



白皮书

利用直压工艺简化缓释骨架片的制备流程

## 骨架片简介

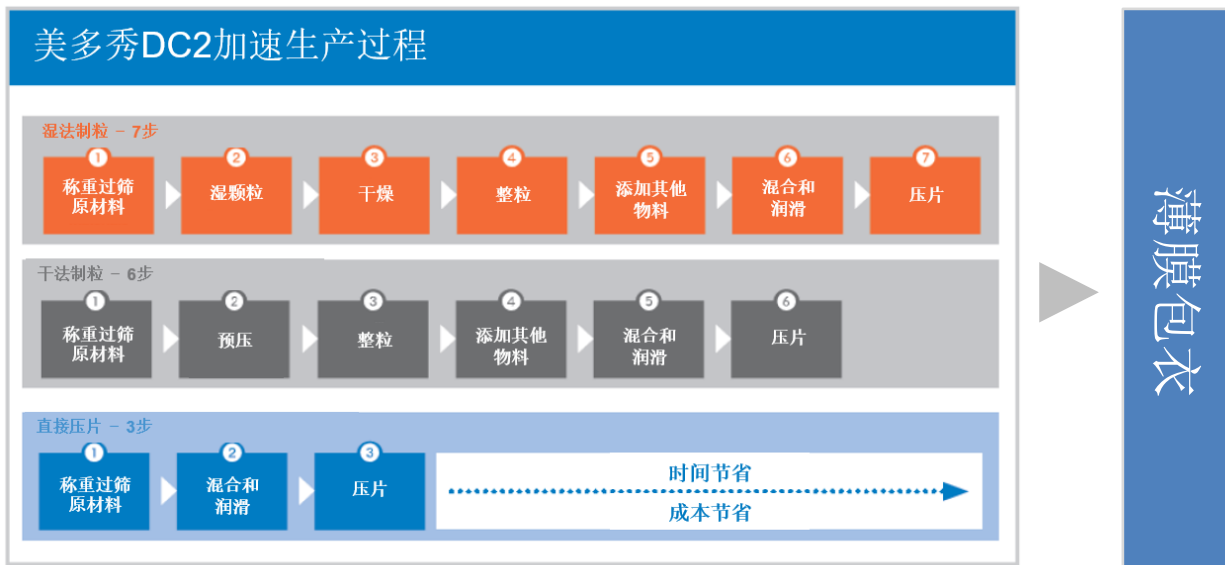
亲水凝胶骨架片作为众所周知的缓释口服固体制剂，已经成功应用了很多年。亲水凝胶骨架片能够降低给药频率以及实现相对平稳的血浆中药物浓度。如果在维持有效的血浆中药物浓度的同时又可以降低不良反应，那么对疾病的治疗是有益的。同时这两个方面都可以提高患者的服药依从性，使治疗获益达到最大化。

对于药品制造商而言，与更为复杂的剂型，如推拉式渗透泵片相比，骨架片显得简单而有效，并且在配方研发、简化工艺和制造成本方面也更具优势。

羟丙甲纤维素(HPMC)是最常用的高分子聚合物辅料，可在亲水凝胶骨架片中实现缓释性能。羟丙甲纤维素是天然纤维素中的脱水葡萄糖单元中的一些羟基被甲基和羟丙基取代后的衍生物。

## 骨架片制备

制备骨架片主要有三种途径。湿法制粒是比较常见的一种。但是，湿法制粒是一个多步骤工艺，不适用于湿敏型药物。而干法制粒是一个稍微不太复杂却又仍然比较费力的工艺。相比之下，直接压片是一个简单的三步式工艺，也是最为简单的片剂制备工艺，基本上只需称重过筛、混合，以及压片。



使用美多秀DC2直接压片可以在工艺时间和成本上实现60%的节省，更好地保护热敏及湿敏性活性成分

干法制粒和直接压片都要求粉末混合物有一定的流动性。如果辅料本身既有一定的流动性，同时又能减少粉末混合物分离，显而易见，直接压片就是最简单、最有效和最直接的片剂制备工艺。

## 平衡的性能属性

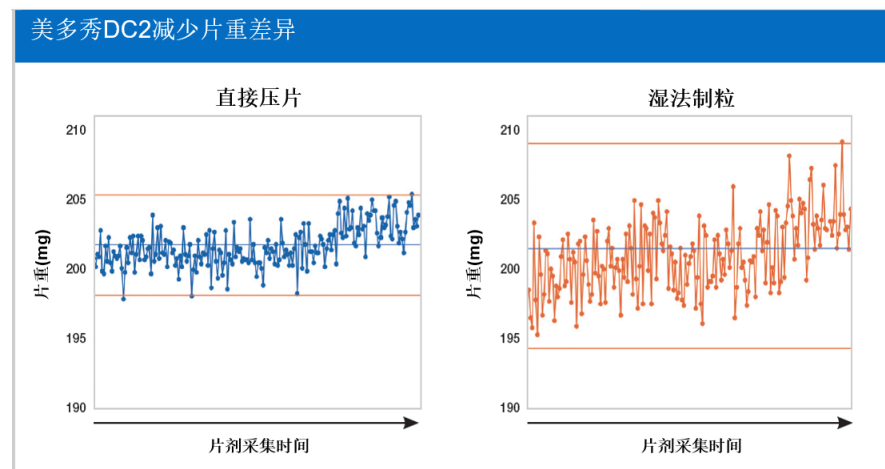
亲水凝胶骨架片配方中使用的亲水凝胶骨架材料应具有以下属性：

- **最大流动性**，对配方制备性能产生积极影响
- **密度**在适当的范围内，能够使兼容性最大化，同时减少潜在的配方成分分离
- **高渗透性**能够在配方通过粉末进料器进入压片机时，使得空气置换最大化，并且在片剂压实之前完全地填充到模具之中
- **粒度小**有助于在整个骨架片中得到均匀分布的聚合物颗粒架构，在暴露于胃肠道(GI)介质下形成均匀的凝胶
- **高亲水性**能够在暴露于胃肠道介质下快速形成凝胶
- **一系列分子量粘度规格**允许制剂研究人员根据所制备的药物属性调整骨架片的缓释性能

这些属性必须予以平衡，才能实现最理想的骨架性能的平衡。

## 利用美多秀™ DC2(METHOCEL™ DC2)进行直接压片

美多秀DC2采用专门的制造工艺进行制备，具有独特的颗粒形态。美多秀DC2是纯的，满足药典要求的羟丙甲纤维素，是当前可用的流动性最好的直压型羟丙甲纤维素。美多秀DC2没有添加其他任何成分，其卓越的流动性可以使骨架片的生产工艺简化，工艺控制得以改善。



在直接压片工艺中使用美多秀DC2，与湿法制粒工艺相比在整个压片工艺过程中有更小的片重差异变化

美多秀DC2即可用于干法制粒也可用于直接压片。使用的实例范围包括含有大剂量药物的缓释配方，如盐酸二甲双胍缓释片，以及具有极佳含量均匀度的极小剂量药物的缓释配方，如吲达帕胺缓释片。

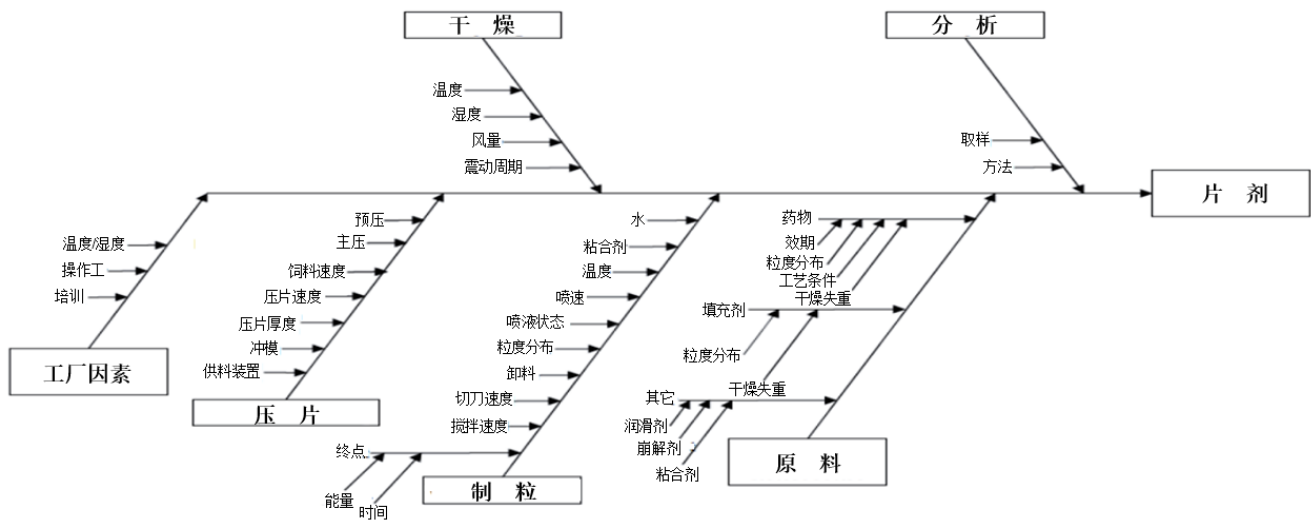
与传统的羟丙甲纤维素的缓释骨架配方相比，美多秀DC2在配方中表现出更好的流动性。在片剂制备过程期间，均匀的模具充填能够实现更窄的片重控制范围以及整体改进的工艺性能。

## 直压优于制粒的实例

直压工艺的步骤最少，而且制造所需的设备和时间最少，从而降低了制造成本。虽然总成本和利润是使用直压工艺的重要驱动因素，但是还有其他一些考虑因素。亲水凝胶骨架聚合物在骨架片制造过程中会面临困难的挑战，尤其是在制粒过程中使用水时更是如此。

如图3所示，湿法制粒是一个多步骤工艺，需要更多的设备和空间，以及更多的操作人员来操作和清洁机器。制粒的最大问题是配方成分暴露于湿、热条件下。在有些时候会导致药物降解或对药物的稳定性产生不利影响。即使是采用干法制粒工艺——辊压制粒，也可能会因产品受到摩擦力和压力影响而将药物暴露于热量之下。

图 1: 采用湿法制粒制备片剂<sup>1,2</sup>



## 湿法制粒常见问题

### 液体添加

湿法制粒需要考虑喷液速率和粉末装量，并在特定时间内向制粒机中添加适量的液体。聚合物润湿后会快速地进行水合，形成凝胶。这些凝胶可能会非常粘稠，而且很难在制粒机内被打碎或分散。因此会产生大量的结块，使得颗粒干燥困难，同时还可能会在整粒过程中出现问题。结块表面会变干，但较大结块的内部可能不会完全变干；这些颗粒经过研磨后，可能会在最终的颗粒中含有较高的水分。大颗粒会在研磨装置中停留较长时间，并且在研磨完成后产生更多数量的细粉。

## 有机溶剂的使用(乙醇)

避免产生大的结块的常见方法是避免用水，因为用水会导致羟丙甲纤维素快速水合。乙醇，做为可选的制粒液，不会使羟丙甲纤维素溶胀。虽然这样可以解决结块问题，但是使用有机溶剂会产生许多其他问题。比如大量有机溶剂的使用会产生爆炸等严重风险。因此需要专业的装备和设施，而且还可能会对此类操作的环境控制严格控制，具体取决于地方政府有关溶剂排放的规定。通常，溶剂比水更昂贵，因此也会增加操作成本。此外，溶剂和药物的相互作用以及产品中的残留溶剂对产品的影响也需要加以考虑。

## 工艺和设备

制粒的工艺参数也可能会对颗粒属性以及片剂属性产生重大影响。影响最为显著的参数是加水量、搅拌浆转速、湿混时间以及喷液速率。这些参数将会影响制粒的大小和堆密度。

同样地，在辊压制粒中，诸如辊压压力、螺杆速度和辊压速度等参数也会影响粒度和颗粒密度。当制粒发生过度致密化时，我们将会看到颗粒的可压性降低，从而导致片剂硬度降低。

## 配方经验缺乏

经常有一种误解，即作为缓释聚合物的羟丙甲纤维素就像传统的低粘度制粒粘合剂一样，是将颗粒粘合在一起的。然而，当用水润湿这些高粘度聚合物并发生水化和溶胀后，聚合物表面会变粘，从而粘住药物颗粒以及其它辅料。当聚合物变干后，它通常会收缩变回原来的大小，并且药物通常会从表面脱离。当配方中使用较大粒度的药物时，这种情况会更加严重。由于颗粒中的药物极不均匀，我们可能会在压片时看到分离现象。因此建议对不同筛分阶段的颗粒进行含量分析，以了解药物在颗粒中含量分布的均匀性。

## 突破性技术——美多秀DC2药用级羟丙甲纤维素

这份白皮书概述了湿法制粒的一些复杂性。羟丙甲纤维素等高粘度聚合物由于其固有的属性以及骨架配方中的高浓度，给湿法制粒这一工艺带来了更多的挑战。由于能够显著降低制造工艺的复杂性，直接压片用于药品制造的前景十分乐观。当我们在考虑理想的辅料时，需要考虑辅料的平衡性能属性。美多秀DC2可以提供这种平衡，改善粉末的流动性，使配方转化为直接压片时片剂质量也不会受到影响。

美多秀DC2药用辅料能够帮助您尽享粉末加工技术的优势，同时能够保持始终如一的缓释性能。

## 参考文献:

1. ICH Q8, 2009, Pharmaceutical Development Q8(R2), <http://www.ich.org>
2. Nagar M, Singhai SK, Chopra VS, Bala I, Trivdei P (2010). Der Pharmacia Lettre 2(2), 370-392.

根据我司所知及所信, 本文包含的信息真实、准确, 但由于方法、条件以及产品设备的差异, 故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上, 也不作同样的产品适用性担保。我对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:+86-21-61982300/4001009611 传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto:marketing_cn@colorcon.com)

北美  
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲  
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲  
+54-11-5556-7700

印度  
+91-832-6727373

中国  
+86-21-61982300

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2022

本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

除了特别指出外, 所有商标均属BPSI公司所有

METHOCEL™/美多秀™ 是IFF公司注册商标。© 2021 IFF.  
版权所有