

热熔挤出法制备不同载体系统布洛芬缓释制剂

王君君 赵会英*

(北京化工大学生命科学与技术学院, 北京 100029)

摘要: 采用热熔挤出法, 选用聚氧化乙烯(PEO)、乙基纤维素(EC)、羟丙甲基纤维素(HPMC)为载体制备了布洛芬缓释制剂, 并比较其释药速率。在三种载体中添加不同辅料, 比较对药物释放的调节作用; 应用差式扫描量热法、电镜法对热熔挤出制剂与相应压制片剂进行比较, 并与释放曲线进行比照。结果表明, 三种载体制备的热熔挤出制剂, 均对药物有缓释作用, 其中药物从 EC 载体中释放最慢。在不同载体系统中添加相同辅料微晶纤维素(MCC)时, 对药物的释放有不同调节作用, 在 PEO 和 HPMC 系统中, 药物 12 h 时释放度提高近 20%, 且 HPMC/MCC 载体系统可达到较理想的药物释放; 但 MCC 对 EC 系统的药物释放影响不大。在同一 PEO 载体系统中添加不同辅料时对释药速率产生的影响也不同; 由差式扫描量热图谱、电镜、释放曲线结果, 推测药物在热熔挤出制剂中的分散程度比在压片制剂中高。

关键词: 热熔挤出技术; 布洛芬; 缓释制剂; 药物释放

中图分类号: R944.9

引言

热熔挤出技术主要通过单螺杆或是双螺杆挤出机来进行, 实现了在一台设备上混合、造粒和成型制品, 具有工序少、能耗小、成本低、产率高、连续化、可封闭式生产的特点。这项技术原本多用于塑料和食品的加工成型, 但随着近年来众多药用新辅料的开发, 在药学领域也日益受到重视, 国外相关报道较多^[1-6], 已成为欧洲、北美和日本大力开发的一种新型制剂技术, 该技术用于制备难溶性药物的速释固体分散体, 比之普通制备技术有分散均匀、载药量大、溶出度快等优势; 制备的膜剂, 具有理想的伸展率、抗张强度和杨氏模量; 应用热熔挤出技术制备缓释制剂也具有独特优势, 如环境友好、不存在有机溶剂残留、药物适用范围宽、可实现对难溶性药物和服用剂量较大的药物的缓控释, 具有很好的发展前景; 另外也有将该技术应用于栓剂、肠溶制剂、透皮吸收制剂等。该项技术的优势也正在为国内学者所关注^[7-9]。

本文以布洛芬(IBP) 为模型药物, 分别选用缓释材料聚氧化乙烯(PEO), 乙基纤维素(EC), 羟丙

甲基纤维素(HPMC)为载体, 采用热熔挤出法制备布洛芬缓释制剂, 并通过添加其他辅料以期调节药物的释放速度, 实现了制剂含药量高达 60%, 具有单位剂量体积小、药物高度分散和释药稳定的特点。

1 实验部分

1.1 药品与仪器

IBP, 纯度 99%, 巨化集团公司制药厂; PEO(分子量为 20 万和 100 万的 PEO 质量比 1:1 混合), 分析纯, 北京国人逸康科技有限公司; EC、HPMC、低取代羟丙基纤维素(L-HPC), 分析纯, 北京凤礼精求商贸有限公司; 微晶纤维素(MCC), 分析纯, 山东聊城阿华制药有限公司; 琼脂(agar), 分析纯, 北京双旋微生物培养基制品厂; 黄原胶(XG), 分析纯, 山东金色阳光生物工程有限公司。

STA 449C 型同步热分析仪, 德国 Jupiter; TE-16 型双螺杆挤出机, 螺杆直径 16 mm, 长度 400 mm, 德国 Prism; HPLC, 日本岛津公司; Unico UV-2000 型紫外分光光度计、RCZ-8A 型智能药物溶出仪, 天津大学精密仪器厂; JSM-6360LV 型扫描电子显微镜, 日本 Jeol。

1.2 热熔挤出制剂的制备

将药物与载体粉末分别过 80 目筛, 按表 1 各处方称量, 置于研钵中研磨混合充分, 加入双螺杆挤出机的加料斗中, 转速为 60 r/min, 各段温度控制为 60

收稿日期: 2007-11-21

第一作者: 女, 1982 年生, 硕士生

* 通讯联系人

E-mail: hyzhao@mail.buct.edu.cn

℃—65℃—70℃—80℃,出口温度为 82℃。待混合物 3 min 左右挤出后置于干净玻璃板上冷却至室温,切割成直径为 6 mm,质量为 0.5 g 小圆柱状药物制剂备用。

表 1 热熔挤出物各处方配比
Table 1 Formulations used in the hot melt extrusion (HME) processing

处方	原料组成 <i>m/g</i>							
	IBP	PEO	EC	HPMC	MCC	XG	L-HPC	agar
1	30	20	—	—	—	—	—	—
2	30	—	20	—	—	—	—	—
3	30	—	—	20	—	—	—	—
4	30	10	—	—	10	—	—	—
5	30	—	10	—	10	—	—	—
6	30	—	—	10	10	—	—	—
7	30	10	—	—	—	10	—	—
8	30	—	10	—	—	10	—	—
9	30	10	—	—	—	—	10	—
10	30	10	—	—	—	—	—	10

1.3 体外释放曲线的测定

取挤出物,照 2005 年版中国药典释放度测定法(附录 XD 第一法),采用释放度测定法第一装置,以磷酸盐缓冲液(pH 值为 7.2)900 mL 为释放介质,转速为 30 r/min,经 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h,各取溶液 5 mL,并同时补充相同温度、相同体积的释放介质,用 0.8 μm 的微孔滤膜过滤,取续滤液稀释,在 222 nm 下测定吸光度 *A*,由标准曲线方程 $A = 0.0438\rho + 0.0424r = 0.9995$ ($n = 6$, ρ 为质量浓度, g/L),计算累积释放量,对时间作图得释放曲线。

1.4 分析方法

1.4.1 热分析

采用差式扫描量热法,分别取 IBP、PEO、压制片剂和热熔挤出制剂(如处方 1)适量,置于铝盘中,并以铝坩锅为参比物,以惰性气体氩气为保护气的环境下,从 30℃ 到 120℃,以 10℃/min 的速率升温扫描。另对 IBP 进行同步热失重分析。

1.4.2 高效液相色谱分析

色谱条件: C₁₈柱,甲醇、0.01 mol/L 磷酸二氢钾和磷酸(体积比为 75:25:0.1)的流动相,流速 1.5 mL/min,检测波长 222 nm,柱温 35℃,进样量 20 μL。

分别称取热熔挤出前预混的 IBP 与载体 PEO

的物理混合物、热熔挤出药物制剂,配成含 IBP 约 12 mg/L 的溶液,通过高效液相色谱法测定挤出前后 IBP 的含量。

1.4.3 电镜扫描

称量药品至于铝盘中在低湿度下放置 12 h,喷金制衣,用电镜观测热熔挤出制剂(HME)和直接粉末压制片剂(DC)的横截面。

2 结果与讨论

2.1 热熔挤出制剂和压制片剂的热分析

IBP、PEO、压制片剂和热熔挤出制剂的 DSC 及 IBP 的 TG 结果见图 1, DSC 显示 79℃ 时药物出现吸热峰, TG 结果表明在测量温度范围内药物并没有发生明显降解。因此可选用 60℃—65℃—70℃—80℃ 的挤出温度以保证 IBP 稳定软化挤出。同时发现,与直接压制片剂中 PEO 的吸热峰相比,热熔挤出制剂中载体 PEO 的相对吸热峰面积变小,且向低温区移动,可初步判断热熔挤出制剂中药物的分散性高于直接压片法中药物的分散性^[7]。

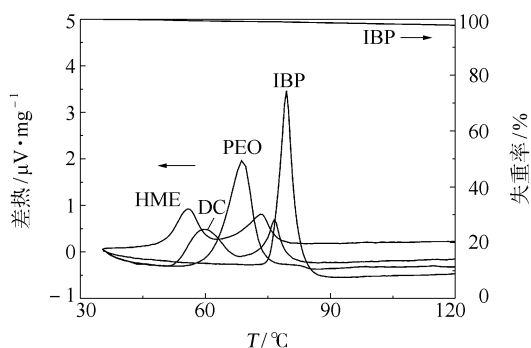


图 1 热熔挤出制剂和压制片剂的 DSC 及 IBP 的 TG 图

Fig. 1 DSC plots of extrudates and directly compressed tablets and the TG plot of IBP

2.2 热熔挤出制剂药物降解可能性考察

对挤出前的物理混合物和挤出后的热熔挤出制剂进行 HPLC 分析,图 2 为出峰情况,发现挤出后的制剂中 IBP 百分含量为挤出前的 101.3%,含量几乎未变,且挤出后的制剂中未发现新的杂质峰出现,可以证明在挤出过程中药物并未发生降解^[2]。

2.3 药物的体外释放

2.3.1 不同载体中药物的释放

分别对处方 1、2、3 的热熔挤出制剂及市售普通片剂进行释放度测定,结果见图 3。

由图 3 可见,与普通市售片剂相比,药物自三种不同载体挤出制剂中的释放均大为延缓,12 h 时药

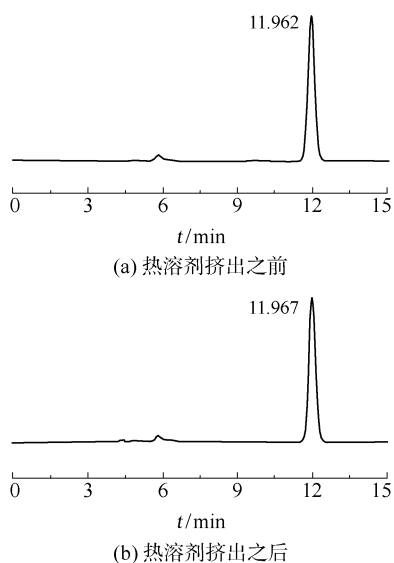


图2 热熔挤出前后药物的高效液相图

Fig.2 HPLC trace before and after extrusion

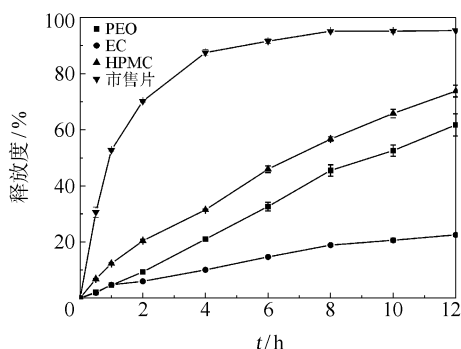


图3 不同载体热熔挤出制剂与市售片剂的释放曲线

Fig.3 IBP release profiles from different carriers

物释放均未达到 75%。由于载体自身的亲水性及溶胀能力不同,对药物释放速率的影响也不同,以 EC 作为载体的药物释放最慢,12 h 释放仅为 20% 左右,HPMC 为载体时药物释放相对较快,12 h 释放 70% 左右。

2.3.2 不同载体中添加同种辅料时药物的释放

为调节药物释放速度,选用辅料 MCC 分别添加到 PEO、EC、HPMC 三种载体系统中,即处方 4、5、6,对热熔挤出制剂进行释放度测定,释放情况如图 4。

由图 4 可见,PEO/MCC/IBP, HPMC/MCC/IBP 体系中 MCC 的加入加速了 IBP 的释放,12 h 时药物释放提高近 20%。HPMC/MCC/IBP 系统释放效果最为理想,2 h 释药 23%,6 h 释药 60%,12 h 时药物累积释放近 90%,但在 EC/MCC/IBP 体系中 MCC 的加入对释药速率的影响不是很明显。MCC

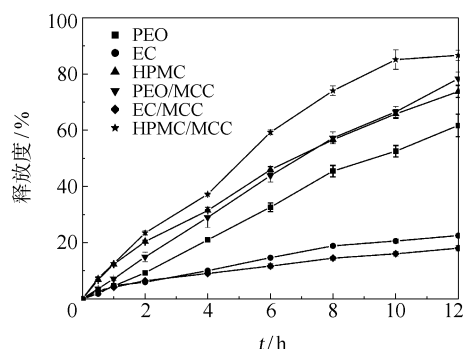


图4 添加 MCC 对 IBP 释放的影响

Fig.4 Effect of added MCC on IBP release profiles

加入到三种不同载体系统中时,对于亲水性的 PEO 和 HPMC 系统,起到了吸水膨胀的作用^[10],使系统的密度降低、孔道增多,加速了 IBP 的释放;而对于难溶性 EC 系统,由于水分无法渗入,使 MCC 无法起到吸水膨胀作用,对 IBP 释放影响不大。

添加亲水性的 XG 到水溶性 PEO 和难溶性 EC 两种不同性质载体中,即处方 7、8,制备热熔挤出制剂,释放度测定结果见图 5。

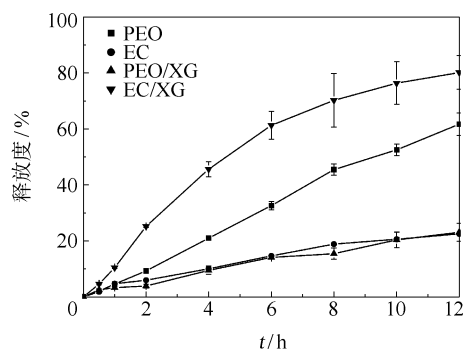


图5 添加 XG 对 IBP 释放的影响

Fig.5 Effect of added XG on IBP release profiles

由图 5 可见,12 h 时 IBP 从 EC/XG/IBP 中的累积释放由原来未加 XG 时 20% 左右提高到 80% 左右,而在 PEO/XG/IBP 中的累积释放则由原来未加 XG 时的 60% 下降到 20% 左右。这是由于在不溶性 EC 载体系统,XG 的亲水性对药物释放起到加速作用^[11];而在同样为亲水性的 PEO 载体系统中,XG 遇水形成黏度较大的凝胶层^[12],阻碍了药物的扩散。

2.3.3 PEO 载体中添加不同辅料时对药物释放的影响

由 2.3.2 节结果发现 MCC 和 XG 添加到同一种载体(PEO)中时,对药物释放产生了相反的影响,因此在 PEO 载体中分别又添加 L-HPMC 和 agar,即

处方 9、10, 比较添加不同种辅料时的释药速率, 释放情况见图 6。

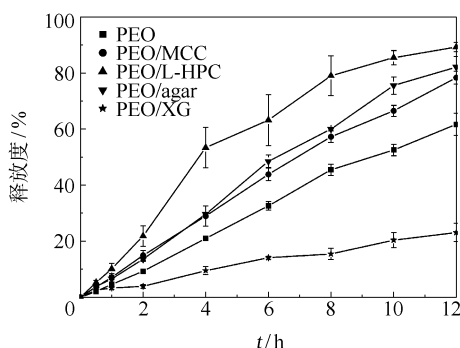


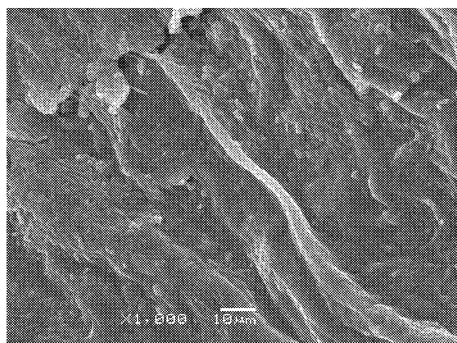
图 6 添加不同辅料对 PEO 载体中 IBP 释放的影响

Fig. 6 Effect of added various excipients on IBP release from PEO based preparations

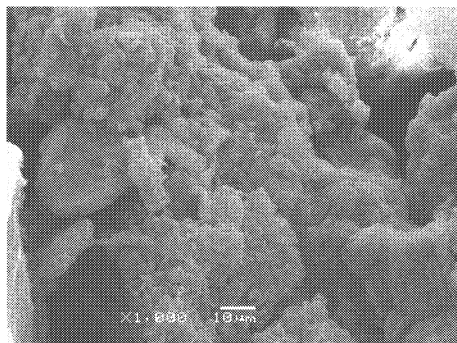
由图 6 可见, PEO 载体中, MCC、L-HPC 和 agar 三种具有吸水膨胀性辅料的加入, 都不同程度上加快 IBP 的释放, 实现了 12 h 内药物累积释放达到 80%, 但 XG 的加入则明显延缓了药物的释放速率。

2.4 热熔挤出制剂与压制片剂的比较

选用同一处方(如处方 1)制备热熔挤出制剂和粉末直接压制片剂, 采用扫描电镜观察所得制剂横截面, 见图 7。



(a) 热熔挤出制剂



(b) 片剂

图 7 热熔挤出制剂与片剂的电镜图

Fig. 7 SEM micrographs of HME extrudates and DC tablets

电镜图直观地反映出热熔挤出制剂横截面相较于压制片剂更为平滑和致密, 释放速度似乎应该更为缓慢, 而实际结果是热熔挤出制剂与普通压片具有相似的释放过程(见图 8, 相似系数 $f_2 > 50$), 由此可以进一步推断药物在热熔挤出制剂中具有更好的分散性, 这就有利于药物从亲水性载体中更为均匀稳定的释放; 在难溶性载体中, 由于药物高度分散而以更小的质点形式存在, 也可达到均匀稳定释放。此试验与 DSC 的结果相互吻合。

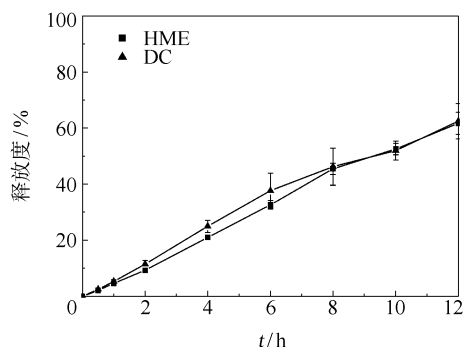


图 8 热熔挤出制剂与片剂的释放曲线比较图

Fig. 8 Rate of drug release from HME extrudates and DC tablets

3 结论

(1) 由差式扫描、电镜扫描和药物释放曲线的结果, 推断药物在热熔挤出制剂中比在直接压制片剂中具有更好的分散性。

(2) 热熔挤出法制备不同载体系统的布洛芬缓释制剂中, HPMC/MCC/IBP 系统释药效果理想, 2 h 释药 23%, 6 h 释药 60%, 12 h 时布洛芬累积释放近 90%。

致谢 感谢丁雪佳副教授在热熔挤出实验过程中提供的帮助。

参考文献:

- [1] 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]. International Journal of Pharmaceutics, 2001, 226: 147-161.
- [2] Verreck G, Six K, Van den Mooter G, et al. Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion-part I [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 251:

- 165 – 174.
- [3] Mehuys E, Remon J P, Vervaet C. Production of enteric capsules by means of hot-melt extrusion[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 24: 207 – 212.
- [4] 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]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 328: 119 – 129.
- [5] Repka M A, McGinity J W. Bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose topical films produced by hot-melt extrusion[J]. *Journal of Controlled Release*, 2001, 70: 341 – 351.
- [6] 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]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, 22: 409 – 418.
- [7] 杨睿,唐星,黄惠峰. 热熔挤出技术提高水飞蓟素溶出度的初步研究[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(11): 1305 – 1308.
- [8] 熊龙启,陈庆华. 熔融挤压法在工业药剂学上的应用[J]. *中国医药工业杂志*, 2006, 37(5): 356 – 360.
- [9] 杨睿,唐星,黄惠峰. 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.
- [10] 张彩莉,张鑫. 微晶纤维素的特性及应用[J]. *中国调味品*, 2006(9): 46 – 48.
- [11] Verhoeven E, Vervaet C, Remon J P. Xanthan gum to tailor drug release of sustained-release ethyl-cellulose mini-matrices prepared via hot-melt extrusion: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2006, 63: 320 – 330.
- [12] 徐铮奎. 美国药用/食品用凝胶剂市场近况[J]. *中国制药信息*, 2004, 20(9): 27 – 29.

Hot melt extrusion sustained-release dosage forms of ibuprofen

WANG JunJun ZHAO HuiYing

(College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: Polyethylene oxide (PEO), ethyl cellulose (EC) and hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) have been employed as carriers in hot-melt extrusion (HME) in order to fabricate sustained-release systems for ibuprofen. The effects of the different carriers and different excipients on the rate of drug release were studied. Scanning electron microscopy (SEM) was used to examine cross sections of the extrudates and directly compressed (DC) tablets. All three carriers (PEO, EC and HPMC) sustained the rate of IBP release from extrudates. EC gave the slowest drug release, with only 20% being released in 12 h. The effect of adding microcrystalline cellulose (MCC) as an excipient was different for the three carrier systems: the release rate was increased by nearly 20% in 12 h for PEO/MCC/IBP and HPMC/MCC/IBP, but there was little change in the case of EC/MCC/IBP. The rate of IBP release was increased by adding agar, low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) or MCC as excipients to the PEO based system, while xanthan gum (XG) had the opposite effect on drug release. The DSC, SEM and release profile data all confirm that, there was a high distribution of the drug in the extrudates.

Key words: hot-melt extrusion; ibuprofen; sustained-release dosage form; drug release