

# 热流变特性对牛蒡苷元固体分散体制备工艺的作用

刘盼弟<sup>1</sup>, 王妍<sup>1</sup>, 刘怡<sup>2</sup>, 任沁<sup>2</sup>, 赵立杰<sup>1</sup>, 朱君<sup>3</sup>, 鲜洁晨<sup>1</sup>, 王俊杰<sup>1\*</sup> (1.上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203; 2.上海亚什兰化工技术开发有限公司, 上海 200030; 3.纳米技术及应用国家工程研究中心, 上海 200241)

**摘要:** 目的 考察制剂处方的热流变特性与热熔挤出(hot melt extrusion, HME)固体分散体工艺的相关性。方法 以牛蒡苷元为模型药, 考察载体辅料、药辅混合物在一定的应力应变作用下黏弹性随温度的变化, 及在一定的温度下, 剪切频率扫描下的处方热流变特性。以体外溶出率为考察指标, 辅以扫描电镜及 X 射线衍射法, 考察 HME 的处方参数和工艺参数, 评价热流变特性参数对 HME 工艺的指导作用。结果 制剂处方在高于热流变玻璃化转变温度(thermo-rheological glass transition temperature, Tgrheo)20 °C(Tgrheo+20 °C), 复数黏度均 $<10^4$  Pa·s, 说明在该温度时物料可以顺利挤出。以体外溶出率为考察指标, 扫描电镜和 X 射线衍射法对固体分散体进行物相鉴别, 优化得到牛蒡苷元 HME 最优的处方和工艺: 聚合物 HPMCAS-MG 为载体, 药辅比为 1:6, 螺杆设计为 0 对或 1 对捏合块, 挤出温度为 155 °C, 螺杆转速 30~70 r·min<sup>-1</sup>。该条件下获得的固体分散体, 在 pH 6.8 的缓冲液中牛蒡苷元表观溶解度提高了近 13 倍, 在 60 min 内容出度可达到 90%左右, 且 3 h 内容出稳定, 未发生重结晶。结论 HME 制剂处方的 Tgrheo 温度对 HME 具有重要的参考价值, Tgrheo+20 °C 是 HME 物料适宜的操作温度, 本实验考察的所有处方均符合该规律, 这一规律对提高 HME 的制剂处方优化研究效率具有重要意义。

**关键词:** 热流变玻璃化温度; 热熔挤出; 牛蒡苷元; 固体分散体; 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)05-0584-13

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20213998

引用本文: 刘盼弟, 王妍, 刘怡, 等. 热流变特性对牛蒡苷元固体分散体制备工艺的作用[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 584-596.

## Role of Thermo-rheological Properties of Formulation in Instructing the Preparation of Arctigenin Solid Dispersion

LIU Pandi<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, LIU Yi<sup>2</sup>, REN Qin<sup>2</sup>, ZHAO Lijie<sup>1</sup>, ZHU Jun<sup>3</sup>, XIAN Jiechen<sup>1</sup>, WANG Youjie<sup>1\*</sup>

(1.Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2.Shanghai Ashland Chemical Technology Development Co., Ltd., Shanghai 200030, China; 3.National Engineering Research Center for Nanotechnology, Shanghai 200241, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the correlation between the thermo-rheological properties of the formulations and the hot melt extrusion(HME) process conditions for the preparation of solid dispersion. **METHODS** Arctigenin was adopted as the model drug, the carriers and drug-carrier mixtures were subjected to thermo-rheology study. Under certain stress and strain, the change of viscoelasticity with temperature was explored, thermo-rheological properties under shear frequency sweeping at a certain temperature was investigated too. The *in vitro* dissolution rate was employed as the index to investigate the formulation and processing parameters of HME with the results of scanning electron microscopy and X-ray diffraction to evaluate the effect of thermo-rheological properties on directing HME process conditions. **RESULTS** At the temperature 20 °C higher than the thermo-rheological glass transition temperature(Tgrheo), that was, Tgrheo+20 °C, for all the formulations studied, the complex viscosity was  $<10^4$  Pa·s, which was the appropriate viscosity. Under the guidance of the results of thermo-rheological properties, the optimized formulation and process of arctigenin HME were obtained: HPMCAS-MG was used as the carrier, the arctigenin HPMCAS-MG ratio was 1:6, the number of kneading blocks was none or a pair, the extrusion temperature was 155 °C, and screw speed was at 30–70 r·min<sup>-1</sup>. The solid dispersion obtained under these conditions enhanced the apparent solubility of arctigenin in the pH 6.8 buffer by nearly 13-fold. The dissolution rate reached 90% within 60 min, and the dissolution was stable within 3 h without precipitation. **CONCLUSION** The Tgrheo of formulation has important reference value for HME. Tgrheo+20 °C is suitable for HME and all the formulations studied in this experiment meet the rule. It is of great significance to improve the research efficiency of HME prescription optimization.

**KEYWORDS:** thermo-rheological glass transition temperature; hot melt extrusion; arctigenin; solid dispersion; hydroxypropyl methylcellulose succinate acetate(HPMCAS-MG)

基金项目: 国家自然科学基金项目(81973490); 上海市自然科学基金项目(20ZR1458400)

作者简介: 刘盼弟, 女, 硕士生 E-mail: 865411718@qq.com

\*通信作者: 王俊杰, 女, 博士, 副研究员

E-mail: shutcmeyo@163.com

热熔挤出(hot melt extrusion, HME)技术以其环保的工艺过程, 稳定易于放大的生产参数, 优良的产品质量成了目前制备固体分散体(solid dispersion, SD)的首选技术。通过使药物、聚合物或增塑剂等固体混合粉末在加热和双螺杆强烈地挤压剪切下, 在相对密闭的空间中迅速发生熔融, 挤出后迅速冷却, 从而使药物以分子、无定形或微晶状态分散于载体材料中, 即可形成 SD<sup>[1-2]</sup>。

在 HME 设备操作过程中, 物料在热能和机械力的作用下进行混合熔融, 处方熔融后的流动性、黏性、剪切性、弹性等热流变性质对 HME 的混合挤出过程、固体分散性和产品质量等有重要的影响, 甚至是生产能否进行的决定性因素<sup>[3]</sup>。

热流变特性研究对 HME 过程的可操作性、产品的质量评价十分有益, 在 HME 前, 应使用旋转流变仪测定流变学性质, 以评价处方的 HME 可操作性, 确定适合的操作温度以及螺杆转速。Bochmann 等<sup>[4]</sup>采用旋转流变仪的动态模式和差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)建立了 HME 制备 SD 的工艺模型, 并预测了药物在聚合物中的溶解度。Alshahrouri 等<sup>[5]</sup>采用旋转流变仪的动态模式预测了挤压材料的物理稳定性和均匀性, 证实了均匀分散体的形成。本研究基于物料的热流变特性, 考察了热流变特性对 HME 工艺条件的指导作用。

牛蒡苷元(arctigenin, ARG)是中药材牛蒡子 *Arctii Fructus*(菊科 Compositae 植物牛蒡 *Arctium Lappa* L. 的干燥成熟果实<sup>[6]</sup>)的一种具有生物活性的木脂素类化合物<sup>[7-8]</sup>, 属于 BCS II 类化合物, ARG 熔点低, 分解温度较高, 稳定性好, 适宜采用 HME 进行无定形固体分散。本实验通过考察载体辅料、药辅混合物在一定的应力应变作用下弹性和黏性随温度的变化, 获得一系列热流变特性, 为 HME 工艺参数设定提供参考; 在热流变特性的指导下, 以药物的体外溶出为指标, 考察载体种类及比例等处方因素以及挤出温度、挤出转速、螺杆组成等工艺因素, 对增溶效果的影响。

## 1 仪器与试药

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); HAAKE MARS 60 旋转流变仪(美国 Thermo Scientific 公司); PPS-TSE-ELF 双螺杆挤出机(苏州璞佩珊有限公司); RC8MD 型溶出仪(天大天发科技有限公司); Quanta 250 FEG 场发射扫描电子显

微镜(FEI 公司); D/max-2550VB/PC X 射线粉末多晶衍射仪(日本理学公司)。

ARG 原料药(武汉远城科技有限公司, 批号: 20181220; 纯度: 98.6%); 牛蒡苷元对照品(成都曼斯特生物科技有限公司, 批号: MUST-18060509; 纯度: 99.62%); 聚维酮 PVP K30(批号: 05900223755)、共聚维酮 PVP/VA(型号 Plasdone S-630, 批号: 830843)、羟丙纤维素(HPC)-EF(批号: 431216)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methylcellulose succinate acetate, HPMCAS)-LG(批号: 55G-510006)、HPMCAS-MG(批号: 55G-510006)由亚什兰(中国)投资有限公司提供; 其他试剂均购于国药集团化学试剂有限公司。

## 2 方法

### 2.1 载体辅料及药辅混合物的热流变测试

样品制备: 使用压片器, 将待测样品粉末压成直径 20 mm, 厚度 2 mm, 重约 300 mg 的薄片。采用旋转流变仪进行流变学性能测试。①温度扫描程序: 20 mm 平行板, 动态震荡模式, 应变幅度 0.1%, 升温速率  $3\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , 温度范围  $100\sim 190\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 进行温度扫描。②频率扫描程序: 0.1%应变幅度, 频率扫描范围  $0.1\sim 100\text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$ , 根据温度扫描结果选择多个适宜的温度点, 进行频率扫描。

### 2.2 HME 工艺研究

2.2.1 HME 制备 SD 双螺杆挤出机螺杆设置为 1 对 60°捏合块, 螺杆转速  $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。根据不同的制剂处方, 分别称取载体辅料和 ARG 原料, 充分混合均匀, 设定温度, HME 后得到条状挤出物, 冷却至室温, 粉碎, 过 50 目筛。

2.2.2 载体材料的选择 每一种载体、聚合物都有其独特的化合物结构, 根据基团贡献法和公式对 SD 载体辅料及 ARG 进行溶解度参数( $\delta$ )计算<sup>[9]</sup>, 载体辅料的溶解度参数与 ARG 的溶解度参数差值的绝对值  $\Delta\delta$  是预测载体辅料与原料药的相容性的关键参数, 差值越小, 药辅 HME 的相容性越好。根据此差值选择与 ARG 相容性较好的 5 种载体辅料: HPMCAS-LG、HPMCAS-MG、PVP K30、PVP/VA、HPC-EF<sup>[10]</sup>, 各辅料溶解度参数及与 ARG 溶解度参数差值的绝对值  $\Delta\delta$  见表 1。分别称取 5 种纯载体辅料粉末约 300 mg, 按“2.1”项下方法进行流变学温度扫描和频率扫描。分别以质量比为 1:6 称量 ARG 原料与载体辅料, 按

表1 ARG及各载体溶解度参数汇总表

Tab. 1 Solubility parameters of ARG and all carriers

| 药物/辅料     | $\delta t/\text{MPa}^{1/2}$ | 参考文献 | $\Delta\delta$ |
|-----------|-----------------------------|------|----------------|
| ARG       | 32.2                        | [10] | /              |
| HPC-EF    | 31.5                        | [11] | 0.7            |
| HPMCAS-MG | 31.2                        | [12] | 1.0            |
| PVP K30   | 27.7                        | [11] | 4.5            |
| PVP/VA    | 25.6                        | [9]  | 6.6            |
| HPMCAS-LG | 40.5                        | [9]  | 8.3            |

“2.1”项下方法进行流变学温度扫描和频率扫描,并按“2.2.1”项下方法进行SD制备。

**2.2.3 载体比例的选择** 采用优选的载体材料,将ARG与之分别以1:1,1:3,1:6,1:9的比例进行混合,按“2.1”项下方法进行流变学温度扫描和频率扫描,按“2.2.1”项下方法进行SD制备。

**2.2.4 螺杆设计的影响** 分别称取ARG与HPMCAS-MG(质量比1:6)均匀混合,挤出温度155℃,转速50 r·min<sup>-1</sup>,通过加入0,1,2对捏合块以调整螺杆结构,考察螺杆设计对SD制备的影响。

**2.2.5 挤出温度考察** 分别称取ARG与HPMCAS-MG(质量比1:6)均匀混合,螺杆设计为添加1对捏合块,转速50 r·min<sup>-1</sup>,分别设定挤出温度为135,155,175,195,225℃,考察挤出温度对SD制备的影响。

**2.2.6 挤出转速的影响** 分别称取ARG与HPMCAS-MG(质量比1:6)混合均匀,以挤出温度为155℃,螺杆设计为添加1对捏合块,分别按照转速30,50,70 r·min<sup>-1</sup>考察挤出转速对SD制备的影响。

## 2.3 SD体外溶出评价

**2.3.1 体外溶出试验方法** 以药物体外溶出度为指标。将ARG、ARG-SD分别放置于人工胃液中,0.5 h后于偏振光显微镜下观察ARG的存在状态,发现ARG原料药中可观察到晶体特有的双折射现象,SD中只观察到不规则的碎片状,与放入人工胃液初期类似,说明SD中ARG未发生重结晶,初步得知胃液不影响ARG的存在形式与状态。因此,确定体外溶出测定方法。

漏槽条件:精密称取ARG原料药(500 mg)、ARG与载体辅料(质量比为1:6,共3.5 g,相当于ARG 500 mg)、SD样品(质量比为1:6,共3.5 g,相当于ARG 500 mg),参照中国药典2020年版第

四部溶出度与释放度测定法第二法(浆法)进行测定,水浴温度(37±0.1)℃,转速100 r·min<sup>-1</sup>,以pH 6.8磷酸盐缓冲液900 mL为溶出介质,分别于5,10,15,30,60,90,120,180 min取出5 mL并补加相同体积温度的空白溶出介质。

非漏槽条件:精密称取ARG原料药(900 mg)、ARG与载体辅料(质量比为1:6,适量,含ARG 900 mg)、SD样品(质量比为1:6,适量,含ARG 900 mg),参照中国药典2020年版第四部溶出度与释放度测定法第二法(浆法)进行测定,考察制剂的超饱和行为,水浴温度(37.0±0.1)℃,转速100 r·min<sup>-1</sup>,以pH 6.8磷酸盐缓冲液250 mL为溶出介质,分别于5,10,15,30,60,90,120,180 min取出5 mL并补加相同体积温度的空白溶出介质。

**2.3.2 HPLC测定ARG含量** 色谱条件:流动相为水-甲醇(52.4:47.6),流速1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长280 nm,进样量10 μL,柱温30℃。经方法学验证该测定方法线性回归方程为 $y=840.48x-42.585$ , $R^2=0.9999$ ,ARG在0.010 36~0.828 8 mg·mL<sup>-1</sup>内与峰面积线性关系良好。精密度RSD为0.09%,重复性RSD为1.40%,供试品在24 h内稳定性良好,平均加样回收率100.7%,说明液相检测方法稳定可靠。对照品母液的制备:精密称定ARG对照品10 mg,用甲醇溶解并定容于10 mL,得到浓度为1.0 mg·mL<sup>-1</sup>的ARG对照品溶液。供试品溶液的制备:取ARG-SD粉末适量(含ARG约1.5 mg),精密称定,于10 mL量瓶中,加适量甲醇,超声5 min,使溶解,再加甲醇至刻度,摇匀,作为供试品溶液。载体辅料溶液的制备:精密称定载体辅料5 mg,用甲醇溶解并定容于10 mL,为空白载体辅料溶液。溶出供试品溶液的制备:取溶出液,离心10 min(12 000 r·min<sup>-1</sup>),取上清液,为溶出供试品溶液。

## 2.4 SD物相鉴别

**2.4.1 扫描电镜** 通过扫描电镜观察ARG原料药、纯辅料、药辅混合物、SD的微观结构来对比药物的存在状态,仪器操作电压为15 kV,取适量样品均匀铺展在带有双面黏附胶的金属盘上,放到离子溅射仪里进行表面镀金处理,而后观察药物形态。

**2.4.2 X射线衍射(X-ray diffractometer, XRD)** 分别称取适量的ARG原料药、纯辅料、药辅混合

物、SD 进行衍射分析。工作参数: Cu 靶; X 射线; 电压 40 kV, 电流 40 mA; 步长 0.02°; 2 $\theta$  扫描范围 5°~40°。

### 3 结果与讨论

在流变学测试中, 储能模量( $G'$ )是在相同应变幅下比较不同测试样品在正弦变形的每周期存储和恢复的能量的度量, 是聚合物变形时储存弹性能的模量, 表示弹性的大小, 显示了材料的坚固程度。损耗模量( $G''$ )是在相同应变幅下比较测试样品在正弦变形的每周期中耗散或作为热量而损失的能量的度量, 是聚合物功率消耗时损失的能量, 或者在特定的温度和频率下样品的液态程度, 表示黏性大小<sup>[13]</sup>。 $G''$ 与  $G'$ 处于一定的能量守恒,  $G''$ 和  $G'$ 的比值为损耗因子( $\tan\delta$ ), 表示动态形变状态下能耗大小。当  $\tan\delta=1$  时,  $G''$ 和  $G'$ 相同, 即材料的黏性和弹性相同, 此时的温度被认为是材料的热流变玻璃化转变温度(thermo-rheological glass transition temperature, Tgrheo), 由于流变学不仅代表材料的热力学方面, 而且还代表其动力学属性, 因此比 DSC 测得的玻璃化转变温度更能代表聚合物的可膨化性。当  $\tan\delta$  达到最大值时, 此时黏性与弹性相差最大, 黏性占主导地位。通过流变学测试纯载体辅料的热流变特性、药物与载体辅料混合后热流变特性的变化情况, 分析物料的可挤出性, 预测最优挤出温度。

#### 3.1 纯载体辅料的流变特性

5 种载体辅料流变学的温度扫描见图 1, 随着温度的升高, 除图 1D 的 PVPK30 外, 每个样品的  $G'$ 、 $G''$ 、 $\tan\delta$  等都存在具有代表意义的拐点,  $G'$ 、 $G''$ 值呈减小趋势, 开始减小的温度分别代表材料的弹性和黏性开始变化, 当  $\tan\delta<1$  时, 材料的弹性占主导地位, 质地更像固体, 当  $\tan\delta=1$  时, 2 条曲线相交, 聚合物从类固体形态开始转变为类液体形态, 当  $\tan\delta>1$  时, 材料的黏性开始占主导地位, 质地性质更像液体, 随着温度的不断升高, 聚合物由玻璃态先变成高弹态, 然后变成黏流态, 当  $\tan\delta$  达到最大值时, 此时黏性占据完全主导地位。5 种载体辅料在温度扫描中各个参数具有代表意义的相对分子质量和拐点温度见表 2, 结果显示相对分子质量小的载体辅料, 热流动性好, 但机械性能不理想; 相对分子质量大的载体辅料, 由于分子链段的增加, 黏度升高, 热流动性差, 因此在选择载体时, 应充分考虑相对分子质量对载

体物性的影响。目前选择的 5 种载体辅料相对分子质量见表 2, 相对分子质量适中, 均位于 45 000~93 000 内。

流变学试验(图 1D)显示, 随着温度的升高, PVP K30 在 174 °C 左右各参数出现急剧下降, 弹性和黏性都呈现异常变化, 推测是其在熔融之前发生了降解, 载体辅料内部的分子链和分子结构发生了改变, 进而使其性质发生改变, 而且 PVP K30 的温度扫描图谱显示, 在 174 °C 之前,  $G'$ 、 $G''$ 虽呈下降趋势, 但  $G'$ 都大于  $G''$ , 表明材料中的弹性占主导地位, 质地较硬, 不适合挤出操作, 因此该载体辅料不适宜单独作为 HME 载体辅料。

#### 3.2 不同载体辅料处方的热流变特性及 HME 效果

**3.2.1 不同载体辅料处方的温度扫描** 将 ARG 分别与 4 种载体辅料(PVP/VA、HPMCAS-MG、HPC-EF、HPMCAS-LG)按照质量比为 1 : 6 混合, 进行流变学温度扫描的考察。各药辅混合物在温度扫描过程中状态转变的温度点见表 3, 混合物与纯载体辅料数据对比见图 2, 发现混合物的各个转折点温度相较于纯载体辅料都有不同程度的下降。这是由于药物往往发挥了增塑剂的作用, 降低了混合物料的表现熔融黏度。

HME 的挤出温度设定是以样品能够挤出的临界点附近最为适宜, 既避免了样品中化合物的降解, 又降低了能源的消耗。根据表 3 温度扫描得到的拐点数据, 分别进行 HME 的预实验, 固定转速为 50 r·min<sup>-1</sup>, 以扭矩值作为衡量指标判断温度是否适宜, 结果发现以转折点温度作为挤出温度, 皆因扭矩过大, 仪器抱死而未能成功挤出, 通过增加温度来保证挤出的顺利进行, 发现当挤出温度设定为 Tgrheo+20 °C 时, 多数材料能够顺利挤出, 因此在各个参数的拐点温度中, Tgrheo 对 HME 温度的设定更具有参考意义, 这与既有的学者研究<sup>[14]</sup>相符。

**3.2.2 不同载体辅料处方的频率扫描** 目前公认可以顺利挤出的物料热熔黏度值最高约为 10<sup>4</sup> Pa·s<sup>[15]</sup>。而 HME 过程中不止有温度的升高, 还有螺杆转动的剪切过程, 应用流变仪中的振荡剪切模式即频率扫描以模拟此过程, 探究在 Tgrheo(Tgrheo+20 °C)温度点, 一定的剪切力作用下材料黏度的变化。螺杆转速  $\nu$  与流变学的角速度  $\omega$  之间的关系:

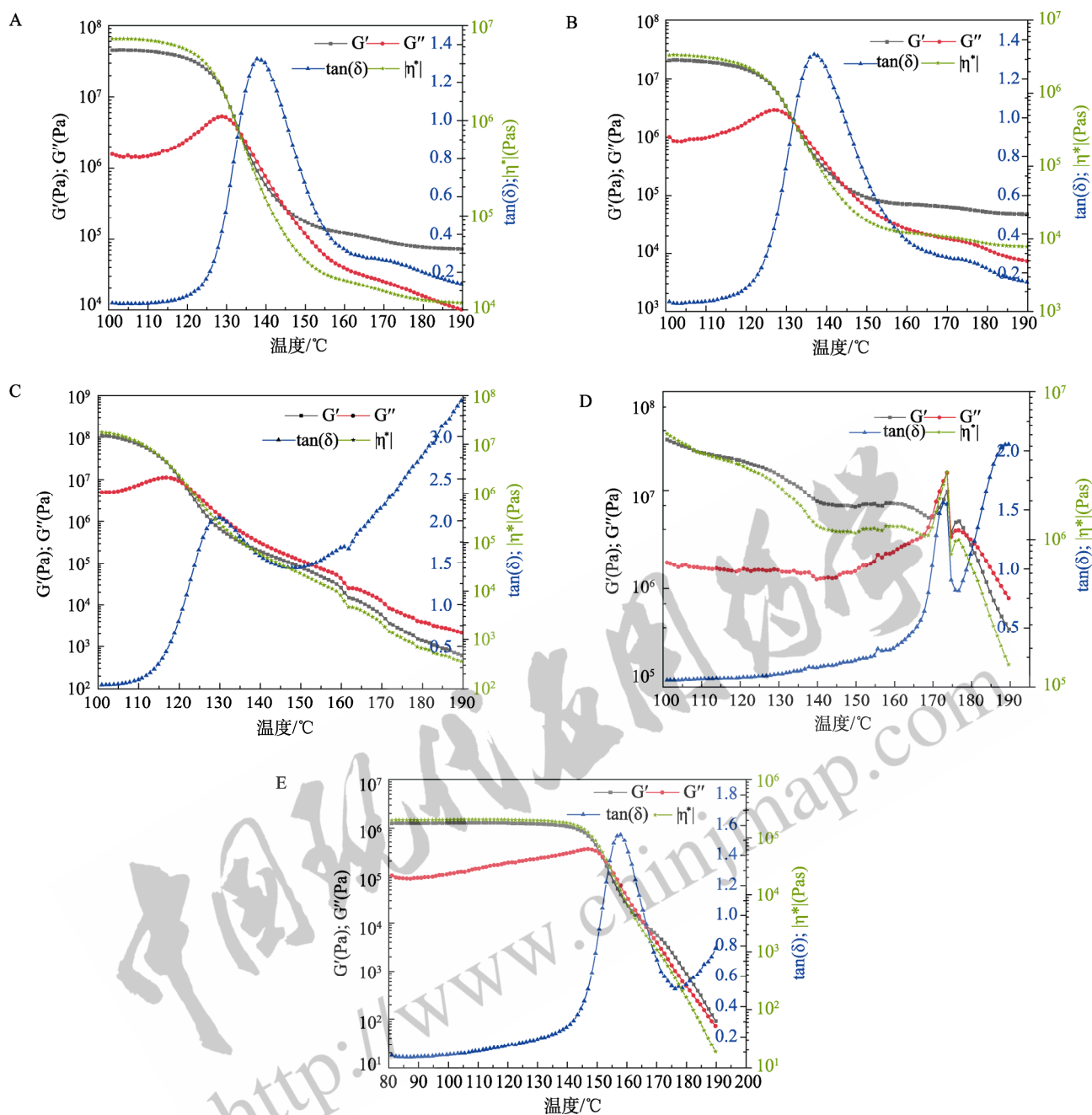


图 1 各载体辅料流变学温度扫描图

A-HPMCAS-MG; B-HPMCAS-LG; C-PVP/VA; D-PVP K30; E-HPC-EF。

Fig. 1 Temperature sweeping results each carrier

A-HPMCAS-MG; B-HPMCAS-LG; C-PVP/VA; D-PVP K30; E-HPC-EF.

表 2 各载体辅料温度扫描转折点

Tab. 2 Turning points of temperature sweeping for each carrier

| 载体辅料      | 相对分子质量/ $M_r$ | G'转折<br>点/°C | G''转折<br>点/°C | Tgrheo/<br>°C | $\tan\delta_{\max}$ /<br>°C |
|-----------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| PVP K30   | 58 000        | 未检测到         | 未检测到          | 未检测到          | 未检测到                        |
| PVP/VA    | 45 000~70 000 | 104          | 120           | 119           | 130                         |
| HPMCAS-MG | 55 000~93 000 | 120          | 130           | 132           | 138                         |
| HPMCAS-LG | 55 000~93 000 | 120          | 130           | 132           | 138                         |
| HPC-EF    | 80 000        | 143          | 146           | 151           | 157                         |

表 3 不同载体辅料处方温度扫描参数

Tab. 3 Temperature sweeping conditions for each drug-carrier mixture

| 载体辅料      | G'转折点 | G''转折点 | Tgrheo | $\tan\delta_{\max}$ |
|-----------|-------|--------|--------|---------------------|
| PVP K30   | 78    | 111    | 110    | 123                 |
| PVP/VA    | 85    | 125    | 130    | 136                 |
| HPMCAS-MG | 110   | 123    | 130    | 137                 |
| HPMCAS-LG | 113   | 141    | 151    | 158                 |

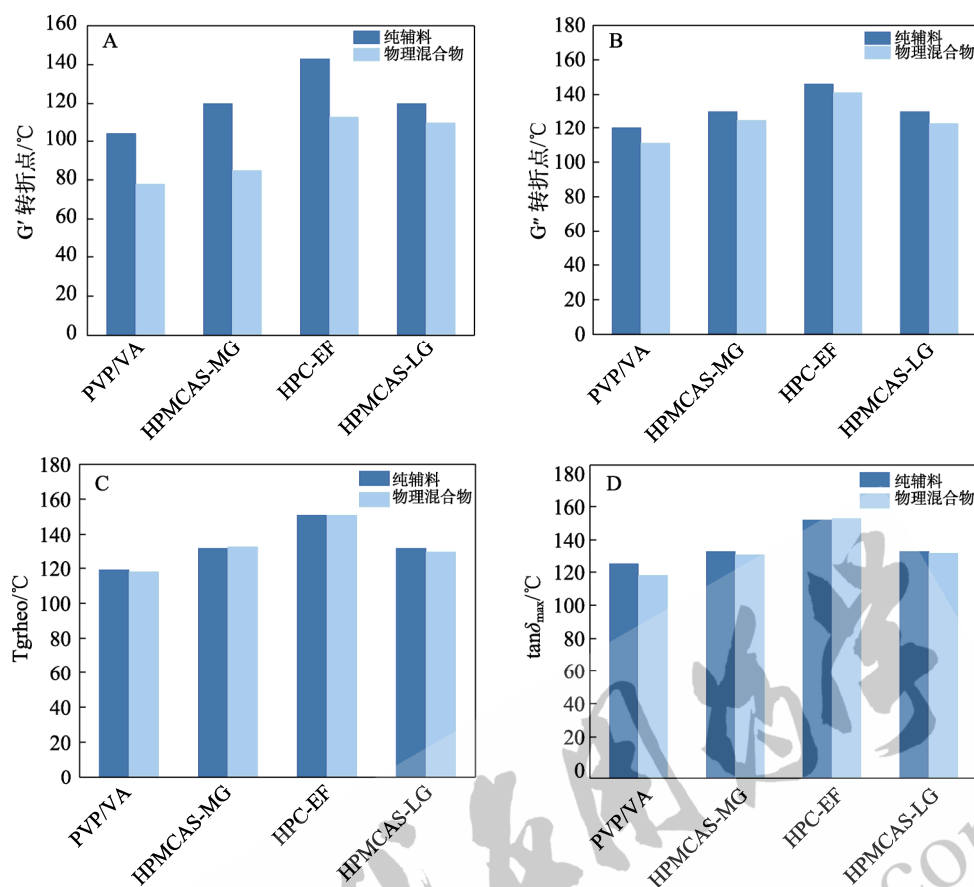


图2 不同载体辅料处方温度扫描转折点对比  
A—G'转折点; B—G''转折点; C—Tgrheo; D—tanδ<sub>max</sub>时的温度。

Fig. 2 Turning points of temperature sweeping for each mixture with various carrier  
A—turning point of G'; B—turning point of G''; C—temperature at tanδ=1; D—temperature at tanδ<sub>max</sub>.

$$\omega = \frac{\pi \times D \times v}{d} \quad (1)$$

其中  $D$  为螺杆直径,  $d$  为螺槽深度。根据本研究所用双螺杆挤出机的参数可计算出, 当螺杆转速为  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  时, 对应的角速度  $\omega$  约为  $10 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1}$ 。频率扫描结果见图 3, 随着温度升高, 在同等的角速度范围内, 混合物整体的黏度降低; 在同一温度下, 随着角速度增加, 混合物黏度逐渐降低, 出现聚合物典型的剪切变稀行为, 即随着剪切频率的增加, 聚合物的黏性降低, 避免挤出过程中因扭矩过大而出现仪器抱死的现象, 有利于挤出的顺利进行, 说明混合物适合 HME。

样品在流变学中测得的黏度值也直接影响后续 HME 的可行性, 黏度过大则会因扭矩过大而使仪器抱死, 不能成功运行。由图 3 可知, 在 Tgrheo 温度下进行频率扫描, 随着角速度的增加, 其黏度降低, 但整体黏度偏大 ( $>10^4 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ ), 而在 Tgrheo+20℃ 进行频率扫描, 整体范围内黏度都降低, 在角速度  $\geq 10 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1}$ , 黏度均在  $10^4 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  左

右, 黏度降低解决了扭矩过大的问题, 保证 HME 的顺利进行, 这就解释了前面预实验温度设定过程中, Tgrheo 的温度挤出仍会出现扭矩过大抱死的现象, 增加了约 20℃ 就可以顺利挤出。

需要注意的是频率扫描无法与转速相对应, 即双螺杆挤出施加的高剪切速率并不能与流变仪测量的角速度直接相关, 因为在流变仪中并不能得到与挤出机中双螺杆的剪切速率相当的角频率。虽然流变仪的剪切速率有限, 但仍可以测得复数黏度随着温度或者频率改变而发生的变化, 为混合物在 HME 过程中的表现提供参考。

### 3.2.3 不同载体辅料 ARG-SD 制备及溶出度测试

根据热流变结果为 HME 温度和转速参数设定提供的参考, 将 ARG 与载体辅料(质量比为 1:6)混合物挤出温度设定为 Tgrheo+20℃, 转速为  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 观察挤出过程, 见表 4, 所有处方均在温度约为 Tgrheo+20℃, 成功制备 SD, 挤出过程顺利, 扭矩适宜。

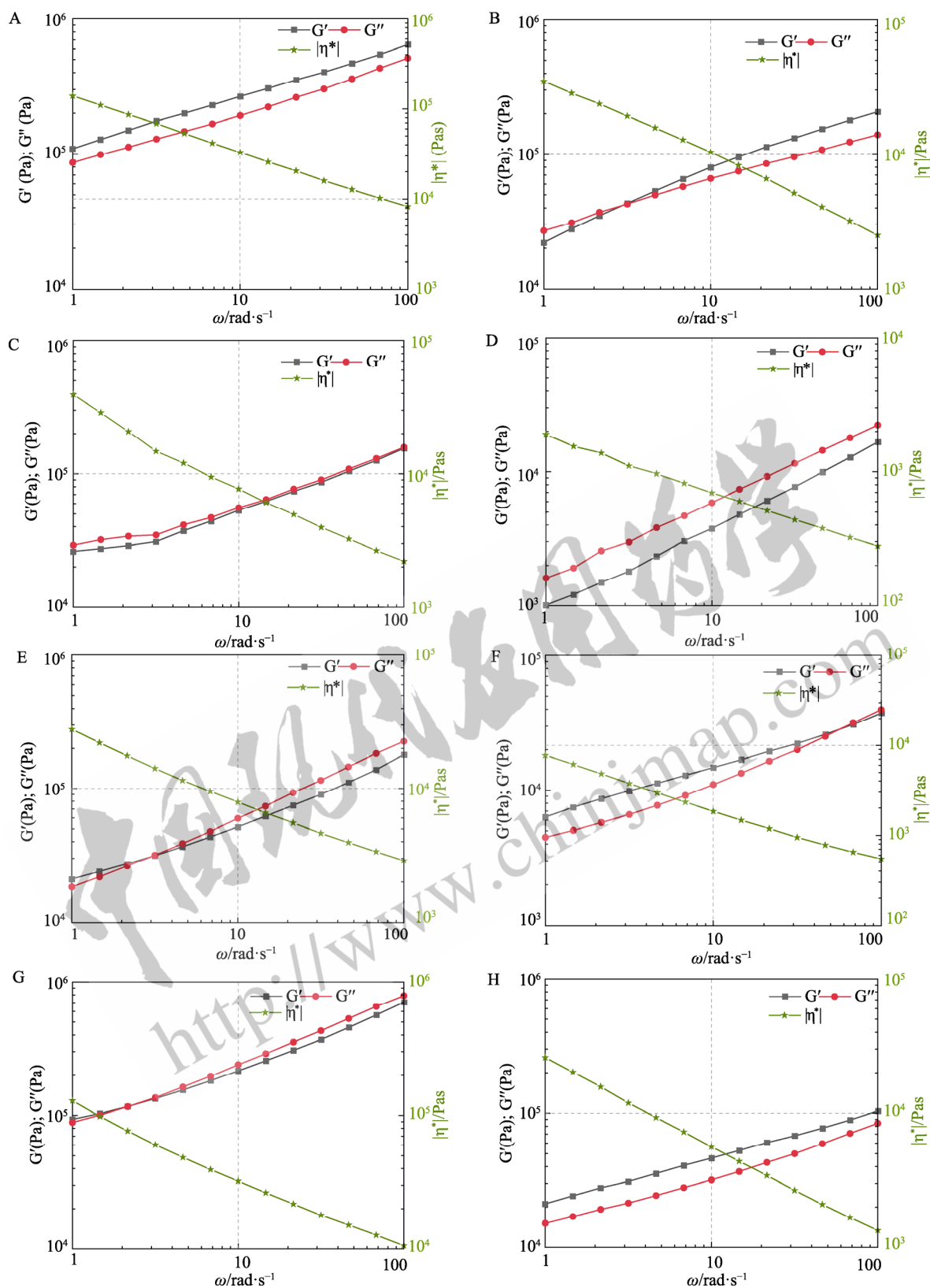


图3 不同载体辅料处方不同温度下流变学频率扫描图

A-HPMCAS-MG, 130 °C; B-HPMCAS-MG, 150 °C; C-PVP/VA, 110 °C; D-PVP/VA, 130 °C; E-HPC-EF, 151 °C; F-HPC-EF, 171 °C; G-HPMCAS-LG, 130 °C; H-HPMCAS-LG, 150 °C。

Fig. 3 Frequency sweeping results under various temperatures for various carriers

A-HPMCAS-MG, 130 °C; B-HPMCAS-MG, 150 °C; C-PVP/VA, 110 °C; D-PVP/VA, 130 °C; E-HPC-EF, 151 °C; F-HPC-EF, 171 °C; G-HPMCAS-LG, 130 °C; H-HPMCAS-LG, 150 °C。

4种载体制得的SD质地均匀,呈半透明状态。在粉碎过筛过程中发现载体 HPC-EF 得到的条状挤出物无法顺利粉碎,根据聚合物的结构分析,HPC-EF 具有良好的热塑性和优良的成膜性,所成膜非常坚韧,弹性充分,若经过高速的剪切力,会使材料展示良好的延展性,难以粉碎。

对成功挤出并能成功粉碎的SD进行溶出度的测定。首先进行非漏槽条件溶出试验结果见图4,以 HPMCAS-MG 为载体的SD具有更好的体外溶出表现,而且能够维持长时间的超饱和程度,与 ARG 的平衡溶解度  $0.133\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  相比,各个载体制备得SD增溶倍数见表5,其中 HPMCAS-MG 有更高的增溶作用,增溶倍数达到12.83倍。

表4 不同载体辅料处方的挤出温度

Tab. 4 Extrusion temperature for mixtures with various carriers

| 载体辅料      | Tgrheo/<br>℃ | Tgrheo+20℃/<br>℃ | 操作温度/<br>℃          | 扭矩/<br>N·m <sup>-1</sup> |
|-----------|--------------|------------------|---------------------|--------------------------|
| HPMCAS-MG | 130          | 150              | 120-130-150-150-130 | 2.2                      |
| HPMCAS-LG | 130          | 150              | 125-130-150-150-130 | 2.5                      |
| PVP/VA    | 110          | 130              | 90-110-130-130-110  | 2.5                      |
| HPC-EF-EF | 151          | 171              | 100-120-170-170-140 | 1.8                      |

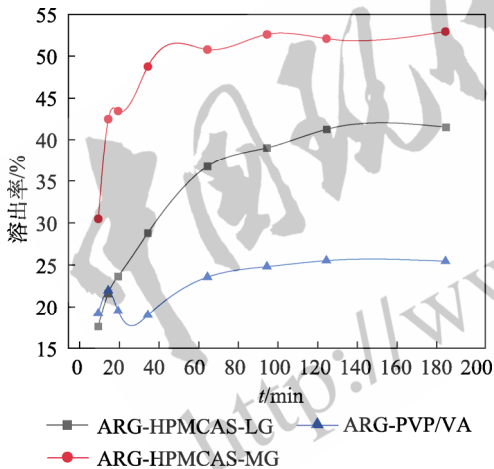


图4 不同载体辅料SD在非漏槽条件下的溶出曲线(n=3)  
Fig. 4 Drug release of SDs with various carriers, non-sink condition(n=3)

表5 不同载体辅料制得 ARG-SD 药物增溶表

Tab. 5 Solubilization effect of ARG-SDs with various carriers

| 样品   | ARG-HPMCAS-MG | ARG-HPMCAS-LG | ARG-PVP/VA |
|------|---------------|---------------|------------|
| 增溶倍数 | 12.83         | 9.71          | 6.36       |

在漏槽条件下进行溶出试验,结果见图5,ARG原料在pH 6.8缓冲液中180 min内溶出稳定,仅有8%左右,而3种SD的溶出度均显著提高。其中,ARG-HPMCAS-MG在60 min溶出率可达

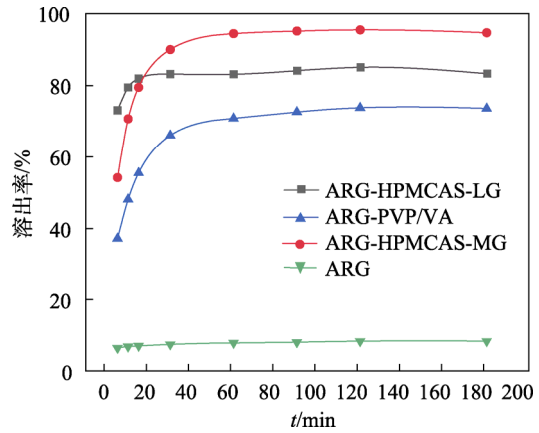


图5 不同载体SD在漏槽条件下的溶出曲线(n=3)

Fig. 5 Drug release of SDs with various carriers, sink condition(n=3)

到95%左右,且稳定溶出至180 min,高于 ARG-HPMCAS-LG 和 ARG-PVP/VA,因此 HPMCAS-MG 为 ARG 适宜的载体。

### 3.3 不同药辅比的热流变特性及 HME 效果

#### 3.3.1 不同药辅比的流变学温度扫描和频率扫描

将原料药 ARG 与载体 HPMCAS-MG 分别以不同质量比混合进行流变学研究,结果见图6,得到每个处方黏弹性变化的趋势。

不同药辅比在温度扫描过程中状态参数转变的温度点见表6,载体 HPMCAS-MG 具有典型的高分子聚合物的流变学性质,而随着小分子晶型药物 ARG 加入比例的增多,发挥了增塑剂的作用,处方的 Tgrheo 逐渐下降,黏度逐渐降低,更易于挤出。

根据表6进行 HME 的预实验,将4个转折点分别设定为挤出温度,以扭矩值作为衡量指标判断温度是否适宜,结果发现当设置为 Tgrheo 时,未能顺利挤出,继续增加温度至 Tgrheo+20℃时,材料能够顺利挤出。

在 Tgrheo、(Tgrheo+20℃)2个温度点进行频率扫描,结果见图7。在一定剪切速率下,随着温度的升高,角速度  $\geq 10\text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$  的黏度降低至  $10^4\text{ Pa}\cdot\text{s}$  左右时,更适合在仪器正常扭矩范围内进行 HME 操作,验证了“3.2”项下发现的规律,当温度为 Tgrheo+20℃,黏度更接近于  $10^4\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ,更有助于 HME 的顺利进行。

#### 3.3.2 不同药辅比例的 HME 及溶出度考察

根据流变学试验结果进行 HME,挤出参数见表7,并将所得SD进行溶出度试验,见图8,随着载体辅料比例的增加,药物溶出率也随之增加,当载

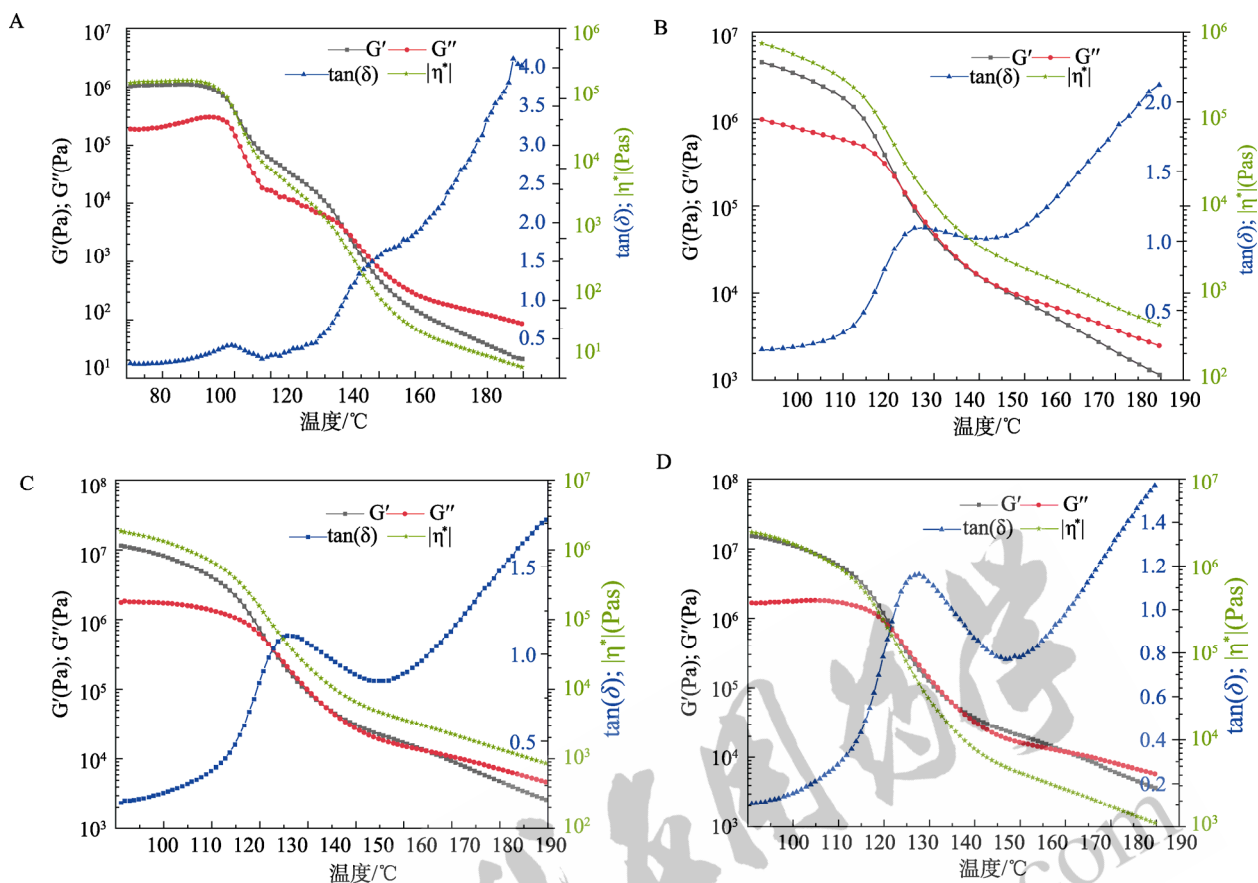


图6 不同药辅比的温度扫描图

A-1:1 药辅比; B-1:3 药辅比; C-1:6 药辅比; D-1:9 药辅比。

Fig. 6 Temperature sweeping results of mixtures with various drug-carrier ratios

A-drug-carrier ratio of 1:1; B-drug-carrier ratio of 1:3; C-drug-carrier ratio of 1:6; D-drug-carrier ratio of 1:9.

表6 不同药辅比的温度扫描参数

Tab. 6 Temperature sweeping conditions for mixtures with various drug-carrier ratios

| 药辅比   | G'转折点 | G''转折点 | Tgrheo | tand <sub>max</sub> |
|-------|-------|--------|--------|---------------------|
| 1:1   | 90    | 95     | 128    | 140                 |
| 1:3   | 85    | 95     | 132    | 138                 |
| 1:6   | 85    | 125    | 130    | 136                 |
| 1:9   | 105   | 126    | 132    | 139                 |
| 纯载体辅料 | 120   | 130    | 130    | 138                 |

表7 不同药辅比的 HME 参数

Tab. 7 HME parameters of various drug-carrier ratio

| 药辅比 | Tgrheo/℃ | Tgrheo+20℃/℃ | 操作温度/℃              | 扭矩/N·m <sup>-1</sup> |
|-----|----------|--------------|---------------------|----------------------|
| 1:1 | 128      | 148          | 100-120-148-148-107 | 1.0                  |
| 1:3 | 132      | 152          | 105-130-152-152-117 | 2.1                  |
| 1:6 | 130      | 150          | 120-130-150-150-130 | 2.2                  |
| 1:9 | 132      | 152          | 134-152-152-152-140 | 2.2                  |

体用量为药物 6 倍时, 60 min 时增溶效果稳定, 达到 95%并能保持同等水平至 180 min, 已能满足一般的质量要求。当进一步提高载体比例至 1:9, 溶出率没有上升趋势反而降低, 推测是载体比例过大, 而与药物结合过于紧密, 反而影响药物

的释放, 有待进一步实验验证。

### 3.4 螺杆设计的影响

HME 过程中不止有热能做功, 还有机械能作用, 热能变化可进行关于温度等的考察, 而机械能变化, 即螺杆的剪切混合作用, 与螺杆设计有密切关系。通过改变捏合块的数量来进行螺杆设计, 改变机械能: 捏合块的数量越多, 机械能越强。

由图 9 可知, 合适的机械力就可以带来较好的溶出效果, 0 对、1 对捏合块的溶出效果相似, 无显著性区别, 而 2 对捏合块的溶出水平下降, 当机械力过大时, 反而降低了溶出, 推测是强机械力带来强的熔融混合、挤压的作用, 使药物在溶出的时候释放困难。

### 3.5 挤出温度的影响

根据以上热流变特性及 HME 效果的比较可知, HME 操作温度若低于药物熔点, 不足以使药物与载体辅料熔融均匀混合, 药物以晶体或微晶形式分散于载体辅料中。Tgrheo+20℃是能够让物料顺利挤出的适宜温度。在此基础上, 本研究考

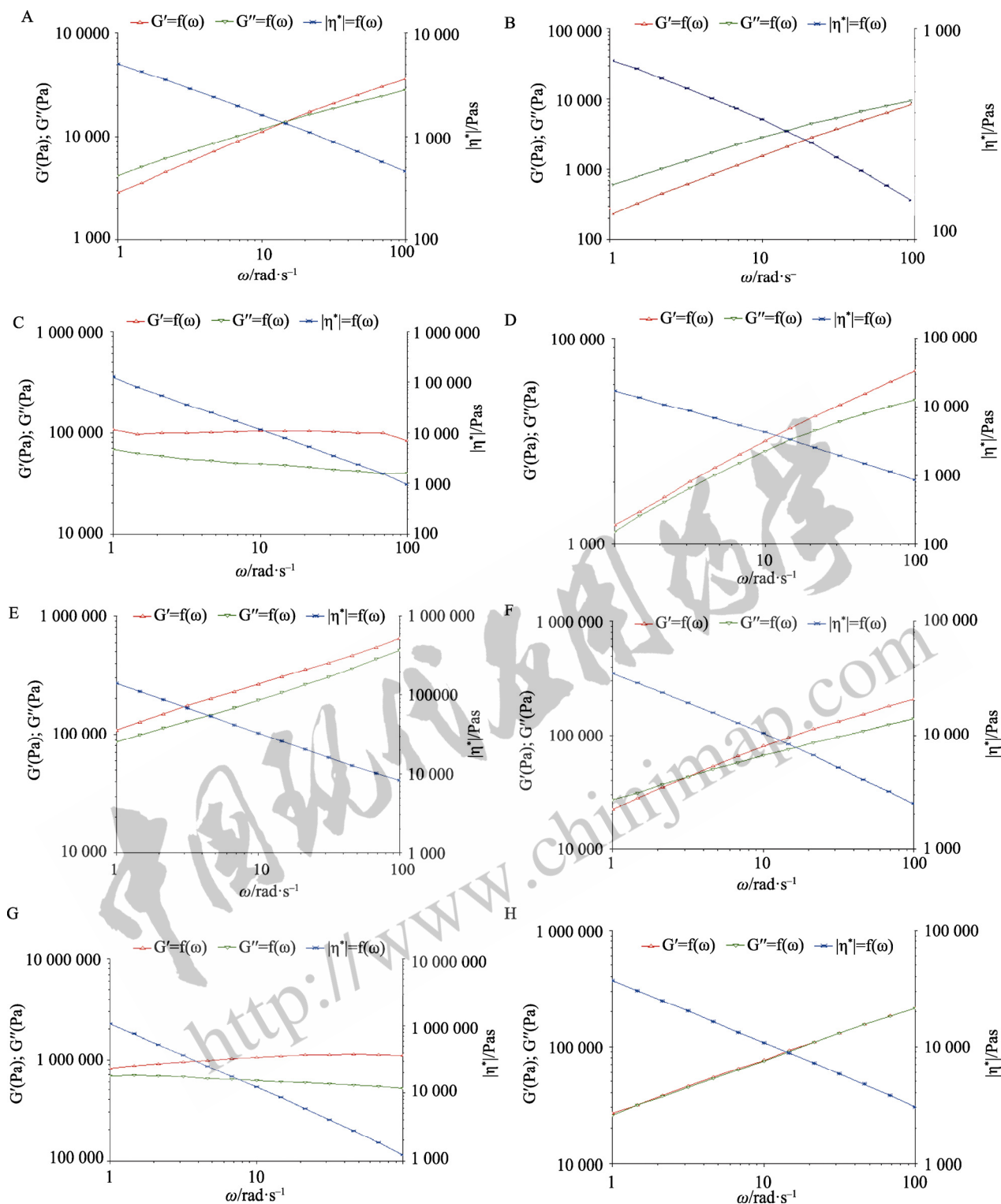


图7 不同药辅比(ARG-HPMCAS-MG)和不同温度的流变学频率扫描图

A-1 : 1, 128 °C; B-1 : 1, 148 °C; C-1 : 3, 132 °C; D-1 : 3, 152 °C; E-1 : 6, 130 °C; F-1 : 6, 150 °C; G-1 : 9, 132 °C; H-1 : 9, 152 °C。

**Fig. 7** Frequency sweeping results under various temperatures for mixtures with various drug-carrier ratios (ARG-HPMCAS-MG)

A-1 : 1, 128 °C; B-1 : 1, 148 °C; C-1 : 3, 132 °C; D-1 : 3, 152 °C; E-1 : 6, 130 °C; F-1 : 6, 150 °C; G-1 : 9, 132 °C; H-1 : 9, 152 °C。

察了 HPMCAS-MG 为载体辅料，药辅比 1 : 6 的处方，在 Tgrheo+20 °C (155 °C)，175，195，225 °C 条件下挤出情况及 SD 的溶出性能。结果显示，高

于 Tgrheo+20 °C 的挤出温度下，均可顺利制得 SD，但是 225 °C 温度下获得的 SD 颜色变黄，猜测载体辅料或原料药可能发生降解。

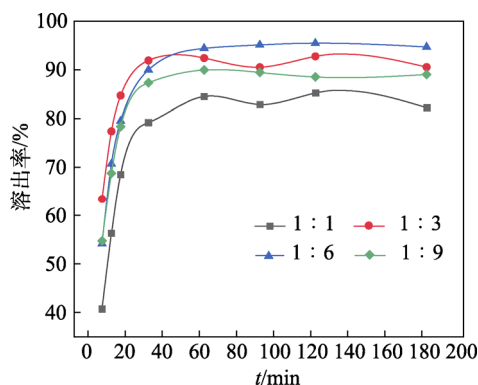


图 8 不同药辅比 SD 在漏槽条件下的溶出曲线( $n=3$ )  
Fig. 8 Drug release of SDs with various drug-carrier ratios, sink condition( $n=3$ )

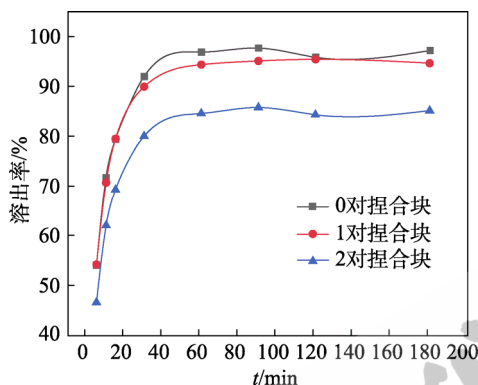


图 9 不同捏合块数量的 SD 在漏槽条件下的溶出曲线( $n=3$ )  
Fig. 9 Drug release of SDs prepared under different number of kneading blocks, sink condition( $n=3$ )

测定挤出物的溶出率, 结果见图 10。155 °C 和 175 °C 下所得产品的增溶效果较好, 而 195, 225 °C 溶出水平有所下降。在 HPLC 检测中发现 225 °C 下有许多杂质峰出现, 确已出现降解。

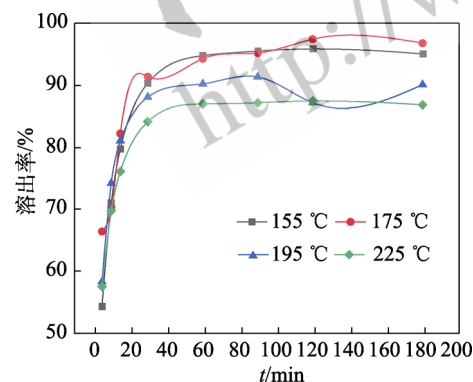


图 10 不同挤出温度的 SD 在漏槽条件下的溶出曲线( $n=3$ )  
Fig. 10 Drug release of SDs prepared under various extrusion temperatures, sink condition( $n=3$ )

### 3.6 挤出转速的影响

螺杆转速一定程度上决定物料在机筒的停留时间, 转速过快会导致药物与载体的受热和混合

不均匀, 转速过慢会使物料受热过多而发生降解。分别考察螺杆转速为 30, 50, 70  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  所制得 SD 的溶出性能。由图 11 中可以看出, 螺杆转速对挤出物的溶出并没有明显的影响, 基本不影响 SD 的增溶效果。

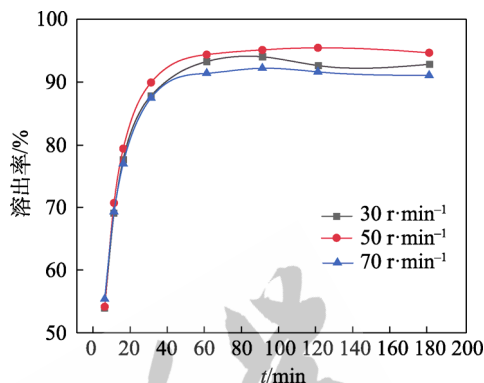


图 11 不同转速挤出物的 SD 溶出曲线  
Fig. 11 Drug release of SDs prepared under various screw speeds

### 3.7 SD 物相鉴别

#### 3.7.1 扫描电镜结果 ARG 原料药、HPMCAS-MG、药辅混合物、SD 的扫描电镜结果见图 12。

由图可见, ARG 原料药粉末为不规则的晶体结构, 载体 HPMCAS-MG 为立体的具有孔隙的蓬松状结构, 可明显看到同时存在原料药物晶体和载体材料的本来结构, 说明两者物理混合后, 物性没有发生显著改变。图 12D 可见表面光滑、边界棱角清晰的块状, 是 SD 在打粉过程中形成切痕, 没有发现 ARG 原料药的结晶, 也未发现载体辅料蓬松的孔隙状结构, 说明 ARG 和载体已经充分融合, 物理结构被破坏, 呈现无定型态。

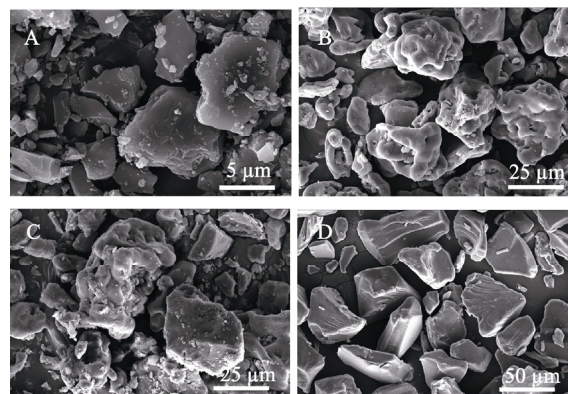


图 12 ARG 原料药(A)、载体 HPMCAS-MG(B)、药辅混合物(C)、SD 粉末(D)扫描电镜图

Fig. 12 Scanning electron microscope of ARG(A), HPMCAS-MG(B), mixture of drug-carrier(C) and SD powder(D)

**3.7.2 X 射线衍射结果** ARG 原料药、载体 HPMCAS-MG、药辅混合物、SD 的衍射图谱见图 13。晶体样品内部有很多小晶粒，杂乱随机地聚集，当单色 X-射线照射到晶体样品上时，由于小的晶粒有不同取向，产生的衍射图有特定的衍射模样，每类晶体粉末的衍射图中衍射线的高低强弱和它的分布位置都有特征规律，这是物相鉴定的基础。图像中尖锐峰表明是晶体物质，而钝峰则表明是无定形物质<sup>[16]</sup>。

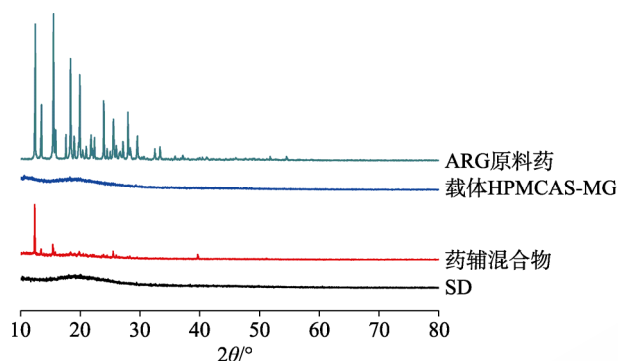


图 13 ARG 原料药、载体 HPMCAS-MG、药辅混合物、SD 衍射图谱

Fig. 13 Diffraction spectrums of ARG, HPMCAS-MG, mixture of drug-carrier and SD

ARG 原料药在 10~35°存在有多个晶体衍射吸收峰,表明原料药 ARG 为结晶粉末。HPMCAS-MG 是高分子聚合物,仅为—宽带,没有显著的晶体衍射峰,在 ARG 和 HPMCAS-MG 质量比为 1:6 的药辅混合物中,可观察到有部分小的晶体衍射峰存在,猜测被聚合物的衍射宽带掩盖,而在 ARG 和 HPMCAS-MG 质量比为 1:6 的 HME 物中,没有显示晶体衍射峰,只是一条宽带,说明 ARG 在 HME 物中,保持无定形态,本实验使用的 HME 方式成功制备了 ARG-HPMCAS-MG 无定形 SD。

#### 4 小结

在 SD 制备中,热流变性能预测药物和聚合物的相互作用、药物和聚合物的相容性以及指导 HME 工艺参数设置。Sarode 等<sup>[17]</sup>用流变仪的振荡剪切获得 PM 的零剪切黏度,以此评估螺杆转速和温度,零剪切黏度很高或很低的 PM,在软化温度下不能进行 HME; Yang 等<sup>[18]</sup>制备聚维酮-硝苯地平无定型 SD 时,用高载药药辅混合物的流变温度梯度指导 HME 挤出温度的设置,得到的挤出物外观透明光滑,改善了聚合物和药物的混溶性; Sathigari 等<sup>[19]</sup>研究药辅混合物的热流变特性与药物浓度的关系,证明药物依非韦伦与 2 种聚合物,

即 Eudragit EPO 和 PVPS-630 均可混溶,药物浓度增加,熔体黏度降低。

通过对物料流变学特性研究,本研究发现待挤出混合物的 Tgrheo 对 HME 的温度设置具有重要的参考价值。Tgrheo+20 °C 是适宜 HME 温度,且具有较好的处方适用性。本研究通过对 5 种载体辅料组成的 ARG HME 处方的流变学测试及 HME 过程,发现该规律均适用。在 Tgrheo+20 °C 温度下,各个处方的角速度 $\geq 10 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$ 时的挤出黏度均 $<10^4 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ,与文献<sup>[15]</sup>报道中顺利挤出物料的热熔黏度最高值相一致,验证了挤出黏度的适宜范围。

通过 HME 法制备 SD,以体外溶出率为考察指标,辅以扫描电镜及 X 射线衍射法,进行 HME 处方参数(即载体种类、载体比例)、工艺参数(即螺杆设计、挤出温度、挤出转速)的考察,得到最优的处方和工艺:聚合物 HPMCAS-MG 为载体,药辅比为 1:6,螺杆设计为 0 对或 1 对捏合块,挤出温度为 155 °C,螺杆转速在 30~70  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  均可。溶出结果得知,该条件下获得的 SD,在 pH 6.8 的缓冲液中 ARG 表观溶解度提高了近 13 倍,在 60 min 内溶出度可达到 90%左右,且 3 h 内溶出稳定,未发生重结晶现象。HME 过程的温度和在该温度下的黏度是影响 SD 制备的关键影响因素,通过对处方的热流变学特性研究,可以获得 2 个因素的信息,预测处方的 HME 工艺可行性,并可获得适宜的挤出温度,该方法大大提高了 HME 研究的处方优化效率,降低时间成本和人力成本,具有非常大的应用潜力。

#### REFERENCES

- [1] WANG L, LI D G, LI X X. Research of hot melt extrusion technology in preparation of solid dispersion of phenoxyacetate acid pyrazine esters compounds FC[J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2017, 21(5): 821-824.
- [2] HU Z W, YANG Y L, WANG Y Q, et al. Effect of process factors on the stability of ceramic membrane slurry[J]. China Ceram(中国陶瓷), 2018, 54(8): 11-15.
- [3] ZHANG Q X. Preparation of nimodipine solid dispersion and tablets by hot melt extrusion[D]. Liaocheng: Liaocheng University, 2019.
- [4] BOCHMANN E S, NEUMANN D, GRZYCKE A, et al. Micro-scale prediction method for API-solubility in polymeric matrices and process model for forming amorphous solid dispersion by hot-melt extrusion[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016(107): 40-48.

- [5] ALSHAHROURI B, YANG F Y, SCHWING Q, et al. Hot-melt extrusion based sustained release ibrutinib delivery system: An inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK)[J]. *Int J Pharm*, 2021(607): 120981.
- [6] 中国药典. 一部[S]. 2020: 73.
- [7] MA S T, LIU D L, NIU R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre phase III clinical trial of Arctiin Granule in the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2011, 27(1): 15-18.
- [8] XU S S, WANG W J, ZHANG L I, et al. Protective effects of Arctigenin on rats with cerebral ischemia reperfusion[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2020, 37(15): 1830-1834.
- [9] 李俊山, 孙军, 张大龙. 估算橡胶助剂溶解度参数用基团贡献值的研究[J]. *橡胶工业*, 1995(42): 394.
- [10] LIU P D. Study on preparation of solid dispersion of Arctigenin[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [11] HUANG W. Preparation and characterization of Meloxicam solid dispersions and tablets[D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2019.
- [12] 饶秋红. 恩杂鲁胺固体分散体的制备工艺研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [13] MARKOVITZ H. Viscoelastic properties of polymers: By john D. ferry, Wiley, New York, 1980, 3rd Ed., xxiv + 641 pp., \$49.50[J]. *J Colloid Interface Sci*, 1981, 84(2): 552.
- [14] LIU Y J, YI S, LU Y, et al. Research progress on rheology in the holt melt extrusion[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2019, 54(5): 345-351.
- [15] AHO J, EDINGER M, BOTKER J, et al. Oscillatory shear rheology in examining the drug-polymer interactions relevant in hot melt extrusion[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1): 160-167.
- [16] 曾庆云, 祝婧云, 赵国巍, 等. 固体分散体中药物分散状态测定方法的研究进展[J]. *中成药*, 2019, 41(1): 146-150.
- [17] 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): 371-384.
- [18] YANG F Y, SU Y C, ZHANG J T, et al. Rheology guided rational selection of processing temperature to prepare copovidone-nifedipine amorphous solid dispersions via hot melt extrusion (HME)[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(10): 3494-3505.
- [19] SATHIGARI S K, RADHAKRISHNAN V K, DAVIS V A, et al. Amorphous-state characterization of efavirenz: Polymer hot-melt extrusion systems for dissolution enhancement[J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(9): 3456-3464.

收稿日期: 2022-03-18

(本文责编: 曹粤锋)