

• 综述 •

热熔挤出技术制备固体分散体的辅料研究进展

张赫然, 宋丽明, 王彦竹, 王杏林*

天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 热熔挤出技术(HME)是一种制备固体分散体的新技术。固体分散体的制备和性质主要依赖于辅料的选择。HME的辅料应具有较强的热塑性、较高的热稳定性、适宜的熔融黏度和原辅料的相容性。依据辅料的用途, HME的辅料主要分为载体、塑化剂和功能性辅料。依据载体溶解能力的不同, 载体又分为水溶性、难溶性和肠溶性3类, 对应制备出速释、缓控释功能的固体分散体。通过塑化剂和功能性辅料的修饰和辅助, 进一步优化固体分散体的稳定性和释放特性。主要从载体、塑化剂和功能性辅料等方面对HME的辅料进行综述, 旨在为固体分散体载体的选择、固体分散体的制备提供参考和依据。

关键词: 热熔挤出技术; 固体分散体; 辅料; 载体; 塑化剂

中图分类号: R94

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)05-0557-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.025

Research progress on excipients of solid dispersion prepared by hot-melt extrusion technique

ZHANG He-ran, SONG Li-ming, WANG Yan-zhu, WANG Xing-lin

State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Hot melt extrusion (HME) technique has emerged as a novel process technology for preparing solid dispersion. The preparation and properties of solid dispersion mainly depend on the choice of excipients. HME excipients should have strong thermoplasticity, high thermal stability, suitable melt viscosity, and compatibility of raw materials. In terms of the use of excipients, HME excipients were mainly divided into carrier, plasticizer, and functional materials. Based on the solubility of carrier, it could be divided into three categories such as water soluble, insoluble, and enteric carriers, corresponding to a fast, time controlled, or modified release of solid dispersion. Through the assistance of plasticizer and functional materials, the stability and release characteristics of solid dispersion are much better. In this paper, excipients were reviewed from above several aspects, which would be very helpful in choosing excipients, in order to offer the reference and basis for the selection of carrier and preparation for solid dispersion.

Key words: hot melt extrusion technique; solid dispersion; excipient; carrier; property; plasticizer

固体分散技术是指将药物以分子态、无定型态或结晶聚集体的形式, 高度分散在水溶性、难溶性或肠溶性载体中。热熔挤出技术(HME)是制备固体分散体的新方法, 指将多相状态的物料在一定区段融化或软化, 在强烈剪切、混合的作用下, 不断减少粒径, 同时彼此间进行空间位置的对称性交换和渗透, 最终

使物料呈单相状态高度均匀的分散于辅料或载体中。与传统固体分散体制备方法相比, HME 能将辅料的性质更好的赋予制剂, 使药物在辅料中的分布更为均匀, 因此, 辅料对于固体分散体的影响更为显著^[1-2]。

HME 选择的辅料应具有如下性质^[3-7]: (1) 较强的热塑性和适当的玻璃转化温度(T_g); (2) 高度

收稿日期: 2013-12-26

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目基金(2012CB724002)

作者简介: 张赫然, 女, 研究实习员, 主要从事药物制剂方向和质量分析方向的研究。Tel: 15022088997 E-mail: zhanghr@tjipr.com

*通信作者 王杏林, 女, 研究员, 主要从事药物制剂和质量分析方向的研究。Tel: (022)23006885 E-mail: wangxl@tjipr.com

的热稳定性; (3) 适当的黏度系数; (4) 无毒性、刺激性, 以便大量使用; (5) 与药物有良好的相容性。依据辅料的用途, HME 的辅料主要分为载体、塑化剂和功能性辅料。依据载体溶解能力的不同, 载体又分为水溶性、难溶性和肠溶性 3 类。水溶性辅料主要用于速释固体分散体的制备, 用于增加难溶性药物的溶出和生物利用度。难溶性和肠溶性辅料主要用于制备缓控释制剂, 减少给药次数, 降低药物不良反应, 增加药物的口服生物利用度。

1 载体

固体分散物中药物的分散程度和溶出速率在很大程度上取决于所应用载体的性质。因此筛选适宜的载体对于 HME 技术至关重要。

1.1 基本性质

1.1.1 热塑性和热稳定性 HME 工艺需要在较高的温度下进行, 故载体材料应具有较高的热塑性和热稳定性。为了使载体和药物能够共融, 并且确保熔融的材料易通过终端筛板挤出, 一般熔融区的温度应高于载体的 T_g 30~60 °C, 同时为了药物和载体稳定, 操作温度应在降解温度 (T_{deg}) 之下。因此 T_{deg} 和熔化温度 (T_m) 或 T_g 之间差值越大, 越有利于 HME 制剂工艺的选择。Karl 等^[8]通过实验测定出某些辅料的 T_{deg} 和 T_m 或 T_g , 并进行比较, 见表 1。

其中 PEG/VCap/VAc 的 T_{deg} 和 T_m 或 T_g 间差值最大为 180 °C, 其次为 PVP 12 相差 145 °C, PVP/VA 相差 129 °C。从热分析角度看, 这 3 种载体具有较好的可加工性和热稳定性。

1.1.2 熔融黏度 HME 技术通过螺杆的挤压、剪切来实现物料粒径不断减小、均匀混合, 因此熔融黏度直接影响 HME 技术的可操作性。熔融黏度过高, 在制备时需要过大的扭转力, 不能保证物料挤出的连续性和产物的成形性。熔融黏度过低, 则造成产物动力学不稳定, 使药物在储存过程中发生降解。载体的熔融黏度受载体相对分子质量的影响显著。以 PVP 为例, 随着相对分子质量的增加, 由 PVP 12 的 2 500 到 PVP 30 的 50 000, 直到 PVP 90 的 1 250 000, 其熔融黏度也在逐步增加。载体的熔融黏度与载体功能团的种类也密切相关, 如 PEG/VCap/VAc 的相对分子质量约为 PVP 30 的 2 倍, 但熔融黏度与 PVP 30 类似。此外温度和剪切速率等操作工艺也能够影响载体的熔融黏度, Hughey 等^[9]考察了熔融过程对高分子载体 Methocel E50LV (E50LV) 相对分子质量的影响, 结果表明 E50LV 具有触变性,

表 1 载体的 T_{deg} 与 T_m 或 T_g 的比较

Table 1 Comparison between T_{deg} and T_m or T_g

载体	T_m or T_g	T_{deg}	差值
PVP/VA	101	230	129
PEG/Vcap/VAc	70	250	180
PVP 12	80	225	145
PVP 17	136	175	39
PVP 30	148	175	27
PVP 90	156	200	44
PVAc+PVP	152	210	58
MA/EA	114	150	36
PEG/VA	208	200	-8
PEG/VA+PVA	205	200	-5
Poloxamer 407	55	180	125

PVP/VA: 乙烯基吡咯烷酮及醋酸乙烯酯共聚物 vinyl pyrrolidone and vinyl acetate vinegar copolymer

PEG/Vcap/VAc: 聚己内酰胺/聚醋酸乙烯酯/聚乙二醇接枝共聚物 polyvinyl caprolactam/polyvinyl acetate/polyethylene glycol graft copolymer

PVAc+PVP: 聚醋酸乙烯酯/聚乙基吡咯烷酮共聚物 polyvinyl acetate/povidone

MA/EA: 甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯 1:1 共聚物 methacrylic acid/ethacrylate copolymer 1:1

PEG/VA: 聚乙二醇/聚乙醇醇交联共聚物 polyethylene glycol/polyvinyl alcohol crosslinked copolymer

PEG/VA+PVA: 聚乙二醇/聚乙醇醇交联共聚物与聚乙醇醇的混合物 macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer + poly(vinyl alcohol)

即随着温度和剪切速率的提高, 熔融黏度减小。

1.1.3 原辅料的相容性 药物与载体的相容性是筛选固体分散体载体的一项基本指标, 它体现了药物与载体的相似性。药物与载体相容性的研究非常意义: 载体与药物相容性越高, 两者间相互作用越强, 制备固体分散体越容易, 药物的释放更理想, 储存更稳定。目前研究相容性的常用方法有: (1) 溶解平衡常数 (δ) 的测定。溶解平衡常数, 又称 Hansen 溶解度常数, 是使用 Hottzyer 和 Krevelen 方法, 从药物和高分子的结构计算得来的。药物的平衡常数 $\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$, 其中 δ_d 为色散力, δ_p 为分子功能基团之间的极性相互作用, δ_h 为氢键作用, $\Delta\delta = |\delta_{\text{高分子}} - \delta_{\text{药物}}|$ ^[10]。研究表明, 当药物和载体材料的溶解度参数 $\Delta\delta < 2.0 \text{ MPa}^{1/2}$ 时, 两者容易混匀; 当 $\Delta\delta > 10.0 \text{ MPa}^{1/2}$ 时, 两者可能无法混匀。当 $\Delta\delta$ 在 $2.0 \sim 10.0 \text{ MPa}^{1/2}$ 时, 其相容性需要应用热分析法做进一步的判断^[11]。(2) 热分析法。研究相容性

的另一重要方法为热分析法。其理论依据为 Flory-Huggins 方程, $\Delta G_{\text{mix}}/RT = n_{\text{药物}} \ln \phi_{\text{药物}} + n_{\text{高分子}} \ln \phi_{\text{高分子}} + \chi n_{\text{药物}} \ln \phi_{\text{高分子}}$ 。由于高分子具有重复单元的连通性, 因此对于大部分药物和高分子而言, 其结构熵值可以忽略, 因此药物的相容性主要取决于方程式中的第三项, 即当药物和高分子的相互作用参数 χ 为负值时, 吉布斯自由能 ΔG_{mix} 较小, 药物和高分子具有良好的相容性。药物和高分子的相互作用参数 χ 与 T_g 和 ΔH_{fusion} 又存在以下关系, $1/T_{\text{mix}} - 1/T_{\text{pure}} = -R[\ln \phi_{\text{药物}} + (1 - 1/m) \phi_{\text{高分子}} + \chi \phi_{\text{高分子}}^2]/\Delta H_{\text{fusion}}$ 。因此通过差示扫描量热法 (DSC) 可以监测药物在吸热过程中 T_g 、 ΔH_{fusion} , 从而评价载体与药物的相容性。当药物与高分子相容性良好时, 两者的混合物会产生一个介于药物和高分子间唯一的 T_g , 而当药物与高分子部分相容时, 则混合物会产生 2 个或 2 个以上相互分离的吸热熔融峰^[12]。如在制备尼莫地平固体分散体的过程中, Jijun^[10]分别考察了尼莫地平、聚丙烯酸树脂 Eudragit EPO 和 PVP/VA Kollidon VA64 的 Hansen 溶解度参数, 结果显示尼莫地平与 Eudragit EPO 的 $\Delta\delta < 2.0$; 与 Kollidon VA64 的 $\Delta\delta$ 为 2.2, 介于 2.0~10.0 MPa^{1/2}。于是应用热分析法对相容性进行进一步分析, 结果显示原料药与药物-载体的混合物 DSC 图谱完全不同, 原料药的吸热峰很尖锐, 而混合物的吸热峰则更加宽展, 并且伴有熔融温度的显著降低, 表明尼莫地平在 DSC 的加热过程中, 在载体材料中缓慢溶解, 间接表明尼莫地平与 Eudragit EPO、Kollidon VA64 均有较好的相容性。

此外, 应用显微装置如高温热台显微镜、扫描电镜等观察固体分散体的表面细貌, 也能间接的了解药物与载体的相容性。

2 载体的分类及应用

HME 的载体材料分为水溶性、难溶性和肠溶性载体材料 3 大类, 对应可以制备速释、缓释和肠溶型固体分散体^[4-7, 13]。

2.1 水溶性载体及应用

应用水溶性载体可以制备速释型固体分散体, 显著的提高难溶性药物的溶出和释放。首先, 水溶性载体能够提高药物的可润湿性。在固体分散物中, 药物周围被水溶性载体材料包围, 使难溶性药物的可润湿性增强, 遇到胃肠液后, 载体材料溶解, 药物很快被润湿、迅速溶解吸收。其次, 水溶性载体保证了药物的高度分散性。在固体分散物中, 高度分散的药物被足够的载体材料分子包围, 不容易重

新聚集, 保证了药物的高度分散性, 增加了药物的溶出表面积, 加快了药物的溶出与吸收。再次, 水溶性载体材料对药物有抑制晶核形成和生长的作用。药物与载体材料在制备过程中, 由于氢键、络合等作用, 或黏度增加, 从而抑制晶核的形成和长大, 增加了药物的溶出度。

目前, 增加药物溶出度和生物利用度的水溶性载体材料主要分以下几类。

2.1.1 PVP 类 PVP 类的经典代表为 PVP (如 Plasdane K-29/32) 和 PVP/VA (如 Kollidon VA64、Plasdane S630), 且后者的应用更为广泛。PVP 具有酰胺键, 能够与药物形成分子间氢键或络合, 增加药物的可润湿性, 抑制分子态或无定型态药物的重结晶, 从而增加药物的溶出。Andrews 等^[14]应用 PVP 制备卡鲁胺固体分散体, 当药物与载体的比例为 1:10、2:10、3:10 时, 其溶出度分别增加为卡鲁胺原料药的 8.93、8.05、7.53 倍。Kollidon VA64 和 Plasdane S630 不但具有 PVP 亲水性的酰胺键, 还具有醋酸乙烯酯疏水性的酯功能基。因此该类化合物不但可以与药物分子形成氢键或分子间络合, 还具有类似表面活性剂的特性, 在制备固体分散体增加难溶性药物溶出度方面应用广泛。Jijun^[10]利用 Kollidon VA64 和 Eudragit EPO 制备了稳定的尼莫地平固体分散体, 制备的固体分散体溶出度约为尼莫地平原料药的 8 倍。Zheng 等^[15]利用 Plasdane S630 的羰基和尼莫地平仲胺之间的氢键作用, 制备了稳定的尼莫地平固体溶液, 1 h 内固体分散体的体外溶出度增加了约 17 倍。

2.1.2 聚丙烯酸树脂类 聚丙烯酸树脂的经典代表是 Eudragit E100 (微粉化后称为 Eudragit EPO)。Eudragit E100 具有酯功能基, 能够与药物分子形成分子间氢键, 同时能够将药物分子高度的分散在载体周围, 增加了难溶性药物的溶出度和溶出速率。He^[16]利用 Eudragit E100 制备了非诺贝特固体分散体, 将非诺贝特的溶出速率由 1 h 内溶出 30% 增加至 80%。其生物利用度增加为市售制剂的 177.03%。但需要注意的是, Eudragit E100 具有 pH 依赖的溶解特性, 在酸性环境中能够迅速溶解, 在中性环境中溶解缓慢。因此 Eudragit E100 作为载体材料对药物溶出的影响体现在以下两个方面。一方面, Eudragit E100 能够使药物以无定型或分子态等亚稳定状态的形式存在, 降低晶格能, 减小粒径, 增加药物的溶出; 另一方面, 当溶出介质溶解 Eudragit

E100 表面, 进入固体分散体内部时, 由于载体在中性介质中溶解度较低, 受空间限制, 高分子链弯曲缠绕, 形成一层阻碍药物溶出的屏障, 对药物的溶出反而有降低作用。Eudragit E100 对溶出的影响是这两方面平衡的结果, 因此, Eudragit E100 的应用量通常不高, 或与其他载体材料如 Kollidon VA64 配合使用。He^[16]制备了载体-药物比为 1:1、1:2、1:4 的非诺贝特固体分散体, 溶出结果显示, 当载体含量较少, 载体药物比为 1:4 时, 非诺贝特固体分散体的溶出速率最高。

2.1.3 纤维素类 纤维素类的经典代表为羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。作为一类成熟的水溶性高分子材料, 其能够增加药物的润湿能力, 减小难溶性药物的粒径, 增加固体分散体的黏度, 减少药物在固体分散体内的结晶和粗化, 从而增加药物的溶出。纤维素类固体分散体的溶出是一个膨胀-溶蚀的过程, 不同链长的高分子溶蚀时间不同。因此, 可以通过选择不同链长的纤维素控制药物的溶出和释放。Mohammed^[17]应用 Klucel™ ELF、EF 制备了酮洛芬固体分散体微丸, 1 h 内短链 Klucel™ EF 微丸的溶出度 (74.5%) 高于长链 Klucel™ ELF 微丸的溶出度 (52.7%), 远远高于原料药的溶出。

2.1.4 PEG 类 PEG 类的经典代表是 PEG。PEG 作为固体分散体载体的相对分子质量一般介于 1 000~20 000, 最常用的是 PEG 4000、6000。应用 PEG 6000 制备灰黄霉素滴丸剂吸收迅速, 生物利用度高, 已经实现商业化生产。PEG 类的另一个经典代表是 PEG/VCap/VAc (Soluplus)^[13], Soluplus 同时具有亲水基团聚乙二醇和乙烯己内酰胺、疏水基团聚醋酸乙酯, 因此具有非离子型两性分子的特性, 能够增加难溶性药物的溶解度^[12]。Hardrug^[18]研究表明 Soluplus 可以将模型药物卡马西平的溶解度增加至 5 倍。此外, 它的羟基、羰基和酰胺基均能与药物形成分子间氢键或者络合, 增加药物的可润湿性, 抑制分散药物的粗化, 从而增加药物的溶出。如 Maniruzzaman 等^[19]将 Soluplus 作为载体分别制备了吡啶美辛固体分散体和法莫替丁固体分散体, 结果显示, 制备的固体分散体同原料药相比, 体外溶出度分别增加约 7、4 倍。

2.1.5 表面活性剂类 制备固体分散体的表面活性剂主要有泊洛沙姆和聚山梨酯 80。其常常以增溶剂或稳定剂的身份, 辅助其他载体材料共同制备固

体分散体。如在制备 ABT-102 固体分散体时, Frank 等^[20]应用泊洛沙姆和聚山梨酯 80 增加难溶性药物的溶解度、减少热力学不稳定药物的聚集。

2.2 难溶和肠溶性载体及应用

应用难溶和肠溶性载体材料可以制备缓控释固体分散体。目前, HME 技术制备缓控释固体分散体的载体材料主要包括不溶性骨架、溶蚀性和亲水性骨架材料 3 类。

该类载体材料的释药机制如下: (1) 溶蚀控制: 药物溶解或混悬于溶蚀性骨架中, 药物的释放速率受基质溶蚀速率控制。(2) 扩散控制: 药物通过骨架中曲折的孔道或骨架的膨胀缓慢的释放。(3) 扩散和溶蚀共同控制: 药物不仅可以通过骨架孔道或骨架的膨胀扩散出来, 而且骨架本身也处于溶蚀过程。当骨架溶解时, 药物扩散的路径长度改变, 形成移动界面扩散系统。其释放速率取决于聚合物的膨胀速率、药物溶解度和骨架中可溶部分的大小。

2.2.1 不溶性骨架材料 常用的不溶性骨架材料有乙基纤维素 (EC)、聚甲基丙烯酸酯和硅橡胶等。EC 是不溶性载体材料的经典代表, 制备固体分散体的释放机制为扩散控制型释放, 即药物通过不溶性骨架中曲折的孔道缓慢的释放, 该类载体材料缓控释效果良好, 但在给定的时间内很难释放完全。Crowley 等^[21]采用 EC 制备了愈创甘油醚固体分散体, 该固体分散体缓控释作用良好, 释放曲线符合 Higuchi 扩散模型, 但 8~12 h 累计释放量仅为 50%~70%。

不溶性载体材料的另一经典代表是聚甲基丙烯酸树脂 (如 Eudragit RL、RS)。Eudragit RL 和 RS 分别为甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺 1:2:0.2 和 1:2:0.1 的共聚物。Eudragit RD 为 Eudragit RL 和羧甲基纤维素钠的混合物。不溶性 Eudragit 的释放为扩散控制型, 单独应用时也存在药物释放不完全的问题, 因此不溶性 Eudragit 常常与可溶性载体联合应用, 控制骨架材料的孔隙率和弯曲度, 从而达到预期的释药效果。需要特别注意的是: 该类载体材料表面含有大量的季氨基, 能够与碱性药物的碱性基团结合, 导致其无法完全释放。因此, 不溶性 Eudragit 常常与肠溶性 Eudragit 合用。一方面, 肠溶性 Eudragit 表面的羧基可以与季氨基结合, 降低不溶性 Eudragit 对药物的吸附; 另一方面, 肠溶性 Eudragit 在吸收部位还具有较强的水溶性和渗透性, 从而达到缓控

释制剂合理、完全释放的目的。Zhu 等^[22]单独应用 Eurdragit RD100 制备的吡啶美辛固体分散体 12 h 内的累计释放量仅为 36%，将 Eurdragit RD100 与 Eurdragit L100 联合应用，固体分散体 12 h 内释放完全，累计释放量增加至 100%，药物释放与 Higuchi 方程拟合度良好，为扩散控制的释放。

2.2.2 溶蚀性骨架材料 溶蚀性骨架材料包括一大类疏水性强的脂肪和蜡类，如动物脂肪、氢化植物油、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯等。该类骨架材料的释放机制为溶蚀控制的释放，即药物溶解或混悬于溶蚀性骨架中，随着基质的不断酶解或水解，药物逐步、缓慢的从溶蚀性基质中释放出来。单独应用该类载体材料虽然能够实现药物的完全释放，但释放速率极慢，因此常常将此类载体材料与扩散调节剂共同使用，将释放速率调整至预期的状态。Roblegg^[23]单独应用硬脂酸钙制备的扑热息痛固体分散体，24 h 内累计释放量仅为 47.89%。将硬脂酸钙与释放调节剂柠檬酸三丁酯（TBC）合用后，增加了原基质表面和内部的孔隙率和曲度，24 h 内累计释放量增加至约 100%，释放机制由溶蚀控制的释放，变更为扩散为主，扩散和溶蚀共同控制的释放。

2.2.3 亲水性骨架材料 亲水性骨架材料主要有长链甲基纤维素和长链羟丙基甲基纤维素（HPMC）等。该类骨架材料的释放机制为药物包藏于亲水性高分子载体材料中，高分子载体吸水膨胀后，形成高黏度的凝胶屏障，延缓药物的溶出扩散。不同于短链纤维素类，该类载体材料虽然与水亲和性良好，但链长和相对分子量较高，因此高分子链间压缩更为紧密，黏度更高，水中溶解性能极低。亲水性骨架材料溶出释放的影响因素是链长。当骨架材料链长较短时，高分子对药物的缠绕作用微弱，凝胶屏障黏性不足，无法起到缓控释作用；反之，当骨架材料链长过长时，高分子缠绕作用过强，凝胶屏障黏度过大，则会影响药物从载体材料中的扩散，因此筛选合适链长的载体是制备亲水骨架材料固体分散体的基础。

值得一提的是，高分子载体材料型号有限，单凭调节链长很难得到满意的缓控释效果，因此常常将该类载体材料与高比例塑化剂联合使用，增加基质表面和内部的孔隙率，从而将药物的扩散速率调整至适宜的范围。Ma^[24]筛选了不同相对分子量的 HPMC，并且配伍使用 40% PEG，制备了茶碱固体分散体，该固体分散体缓控释效果良好，12 h 内累

计释放量为 80%~100%，无突释作用。由于 HPMC 挤出物黏度过大，基质溶蚀作用缓慢，因此其释放过程为扩散为主，扩散和溶蚀共同控制的释放。

3 增塑剂及其他辅料

在 HME 技术中，常需要在载体中加入增塑剂来优化工艺条件，以制备出理想的制剂。增塑剂的主要功能为提高载体的易使用性、弹性及膨胀性；通过增大载体链之间的自由空间，降低了载体的 T_g ，使热熔挤出工艺可以在低温和低扭力矩下进行；增加了活性成分和载体的稳定性。常用的增塑剂有柠檬酸脂、脂肪酸酯类、PEG 类等。

另外还有非常规增塑剂：（1）某些药物：如马来酸氯苯那敏、酮洛芬、愈创甘油醚、吡啶美辛、尼泊金甲酯、布洛芬和酒石酸美托洛尔等。以布洛芬-乙基纤维素固体分散体为例，随着布洛芬比例的增加，固体分散体的玻璃化温度逐渐降低^[25]；（2） CO_2 ：暂时性增塑剂。Verreck 等^[26]应用 CO_2 制备伊曲康唑固体分散体，结果显示，加入 CO_2 后，最小操作温度降低 5~10 °C，最小扭转力降低 10%~15%。Terife 等^[27]应用超临 CO_2 制备吡啶美辛固体分散体，制备得到的固体分散体孔隙率增加，比表面增加；（3）表面活性剂：表面活性剂能够增加载体的链流动性，有效地降低载体的 T_g 和熔融黏度，从而降低操作温度和扭转力^[28-29]。

根据药物和载体的理化性质及制剂工艺的需要，还可以加入其他功能性辅料。如选择合适增溶剂可以提高载药量，同时防止药物在胃肠液中结晶^[30]；为了防止高分子材料降解，加入某些抗氧化剂^[31-32]；为了增加流动性，加入单硬脂酸酯等热润滑剂等。此外，还可以根据需要进行遮光剂、填充剂等^[35]，这些辅料与普通制剂中所用辅料类似，但与 HME 载体要求相似，也要具有高度的热稳定性，无毒性，无刺激性，与药物相容性良好等特点^[3-8]。

4 结语

在 HME 制备固体分散体的过程中，载体的选择是关键。适宜的黏度、较好的热稳定性和原料-载体之间的相容性，保障了固体分散体制备的可实现性。通过选择不同类型和组成成分的载体，制备出的固体分散体能够体现出速释、缓控释等多种释放类型。通过增塑剂和功能性辅料的辅助和修饰，固体分散体稳定性更好，释放更优良，进一步成为片剂、微丸剂、胶囊剂等终端剂型。

但是，目前 HME 载体材料的研究仍然不够深

入,无法辅助蛋白类药物制备热熔挤出固体分散体,同时符合热熔挤出条件的载体材料数目和种类也比较有限,限制了HME技术的发展。因此,如何增加热熔挤出技术在制备固体分散体中的适用范围,合理应用现有的载体材料以及开发出更多新型载体材料已经成为摆在科研工作者面前亟待解决的新问题,相信随着辅料研究的深入发展,热熔挤出技术在制剂领域将会更加完善。

参考文献

- [1] 陈美婉, 陈文荣, 陈桐楷, 等. 热熔挤出技术制备固体分散体的应用研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(2): 163-167.
- [2] Repka M A, Shah S, Lu J, *et al.* Melt extrusion: process to product [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(1): 105-125.
- [3] Wilson M, Williams M A, Jones D S, *et al.* Hot-melt extrusion technology and pharmaceutical application [J]. *Ther Deliv*, 2012, 3(6): 787-797.
- [4] Maniruzzaman M, Boateng J S, Snowden M J, *et al.* A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products [J]. *ISRN Pharm*, 2012, 2012: 436763-436772.
- [5] 杨 睿, 唐 星, 黄惠锋. 热熔挤出技术及其在药物传递系统中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(4): 279-284.
- [6] 唐 波, 张 晶, 宋洪涛. 热熔挤出技术在口服缓控释制剂中的应用进展 [J]. 解放军药学学报, 2011, 27(6): 544-552.
- [7] 孙耀贵, 刘旭东, 程 佳, 等. 固体分散载体材料在药物制剂中的应用概况 [C]. 全国中药创新与研究论坛论文集. 运城: 中华中医药学会, 2010: 54-60.
- [8] Karl M, Djuric D, Kolter K. Pharmaceutical excipients for hot-melt extrusion [J]. *Pharma Technol*, 2011, 35(5): 74-82.
- [9] Hughey J R, Keen J M, Miller D A, *et al.* Preparation and characterization of fusion processed solid dispersions containing a viscous thermally labile polymeric carrier [J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1/2): 11-19.
- [10] Jijun F, Lishuang X, Xiaoli W, *et al.* Nimodipine (NM) tablets with high dissolution containing NM solid dispersions prepared by hot-melt extrusion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(8): 934-944.
- [11] 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: 147-161.
- [12] Djuris J, Nikolakakis I, Ibric S, *et al.* Preparation of carbamazepine-soluplus solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic model fitting [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(1): 228-237.
- [13] Michael C, Zhang F, Michael R, *et al.* Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33: 909-926.
- [14] Andrews G P, AbuDiak O A, Jones D S. Physicochemical characterization of hot melt extruded bicalutamide-polyvinylpyrrolidone solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(3): 1322-1335.
- [15] Zheng X, Yang R, Tang X, *et al.* Part I: characterization of solid dispersions of nimodipine prepared by hot-melt extrusion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(7): 791-802.
- [16] He H B, Yang R, Tang X. *In vitro* and *in vivo* evaluation of fenofibrate solid dispersion prepared by hot-melt extrusion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(6): 681-687.
- [17] Mohammed N N, Majumdar S, Singh A, *et al.* KlucelTM EF and ELF polymers for immediate-release oral dosage forms prepared by melt extrusion technology [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(4): 1158-1169.
- [18] Hardung H, Djuric D, Ali S. Combining HME & solubilization: soluplus[®]-the solid solution [J]. *Drug deliv Technol*, 2010, 10(3): 20-27.
- [19] Maniruzzaman M, Rana M M, Boateng J S, *et al.* Dissolution enhancement of poorly water-soluble APIs processed by hot-melt extrusion using hydrophilic polymers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(2): 218-227.
- [20] Frank K J, Rosenblatt K M, Westedt U, *et al.* Amorphous solid dispersion enhances permeation of poorly soluble ABT-102: true supersaturation vs. apparent solubility enhancement [J]. *Int J Pharm*, 2012, 437(1/2): 288-293.
- [21] Crowley M M, Schroeder B, Fredersdorf A, *et al.* Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2004, 269(2): 509-522.
- [22] Zhu Y, Shah N H, Malick A W, *et al.* Controlled release of a poorly water-soluble drug from hot-melt extrudates containing acrylic polymers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2006, 32(5): 569-583.
- [23] Roblegg E, Jager E, Hodzic A, *et al.* Development of sustained-release lipophilic calcium stearate pellets via hot melt extrusion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(3): 635-645.
- [24] Ma D, 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): 1070-1083.
- [25] De Brabander C., Van Den Mooter G, Vervaet C, *et al.* Characterization of Ibuprofen as a nontraditional plasticizer of ethyl cellulose [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(7): 1678-1685.
- [26] Verreck G, Decorte A, Heymans K, *et al.* The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64 [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 26(3/4): 349-358
- [27] Terife G, Wang P, Faridi N, *et al.* Hot melt mixing and foaming of soluplus (R) and indomethacin [J]. *Polym Eng Sci*, 2012, 52(8): 1629-1639.
- [28] Ghebremeskel A N, Vemavarapu C, Lodaya M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability [J]. *Int J Pharm*, 2007, 328(2): 119-129.
- [29] Ghebremeskel A N, Vemavarapu C, Lodaya M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: stability testing of selected solid dispersions [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(8): 1928-1936.
- [30] Brouwers J, Brewster M E, Augustijns P. Supersaturating drug delivery systems: the answer to solubility-limited oral bioavailability? [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(8): 2549-2572.
- [31] Sotthivirat S, McKelvey C, Moser J, *et al.* Development of amorphous solid dispersion formulations of a poorly water-soluble drug, MK-0364 [J]. *Int J Pharm*, 2013, 452(1/2): 73-81.
- [32] Thumma S, ElSohly M A, Zhang S Q, *et al.* Influence of plasticizers on the stability and release of a prodrug of delta(9)-tetrahydrocannabinol incorporated in poly (ethylene oxide) matrices. [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(2): 605-614.
- [33] Dinunzio J C, Schilling S U, Coney A W, *et al.* Use of highly compressible Ceolus™ microcrystalline cellulose for improved dosage form properties containing a hydrophilic solid dispersion. [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(2): 180-189.