

热熔挤出

制备难溶性药物缓控释制剂

Zhuoyang "John" Lian¹, Adam Bell¹, A. Joseph Sosnowik¹, James Lester², Yuda Zong¹, Divya Tewari¹, Thomas Dürig¹

¹Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA; ²Ashland Specialty Ingredients, Solubilization Center of Excellence, Columbia, MD 21045, USA

前言

本试验主要是考察热塑性水溶性聚合物用于热熔挤出技术 (HME) 的可行性。这一技术在提高难溶性药物溶解度同时, 简化缓释微粒的生产, 而这一缓释微粒达到 8 个小时所载药物的释放。

方法

将各种比例的羟丙甲纤维素 Benecel™ (K750, K4M, K15M) 和共聚维酮 Plasdane™ S-630 与难溶性药物硝苯地平 (载药量 20%, 25% 和 50%) 混合。混合物通过 Leistritz ZSE 18HP 双螺杆挤出机挤出, 挤出温度约为 140°C, 挤出头为圆形条模具, 挤出物使用 Bay Plastic Machinery BT25 制粒机切制微粒。

差示量热扫描 (DSC)

使用 TA Instrument Q2000 型进行 DSC 检测。在密封盘中, 升温速度为 25°C/min, 测量过程为加热—冷却—加热的循环过程。

热重分析 (TGA)

使用 TA Instrument Q5000 IR 型进行 TGA 检测, 升温速度为 25°C/min。

X 射线衍射 (XRD)

使用 Bruker D8 Focus 进行 XRD 检测, 采用一个铜管组件和一个 PSD: LynxEye 检测器。数据采集参数如下: 管压 40kV, 管流 40mA, 扫描角 4.0000°-39.9960° 2θ, 步数 1685, 时间/步: 0.3s, 采集时间 549s, 旋转速度 15rpm, 连续模式。

溶出度

在模拟空腹肠液 (FaSSIF) 介质中, 按照美国药典第二法桨法在 100rpm 下测定溶出。测定剂量 75mg (相当于过饱和度为 5) 的硝苯地平挤出微粒。

片剂处方

挤出粒粉碎, 加入 0.5% 硬脂酸镁混合, 压片 (Manesty BetaPress, 3/8" FFBE 冲模), 片剂规格 75mg, 片重 375mg (载药量 20%) 或 300mg (载药量 25%), 用于 DSC 检测和溶出度测定。

介质	溶解度 (mg/ml)	900ml 中溶解量 (mg)
pH6.8 磷酸缓冲液	0.0038	3.4
pH6.5 FaSSIF	0.0160	14.4
去离子水	0.0033	2.9
pH7.5 磷酸缓冲液	0.0029	2.6
pH4.6, 1% SLS	0.4020	361.8

表 1. 硝苯地平在一般介质中的溶解度

硝苯地平在多种介质中的溶解性均较差, 所以在研究时剂量受限。本研究选择 FaSSIF 介质来模拟肠道环境进行溶出研究。



图 1. 挤出设备及参数设置

挤出混合物含 20% 硝苯地平，40% Benecel™ K15M 和 40% Plasdone™ S-630。挤出参数如下：

挤出温度 (°C)								挤出工艺参数				切粒工艺	
1 区	2 区	3 区	4 区	5 区	6 区	7 区	8 区	饲料速度 (RPM)	挤出速度 (RPM)	载量 %	熔融压力 (PSI)	进料辊转速 (RPM)	切刀转速 (RPM)
50	100	100	100	100	140	140	137	100	100	30	350	55	65

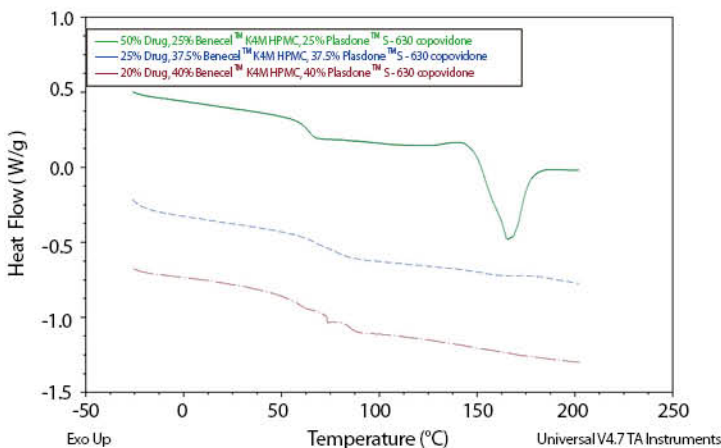


图 2. 载药量的影响

在 Benecel™ K4M HPMC 和共聚维酮 Plasdone™ S-630 比例维持在 1:1 不变的情况下，药物含量从 50% 减少至 25% 和 20%。在 20% 载药量时，DSC 显示无重结晶峰，表明挤出物维持在无定形态。故挤出无定形态药物的进一步开发所选择的载药量为 20%。

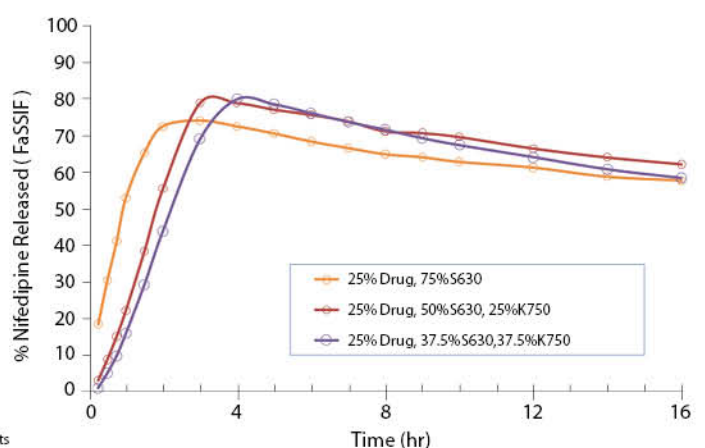


图 3. HPMC 和共聚维酮比例的影响

纯共聚维酮 Plasdone™ S-630 (无 HPMC) 并未有效延迟药物释放，共聚维酮 Plasdone™ S-630 和 HPMC Benecel™ K750 的混合物显示了 4 小时的缓释效果。溶出度达到 60mg，过饱和度和为 4。由于 HPMC 和共聚维酮比例为 1:1 时溶出曲线较理想，故选择该比例进行进一步研究。

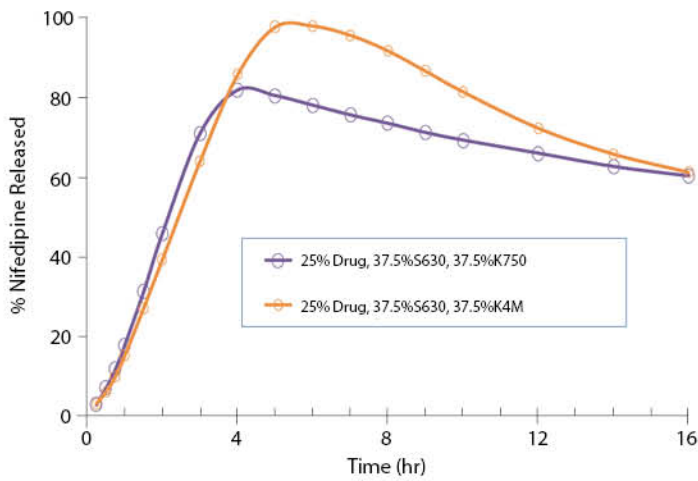


图 4. HPMC 分子量的影响

Benece[™] HPMC 的分子量越高对药物的缓释作用越大，也能维持药物在溶液中更高的过饱和度。众所周知，HPMC 是一种有效的在溶液中的结晶抑制剂，此处显示高分子量 HPMC 的抑制结晶作用更强。

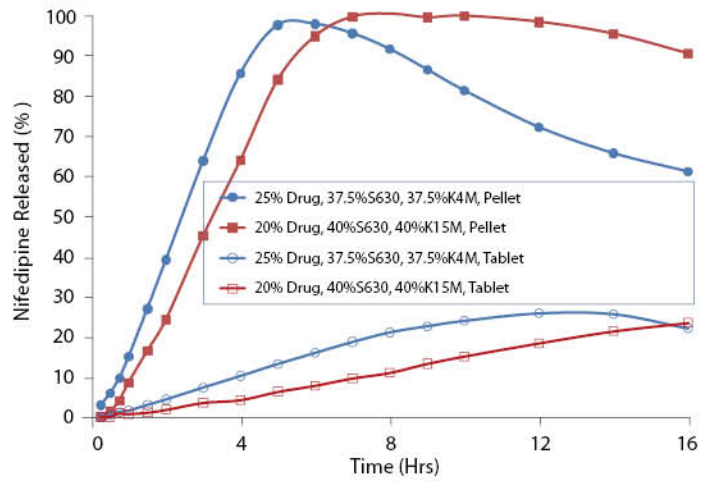


图 5. 最终剂型的影响

挤出微粒粉碎后加入 0.5% 硬脂酸镁混和，压片。片剂的释放速度远低于挤出微粒，也未达到与微粒相同的释放量。片剂的 DSC 数据显示在粉碎和压制过程中药物部分重结晶。

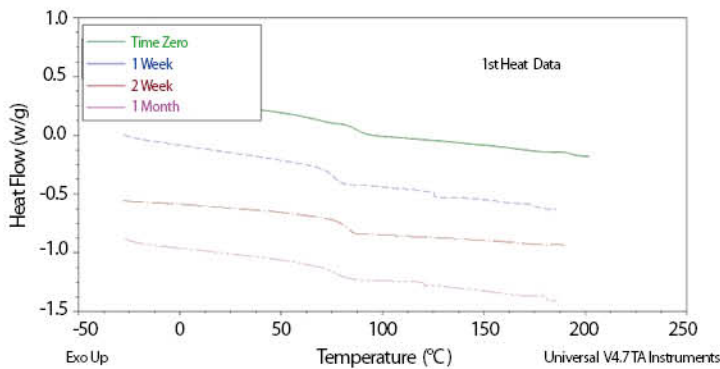


图 6a. 40°C/75%RH 条件下一个月稳定性考察的 DSC 图（第一次热循环）

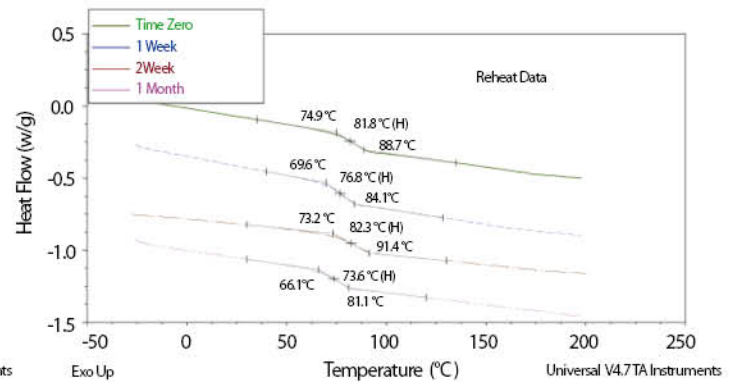


图 6b. 40°C/75%RH 条件下一个月稳定性考察的 DSC 图（第二次热循环）

加速条件下 1 个月后未发现有重结晶峰。

1 个月后测得的 T_g 值略降低，由于仍然在 70°C 以上，认为这个分散体系仍保持在无定形态。

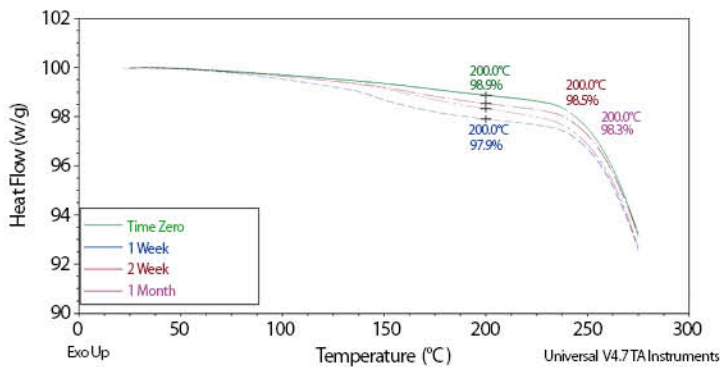


图 6c. 40°C/75%RH 条件下一个月稳定性考察的 TGA 图

在 200°C 下，重量损失从一个月前的 98.5% 略降低至 97.9%。

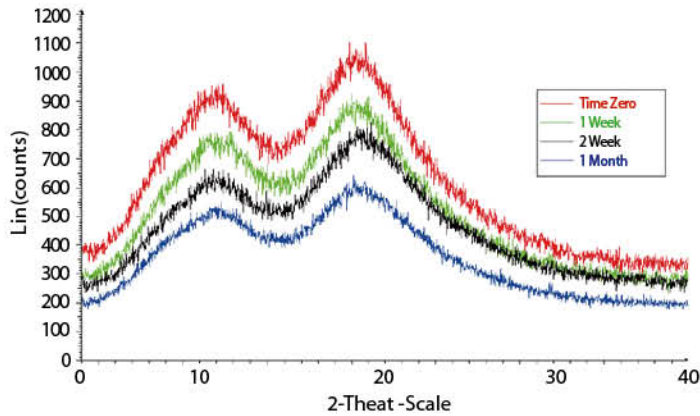


图 7. 40°C/75%RH 条件下一个月稳定性考察的 XRD 图

加速条件下一个月后无明显的重结晶峰，表明处方稳定。

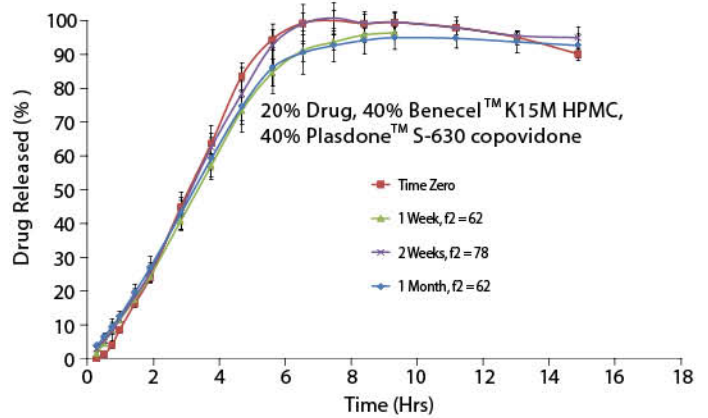


图 8. 40°C/75%RH 条件下一个月稳定性考察的药物释放

加速条件下一个月后，释放曲线无明显改变，相似因子 f_2 大于 50。

结果与讨论

DSC, TGA 和 XRD 分析表明，各处方中，硝苯地平与共聚维酮和羟丙甲纤维素经热熔挤出后呈无定形态。共聚维酮 Plasdane™ S-630 可以提高硝苯地平的溶解度几个数量级。在 FaSSIF 介质中，纯硝苯地平的溶解度仅为 0.016mg/ml，而共聚维酮 / 硝苯地平挤出微粒中硝苯地平的溶解可以达到过饱和，为 0.100mg/ml，但是随后很快重结晶。在共聚维酮处方中加入羟丙甲纤维素后 (40% Benecel™ HPMC K15M, 40% 共聚维酮 Plasdane™ S-630, 20% 药物)，硝苯地平的过饱和态可以维持在 0.70mg/ml 达 16 个小时，并且释放曲线在非漏槽条件下 8 小时达到 100%。提高羟丙甲纤维素的分子量对延迟药物释放和维持药物溶液过饱和态均有正面效果。片剂的药物释放比相应挤出微粒低约 50%。DSC, TGA 和 XRD 分析表明，加速试验条件 40°C /75% RH 一个月后，分散体系保持无定形态。

结论

通过在热熔挤出中共同使用共聚维酮 Plasdane™ S-630 和羟丙甲纤维素 Benecel™ K15M，可以提高药物溶解度并同时维持过饱和，并延迟药物释放达到 8 小时。初步稳定性试验结果表明挤出微粒处方在 1 个月可以保持稳定。

参考文献

J. K. Drennen III Review: Use of Thermal, Diffraction, and Vibrational Analytical Methods to Determine Mechanisms of Solid Dispersion Stability. J Pharm Innov (2012) 7: 2 - 12.