

热熔制粒在口服固体制剂中的应用

朱海彦¹, 方增军², 孙杰¹, 张曼红¹ (1.山东省医药工业研究所, 山东省化学药物重点实验室, 济南 250101; 2.山东大学第二医院, 济南 250033)

摘要: 目前, 多种不同的热熔制粒方法在颗粒剂、片剂、胶囊剂等口服固体制剂的制备中得以应用。本文综述了热熔制粒法的特点、设备、黏合剂、应用、发展趋势、产业化的关键问题及解决途径, 重点介绍了具有不同溶解性、起关键作用的低熔点黏合剂。

关键词: 热熔制粒; 低熔点黏合剂; 速释固体分散体; 水分散粒剂; 缓控释制剂

中图分类号: R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)07-0622-08

作者简介: 朱海彦, 男, 硕士, 主管药师

Tel: (0531)81213292

E-mail: zhuhaiyan12@126.com

ZHU Haiyan¹, FANG Zengjun², SUN Jie¹, ZHANG Manhong¹(1.Shandong Institute of Pharmaceutical Industry, Shandong Provincial Key Laboratory of Chemical Medicine, Jinan 250101, China; 2.The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China)

ABSTRACT: In recent times, various methods of hot melt granulation have been adopted in the preparation of oral solid dosage forms, such as granules, tablets and capsules. This paper presents a review of these methods' features, equipments, binders, applications, tendencies, problems and solutions of industrial production. Special emphasis is put on binders with low melt point and different solubility, which play crucial roles in hot melt granulation.

KEY WORDS: hot melt granulation; binders with low melt point; rapid release solid dispersions; water dispersible granules; sustained and controlled release dosage forms

制粒是许多口服固体药物制剂生产中一项非常关键的步骤,热熔制粒为其中的一类方法。热熔制粒,是在较低温度下,可熔融的黏合剂将物料细粉有效地黏合在一起制成颗粒,或将物料直接熔融、冷却制成颗粒的操作。黏合剂有两种添加方式:一种是上喷工艺,将其加热熔融,以液体形式通过喷嘴加至物料粉末上;另一种是内熔工艺(原位熔融制粒工艺),固体黏合剂与其他物料混匀,黏合剂在工艺过程中受热熔融。热熔制粒技术可用来提高难溶性药物的溶出速度,也可延缓和控制药物的释放,这在很大程度上取决于不同性质黏合剂的选择。

1 热熔制粒法的特点

与湿法制粒相比,热熔制粒有许多优点:制粒过程不必使用水或有机溶剂,可避免药物水解和有机溶剂残留;免除干燥步骤,节能省时,无易燃易爆的潜在危险,更加环保;一步制粒,大大地缩短生产周期。

干法制粒尽管也有这些长处,但所制得的颗粒形状不规则,密度大,压缩成型性不好^[1];对药效高的药物,粉尘飞扬、设备吸附严重,制剂均匀性差。而热熔制粒则可克服干法制粒的这些不足。

当然,热熔制粒自身也有缺点。根据黏合剂的熔点,需将物料升至一定温度,所以此类工艺不适于热敏性药物。对多晶型药物亦应谨慎使用,以免引起晶型的转变,进而影响药物的生物利用度。

2 热熔制粒法使用的设备和分类

最简易的实验室用设备有电炉、水浴锅、电热套、药筛等,这些均需手工操作。

还有一些自动化程度高、适合工业化大生产的设备。一般地,用于湿法制粒的设备也可用于热熔制粒,如高速搅拌制粒机、流化床和喷雾制粒机,用于制备微丸的挤出滚圆机也可用于热熔

法。不过,根据熔融性黏合剂的熔点,热熔工艺对温度条件有一定要求,因此设备需要配备加热、冷却装置,如高速搅拌制粒机需配有夹套层,有时还需减压、充气装置。

根据所用设备的不同,热熔制粒又可分为高速剪切热熔制粒、流化热熔制粒、热熔挤出制粒、喷雾冷凝制粒等。

2.1 高速剪切热熔制粒法

高速剪切热熔制粒法采用高速剪切混合机,通过夹套层加热,或提高桨叶转速摩擦生热,使温度升至黏合剂的熔点以上,黏合剂熔融而将物料黏结在一起形成颗粒。

对于高速剪切混合机中的原位熔融制粒,有两种不同的成核机理:分散和浸没^[2],这取决于黏合剂的黏度及其与原始固体粒子的相对大小。对低黏度黏合剂,其粒径对成核影响较小,主要机制是熔融的黏合剂分散在固体粒子的表面;对于高黏度黏合剂,粒子浸没入熔融的黏合剂液滴中,聚集物起始大小随黏合剂粒径增大而增大。对不同黏度的黏合剂,之后的颗粒生长速度均随黏合剂粒径的增大而加快。

用小型夹层高速剪切混合机制备灰黄霉素颗粒^[3],先将药物与填充剂混匀,温度升至60℃并保温,加入黏合剂PEG 3350或Gelucire 44/14,混合直至形成颗粒,冷却至室温并过30目筛,即得颗粒。

2.2 流化热熔制粒法

流化床在固体制剂的生产(尤其是制粒和干燥操作)中有着广泛的应用。在湿法制粒过程中,主要是将黏合剂溶液或润湿剂喷到流化态的粒子上。而流化热熔制粒与之显著的区别是通过升高温度改变一种或多种组分的物理状态,即用可熔融的黏合剂使流化态的干燥粉末聚集在一起。

黏合剂的加入方式不同,主要工艺参数也不同。对于上喷工艺,颗粒成长速度直接取决于黏合剂喷入量,并随床温升高、黏合剂黏度减小、液滴增大、空气流速减小而加快;提高床温和空气流速,粒径分布较窄^[4]。内熔工艺制得核壳结构^[5]的颗粒,黏合剂/固体比决定平均壳厚,颗粒平均粒径、核体积与黏合剂粒子大小成正比。黏合剂比固体粒子大得多时,形成空心结构的颗粒。黏合剂粒子小到一定程度,不形成核壳结构的颗粒。

2.3 热熔挤出制粒法

热熔挤出制粒法使用热塑性聚合物,靠螺杆在机筒中旋转摩擦和机筒加热系统的联合作用将热量传递给物料。热熔挤出机一般包括加料斗、机筒、螺杆、筛板和电机。热熔挤出机机筒分为3个不同的区段:加料区、过渡区(熔融区)、计量区。这3个连续的区段相比,螺纹的深度和/或间距依次逐渐减小,使物料受到的压力持续升高,以保证物料的加料、混合、熔融、匀化、挤出,最终得到均一的产品。

制粒温度对颗粒成型有重要影响^[6]。以PEG 400和PEG4000为黏合剂时,制粒温度只有在PEG 4000熔点附近,才能得到较高产率,颗粒硬度增强。药物以结晶形式精细分散在PEG中,形成包裹药物粒子的微观结构。为使药物在短时间内完全溶出,有时需加入表面活性剂,如聚山梨酯80或Cremophor。

2.4 喷雾冷凝制粒法

喷雾冷凝是将熔融物喷射入通低温空气的冷凝腔室中,熔融物冷凝或重结晶成为球形粒子的工艺,该方法可以极方便地将热熔物料加工成粒径可控、流动性良好的颗粒。喷雾装置有3类:一种是气流式喷嘴,为压缩气体喷气系统,粒径由喷气压力控制,一般为50~200 μm ;另一种是离心式雾化器,为旋转系统,粒径由旋转速度决定,一般在50~1 000 μm ;再一种是超声波装置,为超声电极系统,粒径取决于超声频率,一般为<30~200 μm 。

用超声喷雾冷凝工艺制备吡嗪酮微粒^[7]时,将Gelucire 50/13加热到超过其熔点10 $^{\circ}\text{C}$ 以上,加入药物,电磁搅拌形成混悬液。然后转移至恒温贮液槽中,温度保持在70 $^{\circ}\text{C}$ 以免混悬液固化。混悬液一旦与超声波发生器(其表面以超声波频率振动)接触,超声波的能量会使混悬液雾化,将其转化

为微小熔融液滴。然后在容器体腔的室温环境中下落,并固化形成微粒。

2.5 几种方法的比较

高速剪切混合机和流化床是常用的热熔制粒设备,而喷雾冷凝设备很少用于制备颗粒,多应用于微球、微囊等微粒的制备。上述3种设备类型对颗粒的粒径分布和形态有明显影响^[7-8],粒径分别集中在750~1 000 μm 、200~500 μm 和150~250 μm ,形态分别为不规则多孔块状、结构均匀的规则球形和非聚集的圆整球形。

上述设备均以成批方式生产颗粒,批生产的主要问题是实验室规模向工业化规模的放大过程,并且制粒机的类型和规格对生产工艺和产品性质有重要影响。高速剪切混合法黏合剂的熔融或软化依靠外部加热和/或摩擦生热实现,温度有时难以控制,导致颗粒生长不易控制,物料热分解;混合时间长,终点难确定。流化热熔制粒法物料温度易于控制,但终点难确定。

挤出机可实现连续制粒工艺,温度是需要调节的唯一工艺参数。与高速剪切热熔制粒法相比,热熔挤出法制得的颗粒不够圆整,堆密度和振实密度均较小;但热熔挤出法制得的颗粒硬度较大,释药较慢,不同粒径范围的颗粒,药物含量均匀度均较好,因此药物释放的重现性较好^[9]。热熔挤出机很少用于制备传统意义上的颗粒,而更多的是制备颗粒的变型,如小骨架^[10]、微丸^[11](与滚圆法联用)等。

3 常用的低熔点黏合剂

低熔点(一般为几十摄氏度)材料可以很容易地通过加热由固体转为液体,再通过降温变回固体,常在热熔制粒中用作黏合剂。此外,因自身特定的化学结构决定了其具有亲水性、亲脂性或两亲性,这些低熔点辅料又可促进药物溶出或阻滞药物释放,在制剂中同时起增溶剂、生物利用度增强剂或阻滞剂等作用。

3.1 亲水性黏合剂

多数亲水性聚合物在速释制剂中用以提高难溶性药物的溶出速度,也有的(如聚氧乙烯)在缓释制剂中作骨架材料和阻滞剂。

3.1.1 聚乙二醇(PEG) PEG为稳定的亲水性物料。热熔制粒常用的级别有PEG3000、PEG3350、PEG4000、PEG6000、PEG8000和PEG20000等,其熔点在48~63 $^{\circ}\text{C}$ 内。

以PEG为黏合剂,采用流化床制粒时,成核后颗粒生长机制和粒径分布与制粒时间、PEG的用量及黏度有关^[12]。颗粒粒径在10 min内快速增长,之后稍有增加。在一定范围内,随黏合剂用量的增大,颗粒变大,粒径分布变窄,颗粒生长速度的变化趋势与黏合剂用量无关。黏合剂超过一定用量,物料不呈流化态,颗粒呈泥浆状态。随PEG黏度的增大,聚集减少,颗粒成长速度变慢,这是由于流化床提供的剪切力较低,不足以使颗粒变形并使高黏度黏合剂达到表面以促进颗粒进一步生长。成粒机制为聚集型过程,而非包衣型过程。

3.1.2 聚氧乙烯(PEO) PEO为非离子型环氧乙烷均聚物,白色至灰白色,熔点为65~70℃。

PEO的分子量、载药量、PEG的加入都对工艺条件和药物的释放产生影响。药物透过骨架片表面溶胀凝胶层的扩散和PEO骨架的溶蚀控制药物释放。载药量低时,药物以分子状态分散在骨架中;载药量高时,药物在骨架中以重结晶形式存在^[13]。

3.1.3 聚维酮(PVP) PVP为白色至乳白色的合成聚合物,主要由线型1-乙烯基-2-吡咯烷酮基团构成,分子量随聚合度的增大而增大,在150℃软化。

用热熔挤出法制备的比卡鲁胺-PVP固体分散体^[14],其单一玻璃化温度 T_g 介于无定形药物和PVP的 T_g 之间,形成固态溶液型分散体。无定形比卡鲁胺对PVP有塑化作用,PVP对无定形比卡鲁胺有抗塑化作用。比卡鲁胺、PVP间有较强的分子间作用力和其他作用力。与比卡鲁胺晶体和比卡鲁胺-PVP物理混合物相比,该固体分散体的药物溶出显著提高,且溶出速度和程度与PVP用量有很大关系。

3.2 两亲性黏合剂

两亲性聚合物因同时具有亲水基团和疏水基团而得名,在用途上也有其独特性。

3.2.1 泊洛沙姆 泊洛沙姆为非离子型的聚氧乙烯-聚氧丙烯的嵌段共聚物,聚氧乙烯链段具有亲水性,而聚氧丙烯链段具有疏水性,整个结构具有两亲性。常用的型号有泊洛沙姆188, 237, 338和407等,其熔点在49~57℃内。

泊洛沙姆易溶于水,可提高药物的润湿性和溶解性。此外,两亲性结构决定了其在水中可形成胶团,疏水性核心(聚氧丙烯链段)可作为药物贮库,而亲水性部位(聚氧乙烯链段)为药物与水性介质的界面,其作为增溶剂使药物增溶。因此,泊洛沙姆能够显著地提高药物的溶出度。

3.2.2 Gelucires及其同类物质 Gelucires是一系列甘油和聚乙二醇的脂肪酸酯混合物,由单脂肪酸甘油酯、二脂肪酸甘油酯、三脂肪酸甘油酯和单脂肪酸聚乙二醇酯、二脂肪酸聚乙二醇酯组成。Gelucires为水溶性蜡状固体,其性质和用途取决于两个值:熔点(型号的前两位数)和亲水亲油平衡值(HLB,型号的后两位数)^[15]。HLB较低的Gelucires(如Gelucire 50/02)可延缓药物释放,多用于缓释制剂;而HLB较高的Gelucires(如Gelucire 44/14, 50/13)可作增溶剂和生物利用度增强剂,一般用于速释制剂^[16]。两亲性Gelucires增加药物溶解度是由于提高药物的润湿性、形成胶团使药物增溶或药物与Gelucires间有相互作用等。

Gelucires的同类物质有液态的Labrasol(辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯)、LABRAFIL M 1944 CS(油酸聚乙二醇甘油酯)、LABRAFIL M 2125 CS(亚油酸聚乙二醇甘油酯),它们可与Gelucires合用,在口服制剂如胶囊剂中作增溶剂和生物利用度增强剂。

3.3 亲脂性黏合剂

亲脂性黏合剂因其疏水性而兼有阻滞剂的作用,从而延缓药物释放,达到缓释效果。

3.3.1 硬脂醇 硬脂醇,别名十八醇,为白色、滑腻的蜡质块状或颗粒,其熔点为55~60℃。

大量疏水性材料十八醇与少量溶胀性材料,如羟丙基甲基纤维素(HPMC)和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)合用,采用熔融制粒法制得骨架片,在其释放初期,药物和溶胀性材料均被大量疏水性材料包裹,药物的溶解以及骨架的溶胀和溶蚀均很小,使药物的释放得以控制^[17]。随后,由于溶胀性材料的逐渐水化、溶胀、溶蚀,药物释放趋向完全。

3.3.2 硬脂酸 硬脂酸是从动、植物油脂中得到的固体脂肪酸,主要成分为硬脂酸和棕榈酸,其熔点在54℃以上。

分别用硬脂酸、单硬脂酸甘油酯及二者合用制备的盐酸维拉帕米颗粒可压性、流动性良好,压得片剂的释放度随蜡质材料用量的增加而降低,二者合用较单用其中一种可获得更好的缓释效果,释放促进剂乳糖比微晶纤维素有更好的促进药物释放的作用,这些现象可能都与影响释放介质的渗透性有关。盐酸维拉帕米从这些骨架中释放符合一级或Higuchi动力学模型^[18]。

3.3.3 脂肪酸甘油酯类 脂肪酸甘油酯为脂肪酸与甘油的单酸甘油酯、二酸甘油酯、三酸甘油酯

或其混合物,如山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯和单硬脂酸甘油酯等,此3种物质的熔点分别为65~77℃、<52~55℃和55~60℃。氢化蓖麻油(hydrogenated castor oil, HCO)主要由12-羟基硬脂酸的甘油三酯组成,为白色蜡状固体,熔点为83~88℃。

Ochoa等^[19]用带电热套的小型一步高速剪切混合机制备了茶碱颗粒,并压成片剂。亲脂性黏合剂(山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、硬脂酸和单硬脂酸甘油酯)减缓药物从HPMC K4M和HPMC K100M中释放,24 h仅释放60%~80%,可能是由于这些黏合剂使固体骨架润湿性降低。

用热熔制粒法制备的巴氯芬-HCO颗粒^[20]休止角不超过15°,流动性良好;Hausner因子在1.1~1.2之间,颗粒间摩擦力低;大部分处方的颗粒可压指数在11%~15%之间,可压性良好。但加大压力时,出现黏冲和裂片的问题,可能是由于HCO软化和/或熔融;巴氯芬-HCO片硬度小,脆碎度不合格,可能是由于采用的压片压力低和/或HCO的可压性差。巴氯芬-HCO片的释放指数为0.45~0.5,符合Fick扩散机制。平均溶出时间(mean dissolution time, MDT)可用来表示药物的释放速度和缓释效果,MDT值越大,释药越慢,缓释效果越好。巴氯芬-HCO片的MDT值随HCO用量的增大而增大,且明显比相同比例的巴氯芬-Eudragit RS100片和巴氯芬-Eudragit L100片的MDT值大。可见,HCO因其极强的疏水性而具有更好的延缓药物释放的效果。

3.3.4 微晶蜡 微晶蜡为直链、支链和环烃的混合物,熔距为54~102℃,凝固点为60~75℃。

以微晶蜡为黏合剂,用小型啮合同向双螺杆挤出机制备布洛芬颗粒,再压制成骨架型小片^[21]。不同熔点范围的3种型号的微晶蜡,熔点越高,释药越慢,溶蚀机制减弱,扩散机制增强;微晶蜡用量越多,药物释放越慢。缓释效果还与载药量有关,如含药40%和60%的处方比70%的处方释药慢。

4 热熔制粒法的应用

热熔制粒法可用于制备狭义上的颗粒,还可用来制备小骨架、微丸,有时会将它们作为中间体剂型,进一步装填胶囊^[3],或压制成片^[22]等,来满足临床上的不同需要。

根据所用辅料亲水亲脂性的不同,用热熔制粒法可以制备速释制剂以提高难溶性药物的溶出速度和生物利用度,也可制成缓控释制剂,以延缓水

溶性药物的释放,减小血药浓度的波动。

4.1 速释固体分散体

固体分散体最早于1961年由Sekiguchi等提出。速释固体分散体以亲水性强的辅料为载体材料,将难溶性药物在此类载体中高度分散(分子、胶态、无定形或微晶状态)。固体分散体提高溶出速率的机制有很多,如减小药物的粒子大小、降低粒子聚集、增强可湿性、降低结晶性等,进而显著改善药物的吸收,以提高生物利用度。

难溶性药物分散于亲水性低熔点载体中形成固体分散体时,根据辅料的种类和用量不同,可改变药物的结晶性。如吲哚美辛-PEG固体分散体几乎完全破坏了药物的结晶性,而相同比例的Gelucire 50/13不足以使药物转变为无定形,但降低了其结晶性^[23]。

采用热熔法制备固体分散体时,必须由高温迅速冷却,使体系达过饱和状态,在短时间内形成尽可能多的微晶核,防止药物析出粗晶。快速冷却还有其他优点,如自然冷却制成的碘化钾片突释明显,可能是由于药物与骨架材料密度不同引起分层;边搅拌边冷却,片剂硬度较小,可能是因为在搅拌过程中引入气泡,体系致密性降低;而迅速冷却能够克服这些问题^[24]。另外,充惰性气体或采用减压熔融,可以提高药物的稳定性。

4.2 水分散粒剂

水分散粒剂是20世纪80年代出现的一种新的农药剂型,其入水后迅速崩解、分散,形成高悬浮分散体系,在农业和园艺领域应用潜力巨大。

姜成等^[25]将水分散粒剂这一概念引入医药领域,为固体分散体载体的筛选和剂型的改造提供参考。以泊洛沙姆188为黏合剂,采用熔融法制备的酮康唑水分散软颗粒剂,其红外光谱图与固体分散体基本一致,X-射线粉末衍射图谱与物理混合物基本一致。酮康唑水分散软颗粒是介于固体分散体和物理混合物之间的过渡态剂型,在较大压力下可发生形变;常温、常压下,较普通颗粒剂硬度小,水中崩解快,分散性好;性质较稳定,对光和热有一定的耐受性。

4.3 缓控释制剂

缓释制剂按时间变化先多后少地非恒速释放,控释制剂按零级速率恒速释放。包埋在可溶性、蜡质、不溶性骨架材料中的药物,其主要释放机制分别为溶解、溶蚀、孔道扩散作用。将不同类型的骨

架材料合用,能产生几种作用相结合的效果。此外,也可制成漂浮缓释剂型^[26]。

在延缓药物释放方面,热熔制粒比将聚合物和药物的物理混合物直接压片更有效^[27]。以难溶性茶碱为模型药物、PEG6000或单硬脂酸甘油酯为黏合剂的缓释片,因两种黏合剂的亲水亲脂性差异,体外溶出行为不同,与含PEG6000的缓释片相比,含单硬脂酸甘油酯的缓释片的释放速度较慢。对比格犬给药后,此两种制剂的血药浓度均呈缓释特征,且二者的药时曲线有显著差异,含PEG6000的处方 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 较高、 T_{max} 较大,绝对生物利用度为96%,高于含单硬脂酸甘油酯的缓释片的46%。两种制剂的体外溶出速率与体内吸收速率间均符合点对点的A级体内外相关性(*in vitro-in vivo correlation*, IVIVC)模型^[28](该模型使用体内外全部数据点,对支持IVIVC最有意义)。可见,通过选择不同类型的黏合剂,可以容易地调节释药特征和血药水平。

5 热熔制粒的发展趋势

热熔制粒技术借助机械工程、计算机等科学技术的发展成果,促进自身设备的日趋完善;药用高分子材料学的进步,为该技术提供更多的热熔性辅料;热熔制粒与其他技术联合应用,对提高制剂产品的性能和质量大有裨益。

5.1 热熔制粒设备结构不断完善

以挤出机为例,挤出机先后经历了柱塞式、单螺杆式、双螺杆式、多螺杆式(包括三螺杆式、行星式)等结构类型。剖分式双螺杆挤出机的螺杆、机筒均采用“积木式”设计,螺杆由套装在芯轴上的各种形式的螺块组合而成,筒体内的内衬套根据螺块的不同可以调整;筒体由上下两个半机筒组成,下半机筒固定在机架上,上半机筒通过蜗轮减速器联接在下半机筒上。“积木式”设计较好地解决了螺杆通用性与专用性的矛盾,达到一机多用的目的;而且对于发生磨损的螺杆和筒体元件可进行局部更换,避免了整个螺杆或筒体的报废,大大降低了维修成本。行星挤出机是近年较受关注的一种多螺杆挤出机,结构见图1^[29]。在螺杆中段(即熔融区)或除加料区外的整个螺杆为行星螺杆式结构,该段由一根主螺杆、若干根行星螺杆以及壁上开设螺旋齿的机筒构成,行星螺杆与机筒齿底面之间的间隙为0.2~0.4 mm,行星螺杆的根数与行星段直径成正比,一般为6~18根。主螺杆、行星螺杆与机筒螺旋齿之间连续的啮合,使物料在齿侧面之间与径向间

隙内受到短暂而强烈的剪切与捏合作用。行星挤出机捏合质量好,工作效率高,节能省时,可挤出温度较低且分布较均匀的颗粒。这些先进机型终将应用于制药工业。

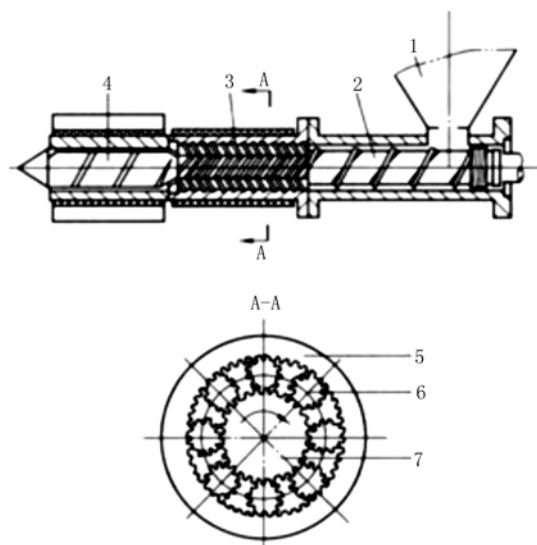


图1 行星挤出机螺杆结构示意图

1-加料斗; 2-加料区; 3-行星段(熔融区); 4-计量区(均化区); 5-机筒; 6-行星螺杆; 7-主螺杆

Fig 1 Sketches of satellite extruder's screws

1-feeding hopper; 2-feeding zone; 3-satellite section (melting zone); 4-metering zone (homogenizing zone); 5-barrel; 6-satellite screw; 7-main screw

5.2 热熔制粒设备控制智能化

智能化是机电控制技术发展的一个重要方向。智能化控制设备综合运用机械、计算机、集成电路、接口、传感测控、信息变换、自动控制及软件编程等多个学科技术,在高质量、高可靠性、低能耗的意义上达到更高的控制目标,使工业生产由“机械电气化”迈入“机械智能化”的发展阶段^[30]。可编程程序控制器(PLC)控制系统即其代表产品,一般采用通用微型计算机的中央处理器(CPU),由人机界面显示操作,由变频器、气缸、电磁阀、模片阀、电机等元件执行。PLC控制系统已越来越多地应用于制粒设备。

5.3 辅料新产品开发及联合应用

药物的理化性质、稳定性、用药目的各有特点,对辅料的选择条件也不尽相同,有时对辅料的特点(如熔点、亲水亲脂性)提出新的要求,这种新需求会促进新辅料的不断涌现,药用高分子材料学的快速发展也为新辅料的开发提供了坚实的物质和技术基础。另外,不同辅料的联合应用有时会取得单一辅料无法实现的效果。

5.4 热熔制粒技术与其他技术联用

热熔制粒和其他技术联合应用,将极大地提高制剂产品的性能和质量。如热熔制粒与热熔包衣技术相结合,对药物粉末、颗粒或微丸进行包衣,改变药物在体系中的分散状态,即由骨架型转变为贮库型,对防止药物突释、提高产品稳定性、掩盖不良气味等都有积极作用。

6 适于工业化生产需解决的关键问题及解决途径

热熔制粒在我国处于刚刚起步阶段,距工业化生产还有很长的路要走,该技术应用于产业化还面临许多问题要解决。

6.1 机械设备的更新换代

国内制药行业的设备配置,尚处于较低水平,存在着技术装备落后、能耗高、生产效率低等缺点,这必然造成能源浪费、国内产品质量不如进口产品的现状。随着设备研发、制造技术的进步,及时淘汰低端设备,改用升级产品,是提高我国药品质量、实现节能降耗的必要手段。

6.2 配套小试、中试设备的研制

任何制剂工艺都会经历由小试到中试、再到产业化的放大生产过程,热熔制粒也不例外。各层次生产规模所用设备的构造和工作原理一致,无疑会给工艺放大带了极大便利,消除许多不可预期的不利因素。而国内用于热熔制粒的小试、中试设备在种类、规格型号上相当匮乏,故很有必要加强配套小试、中试设备的研制。

6.3 理论和应用研究的加强

国内热熔制粒技术的研究在很多方面存在严重不足,如颗粒成型机制的理论探讨不够深入、运用不同设备进行热熔制粒的研究不够全面、没有形成由小试到中试再到大生产的系列化研究。这些工作的缺乏,阻碍了热熔制粒技术在产业化方面的推广,也不能为热熔制粒应用过程中所出现问题的解决提供坚实的理论和实践基础。因此,急需加强热熔制粒技术在理论和应用方面的研究。

6.4 产品稳定性的提高

药物高度分散在骨架材料中,形成的是热力学不稳定体系,易出现析出结晶或结晶变粗、药物溶出度(或释放度)和生物利用度变化等老化问题。要解决此问题,首先要找出老化的原因,如工艺条件不合理、药物比例偏高、载体材料不稳定、药物与载体材料有配伍变化、包装材料不合适、贮藏条件没严格控制等,然后对症下药,采取相应的措施。

7 结语

热熔制粒法不使用水或有机溶剂,压缩成型性好,有湿法制粒和干法制粒不具备的优点。采用高速剪切混合机、流化床、热熔挤出机或喷雾冷凝机等适于产业化的设备,利用低熔点黏合剂的亲水性、两亲性或亲脂性,制备速释或缓控释制剂,以颗粒剂、片剂、胶囊剂等口服固体制剂的形式给药。热熔制粒法在掩盖药物不良气味、提高药物稳定性等方面也有应用。如利用颗粒表面亲脂性黏合剂的包裹作用,可降低湿度对药物稳定性的不良影响^[31]。尽管热熔制粒法有许多优点,但工艺过程中需要升高温度,某些药物的遇热降解、转晶等物理、化学稳定性问题是该制粒法必须考虑的因素。如何使热熔制粒法更成熟、更广泛地应用于工业生产,是医药工作者今后需要面对和解决的问题。

REFERENCES

- [1] BACHER C, OLSEN P M, BERTELSEN P, et al. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation [J]. *Int J Pharm*, 2008, 358 (1/2): 69-74.
- [2] SCHAEFER T, MATHIESEN C. Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size [J]. *Int J Pharm*, 1996, 139 (1/2): 139-148.
- [3] YANG D, KULKARNI R, BEHMEB R J, et al. Effect of the melt granulation technique on the dissolution characteristics of griseofulvin [J]. *Int J Pharm*, 2007, 329 (1/2): 72-80.
- [4] TAN H S, SALMAN A D, HOUNSLOW M J. Kinetics of fluidised bed melt granulation I: The effect of process variables [J]. *Chem Eng Sci*, 2006, 61(5): 1585-1601.
- [5] ANSARIA M A, STEPANEK F. Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments [J]. *Int J Pharm*, 2006, 321(1/2): 108-116.
- [6] MELKEBEKE B V, VERMEULEN B, VERVAET C, et al. Melt granulation using a twin-screw extruder: A case study [J]. *Int J Pharm*, 2006, 326(1/2): 89-93.
- [7] PASSERINI N, ALBERTINI B, PERISSUTTI B, et al. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel [J]. *Int J Pharm*, 2006, 318(1/2): 92-102.
- [8] PASSERINI N, CALOGERÀ G, ALBERTINI B, et al. Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes [J]. *Int J Pharm*, 2010, 391(1/2): 177-186.
- [9] LIU J P, ZHANG F, MCGINITY J W. Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001, 52(2): 181-190.
- [10] VERHOEVEN E, BEER TRMD, 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): 463-470.
- [11] YOUNG C R, KOLENG J J, MCGINITY J W. Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spheronization

- process [J]. Int J Pharm, 2002, 242(1/2): 87-92.
- [12] WALKER G M, ANDREWS G P, JONES D S. Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders [J]. Powder Technol, 2006, 165(3): 161-166.
 - [13] ZHANG F, MCGINITY J W. Properties of sustained-release tablets prepared by hot-melt extrusion [J]. Pharm Dev Technol, 1999, 4(2): 241-250.
 - [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] BARKER S A, YAP S P, YUEN K H, et al. An investigation into the structure and bioavailability of α -tocopherol dispersion in Gelucire 44/14 [J]. J Controll Release, 2003, 91(3): 477-488.
 - [16] DENNIS A B, FARR S J, KELLAWAY I W, et al. *In vivo* evaluation of rapid release and sustained release Gelucire capsule formulations [J]. Int J Pharm, 1990, 65(1/2): 85-100.
 - [17] LIN X, CHEN J M. Several approaches to prepare matrice containing soluble drug with zero-order release kinetics [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2002, 37(3): 192-195.
 - [18] BHAGWAT D A, KAWTIKWAR P S, SAKARKAR D M. Sustained release matrices of verapamil HCl using glyceryl monostearate and stearic acid [J]. Res J Pharm Tech, 2008, 1(4): 405-409.
 - [19] OCHOA L, IGARTUA M, MA R, et al. Preparation of sustained release hydrophilic matrices by melt granulation in a high-shear mixer [J]. J Pharm Pharm Sci, 2005, 8(2): 132-140.
 - [20] ABDELKADER H, ABDALLA O Y, SALEM H. Formulation of controlled-release baclofen matrix tablets II: Influence of some hydrophobic excipients on the release rate and *in vitro* evaluation [J]. AAPS PharmSciTech, 2008, 9(2): 675-683.
 - [21] BRABANDER C D, VERVAET C, FIERMANS L, et al. Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures [J]. Int J Pharm, 2000, 199(2): 195-203.
 - [22] YOUNG C R, DIETZSCH C, MCGINITY J W. Compression of controlled-release pellets produced by a hot-melt extrusion and spheronization process [J]. Pharm Dev Technol, 2005, 10(1): 133-139.
 - [23] EL-BADRY M, FETIH G, FATHY M. Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG4000 [J]. Saudi Pharm J, 2009, 17(3): 217-225.
 - [24] FANG P F, TANG F C, ZHAO X Y, et al. Craft of framework sustained-release tablets of potassium iodine [J]. Cent South Pharm(中南药学), 2004, 2(3): 156-159.
 - [25] JIANG C, LI Y Q, PU Q H, et al. Preparation and stability of ketoconazole water dispersible soft granules [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2007, 16(16): 1283-1286.
 - [26] GOOLE J, VANDERBIST F, AMIGHI K. Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained-release floating dosage forms [J]. Int J Pharm, 2007, 334(1/2): 35-41.
 - [27] OBAIDAT A A, OBAIDAT R M. Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glycerbehenate [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2001, 52(2): 231-235.
 - [28] OCHOA L, IGARTUA M, HERNÁNDEZ R M, et al. *In vivo* evaluation of two new sustained release formulations elaborated by one-step melt granulation: Level A *in vitro-in vivo* correlation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2010, 75(2): 232-237.
 - [29] HUANG H X. Structure and application of satellite extruder [J]. Chem Equip Technol (化工装备技术), 1991, 12(1): 7-10.
 - [30] HU W B, JIA Y J. Development of intelligentized extruder unit [J]. Brick-Tile (砖瓦), 2010(7): 93-95.
 - [31] KOWALSKI J, KALB O, JOSHI Y M, et al. Application of melt granulation technology to enhance stability of a moisture sensitive immediate-release drug product [J]. Int J Pharm, 2009, 381(1): 56-61.