切速率从中心至边缘不恒定导致的误差,需采用修正因子修正(表1)。

**2.1.2 动态模式** 动态模式对流体施加周期振荡的应变或应力,测量流体响应的应力或应变,但振幅较小,故称为小振幅振荡剪切 (small angle oscillatory shear, SAOS),可进行应变、时间、频率和温度扫描。应变扫描以恒定频率施加正弦形变(应变),高分子熔体流变性在应变小于临界值时与应变无关,呈现线性黏弹行为,由此确定高分子的线性黏弹区。动态时间扫描在恒定温度时,给样品施加恒定频率的正弦形变,在一定时间内连续测量,以监测高分子网络结构随时间的稳定性。动态频率和温度扫描均在线性黏弹区,以恒定的应变幅度进行。动态频率扫描以恒定的温度,施加不同频率的正弦形变,以获得黏度、模量等随频率变化的曲线,并计算零剪切黏度、平均松弛时间等。动态温度扫描以恒定的频率,获得黏度、模量等随温度变化的曲线。

当高分子熔体形变非常小或形变速率非常缓慢时,高分子有足够的时间通过布朗运动松弛,以保持高分子结构不变,使其缠绕和弯曲状态不受影响。故可通过旋转流变仪在线性黏弹区测试高分子的内在特性,线性黏弹区 SAOS 流动特性测定常用平行板夹具,且测定结果无需校正(表2)。

**2.1.3 Cox-Merz 规则** 稳态剪切主要用于测量高分子熔体在高剪切速率和大形变的非线性黏性(结构黏性),即微观上大分子链的滑行、取向、解缠结或键破坏等。SAOS 则测量聚合物的线性黏弹性,即分子链的柔顺性。两种性质不同的测量方式测得宏观结果却十分相似。但 SAOS 剪切速率通常在

5 ~ 10 s<sup>-1</sup>;稳态剪切因高剪切速率和大形变,可能存在扭力矩过高或样品与夹具板面的分离,熔体不稳定,边缘断裂等问题而使测试受限<sup>[6]</sup>。Cox-Merz 规则(Cox-Merz rule)是联系稳态剪切和小振幅振荡剪切两类流动的流变关系式。若稳态模式的剪切速率与 SAOS 模式的角频率相等,Cox-Merz 关系式成立,则可建立 SAOS 线性黏弹区的复数黏度和稳态剪切表观黏度的关联性(式7)。

$$\eta(\dot{\gamma}) = |\eta^*(\omega)|, \text{当 } \dot{\gamma} = \omega \quad (\text{式7})$$

式中  $\eta$  为表观剪切黏度,  $\dot{\gamma}$  为剪切速率, (s<sup>-1</sup>),  $\eta^*$  为复数黏度 (Pa · s),  $\omega$  为角频率 (rad · s<sup>-1</sup>)。

## 2.2 毛细管流变仪 (capillary rheometry)<sup>[2,7,8]</sup>

毛细管流变仪有恒速型(测压力,如高压毛细管流变仪)、恒压型(测流速,如熔体指数测量仪)和重力型(如乌氏黏度计),口模主要有圆孔状和矩形狭缝状。采用毛细管流变仪测量时,将样品置于加热桶中,加热使样品熔融,再在压力作用下推动流体流出毛细管口模,测量桶或口模的压力降,计算黏度。

旋转流变仪和毛细管流变仪均可用于稳态模式测量,但剪切速率不同,前者为 0.01 ~ 10 s<sup>-1</sup>,后者为 1 ~ 10 000 s<sup>-1</sup>。毛细管流变仪随剪切速率的增大,边缘效应更显著,故测得的剪切速率和剪切应力均为表观值。若考虑毛细管口模入口处的额外压力降 ( $\Delta P_e$ ),经 Bagley 校正,可获得毛细管壁的真实剪切应力  $\tau_w$ 。另一方面,剪切稀化的流体在毛细管内呈非抛物线形单向流动,无滑行时,毛细管中间流速最大,管壁流速为零,管壁剪切速率最大,通常采用 Weissenberg-Rabinowitsch 校正可得管壁真实剪切速率(表3)。

## 3 熔体流变学在热熔挤出制剂中的应用

热熔挤出过程中可能存在药物与高分子熔体不相容、药物与高分子的降解与重结晶,及熔体的挤出胀大或破裂等问题。流变学已广泛用于高分子热塑性、药物在熔体中溶解性、药物与熔体高分子相互作用,及热熔挤出工艺过程挤出温度与转速、电机负荷及在线工艺控制等的指导。

表3 毛细管流变仪流变参数关系式

流变参数	公式
体积流量	$Q = \pi R_p^2 V_p$
管壁表观剪切应力	$\tau_{wa} = \frac{R \cdot \Delta P}{2L}$
管壁的表观剪切速率	$\dot{\gamma}_a = \frac{4Q}{\pi R^3}$
Bagley 校正	$\tau_w = \frac{R(\Delta P - \Delta P_e)}{2L}$
Weissenberg-Rabinowitsch 校正	$\dot{\gamma}_w = \frac{4Q}{\pi R^3} \left( \frac{3n+1}{4n} \right)$
幂律指数(n)	$n = \frac{d \log \tau_w}{d \log \dot{\gamma}_{wa}}$

注:Q - 体积流量;R<sub>p</sub> - 柱塞或加热桶半径;V<sub>p</sub> - 柱塞速率;ΔP - 大气压和加热桶压力差;L - 毛细管长;R - 毛细管半径

表1 旋转流变仪稳态模式流变参数关系式

流变参数	锥板	平行板
剪切速率	$\dot{\gamma} = \frac{\Omega}{\theta_0}$	$\dot{\gamma}_r = \frac{r\Omega}{h}$
剪切应力	$\tau = \frac{3M}{2\pi r^3}$	$\tau = \frac{2M}{\pi r^3} \left( \frac{3}{4} + \frac{1}{4} \frac{d \ln M}{d \ln \dot{\gamma}_r} \right)$
剪切黏度	$\eta = \frac{3M\theta_0}{2\pi r^3 \Omega}$	$\eta(\dot{\gamma}_r) = \frac{2M}{\dot{\gamma}_r} \pi r^3 \left( \frac{3}{4} + \frac{1}{4} \frac{d \ln M}{d \ln \dot{\gamma}_r} \right)$

注:Ω - 角速度;θ<sub>0</sub> - 锥板角度;M - 转矩;r - 平板半径;h - 圆盘间距

表2 旋转流变仪动态模式流变参数关系式

流变参数	平行板	锥板
储能模量	$G' = \frac{2hM_0 \cos \delta}{\pi^4 \Phi_0}$	$G' = \frac{3\theta_0 M_0 \cos \delta}{2\pi^4 \Phi_0}$
损耗模量	$G'' = \frac{2hM_0 \sin \delta}{\pi^4 \Phi_0}$	$G'' = \frac{3\theta_0 M_0 \sin \delta}{2\pi^4 \Phi_0}$
复数黏度	$ \eta^*  = \sqrt{\left[ \left( \frac{G'}{\omega} \right)^2 + \left( \frac{G''}{\omega} \right)^2 \right]}$	$ \eta^*  = \sqrt{\left[ \left( \frac{G'}{\omega} \right)^2 + \left( \frac{G''}{\omega} \right)^2 \right]}$
	$= \frac{ G^* }{\omega}$	$= \frac{ G^* }{\omega}$

注:Φ<sub>0</sub> - 振荡角幅度;M<sub>0</sub> - 扭力矩幅度;δ - 相位角(表示黏弹性随时间依赖性);ω - 角频率;G\* - 复数模量

### 3.1 药用高分子的热塑性

高分子熔体的玻璃化温度( $T_g$ )或熔点( $T_m$ )、降解温度( $T_d$ )、复数黏度( $\eta^*$ )、零剪切黏度( $\eta_0$ )、储能模量( $G'$ )、损耗模量( $G''$ )及损耗因子( $\tan\delta$ )等直接影响热熔挤出制剂的处方和工艺。DSC(差式扫描量热法)是研究高分子 $T_g$ 的经典方法,其值用 $T_{g,DSC}$ 表示。流变温度扫描 $\tan(\delta) = 1$ 时,高分子开始流动,对应温度为流变玻璃化温度,即 $T_{g,Rheo}$ 。美国圣·约翰大学课题组将0.5~1 g高分子采用5 000磅压力持续5 s压制直径25 mm,厚2 mm的薄片,以旋转流变仪,25 mm平行板SAOS测定模式,研究了常见药用高分子的流变特性,结果见表4<sup>[9-12]</sup>。

以降温速率 $5\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ,形变幅度0.5%,角频率 $0.1\text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$ 的温度扫描研究发现,高分子结构与热塑性能密切相关, $\eta^*$ 为 $1\ 000\sim 10\ 000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 时适于HME。线性高分子随分子链的延长,分子结构愈硬,黏度愈大,如PVP系列的 $\eta^*$ 依次为Kollidon12PF < 17PF < 25 < 30<sup>[9]</sup>。分支状较线性高分子 $T_g$ 低、黏度小,柔韧性好,如Eudragit EPO的 $T_g$ 较L100和S100低<sup>[11]</sup>。纤维素衍生物羟丙基和乙氧基取代物(如HPC和EC)的 $T_{g,Rheo}$ 较甲基取代物(如MC,HPMC,HPMCAS和HPMCAP等)低,可用于HME<sup>[10]</sup>。但若温度已接近其 $T_d$ 时高分子仍太硬,如PVPI7PF~90<sup>[9]</sup>,Eudragit L-100、S-100和L100-55<sup>[11]</sup>;或不能软化,如含有甲基取代的纤维素<sup>[10]</sup>,则不适于HME。

高分子熔体流变性除受温度影响外,还与剪切速率有关。在线性黏弹区,形变幅度0.5%, $100\sim 0.1\text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$ 频率扫描显示,尽管Affinisol HPMC<sub>HME</sub>(15cp,100cp和4M)在 $0.1\text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$ 低频剪切,温度至 $180\text{ }^\circ\text{C}$ ,其 $\eta^*$ 仍高于 $10\ 000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ,但随剪切速率提高, $\eta^*$ 呈线性下降,故 $140\text{ }^\circ\text{C}$ 适宜剪切速率即可适于HME。但Kollidon<sub>VA64</sub>的黏度仅随温度提高而降低,受剪切速率影响小<sup>[12]</sup>。Paradkar等<sup>[13]</sup>采用毛细管流变仪研究发现,HPC(SSL,SL和L)均随剪切速率 $100\sim 10\ 000\text{ s}^{-1}$ 增大,黏度呈线性下降;较高分子量的HPC在低温挤出时有发泡现象。

### 3.2 药物在 高分子熔体中的溶解度

药物与高分子的相容性及在熔体中的溶解度是热熔挤出制剂成型和稳定的关键。当药物与高分子溶解度参数之差小于 $7\text{ MPa}^{1/2}$ 时,相容性良好,大于 $10\text{ MPa}^{1/2}$ 易出现相分离。Suwardie等<sup>[7]</sup>根据Einstein's理论(式8),将对乙酰氨基酚(APAP)-PEO( $\eta$ )与PEO( $\eta_0$ )的黏度降( $\eta/\eta_0$ )与APAP含量经5次多项式拟合得曲线,曲线最低处即为药物在 高分子熔体的溶解度。结果显示,APAP在PEO熔体中溶解度随温度升高而增大,采用旋转流变仪在相同温度动态时间和频率扫描所测得的APAP溶解度基本一致。但与高剪切速率相比,低剪切速率时熔体黏度下降随剪切速率变化显著,因此最好以低剪切速率法测定药物在 高分子熔体中溶解度。

表4 常用药用高分子的热塑性特征<sup>[9-12]</sup>

高分子	商品名	水分/%	$T_{g,DSC}/^\circ\text{C}$	$T_{g,Rheo}/^\circ\text{C}$	$T_{HME}/^\circ\text{C}$	$T_d/^\circ\text{C}$
PVP	Kollidon <sub>12PF</sub>	2	72	117	152~167	196
	Kollidon <sub>17PF</sub>	4.5	140	142	*	217
	Kollidon <sub>25</sub>	6	153	156	*	166
	Kollidon <sub>30</sub>	6	160	161	*	171
	Kollidon <sub>90F</sub>	3.5	177	193	*	194
PVP-VA	Kollidon <sub>VA64</sub>	2.5	105	115	157~177	270
PCL-PVAc-PEG	Soluplus	3	72	85	142~166	278
HPC	Klucel <sub>LF</sub>	<0.2	111	190	170~200	227
MC	Methocel <sub>A15LV</sub>	<1.5	175	**	*	247
HPMC	Affinisol <sub>15cp</sub>	***	98	**	140~180	220
	Affinisol <sub>100cp</sub>	***	103	**	140~180	220
	Affinisol <sub>4M</sub>	***	104	**	140~180	220
	Pharmacoat <sub>606</sub>	<2.0	139	**	*	244
	Methocel <sub>K100LV</sub>	<0.5	147/168	**	*	259
	Methocel <sub>K100M</sub>	<1.5	96/173	**	*	259
HPMCAS	HPMCAS <sub>MF</sub>	<0.5	122	132	*	204
HPMCP	HP <sub>55</sub>	<1.0	147	162	*	194
	HP <sub>50</sub>	<1.0	143	148	*	199
EC	Ethocel <sub>4P</sub>	<1.0	128/168	184	184~198	200
	Ethocel <sub>7P</sub>	<0.07	128/168	192	192~200	205
	Ethocel <sub>10P</sub>	<0.001	132/172	194	195~200	205
Eudragit	Eudragit <sub>EPO</sub>	0.2	52	49/105	127~150	250
	Eudragit <sub>RL</sub>	0.1	63	92/133	165~170	166
	Eudragit <sub>RS</sub>	1	64	92/118	142~167	170
	Eudragit <sub>L100</sub>	0.02	195	145/215	>Td	176
	Eudragit <sub>S100</sub>	0.2	173	140/215	>Td	173
	Eudragit <sub>L100-55</sub>	2	111	128	>Td	176

注: \* - 温度至 $T_d$ 时,复数黏度大于 $10\ 000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ; \*\* - 测试温度范围储能模量与损耗模量没有交叉; \*\*\* - Affinisol<sub>HME15cp</sub>, 100cp和4M, Methocel<sub>K100LV</sub>和Kollidon<sub>VA64</sub> RH70%平衡吸湿量依次为4.7%、4.9%、5.3%、10.1%和14.9%

$$\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + 2.5\chi \quad (8)$$

式中  $\eta$  为药物与高分子的黏度,  $\eta_0$  为高分子的黏度,  $\eta/\eta_0$  为黏度降, 该方程表明混合物的黏度随不溶性固体粒子量增加而增大;  $\chi$  为分散相体积分数;  $\eta/\eta_0$  与  $\chi$  的曲线斜率受粒子形态、粒子与粒子、粒子与溶剂间相互作用影响, 故该方程的斜率可能不为 2.5。

### 3.3 药物与高分子的相互作用

增塑、抗塑与重结晶是药物与高分子熔体相互作用的宏观表现, 可用 DSC 或流变学表征。但仅流变仪可模拟热和机械作用下药物与高分子的相互作用和流变特征<sup>[4]</sup>。

**3.3.1 增塑作用** 当药物或附加剂溶于高分子熔体, 使复数黏度<sup>[4-5]</sup>、 $T_g$  ( $T_m$ )、活化能  $E_a/R$ <sup>[3]</sup> 或黏度降 ( $\eta_{norm}$ )<sup>[6]</sup> 随药物量降低, 则药物或附加剂发挥增塑作用。

布洛芬、吲哚美辛和 APAP 的熔点 ( $T_m$ ) 分别为 76、160 和 169 °C, Aho 等<sup>[6]</sup> 研究发现, 当布洛芬用量 10% ~ 70% 时, 布洛芬-PEO 的  $\eta_{norm} < 1$  ( $\eta_{norm} = \frac{\eta_{(drug, PEO)}}{\eta_{PEO}}$ ), 具有增塑作用。

60 和 70 °C 布洛芬对 PEO 的最大增塑量分别为 50% 和 70%; 但 APAP 或吲哚美辛在 90 °C 时对 PEO 的最大增塑量仅为 30%。说明低熔点药物对高分子的增塑性优于高熔点药物; 随温度升高, 最大增塑量提高。此外, 低黏度、无定形药物是高分子热熔挤出时的良好增塑剂<sup>[4]</sup>。

硬脂酸 (SA)、山嵛酸甘油酯 (GB) 和 PEG8000 与吲哚美辛和 Eudragit EPO 的溶解度参数之差均小于 7 MP<sup>1/2</sup>, 相容性良好。将增塑效率 ( $\Delta\eta_0$ ) 与增塑剂浓度按一级动力学方程 ( $A = A_0 e^{-k[C]}$ ) 拟合, 结果 Eudragit EPO 和吲哚美辛-Eudragit EPO 的  $\eta_0$  降低顺序分别为 SA  $\approx$  GB > PEG 和 SA > PEG > GB, 说明药物和附加剂可能发挥协同增塑作用<sup>[14]</sup>。

**3.3.2 抗塑作用** 当药物或附加剂以固体粒子分散于高分子熔体, 黏度增大, 则发挥抗塑或填充剂作用。

Jones 等<sup>[8]</sup> 采用毛细管流变仪研究发现, 盐酸奎宁可增大 Eudragit E100 和 HPC JF 的稳态黏度, 发挥抗塑作用。10% 的甲基- $\beta$ CD 和磺丁基- $\beta$ CD 可提高伊曲康唑和 Soluplus 混合物的黏度, 但  $\beta$ CD、HP- $\beta$ CD 和无规甲基化  $\beta$ CD (Rameb®) 却降低体系黏度<sup>[15]</sup>。

**3.3.3 药物和高分子的重结晶** Yang 等<sup>[16]</sup> 提出了  $T_{dissolution}/T_m/T_g$  与药物含量的相图用于预测药物在 PEO 熔体的溶解度及冷却时的重结晶。尽管 APAP 在 PEO 熔体中的溶解度可达 30%, 但 PEO 分子柔韧性好, 使 APAP 与 PEO 的氢键官能团流动性大, 10% 以上 APAP 冷却时即出现重结晶。

Van Renterghem 等<sup>[17]</sup> 提出了结晶度与黏度和时间的关系式 (式 9 和 10), 发现酮洛芬 (10% ~ 40%) 可降低 PEO 熔体的复数黏度, 并在熔体冷却过程抑制 PEO 重结晶。但 10% 茶碱增大 PEO 复数黏度, 在熔体冷却过程作为成核剂, 诱导了 PEO 重结晶。且无论酮洛芬还是茶碱, 增大剪切应力均导致 PEO 重结晶。

$$X(t) = \frac{\eta^*(t) - \eta_{min}^*}{\eta_{max}^* - \eta_{min}^*} \quad (9)$$

$$X(t) = 1 - \exp(-kt^n) \quad (10)$$

式中  $X(t)$  为  $t$  时间的结晶度,  $\eta_{min}^*$  为最低复数黏度,  $\eta_{max}^*$  为流变仪可测的最大复数黏度。  $k$  为结晶速率常数,  $n$  为 Avrami 常数。

### 3.4 HME 工艺参数优化与在线工艺控制

热熔挤出机主要由进料、熔融、混合、脱气和泵送等单元组成, 挤出温度和速度、电机负荷和扭力矩、螺杆单元组成、口模的几何构造和熔体压力等是 HME 的关键参数<sup>[14]</sup>。

**3.4.1 挤出温度** 由于熔体的黏度受药物、附加剂、温度、剪切应力和速率等影响, 剪切应力使加热过程中熔体的实际温度高于设置温度, 为避免高温导致热敏药物或高分子的降解, 热熔挤出过程温度的选择很重要<sup>[6]</sup>。

根据零剪切黏度  $\eta_0$  与  $T_g$  的关系式 [ $\eta_0 = a \cdot e^{(b \cdot T_g)}$ ], 将  $\eta_0$  分别与  $T_{g, DSC}$  和  $T_{g, Rheo}$  回归拟合, 结果相关系数  $r^2$  均大于 0.9, 说明  $\eta_0$  与  $T_g$  相关性良好, 可通过  $T_{g, DSC}$  预测高分子的流变特性<sup>[18]</sup>。通常认为温度高于  $T_{g, DSC}$  20 ~ 30 °C 时适于 HME, 但 Soluplus  $T_{g, DSC}$  约 70 °C, 实际至 150 °C 方可挤出 (表 4)。由于 DSC 测定  $T_g$  所用样品量仅 3 ~ 6 mg, 而流变测定约 500 ~ 1 000 mg, 流变测定结果对 HME 更有指导意义, 如 EC 在  $T_{g, Rheo}$  时复数黏度 ( $\eta^*$ ) 为 1 000 ~ 10 000 Pa · s, 适于 HME<sup>[9]</sup>。但 Van Renterghem 等<sup>[17]</sup> 认为, Gupta 的结论是在角频率 6.28 rad · s<sup>-1</sup> 下测得的高分子熔体黏度值, 实际制剂成型剪切力远大于该值, 且大多高分子均具有剪切稀化的特性, 故即使  $\eta_0$  大于 10 000 Pa · s 的样品, 较低温度联合适宜剪切应力仍可能获得外观良好的挤出物。

**3.4.2 电机负荷和扭力矩** 热熔挤出机的电机负荷 (motor load) 与熔体零剪切黏度  $\eta_0$  具有良好的相关性 ( $Motor\ load = k(\eta_0) + a$ ,  $k$  为 HME 挤出过程的流动系数,  $a$  为仪器常数), 可通过  $\eta_0$  预测无定形高分子如 Eudragit<sub>EPO</sub>, VA<sub>64</sub> 和 PVP<sub>K30</sub> 等热熔挤出扭力矩的大小; 但该法不适于半结晶性高分子如 P188<sup>[3]</sup>。通常认为, 适于 HME 的扭力矩为仪器最大值的 30% ~ 80%<sup>[9]</sup>。

扭力矩随温度升高而降低。螺杆最大扭力矩 12 Nm, 单一 Soluplus 135 °C 扭力矩 10.8 Nm, 约为 90% 最大扭力矩; 150 °C 扭力矩 7 Nm; 180 °C 以上, 扭力矩 < 20% 最大扭力矩, 挤出物太软, 呈意大利面条状, 故单一 Soluplus 适于挤出的温度范围为 150 ~ 180 °C。此外, 扭力矩还受药物的影响, 卡马西平于 150 °C 热熔挤出, 随用量从 10% 提高至 30%, 扭力矩呈线性下降, 故可降低至 135 °C<sup>[19]</sup>。

**3.4.3 挤出速度** 若 Cox-Merz 规则 [ $\eta(\dot{\gamma}) = |\eta^*(\omega)|$ , 当  $\dot{\gamma} = \omega$ ] 成立, 可通过流变仪小幅振荡剪切的角频率计算稳态剪切的剪切速率  $\dot{\gamma}$ 。再根据螺杆的径向剪切速率与螺杆转速 ( $N$ ), 桶径 ( $D$ ), 螺槽深度 ( $h$ ) 的关系式 ( $\dot{\gamma}_{ave} = \frac{\pi ND}{h}$ ) 预测 HME 的挤出螺杆转速。如小型双螺杆挤出机的螺杆上端  $D = 17$  mm,  $h = 4$  mm; 下端  $D = 5.6$  mm,  $h = 1.4$  mm, 其整段

螺杆的  $D/h$  为常数,当径向剪切速率为  $10 \text{ s}^{-1}$ ,螺杆挤出转速为  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  [6]。

**3.4.4 混合挤出单元的设计和在线工艺控制** Gupta 等<sup>[12]</sup>由3段输送元件和2段13个错列角  $30^\circ$ ,  $60^\circ$  和  $90^\circ$  的捏合元件,设计了低(13个  $30^\circ$  捏合元件),中(6个  $60^\circ$  和 7个  $30^\circ$  捏合块)和高(6个  $90^\circ$  加 7个  $30^\circ$  捏合块)剪切应力的组合螺杆。结果发现,Kollidon VA64 的挤出扭矩不受螺杆结构和剪切应力的影响;但 HPMC(15CPS)随螺杆剪切应力的增大,挤出扭矩增大。Bochmann 等<sup>[20]</sup>采用软件 ludovic 模拟一维混合挤出,研究热熔挤出工艺;Ximex 模拟二维和三维混合挤出。

Kelly 等<sup>[21]</sup>测定重力双螺旋热熔挤出机出口高分子熔体压力( $P$ ),通过表观剪切速率(式 11)和管壁剪切应力(式 12)求算黏度(式 13),进行热熔挤出过程在线流变特性检测。

$$\dot{\gamma}_{\text{app}} = \frac{6Q}{WH^2} \quad (11)$$

$$\tau_{\text{wall}} = \frac{H\Delta P}{2L} \quad (12)$$

$$\eta = \frac{\tau_{\text{wall}}}{\dot{\gamma}_{\text{app}}} \quad (13)$$

$\dot{\gamma}_{\text{app}}$  为挤出壁的表现剪切速率( $\text{s}^{-1}$ ),  $Q$  为体积流量,  $W$  为口模狭缝宽度,  $H$  为口模狭缝高度,  $\tau_{\text{wall}}$  为口模管壁的剪切应力(Pa),  $\Delta P$  为压力降,  $L$  为狭缝长度,  $\eta$  为剪切黏度( $\text{Pa} \cdot \text{s}$ )。

#### 4 结论与展望

综上所述,药物与高分子的熔体复数黏度、零剪切黏度和黏度降低值,及  $T_{g, \text{Rheo}}$  等流变学特性均对热熔挤出的处方和工艺设计尤为重要。熔体流变学中  $T_{g, \text{Rheo}}$  对于材料筛选和工艺控制最为重要。

除热熔挤出外,注塑成型<sup>[8]</sup>和熔融沉积 3D 打印<sup>[5, 22-23]</sup>的制剂成型、工艺和稳定等也与熔体流变特性息息相关。如 HME 的剪切速率为  $200 \sim 300 \text{ s}^{-1}$ , 注塑成型为  $900 \text{ s}^{-1}$ , 毛细管流变仪较旋转流变仪对注塑成型制剂的指导性更强<sup>[8]</sup>。此外,测试样品的粒径及其分布、水分、空气,制样方法、升温速率等均可能影响测试结果。如旋转流变仪的测试供试品有粉末<sup>[24]</sup>, 热熔压制片<sup>[16]</sup>, 液压压制片<sup>[25]</sup>, 真空熔融压制片<sup>[26]</sup>等。未来的制剂将基于各种创新的技术,实现灵活的制备工艺并满足个性化需求。HME 是一种重要的药物传递系统制备方法,3D 打印将进一步提升熔体加工在制剂领域的应用。API 和聚合物熔体的加工性能取决于他们的流变性能,为使熔体流变学更好地指导热塑成型制剂的处方和工艺研究,需要全面测量和计算流变学参数以及热力学和机械性能参数,并进行流变学测试方法的标准研究。

#### REFERENCES

[ 1 ] OZGUNEY I, SHUWISITKUL D, BODMEIER R. Development

and characterization of extended release Kollidon SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(1):140-145.

- [ 2 ] AHO J, BOETKER J P, BALDURSDOTTIR S, et al. Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms[J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(2):623-642.
- [ 3 ] CHOKSHI R J, SANDHU H K, IYER R M, et al. Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion process as a means to manufacture solid dispersion/solution[J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(11):2463-2474.
- [ 4 ] AHO J, VAN RENTERGHEM J, ARNFAST L, et al. The flow properties and presence of crystals in drug-polymer mixtures; rheological investigation combined with light microscopy [J]. *Int J Pharm*, 2017, 528(1-2):383-394.
- [ 5 ] SOLANKI N G, TAHSIN M, SHAH A V, et al. Formulation of 3D printed tablet for rapid drug release by fused deposition modeling; screening polymers for drug release, drug-polymer miscibility and printability[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(1):390-401.
- [ 6 ] AHO J, EDINGER M, BOTKER J, et al. Oscillatory shear rheology in examining the drug-polymer interactions relevant in hot melt extrusion[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1):160-167.
- [ 7 ] SUWARDIE H, WANG P, TODD D B, et al. Rheological study of the mixture of acetaminophen and polyethylene oxide for hot-melt extrusion application[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78(3):506-512.
- [ 8 ] JONES D S, MARGETSON D N, MCALLISTER M S, et al. Characterisation and modelling of the thermorheological properties of pharmaceutical polymers and their blends using capillary rheometry; implications for hot melt processing of dosage forms[J]. *Int J Pharm*, 2015, 493(1-2):251-259.
- [ 9 ] GUPTA S S, MEENA A, PARIKH T, et al. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion - I: polyvinylpyrrolidone and related polymers[J]. *J Excipients Food Chem*, 2014, 5(1):32-44.
- [ 10 ] MEENA A, PARIKH T, GUPTA S S, et al. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion- II: cellulosic polymers [J]. *J Excipients Food Chem*, 2014, 5(1):46-55.
- [ 11 ] PARIKH T, GUPTA S S, MEENA A, et al. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion - III: polymethacrylates and polymethacrylic acid based polymers[J]. *J Excipients Food Chem*, 2014, 5(1):56-64.
- [ 12 ] GUPTA S S, SOLANKI N, SERAJUDDIN A T. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion, IV: affinisol HPMC HME polymers [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2016, 17(1):148-157.
- [ 13 ] PARADKAR A, KELLY A, COATES P, et al. Shear and extensional rheology of hydroxypropyl cellulose melt using capillary rheometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(2):304-310.
- [ 14 ] DESAI D, SANDHU H, SHAH N, et al. Selection of solid-state plasticizers as processing aids for hot-melt extrusion[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(1):372-379.
- [ 15 ] THIRY J, KRIER F, RATWATTE S, et al. Hot-melt extrusion as a continuous manufacturing process to form ternary cyclodextrin inclusion complexes[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 96(1):590-597.

- [16] YANG M, WANG P, SUWARDIE H, *et al.* Determination of acetaminophen's solubility in poly(ethylene oxide) by rheological, thermal and microscopic methods[J]. *Int J Pharm*, 2011, 403(1-2):83-89.
- [17] VAN RENTERGHEM J, VERVAET C, DE BEER T. Rheological characterization of molten polymer-drug dispersions as a predictive tool for pharmaceutical hot-melt extrusion processability[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(11):2312-2321.
- [18] BOCHMANN E S, USTUNER E E, GRYCZKE A, *et al.* Predicting melt rheology for hot-melt extrusion by means of a simple Tg-measurement[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 119(10):47-55.
- [19] GUPTA S S, PARIKH T, MEENA A K, *et al.* Effect of carbamazepine on viscoelastic properties and hot melt extrudability of Soluplus® [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(1):232-239.
- [20] BOCHMANN E S, STEFFENS K E, GRYCZKE A, *et al.* Numerical simulation of hot-melt extrusion processes for amorphous solid dispersions using model-based melt viscosity [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 124(3):34-42.
- [21] KELLY A L, GOUGH T, ISREB M, *et al.* In-process rheometry as a PAT tool for hot melt extrusion[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(4):670-676.
- [22] BOETKER J, WATER J J, AHO J, *et al.* Modifying release characteristics from 3D printed drug-eluting products[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 90(7):47-52.
- [23] GENINA N, HOLLANDER J, JUKARAINEN H, *et al.* Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 90(1):53-63.
- [24] SARODE A L, SANDHU H, SHAH N, *et al.* Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(3):371-384.
- [25] YANG F, SU Y, ZHU L, *et al.* Rheological and solid-state NMR assessments of copovidone/clotrimazole model solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2016, 500(1-2):20-31.
- [26] TREFFER D, TROISS A, KHINAST J. A novel tool to standardize rheology testing of molten polymers for pharmaceutical applications[J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(1):474-481.

(收稿日期:2018-06-07)