

填充剂类型对使用高剪切湿法制粒工艺制备低剂量对乙酰氨基酚亲水骨架配方的影响

Shahrzad Missaghi, Piyush Patel, Sandip B. Tiwari, Thomas P. Farrell 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi
Colorcon Inc., Global Headquarters, 275 Ruth Road, Harleysville, PA 19438 USA; www.colorcon.com/about/contact

目的

因为羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素, HPMC)存在以下主要优势, 包括多功能性和适用于多种药物和多种释放曲线的适用性、全球法规可接受性、可用性、稳定性和易于生产, 已将其广泛用于亲水骨架配方, 用于口服缓释(ER)药物传递系统。一些变量可能影响药物从 HPMC 骨架中的释放, 例如聚合物类型和水平、药物剂量和溶解度、聚合物与药物的比率、填充剂类型和水平、聚合物与填充剂的比例、片剂大小和粒度¹⁻³。本研究的目的是研究配方中 4 种常用填充剂和使用高剪切湿法制粒工艺对 HPMC 骨架的影响。鉴于此目的, 应用低剂量(10% w/w)的对乙酰氨基酚(APAP)作为略溶模型药物。为进行比较, 所有骨架配方的填充剂用量和湿法制粒的工艺参数均保持不变。

方法

APAP 羟丙甲纤维素骨架的配方和制备

表 1 中提供了 APAP 缓释骨架配方的组成。在高剪切制粒机(VG-25, Glatt Air Techniques, USA)中开展湿法制粒工艺, 批量为 1.7 至 2.5 kg。向制粒机中加入除硬脂酸镁和微粉硅胶外的所有成分, 在搅拌桨转速为 300 rpm 且不使用切刀的条件下干燥混合 10 min。应用水分分析仪(IR-200, Denver Instrument Company, USA)测定干燥混合物的含水量。通过喷去离子水(100 g/min), 进行制粒, 使用的搅拌桨转速为 300 rpm, 切刀转速为 3000 rpm。根据所形成颗粒的质量, 手动确定制粒终点, 且所有制剂的制粒终点均相似。使用 7.92 mm 筛网筛分湿颗粒, 随后在产品温度为 38°C 至 45°C 条件下对其进行流化床干燥(GPCG-3, Glatt Air Techniques, USA), 以达到各自干燥混合物的含水量。应用 1.18 mm 筛网研磨干颗粒。然后向干颗粒中加入硬脂酸镁和微粉硅胶, 并应用一台双壳混合器(Patterson Kelly, USA)混合 3 min。

表 1. APAP 的缓释骨架配方

成分	供应商	组成(% w/w)			
		F1	F2	F3	F4
APAP	Mallinckrodt, USA	10.0	10.0	10.0	10.0
HPMC(美多秀™ (METHOCEL™)K4M Premium CR)	Dow Chemical Company, USA	30.0	30.0	30.0	30.0
部分预胶化淀粉(善达)	Colorcon, USA	59.0	-	-	-
一水乳糖 (Lactochem)	Friesland Foods Domo, Netherlands	-	59.0	-	-
微晶纤维素 (MCC)(Emcocel 50M)	JRS Pharma, Germany	-	-	59.0	-
磷酸氢钙二水合物(DCP)	Spectrum Chemical Co., USA	-	-	-	59.0
微粉硅胶 (Cab-O-Sil M5P)	Cabot Corp., USA	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸镁	Mallinckrodt, USA	0.5	0.5	0.5	0.5
总计		100.0	100.0	100.0	100.0

颗粒特征

应用筛分分析检查混合物的粒度分布, 应用振动漏斗形粉末流动性测试仪(Sotax, USA)检查粉末流动性, 并检查粉末的堆密度和振实密度。根据密度值计算卡尔可压缩指数。

骨架片压片和片剂特征

应用标准的圆弧形冲模具(8mm), 在 Piccola 旋转式压片机(Riva, Argentina)中生产片剂, 目标片重为 200mg, 压力范围为 5、10、15 和 20 Kn(压力为 101、202、303 和 404 MPa)。检查所有片剂的物理性质, 包括重量差异、厚度、硬度和脆碎度。应用 USP 装置 II(桨法), 在 100 rpm 且应用沉降篮的条件下, 在去离子(DI)水中检查压片力为 15 kN(303 MPa)时压制的 APAP 骨架中的释药度。应用相似因子(f_2 值)比较不同配方的释药曲线。⁴

结果

制粒工艺比较

湿法制粒并干燥不同 APAP 缓释配方所需的时间在 14 至 32 min 范围内。湿法制粒参数表明, F3(MCC 制剂)消耗的水最多, 因此需要更长的处理时间。F4(DCP 制剂)消耗的水最少, 因此需要最短的处理时间。处理时间取决于最初的批量和制粒液的用量(表 2)。

表 2. APAP 配方的制粒工艺比较

配方	批量 (kg)*	干燥混合物的含水量 (% w/w)	加入的制粒液** (% w/w)	制粒时间 (min)	干燥时间 (min)
F1(善达™)	2.5	5.4	26.7	6.5	25
F2(乳糖)	2.5	1.8	22.9	5.5	19
F3(MCC)	1.7	3.9	36.4	6	21
F4(DCP)	2.5	2.2	16.4	4	10

* F3 的批量小于其它配方, 是由于 MCC 会吸收更高的水分会导致在制粒机中的体积的增加。

** 制粒液为水。

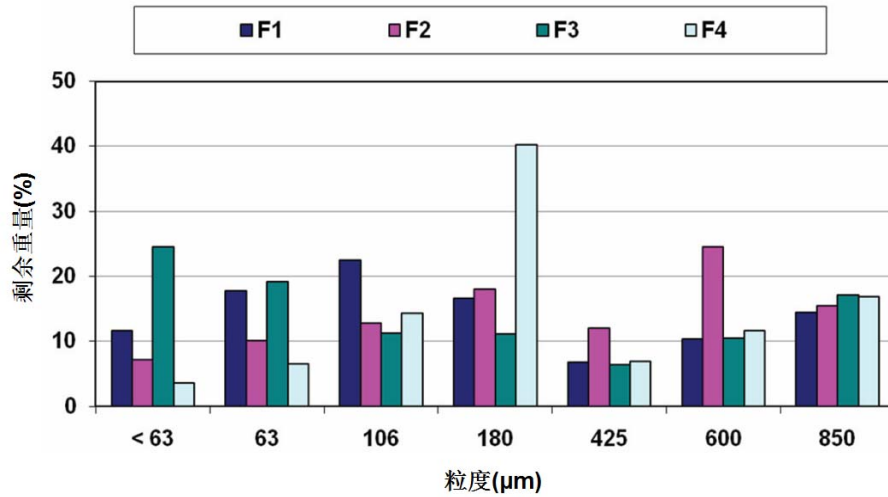
颗粒特征

F4(DCP)和 F3(MCC)分别显示了最高和最低的 Sotax 粉末流速(表 3), 这与填充剂的性质有关。图 1 中提供了颗粒的粒度分布。MCC(F3)颗粒粒度的几何平均值最低, 细粉含量百分率最高。

表 3. APAP 颗粒的物理性质

配方	粒度, 几何平均值 (μm)	堆密度 (g/cm^3)	卡尔指数 (%)	Sotax 粉末流速 (g/sec)
F1	226	0.54	19.7	7.9
F2	354	0.58	14.2	10.5
F3	175	0.43	21.1	6.4
F4	339	0.60	16.3	15.0

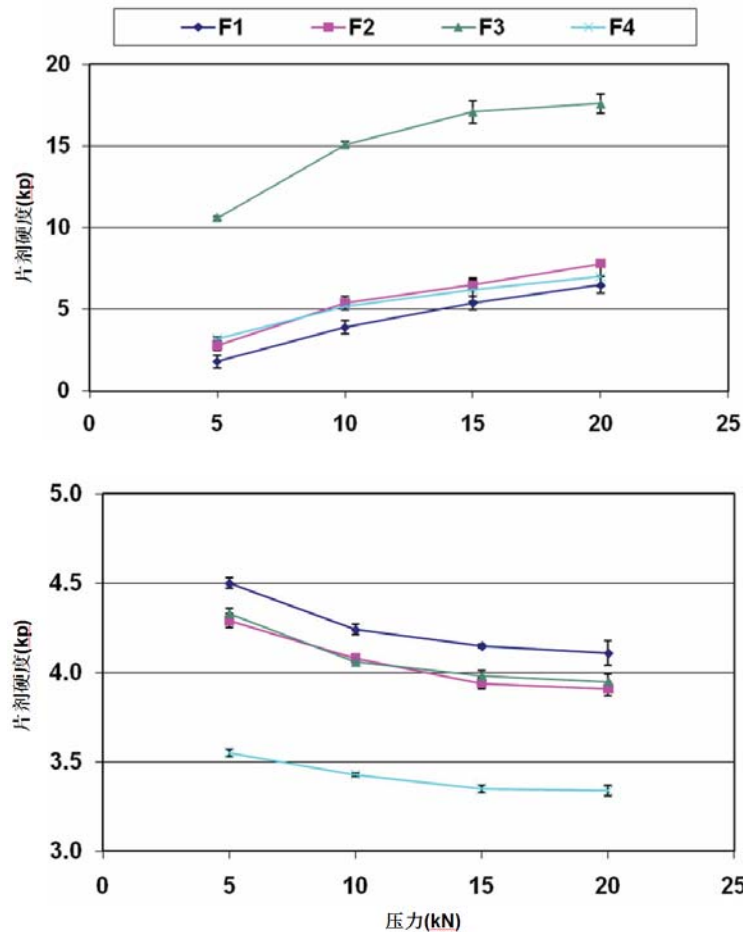
图 1. APAP 配方颗粒的粒度分布



骨架片的物理性质

片剂平均硬度的大小顺序为：MCC(F3)>乳糖(F2)，DCP(F4)>善达(F1)(图 2)。所有骨架片在压力为 10 kN 至 20 kN 时脆碎度均较低(<0.5%)。片剂的重量差异≤1.5%。善达骨架片(F1)的片剂厚度最大，DCP 骨架片(F4)的片剂厚度最小(图 2)。所有片剂的推片力值均低于 120 N。

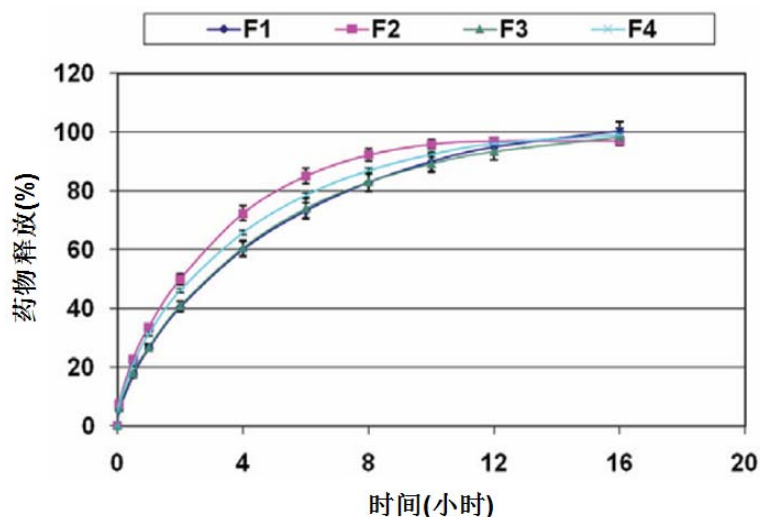
图 2. APAP 片剂的物理性质与压力的关系



- 为了标准化根据表面积与标准化片剂硬度的关系，将硬度(kp)除以片剂的横切面面积(mm²)，随后转化为 MPa(1 kp/mm² = 9.81 MPa)。

溶出曲线表明乳糖(F2)片剂中的药物释放稍快;但以 MCC 片剂(F3)的药物释放曲线作为参考时, f_2 值表明所有骨架均相似($f_2 > 60$)。

图 3. APAP 骨架片的药物释放曲线(n=6)



配方	f_2 值
善达(F1)	98.1
乳糖(F2)	60.6
MCC (F3)	参考
DCP (F4)	72.4

结论

在高剪切制备的羟丙甲纤维素-APAP 骨架配方中, 填充剂类型会影响湿法制粒工艺所需制粒液的用量以及相应颗粒和骨架片的性质。但填充剂的选择并不影响所有配方的药物释放。在设计低剂量略溶于水的药物的羟丙甲纤维素骨架配方时, 上述结果为湿法制粒工艺的应用提供了参考。

参考文献

- Colombo P, Catellani PL, Peppas NA, Maggi L, Conte U. Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release: new dimensionless number to describe the swelling and release behavior. *Int. J. Pharm.* 1992; 88:99-109.
- Tiwari SB, Rajabi-Siahboomi AR. Modulation of drug release from hydrophilic matrices. *Pharm. Tech. Eur.* September 2008.
- Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005; 57(5):533-546.
- Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharm. Tech.* 1996; 20(6):64-74.

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 · marketing_cn@colorcon.com

北美 +1-215-699-7733 欧洲/中东/非洲 +44-(0)-1322-293000 亚太区 +65-6438-0318 拉丁美洲 +54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2015. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用时。

* 除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有
*美多秀™/METHOCEL™是陶氏化学公司的商标

This document is valid at the time of distribution. Distributed 21-?-2022 (UTC)