

· 综述 ·

## 热熔挤出技术在药物制剂领域的应用进展

王艳宏\*, 姜霖滔, 张智慧, 李雪虹

(黑龙江中医药大学北药基础与应用研究省部共建教育部重点实验室,  
黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

**[摘要]** 热熔挤出(HME)制剂的处方由活性成分和功能性辅料等组成, HME与传统制剂技术相比具有不使用溶剂、工序少、可连续操作、生物利用度高等优势。作者从 HME 药物制剂的处方组成、设备和制备过程、质量评价及其在增溶、缓释、掩味等方面的应用进行整理分析, 为 HME 在中药领域的推广提供参考。

**[关键词]** 热熔挤出; 载体; 塑化剂; 增溶; 缓释系统; 掩味

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0327-08

**[doi]** 10.11653/syfy2013230327

## Application Progress of Hot Melt Extrusion Technology in Field of Pharmaceutical Preparations

WANG Yan-hong\*, JIANG Ji-ming, ZHANG Zhi-hui, LI Xue-hong

(Key Laboratory of North Pharmaceutical Basic and Application Research Built with Province and Ministry, Ministry of Education, Heilongjiang Key Laboratory of Pharmacodynamic Material Basis Research for Chinese Medicine and Natural Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**[Abstract]** Hotmelt extrusion (HME) preparation formulation was made up of active ingredients, functional excipients and so on, HME technology had several advantages over traditional pharmaceutical technology including absence of solvents, few processing steps, continuous operation and improved bioavailability. This article reviewed pharmaceutical applications of HME, including formulation composition, equipment, preparation process, quality assessment and its solubilization, controlled release, taste masking, in order to provide a reference for promotion of HME in field of Chinese materia medica.

**[Key words]** hot melt extrusion; carriers; plasticizers; solubilization; sustained release systems; taste masking

热熔挤出(HME)是指在温度、压力等可控条件下,用旋转的螺杆推动原料挤压通过机头口模而形成一种稳定的具有均一形状和密度挤出物的过程<sup>[1]</sup>,该技术已被广泛用于塑料、橡胶和食品行

业<sup>[2]</sup>。与传统的制剂技术相比, HME 技术具有集多种单元操作(固体输送、物料熔融、剪切混合、熔体输送、挤出成型等)于一体、易于工业化生产、无溶剂残留等优势,尤其适用于湿敏感药物,可通过选择不同载体以增加药物溶解度和生物利用度、缓控释、肠溶或掩味作用,并可根据不同需要制成胶囊剂、片剂、微丸、植入剂等不同剂型用于口服、经皮、黏膜及植入等多种途径给药<sup>[3-5]</sup>。本文将从 HME 的处方组成、设备和制备过程、质量评价及其在药物制剂领域的应用等方面进行阐述,为 HME 技术在医药领域的推广提供参考。

**[收稿日期]** 20130528(012)

**[基金项目]** 黑龙江省省属本科高校战略后备人才出国研修项目(2012);黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”项目(2012)

**[通讯作者]** \*王艳宏,博士,教授,从事中药性味理论和中药制剂现代化研究, Tel: 0451-87266893, E-mail: wang.yanhong@163.com

## 1 HME 的处方组

热熔挤出药物制剂的处方组成包括药物活性成分和功能性辅料。功能性辅料主要包括载体、增塑剂等。除了要满足纯度、安全性等要求外, HME 原材料均应具有一定的热稳定性。

**1.1 药物活性成分** 药物活性成分除了需要具有一定热稳定性外, 还要求药物能在熔融状态下能与载体或其他辅料混合均匀, 且具有一定相容性<sup>[6]</sup>。

一些热稳定性差的药物可通过选择合适的处方和制作工艺而应用 HME 技术, 目前已开展了 HME 研究的药物见表 1。

**1.2 载体** 载体既辅助药物成型, 又赋予药物速释、缓释和肠溶等特性。一般要求热熔挤出的载体在挤出机内易于塑形, 挤出后易于固化。HME 的载体可分为水溶性、难溶性、肠溶性, 见表 2~4。

表 1 热熔挤出研究中常用药物

药物	英文名	熔点/℃	药物	英文名	熔点/℃
利多卡因	lidocaine	68.5	对乙酰氨基酚 (扑热息痛)	acetaminophen (paracetamol)	170
布洛芬	ibuprofen	76	硝苯地平	nifedipine	175
愈创木酚甘油醚	guaifenesin	78.5	盐酸尼卡地平	nicardipine hydrochloride	180
非诺贝特	fenofibrate	80.5	拉西地平	lacidipine	184.8
酪洛芬	ketoprofen	94	盐酸去甲麻黄碱	phenylpropanolamine hydrochloride	192
盐酸氧烯洛尔	oxprenolol hydrochloride	108	卡马西平	carbamazepine	192
卡维地洛	carvedilol	114.5	依托孕烯	etonogestrel	200
酒石酸美托洛尔	metoprolol tartrate	121	吡罗昔康	piroxicam	204.9
尼莫地平	nimodipine	125	盐酸地尔硫卓	diltiazem hydrochloride	210
甲苯磺丁脲	tolbutamide	128.4	氢化可的松	hydrocortisone	220
马来酸氯苯那敏	chlorpheniramine maleate	135	灰黄霉素	griseofulvin	221
乙酰水杨酸	acetylsalicylic acid	135	茶碱	theophylline	255
乙炔雌二醇	ethinyl estradiol	144	地塞米松	dexamethasone	262
酮康唑	ketoconazole	150	双氢克尿塞	hydrochlorothiazide	274
吲哚美辛	indomethacin	162.7	5-氨基水杨酸	5-aminosalicylic acid	280
奥格列扎	oxeglitazar	153	双氯芬酸钠	diclofenac sodium	284
塞来昔布	celecoxib	158	非诺洛芬钙	fenoprofen calcium	-
盐酸普萘洛尔	propranolol HCl	163.5	美拉诺坦-1	melanotan-1	-
依曲康唑	itraconazole	166	17β-雌二醇	17β-estradiol hemihydrate	-
苯海拉明	diphenhydramine HCl	168			

表 2 常用于热熔挤出的水溶性载体

化学名	英文名	商品名	玻璃转变 温度/℃	熔点 /℃
羟丙甲基纤维素	hydroxypropyl methylcellulose, HPMC	Methocel® /Pharmacoat 603	175/136	-
羟丙基纤维素	hydroxypropyl cellulose, HPC	Klucel®	130	-
聚乙二醇	polyethylene glycol, PEG	Carbowax®	-20	37~63
聚乙烯醇	polyvinyl alcohol, PVA	Elvanol®	-	-
聚维酮 K 12	povidone (K 12)	Kollidon® 12PF	90	-
聚维酮 K 17	povidone (K 17)	Kollidon® 17PF	138	-
聚维酮 K 30	povidone (K 30)	Kollidon® 30	149	-
聚维酮 K 90	povidone (K 90)	Kollidon® 90F	156	-

续表

化学名	英文名	商品名	玻璃转变温度/℃	熔点/℃
甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物 E 型	aminoalkyl methacrylate copolymer E	Eudragit® E100	50	-
甲基丙烯酸二甲胺乙酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, and Methyl Methacrylate Copolymer	Eudragit® EPO	54	-
聚乙烯醇/聚乙二醇接枝共聚物	macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer	Kollocoat® IR	45	208
Kollocoat IR 与聚乙烯醇混合物	macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer + poly (vinyl alcohol)	Kollocoat® Protect	45	205
共聚维酮	copovidone, COP	Kollidon® VA64	105	-
卡波姆	carbomer	Carbopol® 974P	-	-
聚卡波非	polycarbophil	Noveon® AA-1	-	-
聚氧乙烯	polyoxyethylene, PEO	Polyox® WSR	-67	65 ~ 80
壳聚糖	chitosan	-	203	-
乳糖	lactose	-	-	201
聚醋酸乙烯酯聚维酮混合物	polyvinyl acetate/polyvinylpyrrolidone	Kollidon® SR	35	-
聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物	polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer, PVCL-PVAc-PEG	Soluplus®	70	348.7

表 3 常用于热熔挤出的难溶性载体

化学名	英文名	商品名	玻璃转变温度/℃	熔点/℃
乙基纤维素	ethyl cellulose, EC	Ethocel® Std 10 FP	128	-
季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 B 型	ammonio methacrylate copolymer type B	Eudragit® RS	65	-
聚乙烯	Polyethylene	-	-125	140
乙烯-醋酸乙烯共聚物 40	ethylene-vinylacetate copolymer, EVA40	Elvax® 40W	-28.7	42.8
乙烯-醋酸乙烯共聚物 28	ethylene-vinylacetate copolymer, EVA28	Elvax® 260	-28.6	72.8
乙烯-醋酸乙烯共聚物 15	ethylene-vinylacetate copolymer, EVA15	Elvax® 550	-25.3	29.4
乙烯-醋酸乙烯共聚物 9	ethylene-vinylacetate copolymer, EVA9	Elvax® 750	-26.9	33.1
巴西棕榈蜡	carnauba wax	-	-	82 ~ 85
聚乙酸乙烯酯	poly(vinyl acetate), PVAc	Sentry® plus	35 ~ 40	-
聚乳酸	poly(d, l-lactic acid), PLA	-	58.6	156.7
聚乳酸-羟基乙酸共聚物	poly(lactide-co-glycolide), PLGA	-	-	-
微晶蜡	microcrystalline wax	Lunacera® Paracera®	-	-

表 4 常用于热熔挤出的肠溶性载体

化学名	英文名	商品名	玻璃转变温度/℃	熔点/℃
羟丙基甲基纤维素酞酸酯	hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP	-	137	150
羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯	hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS	Aquat-AS®	124	-
乙酸纤维素酞酸酯	cellulose acetate phth, CAP	-	165	192
甲基丙烯酸共聚物 B 型	methacrylic acid copolymer type B	Eudragit® S100	> 150	-
甲基丙烯酸共聚物 A 型	methacrylic acid copolymer type A	Eudragit® L100	150	-
甲基丙烯酸共聚物 C 型	methacrylic acid copolymer type C	Eudragit® L100-55	95	-
聚乙烯醇酞酸酯	PVAP	-	78	-

载体的选择原则包括①物理化学性质和稳定性,载体的玻璃转变温度( $T_g$ )应低于药物降解温度,一般为 50~180℃;②载体和药物的相容性,相容性可通过多种研究方法获得。

根据 Flory-Huggins 晶格理论<sup>[7]</sup>,混合自由能( $\Delta G_M$ )与药物和载体的摩尔数( $n$ )及体积分数( $\varphi$ )的关系如下:

$$\frac{\Delta G_M}{RT} = n_{\text{drug}} \ln \varphi_{\text{drug}} + n_{\text{polymer}} \ln \varphi_{\text{polymer}} + \chi n_{\text{drug}} \varphi_{\text{polymer}}$$

式中  $R$  和  $T$  分别为气体常数和绝对温度; $\chi$  为相互作用参数,可反映药物和载体的相容性, $\chi$  为负值表示相容性好<sup>[8]</sup>。

药物和载体的相容性亦可通过考察熔化吸热峰  $T_g$  起始温度的变化和熔化热 ( $\Delta H_{\text{fus}}$ ) 来获得,具体表达式如下:

$$\left( \frac{1}{T_M^{\text{mix}}} - \frac{1}{T_M^{\text{pure}}} \right) = \frac{-R}{\Delta H_{\text{fus}}} \left[ \ln \phi_{\text{drug}} + \left( 1 - \frac{1}{m} \right) \phi_{\text{polymer}} + \chi \phi_{\text{polymer}}^2 \right]$$

其中  $T_M^{\text{pure}}, T_M^{\text{mix}}$ , 分别为纯药物和存在于载体之中药物的熔化温度,  $\Delta H_{\text{fus}}$  为纯药物的熔化热,  $m$  为载体与药物的体积比。  $T_g$  和  $\Delta H_{\text{fus}}$  的降低表明相容<sup>[9]</sup>。只有一个熔点峰和  $T_g$  介于纯药物和纯载体  $T_g$  之间意味着完全相容;反之,两个熔点峰表示部分相容。对于相容的药物-载体体系,药物的熔点会因为载体的存在而降低<sup>[10]</sup>。

另外一种药物-载体相容性研究的方法可通过计算溶解度参数( $\delta$ )获得<sup>[11]</sup>。

$$\delta_i^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$$

总的溶解度参数( $\delta_i$ )由色散力( $\delta_d$ )、极性力( $\delta_p$ )、氢

键( $\delta_h$ )综合作用所决定。当药物和载体的溶解度参数之差 < 2 Mpa 时,两者容易混溶, > 10 Mpa 时,不能混溶,介于两者之间时,部分混溶<sup>[12]</sup>。另外,亦可通过 DSC 测得的吸热或放热情况来获得有关相变、相容性、物理状态和热力学系统稳定性的信息<sup>[13]</sup>。如玻璃转化的出现和熔点峰的消失表明物质由结晶型转变成无定型,反之,放热峰的出现表明有重结晶发生<sup>[14]</sup>。进而,二元混合物只有一个玻璃转化温度而不是 2 个独立的玻璃转化温度表明生成了以分子态分散的无定型的固体分散体。

Sarode 等<sup>[15]</sup>考察了吡啶美辛、伊曲康唑和灰黄霉素 griseofulvin (GSF) 等难溶性药物与 Eudragit EPO, Eudragit L-100-55, Eudragit L-100, HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, Pharmacoat 603 和 Kollidon VA-64 等亲水性载体的相容性。Maniruzzaman 等<sup>[16]</sup>探讨了阳离子药物心得安和苯海拉明与阴离子载体 Eudragit L100® (L100) 和 Eudragit L100-55 (Acryl EZE) (L100-55) 的相互作用。Saerens 等<sup>[17]</sup>考察了酒石酸美托洛尔与 Kollidon® SR 的相互作用。

**1.3 增塑剂** 当某些组分对热不稳定时,可加入增塑剂。增塑剂一般为低相对分子质量的化合物。非极性增塑剂主要靠增塑剂的“隔离作用”来减小高分子链间的相互作用;极性增塑剂主要靠增塑剂的“极性替代作用”部分破坏了原来极性高分子链间的物理交联点,因而降低聚合物的  $T_g$ ,从而降低了操作温度和所需提供的剪切力,最终提高了载体和药物的稳定性,改善了最终产品的物理性质,常用的增塑剂见表 5。此外, methylparaben 和 supercritical fluid 亦可作为塑化剂<sup>[18-19]</sup>。布洛芬<sup>[20-21]</sup>、扑热息痛<sup>[22-23]</sup>等药物对载体也具有一定的塑化作用。

表 5 热熔挤出研究中常用塑化剂

类型	实例
柠檬酸酯类	citrate esters 柠檬酸三乙酯,柠檬酸三丁酯,乙酰柠檬酸三乙酸,乙酸柠檬酸三丁酯
脂肪酸酯类	fatty acid esters 硬脂酸丁酯,甘油单硬脂酸酯,硬脂醇
癸二酸酯类	sebacate esters 癸二酸二丁酯
酞酸酯类	phthalate esters 邻苯二甲酸二乙酯,邻苯二甲酸二丁酯,磷酸二辛酯
乙二醇衍生物	glycol derivatives 聚乙二醇,丙二醇
其他	others 甘油三乙酸酯,矿物油,蓖麻油

**1.4 其他功能性辅料** 过高的操作温度可能会导致载体的降解。为了提高载体的稳定性,常需要加入抗氧化剂、pH 调节剂、遮光剂和热润滑剂等,如 Saccharosemonopalmitate (Sucroester), glycerolester and PEG esters (gelucire 44/14), glycerylmonostearate

(Imwitor) 等。

## 2 HME 的设备和制备过程

**2.1 HME 的设备** HME 通过固体输送、物料熔融、剪切混合、排气均、熔体输送、挤出成型等单元操作(图 1),在强剪切力和套筒提供的热能作用下,使

多组分物料粒径不断减小,混合更加均匀,最终达到分子水平的混合,实现药物由入口处的多相状态变成出口处的单相状态。

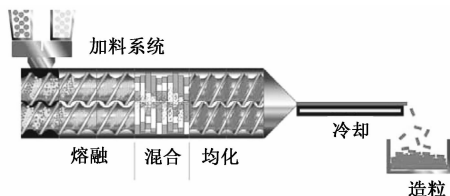


图1 热熔挤出过程<sup>[5]</sup>

挤出机是实现 HME 技术的工具。挤出机由四部分组成:①加料系统,常包括装物料的漏斗、一个或多个饲料器;②传动系统,包含机筒和螺杆;③机头口模系统,使物料离开挤出机时成型,通过选择不同形状的口模,或只需一步切割,便可制得颗粒剂、微丸、片剂、栓剂、膜剂、植入剂经皮或经黏膜给药制剂或眼用的插入剂等;④下游辅助加工系统,包括冷却、切割和/或收集成品。挤出机可分柱塞式和螺杆式,柱塞式挤出机由于混合能力不强,逐渐被淘汰。螺杆式挤出机主要有单螺杆与双螺杆挤出机(图2)。与单螺杆挤出机相比,双螺杆挤出机的过程调节更加精细化,混合效果更好,所以更适合药物制剂的制备。

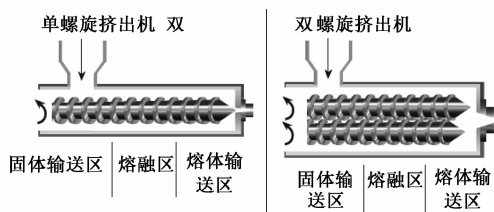


图2 单螺杆、双螺杆挤出机的截面<sup>[5]</sup>

双螺杆挤出机常采用积木式(组 and 式)结构,螺杆元件可根据物料和工艺的需要进行增减和调整。相对于单螺杆挤出机,它执行的单元操作更多,分区更灵活,较常用的是一种五区分工模式:①固体输送区输送并压缩固体物料;②熔融区使压实的固体物料熔融;③混合区同时进行分散性混合和分布性混合;④排气区排出物料中夹带的水份和气体,保证挤出物的致密性;⑤熔体输送区实现熔体的输送与增压。

**2.2 HME 的制备过程** 工艺参数包括各区段的温度、螺杆转速、加料速度、扭矩和熔体压力。加料速度必须与螺杆转速保持一致;螺杆转速决定物料在机筒中的停留时间,过快会导致混合不充分,过慢会使物料降解,多数情况下使物料在机筒内停留 1 min 左右;压力和扭矩为显示值,与物料性质有关,不需

单独设定;温度,特别是区段最高温度,对于整个工艺的影响最为显著,一般挤出温度在 90 ~ 140 °C 较合适(高于载体 20 ~ 40 °C)。多通过成型性和宏观特性(表面的光滑性、离模膨胀性等)来评价 HME 可行性。

### 3 HME 挤出物的性质表征

**3.1 热分析法** 热分析是在程序控制温度条件下,测量物质的物理性质随温度变化函数关系的技术,包括差示热分析法(DTA)、差示扫描量热法(DSC)<sup>[24-26]</sup>、热重法(TGA)、热台显微镜法(HSM)和微区热分析法(MTA)<sup>[27-28]</sup>。DSC 可定量测定吸热或放热的相转变过程(熔点、玻璃转化)。TGA 一般只限于研究有质量变化的过程,如脱溶剂化(脱水)、升华、蒸发、分解等,所以常用于了解 HME 原材料的热稳定性。HSM 能直接观察晶体的相变、熔化、分解、重结晶等热力学动态过程。MTA 是一种将扫描探针显微镜成像技术和热分析技术结合起来的新兴的热分析方法,可用于鉴别 HME 挤出物中相的分离。

**3.2 光谱法** X 射线衍射分析(XRD)<sup>[24-26]</sup>、红外光谱法(IR)<sup>[29]</sup>、拉曼光谱<sup>[29-30]</sup>和固体核磁共振波谱法(NMR)<sup>[31]</sup>多用于结晶度的检测。XRD 可用于鉴别药物的存在形式。IR 多用于检测药物与辅料之间的相互作用。拉曼光谱技术具有快速、简单及可重复的特点,样品无需前处理。

**3.3 显微镜法** 显微镜法不仅可以通过样品的表面形态探讨结晶或无定型的存在形式,还可以获得可靠的粒径大小的信息。常用的显微镜有偏光显微镜、扫描电子显微镜、透射电子显微镜和原子力显微镜<sup>[28,32-33]</sup>。

除上述几种方法外,尚有溶解度法<sup>[24-25]</sup>。膜剂一般还需要测定拉伸强度、伸长率、杨氏模量等机械性能<sup>[34]</sup>。

### 4 HME 在药物制剂领域的应用

**4.1 提高药物的溶解度和生物利用度** HME 技术被广泛用于固体分散体的制备。Sun 等<sup>[35]</sup>以 Eudragit-E100 和 Plasdome-S630 为基质制备的尼莫地平固体分散体,在 30 min 溶出度近 80%。Adela 等<sup>[24-25]</sup>以共聚维酮(COP)、聚乙烯己丙酰胺-聚乙烯酯-聚乙二醇共聚物(PVCL-PVAc-PEG)和羧甲基纤维素(HPMC)等载体及它们的混合物分别制备了难溶性药物奥格列扎、非诺贝特挤出物,过饱和度和分别达到 1.9 ~ 5.0, 7.6 ~ 12.1 倍。Fu 等<sup>[26]</sup>以 Kollidon VA64 为载体,制备的尼莫地平固体分散体

的  $C_{max}$  和  $AUC_{0-24}$  与参比制剂 Nimotop<sup>®</sup> 相当。Albers 等<sup>[36]</sup>以聚甲基丙烯酸树脂为载体制备的塞来昔布挤出物的溶解度得到了大幅度提高。

**4.2 制备缓控释或迟释制剂** 由于挤出物的高密度、低孔隙率, HME 技术被广泛用于缓控释给药系统的研究。Almeida 等<sup>[29,37]</sup>采用 HME 技术以乙烯-醋酸乙酯共聚物 (EVA) 为基质制备酒石酸美托洛尔口服缓释制剂, 研究表明 EVA 的规格、载药量和挤出温度等均会影响药物的释放。Verhoeven 等<sup>[38]</sup>以乙基纤维素 (EC) 为缓释材料, 黄原胶为释放调节剂, 酒石酸美托洛尔为模型药, 考察了塑化剂种类和用量、挤出过程的工艺参数 (螺杆的设计、加料速度和螺杆转速) 对挤出行为和挤出物质量的影响, 并进一步以癸二酸二丁酯为塑化剂, 了解到可通过调节聚乙二醇 (PEG) 或聚氧乙烯 (PEO) 浓度和相对分子质量来调节释药速率<sup>[30]</sup>。Brabander 等<sup>[39]</sup>探讨了以布洛芬为模型药, EC 为缓释载体采用 HME 技术的可行性, 研究表明, 当布洛芬与 EC 的比例为 60:40 时, 释药速率太慢 (24 h 内释放 20%), HPMC 和黄原胶可用于调节释药速率。Özgüney 等<sup>[20]</sup>采用 HME 技术考察了药物的种类 (布洛芬和茶碱)、载药量、辅料 (塑化剂、亲水性附加剂) 和不同的操作条件对 Kollidon<sup>®</sup> SR 为缓释载体的可挤出性、释放和热特性的影响。

**4.3 制备定位释放制剂** Li 等<sup>[40]</sup>采用 HME 技术制备了以聚乳酸 (PLA) 和 PluronicF68 为载体的地塞米松植入剂, 研究表明地塞米松的释放的最大值约 20%, 并且和人体具有比较好的生物相容性。Mehuys 等<sup>[41]</sup>以肠溶包衣材料聚醋酸乙烯苯二甲酸酯 (PVAP) 或 HPMC AS 为载体 (预先与塑化剂混合), 先热熔挤出制成空心的圆柱体, 然后填充入药物后, 两端封口, 制备了肠溶胶囊, 结果表明热熔挤出制备肠溶胶囊壳可成为肠溶包衣的替代方法之一。

**4.4 非胃肠道贮库和局部药物传递系统** 传统的用于皮肤、黏膜或伤口护理膜剂的制备技术流涎法, 由于需要用到有机溶剂或水溶液, 所以不适用于对湿敏感的药物。而 HME 技术由于不使用任何溶剂, 所以适用于将此类药物制备成膜剂。Repka 等<sup>[34]</sup>考察了 Vitamin E TPGS 对热熔挤出水溶性膜羟丙基纤维素 (HPC) 和 PEO 性能的影响。Repka 等<sup>[42]</sup>采用 HME 技术考察了 PEG 3350, Vitamin E TPGS (TPGS) 5%, sodium starch glycolate 5%, EudragitE-100 5%, carbomer 974P 和 971P 5% 和

polycarbophil 5% 等添加剂对 HPC 生物黏附性能的影响。

**4.5 掩盖活性药物的不良味道** 利用 HME 技术对药物进行掩味, 除了要求药物必须具有热稳定性, 且熔点低于预期的挤出温度, 还需要药物与载体之间具有相互作用<sup>[43-44]</sup>。Maniruzzaman 等<sup>[45]</sup>研究发现 EudragitEPO<sup>®</sup> 或 Kollidon<sup>®</sup> VA64 对扑热息痛具有较好的掩味作用, 且以 VA64 为基质, 载药量 30%, 掩味效果最佳。Andreas 等<sup>[46]</sup>以 Eudragit<sup>®</sup> EPO 为载体采用 HME 技术制备将布洛芬制成了口腔崩解片, 使布洛芬的苦味得到了极大的改善。

**4.6 其他** 共挤出是指两种或多种材料同时挤出以形成多层挤出物的过程。共挤出在塑料行业应用广泛, 但在药物制剂领域应用的很少, 仅有阴道用避孕环 Nuvaring 和避孕的植入剂 Implanon<sup>®</sup> 2 个上市产品<sup>[47]</sup>。Quintavalle 等<sup>[48]</sup>应用共挤出技术制备了内层为亲水性载体 (PEG)、外层为疏水性的载体 (微晶蜡), 两层均以茶碱为模型药的多层挤出物。Dierickx 等<sup>[49]</sup>应用共挤出技术制备了外层为速释 (10% 双氢克尿塞, 载体为 PEO)、内层为缓释 (45% 酒石酸美托洛尔, 载体为聚己酸内酯) 的多层挤出物。双氢克尿塞在 30 min 内释放完全, 酒石酸美托洛尔的释放可持续 24 h (4, 8, 12, 24 h 的释放度分别为 55%, 70%, 85%, 100%)。Crowley 等<sup>[50]</sup>考察了愈创木酚甘油醚和酮洛芬对 PEO 热熔挤出膜性能的影响, 研究表明愈创木酚甘油醚和酮洛芬可降低驱动器的负荷, 增加 PEO 稳定性, 对载体具有一定的塑化作用。

## 5 展望

HME 技术是近年从国外刚刚引至国内药物制剂领域的新型药物传递技术。1980 年以来全世界应用 HME 在药物制剂领域公布的专利的统计结果为美国、德国各占 28%, 日本占 19%, 英国、法国各占 5%, 其他欧洲国家占 11%, 其他亚洲国家占 4%<sup>[3]</sup>。国内对此研究尚处于起步阶段, 以中药为对象开展 HME 的研究较少。随着 HME 载体、制备工艺、质量评价等方面的逐步发展和完善, HME 在药物传递系统的优势越发显现出来。同时, 随着中药基础研究的不断深入, 已获得了大量具有显著生物活性的有效成分或有效部位, 如灯盏花素、紫杉醇、黄连素、青蒿素、葛根素、和水飞蓟素等, 然而由于存在溶解性小、味道差等问题, 使这些中药制剂在临床的应用受到了很大程度的影响。将来应积极吸纳西药 HME 研究取得的成果, 将 HME 技术应用于

中药领域,以提高中药制剂的可控性、顺应性,推动中药制剂走向国际市场。

[参考文献]

- [ 1 ] Andrews G P J, David S, Osama A M, et al. Hot melt extrusion: an emerging drug delivery technology [ J ]. Pharm Tech Eur, 2009, 21 ( 1 ) : 24.
- [ 2 ] Rauwendaal C. Polymer Extrusion [ M ]. New York: Hanser Publishers, 1986: 20.
- [ 3 ] Michael M C, Zhang F, Michael A R, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I [ J ]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33 ( 9 ) : 909.
- [ 4 ] Madana S, Madanb S. Hot melt extrusion and its pharmaceutical applications [ J ]. Asian J Pharm Sci, 2012, 7 ( 2 ) : 123.
- [ 5 ] Mamidwar S, Hodge S, Deshmukh V, et al. Hot-melt extrusion [ J ]. Int J Pharm Sci Rev Res, 2012, 15 ( 1 ) : 105.
- [ 6 ] Dinunzio J C, Brough C, Hughey J R, et al. Fusion production of solid dispersions containing a heat-sensitive active ingredient by hot melt extrusion and Kinetisol<sup>®</sup> dispersing [ J ]. Eur J Pharm Biopharm, 2010, 74 ( 2 ) : 340.
- [ 7 ] Flory P J. Statistical thermodynamics of liquid mixtures [ J ]. J Am Chem Soc, 1965, 87 ( 9 ) : 1833.
- [ 8 ] Marsac P J, Shamblin S L, Taylor L S. Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility [ J ]. Pharm Res, 2006, 23 ( 10 ) : 2417.
- [ 9 ] Forster A, Hempenstall J, Tucker I, et al. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis [ J ]. Int J Pharm, 2001, 226 ( 1/2 ) : 147.
- [ 10 ] Broman E, Khoo C, Taylor L S. A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug [ J ]. Int J Pharm, 2001, 222 ( 1 ) : 139.
- [ 11 ] Hansen C M. The universality of the solubility parameter [ J ]. Ind Eng Chem Prod Res Dev, 1969, 8 ( 1 ) : 2.
- [ 12 ] Greenhalgh D, Williams A, Timmins P, et al. Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions [ J ]. J Pharm Sci, 1999, 88 ( 11 ) : 1182.
- [ 13 ] Forster A, Hempenstall J, Tucker T, et al. The potential of small-scale fusion experiments and the gordon-taylor equation to predict the suitability of drug/polymer blends for melt extrusion [ J ]. Drug Dev Ind Pharm, 2001, 27 ( 6 ) : 549.
- [ 14 ] Willart J F, Descamps M. Solid state amorphization of pharmaceuticals [ J ]. Mol Pharm, 2008, 5 ( 6 ) : 905.
- [ 15 ] 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.
- [ 16 ] Maniruzzaman M, Morgan D J, Mendham A P, et al. Drug-polymer intermolecular interactions in hot-melt extruded solid dispersions [ J ]. Int J Pharm, 2013, 443 ( 1/2 ) : 199.
- [ 17 ] Saerens L, Dierickx L, Quinten T, et al. In-line NIR spectroscopy for the understanding of polymer-drug interaction during pharmaceutical hot-melt extrusion [ J ]. Eur J Pharm Biopharm, 2012, 81 ( 1 ) : 230.
- [ 18 ] Chuanbin W, James W M. Influence of methylparaben as a solid-state plasticizer on the physicochemical properties of Eudragit<sup>®</sup> RS PO hot-melt extrudates [ J ]. Eur J Pharm Biopharm, 2003, 56 ( 1 ) : 95.
- [ 19 ] Lyons J G, Hallinan M, Kennedy J, et al. Preparation of monolithic matrices for oral drug delivery using a supercritical fluid assisted hot melt extrusion process [ J ]. Int J Pharm, 2007, 329 ( 1/2 ) : 62.
- [ 20 ] Özgüney I, Shuwisitkul D, Bodmeier R. Development and characterization of extended release Kollidon<sup>®</sup> SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion [ J ]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 73 ( 1 ) : 140.
- [ 21 ] Kidokoro M, Shah N H, Malick A W, et al. Properties of tablets containing granulations of ibuprofen and an acrylic copolymer prepared by thermal processes [ J ]. Pharm Dev Tech, 2001, 6 ( 2 ) : 263.
- [ 22 ] Brabander C, Mooter G, Vervaeke C, et al. Characterisation of ibuprofen as a non-traditional plasticizer of ethyl cellulose [ J ]. J Pharm Sci, 2002, 91 ( 7 ) : 1678.
- [ 23 ] Q I S, Gryczke A, Belton P, et al. Characterisation of solid dispersions of paracetamol and EUDRAGIT<sup>®</sup> E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis [ J ]. Int J Pharm, 2008, 354 ( 1/2 ) : 158.
- [ 24 ] Kalivoda A, Fischbach M, Kleinebudde P. Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of fenofibrate using hot-melt extrusion [ J ]. Int J Pharm, 2012, 429 ( 1/2 ) : 58.
- [ 25 ] Kalivoda A, Fischbach M, Kleinebudde P, et al. Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of oxeglitazar using hot-melt extrusion [ J ]. Int J Pharm, 2012, 439 ( 1/2 ) : 145.
- [ 26 ] Fu J J, Zhang L L, Guan T T, et al. Stable nimodipine tablets with high bioavailability containing NM-SD prepared by hot-melt extrusion [ J ]. Powder Technol, 2012, 204 ( 2/3 ) : 214.
- [ 27 ] Ma D C, Djemai A, Gendron C M, et al. Development of a HPMC-based controlled release formulation with hot melt extrusion (HME) [ J ]. Drug Dev Ind Pharm, 2013,

- 39(7):1070.
- [28] Lyons J G, Hallinan M, Kennedy J E, et al. Preparation of monolithic matrices for oral drug delivery using a supercritical fluid assisted hot melt extrusion process [J]. *Int J Pharm*, 2007, 329(1/2):62.
- [29] Almeida A, Brabant L, Siepmann F, et al. Sustained release from hot-melt extruded matrices based on ethylene vinyl acetate and polyethylene oxide[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 82(3):526.
- [30] Verhoeven E, Beer T R M, Schacht E, et al. Influence of polyethylene glycol/polyethylene oxide on the release characteristics of sustained-release ethylcellulose mini-matrices produced by hot-melt extrusion; *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72(2):463.
- [31] Fukuda M, Miller D A, Peppas N A, et al. Influence of sulfobutyl ether-cyclodextrin (Captisol®) on the dissolution properties of a poorly soluble drug from extrudates prepared by hot-melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2008, 350(1):188.
- [32] Campbell K, Craig D Q M, McNally T, et al. Poly (ethylene glycol) layered silicate nanocomposites for retarded drug release prepared by hot-melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2008, 363(1/2):126.
- [33] Ghalanbor Z, Köber M, Bodmeier R. Protein release from poly (lactide-co-glycolide) implants prepared by hot-melt extrusion; Thioester formation as a reason for incomplete release [J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1/2):302.
- [34] Repka M A, McGinity J W. Influence of Vitamin E TPGS on the properties of hydrophilic films produced by hot-melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2000, 202(1/2):63.
- [35] Sun Y Z, Yang R, Zhou W L, et al. Nimodipine semi-solid capsules containing solid dispersion for improving dissolution[J]. *Int J Pharm*, 2008, 359(1/2):144.
- [36] Albers J, Alles R, Mattheé K, et al. Mechanism of drug release from polymethacrylate-based extrudates and milled strands prepared by hot-melt extrusion[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 71(2):387.
- [37] Almeida A, Possemiers S, Boone M N, et al. Ethylene vinyl acetate as matrix for oral sustained release dosage forms produced via hot-melt extrusion[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77(2):297.
- [38] Verhoeven E, Beer T R M, Mooter G, et al. Influence of formulation and process parameters on the release characteristics of ethylcellulose sustained-release mini-matrices produced by hot-melt extrusion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(1):312.
- [39] Brabander C, Vervaet C, Remon J P. Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion[J]. *J Controlled Release*, 2003, 89(2):235.
- [40] LI D X, Guo G, Fan R R, et al. PLA/F68/Dexamethasone implants prepared by hot-melt extrusion for controlled release of anti-inflammatory drug to implantable medical devices; Preparation, characterization and hydrolytic degradation study[J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1/2):365.
- [41] Mehuys E, Remon J P, Vervaet C. Production of enteric capsules by means of hot-melt extrusion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 24(2/3):207.
- [42] Repka M A, McGinity J W. Bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose topical films produced by hot-melt extrusion [J]. *J Controlled Release*, 2001, 70(3):341.
- [43] Douroumis D. Practical approaches of taste masking technologies in oral solid forms[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2007, 4(4):417.
- [44] Douroumis D. Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(5):665.
- [45] Maniruzzaman M, Boateng J S, Bonnefille M, et al. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion; An *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 80(2):433.
- [46] Gryczke A, Schminke S, Maniruzzaman M, et al. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion [J]. *Colloid Surface B: Biointerfaces*, 2011, 86(2):275.
- [47] Fischer M A. Implanon; a new contraceptive implant [J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2008, 37(3):361.
- [48] Quintavalle U, Voinovich D, Perissutti B, et al. Preparation of sustained release co-extrudates by hot-melt extrusion and mathematical modelling of *in vitro/in vivo* drug release profiles[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 33(3):282.
- [49] Dierickx L, Saerens L, Almeida A, et al. Co-extrusion as manufacturing technique for fixed-dose combination mini-matrices[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 81(3):683.
- [50] Crowley M M, Fredersdorf A, Schroeder B, et al. The influence of guaifenesin and ketoprofen on the properties of hot-melt extruded polyethylene oxide films[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22(5):409.

[责任编辑 全燕]