

ホットメルトエクストルージョン (HME) プロセスのスケールアップを成功させるためのプロセスパラメーターメカニズム

著者

Katharina Paulsen and Dirk Leister, Thermo Fisher Scientific, Material Characterization, Karlsruhe, Germany
Andreas Gryczke, BASF SE, Lampertheim, Germany

イントロダクション

ホットメルトエクストルージョン (HME) は、錠剤、カプセル剤、トローチ剤またはインプラントのような広範囲の医薬剤形を製造するのに適したプロセスです。HMEは、即時放出にも持続放出製剤にも使用することができます。凍結乾燥や噴霧乾燥と同様に、溶融押し出しプロセスは、固体分散を達成するために使用され、薬物はポリマー担体に埋め込まれます。この固体分散体では、薬物を結晶性または非晶質状態に分散させることができ、ポリマー中に分子レベルで分散させることができます。担体への分子分散薬物の場合、この固溶体は、溶解度や溶解速度、さらにはバイオアベイラビリティの向上をもたらします。医薬品開発部門のハイスループットスクリーニングから製剤開発ラボに流入する難溶性薬物がますます増えているため、溶融押し出しプロセスは急速に関心を集めています。溶融押し出し成形は製薬業界にとってまだ比較的新しいプロセスであるため、本番環境よりも製剤開発によく使用されています。このような連続溶融押し出しプロセスを用いるには、結果として得られるプロセスパラメーターと最終製品に対するプロセスパラメーターの影響を理解することが必要です[1, 2]。

ここでの目的は、エクストルーダー内の材料の滞留時間分布および比機械的エネルギー消費 (SMEC) に対するプロセスパラメーターの影響をより深く理解し、このプロセスをラボスケールから生産用エクストルーダーにスケールアップする可能性を確認することです。開発時間と材料を節約するために、スケールアップステップの予測可能性は、実験計画法アプローチで決定しました。実験計画法に従って異なるプロセス設定で、3つの異なるサイズの同方向回転二軸スクリュウエクストルーダーで Soluplus™ を押し出し混練しました。重要なプロセスパラメーターとして、各セットアップで滞留時間分布をトレーサーで測定し、比機械的エネルギー消費を計算しました。これらの特別なプロセスパラメーターの他に、エクストルーダーのダイでの溶融物の温度、ダイでの圧力、トルクなどの全ての標準パラメーターも測定しました。

滞留時間分布から平均滞留時間を算出しました。滞留時間分布は、測光法および比色法で着色顔料の濃度を測定することにより求めました。

3つの独立した実験計画のデータは、分散分析法と得られた多次元帰帰モデルで分析され、押し出し機の異なるスケール間の重複について比較されるデザインスペースを計算するために使用しました。

材料と手法

材料

Soluplusをポリマー担体として使用しました。これは、HMEプロセスを介して難溶性物質の溶解性を高めるために特別に開発された両親媒性構造を有する polyvinylcaprolactam-polyvinylacetate-polyethylenglycol graft copolymer (BASF SE, Ludwigshafen, Germany) です。

強い赤色を示す三酸化第二鉄をトレーサーとして使用しました。

パラレル同方向回転二軸エクストルーダー

HMEプロセスのスケラビリティをシミュレートするために、3つの異なるサイズの平行二軸スクリュウエクストルーダーを使用しました: ラボスケールエクストルーダーとして Thermo Scientific™ Pharma 11二軸スクリュウエクストルーダー、中規模用として Thermo Scientific™ Pharma 16二軸スクリュウエクストルーダー、生産規模用として Thermo Scientific™ Process 24二軸スクリュウエクストルーダー。数字はスクリュウの直径を表します。全てのバレルの長さは40 L/Dです。

設定は、スクリュウ速度 (100 rpm, 300 rpm, 500 rpm)、温度プログラム (130 °C、165 °C、200 °C)、材料供給速度 (表1) を最小値、中間値、最大値として変化させました。

表1. 異なるサイズの二軸スクリュウエクストルーダーで使用される材料供給速度

供給速度 [kg/h]	最小値	中間値	最大値
Pharma 11	0.17	1.33	2.40
Pharma 16	0.50	4.00	7.50
Pharma 24	1.13	6.60	12.0

異なるエクストルーダーサイズでの供給速度は、Shulerの式 (式1) [3]によって計算されました。

$$\dot{m}_p = \left(\frac{D_p}{D_L}\right)^3 \cdot \dot{m}_L$$

式1: Schulerの実験式

スクリーウの構成は図1に示すように、全ての実験で2つの混合セクションに統一しました。



図1. Pharma 11エクストルーダー、Pharma 16エクストルーダー、Process 24エクストルーダーのスケールアップ実験に使用されるスクリーウとバレルの構成。供給セクションでは、Soluplus™が添加され、顔料は所定の時間T0に追加されます。左側の脱気セクションは、水蒸気がポリマーから蒸発できるようにするための大気脱気です。

滞留時間の測定

顔料を所与の時間T0に供給部のホッパーにトレーサーとして添加しました。色濃度は、時間の経過とともにダイで測定されます。撮影方式: ストランドの写真を0.2秒ごとに撮影しました。全ての画像で、赤色ピクセルの量に関して定義されたサイズのストランドが検出されます (図2)。

IR法: ExtruVis 2は、A. Gryczkelによって開発された比色計です。ダイ出口での熔融物中の顔料の濃度をインラインで測定します。



図2. 滞留時間分布測定の設定

ソフトウェアとデータ解析

Visual X-Sel 11.0 (CRGRAPH, C.U. Ronniger, Germany) と実験計画法 (DoE) モジュールを実験の計画に使用しました。予測の計算には、多次元回帰モデル用のモジュールを使用しました。計算の最適化は、Excel™ 2010 (Microsoft™社) で行いました。

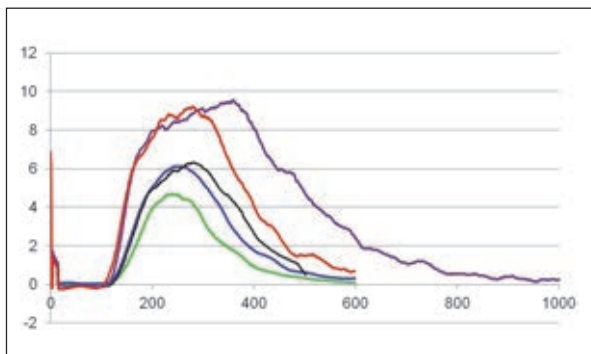


図3. トレーサー濃度の影響: 緑色の曲線:0.1g、青色の曲線:0.2g、黒い曲線:0.3g、赤色の曲線:0.5g、紫色の曲線1.0gのトレーサーを、一定のパラメーターおよび一定の材料供給速度でPharma 16エクストルーダーに添加

結果

スケールアップを成功させるには、ラボスケールのエクストルーダーと大きな生産規模のエクストルーダーで材料を同じように処理することが必要です。したがって、一方では熔融と混練がされ、他方では変質されてしまうことを避けるために、エクストルーダー内での材料の滞留時間は同じでなければならないと仮定されます。

特に非常に低い材料供給速度で実施する場合は、添加するトレーサー自体がプロセスと滞留時間分布の測定に影響を与えないことを確認する必要があります。ラボスケールの11 mmエクストルーダーの低い供給速度の場合、0.17 kg/hの場合は毎秒50 mg供給されることとなります。トレーサーの量が多すぎると、トレーサーが追加された時点で合計の供給量の値が高くなるため、それに依って他の全てのパラメーターも変化します。したがって、トレーサーの量が影響を与えることは容易に想像できません。トレーサー濃度 (添加量) の影響を確認するために、同じプロセス設定で、異なる量のトレーサーで滞留時間分布を測定しました (図3)。

トレーサーの量が増えると明らかに分布が広がり、平均滞留時間はより高い値にシフトします。したがって、トレーサーの使用量は非常に少量にすべきであり、比較可能な結果を得るためには、トレーサー濃度を常に同じにする必要があります。

当初のスケールアップ実験では、供給速度はシューラーの式によってのみ計算されました。スクリーウ径11 mmのエクストルーダーから16 mmのエクストルーダーに変更した場合、この式に従うとスループットは1 kg/hから3 kg/hに増加します。

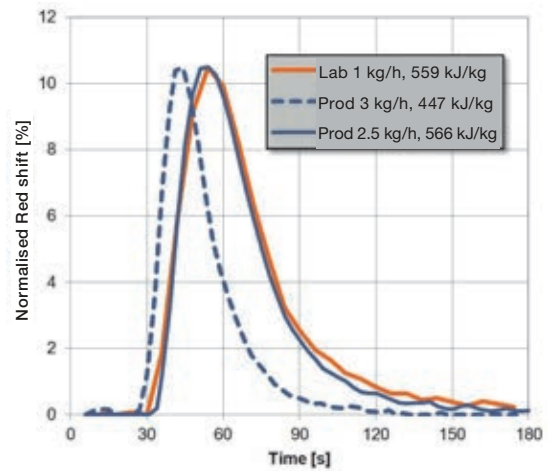


図4: 滞留時間分布に対する供給速度とSMECの影響; オレンジ色の曲線: ラボスケールエクストルーダー (11 mm); 青い曲線: ミドルサイズエクストルーダー (16 mm)。点線: Shulerの式によって計算された供給速度; 連続線: SMECに関して調整された供給速度

大きなスケールのエクストルーダーでの供給速度をShulerの式によって上げると、滞留時間分布はとても似通ったものになります。しかし、分布はラボスケールエクストルーダーよりも狭く、わずかに短くなります。比機械エネルギー消費 (SMEC) を一致させるようにすると、滞留時間分布も完全に一致することがわかりました[4]。

SMECは、式2に示すように、トルク、スクリーウ速度、供給速度によって計算されます。スクリーウ速度と供給速度は個別に設定できるパラメーターですが、トルクは結果の値です。したがって、SMECは供給速度を調整することによって調整する必要があります。

$$SMEC = \frac{\tau \cdot n}{\dot{m}} \left[\frac{kJ}{kg} \right]$$

τ = torque [Nm]

n = screw speed [rpm]

\dot{m} = throughput [kg/h]

式2: 比機械エネルギー消費 (SMEC) の計算

次のステップでは、使用する異なるサイズのエクストルーダーのデザインスペースをDoEで調査します。ANOVA (分散分析) を実行し、デザインスペースを重回帰によって確認しました。他の全てのサイズのデザインスペースも計算されました。

回帰モデルを使用して、11 mmのラボスケールから24 mmの生産スケールまでのデザインスペースを計算しました。回帰モデルは、滞留時間、熔融温度、およびSMECに関して一致しました。結果を図5に示します。

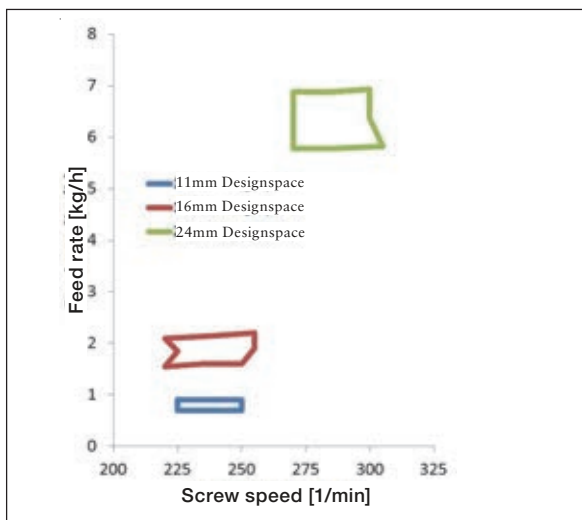


図5. 回帰モデルを用いて11 mmスケールのエクストルーダーから計算された異なるサイズの二軸エクストルーダーのデザインスペース

Pharma 11 二軸スクリーエクストルーダーのデザインウィンドウからPharma 16 二軸スクリーエクストルーダーへスケールアップするには、供給速度をより大きく調整するだけです。24 mmシステムまでのスケールアップの場合、供給速度はもちろん調整する必要がありますが、スクリー速度も上げる必要があります。

ここで示されるのは、スケールアッププロセスの制限です。エクストルーダー設備を大きくすると、表面積は2乗で増加します。一方、供給速度が増加すると、この量は3乗増加します。したがって、エクストルーダーのサイズが大きくなると、材料の体積に対するシステムへの熱と冷却エネルギーを導入する表面積は小さくなっています。このため、スクリー速度を上げてエネルギーを追加する必要があります。また、デザインスペースウィンドウは、スケールアップのステップが増えるにつれて大きくなっています。ここで示すことができる別の効果は、SMECとエクストルーダーへの材料の充填度との相関関係です (図6a, 6b, 6c)。

これらの効果は全て、SMECの式によって説明することができます。供給速度が増加し、VSFLが増加すると、システムによって供給される機械エネルギーをより多くの材料が共有するため、機械エネルギーの入力が減少します。非常に重要なもう一つの

点は、バレル温度の上昇に伴い、SMECが減少していることです。実際にはバレル温度の上昇に伴い、材料の粘度が低下するため、トルクも減少します。式2と比較すると、トルクが減少するとSMECも減少します。

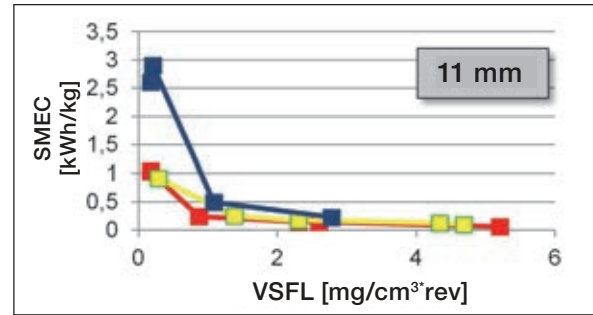


図6a. VSFLとSMECの相関関係の概要、11 mmエクストルーダー

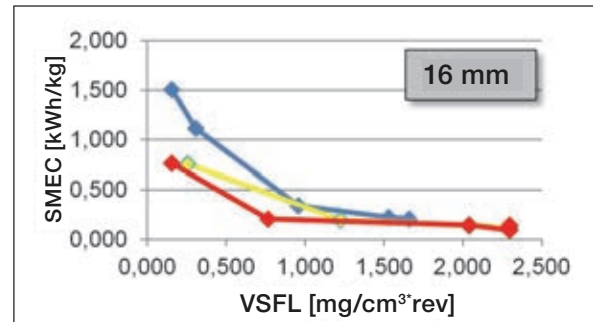


図6b. VSFLとSMECの相関関係の概要、16 mmエクストルーダー

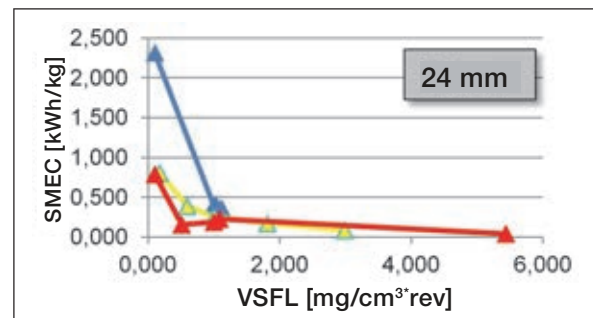


図6c. VSFLとSMECの相関関係の概要、24 mmエクストルーダー
異なる色は異なるバレル温度になります: 青は130 °C、黄色は165 °C、赤は200 °C

まとめ

3つの押し出し機スケールのそれぞれについて、滞留時間分布と比機械エネルギー消費に基づいてデザインスペースを計算することができます。

滞留時間分布と比機械エネルギー消費が、医薬品溶融押し出しプロセスのスケールアップを成功させるための重要なパラメーターであることを示すことができます。

トレーサーの量が滞留時間分布測定に影響を与える可能性が示されました。

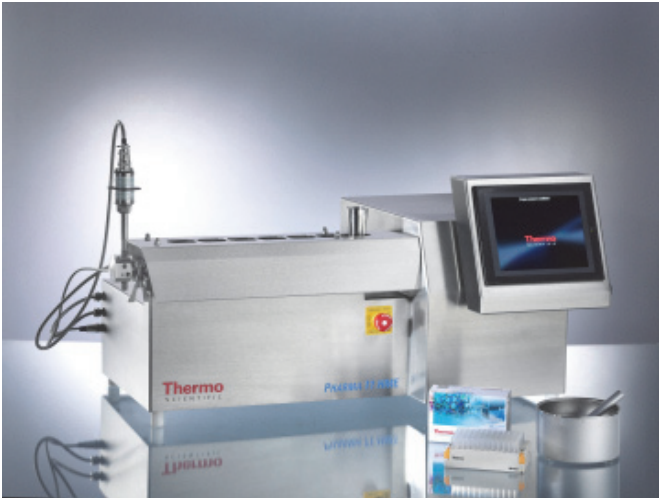


図7. Pharma 11二軸スクリューエクストルーダー - スクリュー径 11 mmの二軸エクストルーダー



図9. Pharma 24二軸スクリューエクストルーダー - スクリュー径 24 mmの二軸エクストルーダー



図8. Pharma 16二軸スクリューエクストルーダー - スクリュー径 16 mmの二軸エクストルーダー

参考文献

- [1] Breitenbach, J.: Melt extrusion, from process to drug delivery technology, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2002
- [2] Douroumis, D.: Hot melt Extrusion - Pharmaceutical applications, Willey 2012
- [3] Bogun, M.: Untersuchungen zur kontinuierlichen Herstellung von Kautschukmischungen basierend auf Rubber/Filler-Composites am Doppelschneckenextruder, Thesis Halle Germany, 2005
- [4] Kohlgrüber, K.: Der gleichläufige Doppelschneckenextruder, Carl Hanser Verlag, 2007

確認

この試験はBASF社と共同で行われました。この協同試験において、BASF社と当社は緊密に協力して、ホットメルトエクストルージョンプロセスにおけるプロセスパラメーターの依存性と影響を調査しています。また、レオロジーとHMEの関連性も調査しています。

特に、HMEプロセスをスケールアップするプロセスと方法を理解することが、この試験の焦点です。

研究用のみ使用できます。診断用には使用いただけません。

© 2022 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

Soluplus is a trademark of BASF SE. Microsoft and Excel are trademark of Microsoft Corporation.

実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。

価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。

標準販売条件はこちらをご覧ください。 thermofisher.com/jp-tc MC061-A22100B

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

分析機器に関するお問い合わせはこちら

TEL: 0120-753-670 FAX: 0120-753-671

Analyze.jp@thermofisher.com

facebook.com/ThermoFisherJapan

@ThermoFisherJP

thermofisher.com