



学术讨论

# 热熔挤出技术

-----药物制剂的新工艺

 XYT信宜特科技

## 主要内容

- 关于热熔挤出技术
- 热熔挤出的原理及结构
- 热熔挤出在医药行业的应用实例
- 小结



微丸专家  
信宜特科技

 XYT信宜特科技

## 热熔挤出（Hot-melt extrusion, HME）

■热熔挤出始于18世纪末，目前，已广泛应用于塑料行业、制药行业、食品行业等。

HME正在成为一项制剂新技术，且受到越来越多的关注。

优势：

- 提高难溶药物溶出度
- 可连续操作，重现性好
- 不需要溶剂
- 工艺步骤少，省去烘干步骤
- 对主药的可压性没有要求
- 主药分散均匀

不足：对热敏感的主药不适合热熔挤出。



XYT信宜特科技

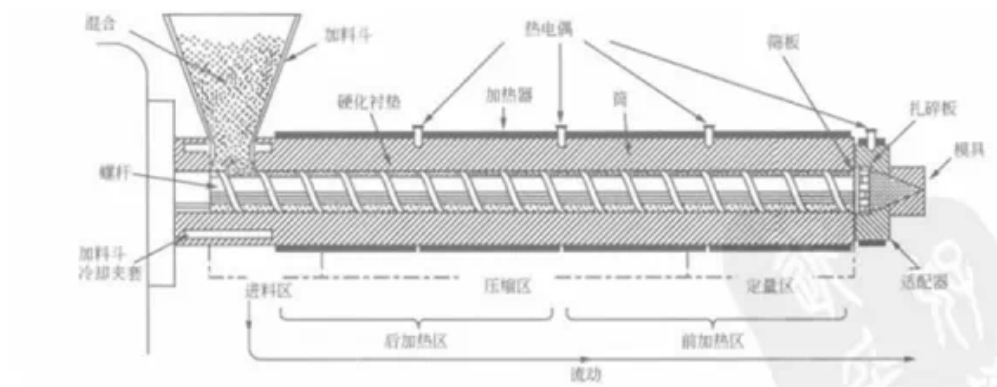
## 工艺与设备

- 热熔挤出设备由挤出机、下游的辅助设备和其他用于性能和产品质量评价的监控装置组成。
- 挤出机由加料斗、圆筒、螺杆、模具、螺杆驱动单元和冷却/加热设备组成
- 下游设备用于收集挤出物以进行后续处理。
- 监控装置包括温度计、螺杆速度控制器、挤出力矩控制器和压力表。



XYT信宜特科技

## 工艺与设备



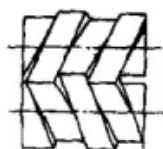
热熔挤出机结构图



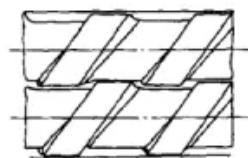
XYT信宜特科技

## 工艺与设备

- 单螺杆挤出：无自洁性，物料能黏在轴上不能向前输送
- 双螺杆挤出
  - 同向旋转：低输送能力，低建压能力，高轴向混合能力
  - 异向旋转：高输送能力，高建压能力，低轴向混合能力
- 多螺杆：不常用



异向

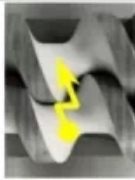
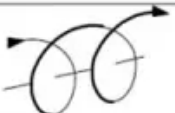
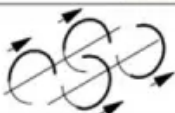


同向



XYT信宜特科技

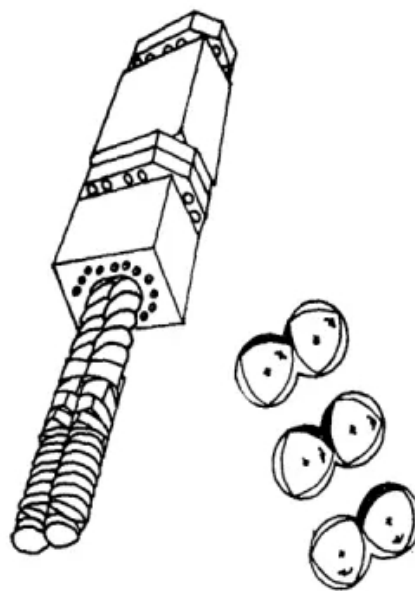
## 工艺与设备

| 单螺杆挤出机                                                                                      | 双螺杆挤出机                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                             | 异向旋转                                                                                                                                                                          | 同向旋转                                                                                                                                                                             |
| 轴向开放系统<br> | 轴向封闭系统<br>  | 轴向开放系统<br>  |
|            |                                                                                              |                                                                                               |
| <b>固体输送</b> —摩擦输送机理，取决于物料与机筒和螺杆摩擦系数之差<br>螺杆表面涂层<br>机筒内表面开槽<br><b>熔体输送</b> —拖曳输送机理           | 螺杆啮合区为封闭的腔室，正位移<br>其他区域同“单螺杆输送机理”<br>高输送能力<br>高压能力<br>低的轴向混合能力                                                                                                                | 螺杆啮合区域开放<br>其他区域同“单螺杆输送”<br>低输送能力<br>低压能力<br>高的轴向混合能力                                                                                                                            |



## 为什么是双螺杆

- 双螺杆挤出机主要是在一个“8”字形筒体内，由两根互相啮合的螺杆所组成的装置。
- 双螺杆挤出机则为正向位移输送，有强制将物料推向前进的作用。另一方面，双螺杆挤出机在两根螺杆的啮合处还对物料产生剪切作用。



## 为什么是同向双螺杆

- 高速度
- 高剪切/混合能力
- 自洁性
- 同轴之间没有压迫效应
- 集成化/熔融、混合、排气、反应…
- 设计/加工制造



XYT信宜特科技

## 同向双螺杆的输送原理

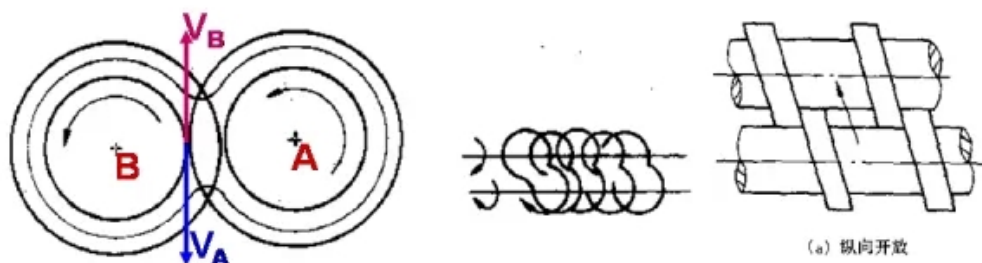


图 2-83 啮合同向双螺杆中物料的流动

同向双螺杆中物料形成  通道。

注意：

啮合型同向双螺杆的纵向必须开放，否则，螺杆会发生干涉而不能啮合。即螺槽宽度大于螺棱宽度，纵向有通道。

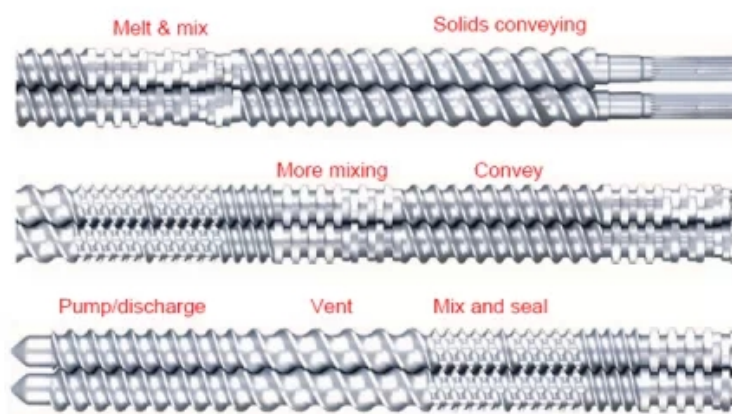


XYT信宜特科技

## 同向双螺杆的主要用途

- 反应挤出制备新型聚合物
- 接枝反应改性聚合物
- 聚合物排气脱挥
- 聚合物体系物理共混
- 各类颗粒填充塑料
- 制备固体 药物分散体

## 螺杆



不同规格的螺杆

## 模具



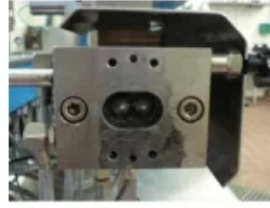
单孔



模具1



双孔



模具2



微光专家  
信宜特科技

XYT信宜特科技

## 几何参数的影响

- 螺杆直径
- 长径比
- 转向
- 功率
- 扭矩
- 转数范围
- 加热功率
- 产量



微光专家  
信宜特科技

XYT信宜特科技

## HME技术在医药行业的应用实例



XYT信宜特科技

## HME常用载体的性质

| 化学名称        | 商品名        | 相对分子质量         | 熔点范围             | 玻璃化转变温度            |
|-------------|------------|----------------|------------------|--------------------|
| 乙基纤维素       | Ethocel®   | n为7~100        | 大于190℃           | 130~133℃           |
| 羟丙纤维素       | Klucel®    | 80000~1150000  | 焦化温度<br>260~275℃ | 软化温度130℃           |
| 聚乙二醇        | Carbowax®  | 1000~20000     | 37~63℃           | Mw6000的温度<br>是-17℃ |
| 聚氧化乙烯       | polyox®WSR | 100000~7000000 | 65~80℃           | -60到-40℃           |
| 聚甲基丙烯酸<br>酯 | Eudragit®E | > 100000       | ——               | 40~52℃             |



XYT信宜特科技

## HME制备速释胶囊

| 组别  | IDM | PEG - 6000 | PEG - 10000 | F - 68 | PVP - k30 | 总计 |
|-----|-----|------------|-------------|--------|-----------|----|
| 1 组 | 20  | 60         |             |        |           | 80 |
| 2 组 | 20  |            | 60          |        |           | 80 |
| 3 组 | 20  |            |             | 60     |           | 80 |
| 4 组 | 20  | 40         |             |        | 20        | 80 |
| 5 组 | 20  |            | 40          |        | 20        | 80 |
| 6 组 | 20  |            |             | 40     | 20        | 80 |
| 7 组 | 20  | 20         |             | 20     | 20        | 80 |
| 8 组 | 20  |            | 20          | 20     | 20        | 80 |

以聚乙二醇（PEG6000，PEG10000）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP-k30）、泊洛沙姆（F-68）作为载体，分为八个组进行实验。

《热熔挤出技术制备吡哌美辛速释胶囊》王君君，赵会英，赵一鸣等，制剂技术，2008

XYT信宜特科技

## HME制备速释胶囊

表 挤出过程的参数

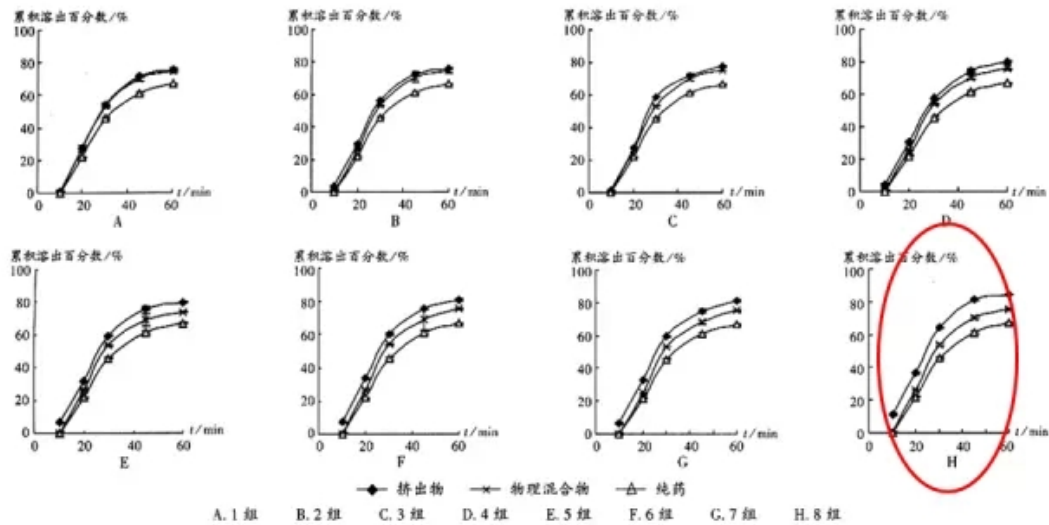
| 参数      | 组别  |     |     |     |     |     |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|         | 1 组 | 2 组 | 4 组 | 5 组 | 7 组 | 8 组 |
| 压力(Pa)  | 69  | 79  | 80  | 82  | 83  | 90  |
| 扭矩(N·m) | 3.3 | 4.0 | 4.0 | 4.1 | 5.0 | 6.0 |

熔点：PEG10000>PEG6000

在同一操作条件下挤出压力与扭矩均随挤出物本身熔点的升高而增大。

XYT信宜特科技

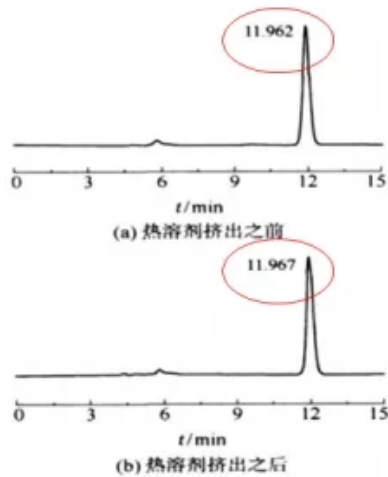
## HME制备速释胶囊



各处方挤出物胶囊、物理混合物胶囊、纯原料药胶囊的药物溶出曲线

XYT信宜特科技

## HME制备缓释胶囊



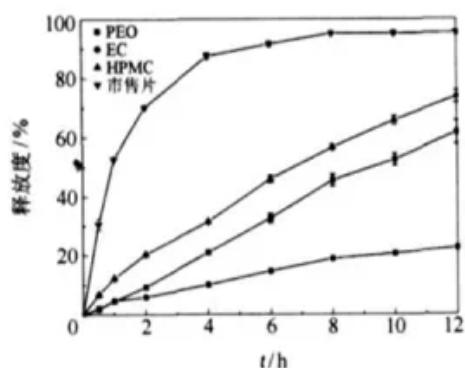
热熔挤出前后药物的HPLC图谱

挤出前后的HPLC图谱可以看出，IBP的出峰时间几乎不变，说明IBP在热熔挤出过程并未发生降解。

《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, 北京化工大学学报, 2008

XYT信宜特科技

## HME制备缓释胶囊

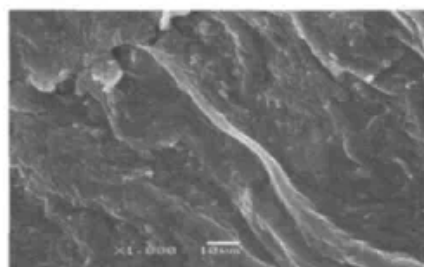


不同载体热熔挤出制剂与市售片剂的释放曲线

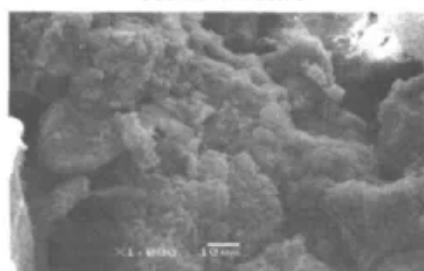
- 与普通市售片剂相比, 药物自三种不同载体挤出制剂中的释放均大为延缓, 12h时药物释放均未达到75%。
- EC作为载体的药物释放最慢, 12h释放仅为20%左右, HPMC为载体时药物释放相对较快, 12h释放70%左右。

XYT信宜特科技

## HME制备缓释胶囊



(a) 热熔挤出制剂



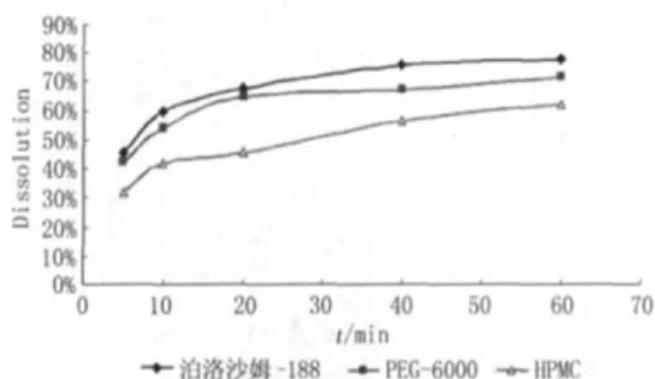
(b) 片剂

热熔挤出制剂与片剂的电镜图片

- 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。

XYT信宜特科技

## HME提高溶解度

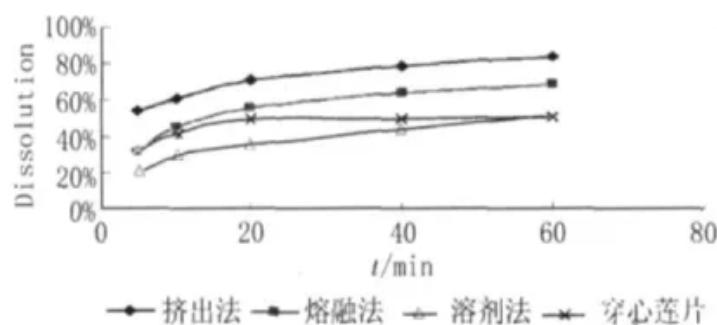


不同载体制得固体分散体累积溶出率

- 从图中看出，泊洛沙姆-188 溶出率高于其他辅料，说明泊洛沙姆-188 适合作为载体。

《熔融挤出法制备穿心莲内酯固体分散体的研究》陈凤珍，李庆国等 中成药，2011,12

## HME提高溶解度



不同制备方法制得的穿心莲内酯固体分散体的累积溶出曲线

- 熔融挤出法要比熔融法和溶剂法制备固体分散体的累计溶出率高，且比市售穿心莲内酯片溶出率高一倍。

## HME在药物制剂方面的应用

- Crowley等分别用HME技术和粉末直接压片技术制备了愈创木酚甘油醚的乙基纤维素(EC)骨架片,将两者作了对比研究后发现,HME技术制备的EC骨架片,内部孔径较小,孔隙率较低,体外释药规律与Higuchi模型较好吻合,释药速度远远慢于压制片。
- Bruce等用单螺杆挤出机,以丙烯酸树脂S100(Eudragit S100)为骨架,制备了5-氨基水杨酸的结肠靶向制剂。研究发现,制得的片剂在酸性环境中释药量<10%,在pH7.4的磷酸盐缓冲液中按扩散和溶蚀2种机制缓慢释药。

XYT信宜特科技

## HME在药物制剂方面的应用

- 在各种乐于为患者所接受的剂型中,口腔速崩片是众多制药公司的选择。近年来,许多科学家致力于将热熔挤出技术应用于该产品的开发Sherry等人开发出了一种非甾体抗炎药和扑热息痛的口腔速崩片其制备过程是将非甾体抗炎药和扑热息痛与糖醇类载体(甘露醇 山梨醇)混合后,在高于糖醇类载体熔点的温度下热熔挤出 所得熔融物冷却固化后粉碎与其他组分混合后压片即得。

XYT信宜特科技

## 小结

### -----HME前景

- HME技术在医药领域的应用已经获得欧、美、日官方的认可
- 符合GMP标准的挤出机已经出现
- 已经有产品上市
- 热熔挤出技术在药物方面的应用极具潜力，将在难溶性药物的增溶水溶性药物的缓释和肠溶制剂方面发挥也越来越大的作用。