

采用干法制粒法制备盐酸维拉帕米亲水缓释骨架片

摘要

采用干法制粒制备盐酸维拉帕米亲水性缓释骨架片，并研究了干法制粒（RC）参数对混合聚合物、片剂和药物释放的影响。干法制粒能改善粉体的性质，但不影响制剂的药学技术性能或释放曲线。

前言

羟丙基甲基纤维素（HPMC）长期以来一直是制备用于口服缓释（ER）给药的亲水凝胶骨架片的首选聚合物。聚合物共混物的使用已经受到关注，尤其是HPMC与一种或多种离子性、非离子性或不溶性聚合物组合，配方师因此可以灵活实现所需的药物释放曲线⁽¹⁻³⁾。缓释骨架片配方中使用的亲水性聚合物通常是超精细的微粒，可以增加片剂中聚合物的水合速度，并促进片剂凝胶层的快速形成。另外，为了获得稳定的骨架片配方，通常建议聚合物含量至少为30%⁽⁴⁾。这样粒径较小且配方中聚合物含量高，降低了粉末的流动性，为了在生产时适应高效压片机，需要进行制粒⁽⁵⁾。亲水聚合物的水性湿法造粒成本和难度都很高，于是，本文研究了提高粉末流动性的干法制粒工艺。

本研究的目的是评估干法制粒对HPMC、聚醋酸乙烯酯（PVAP）和卡波姆[交联聚（丙烯酸）]共混物的流动性和可压缩性的影响。另外，还对含有本共混物的盐酸维拉帕米缓释骨架片配方的药物释放进行了研究。（干法制粒对HPMC、聚醋酸乙烯酯（PVAP）和卡波姆[交联聚（丙烯酸）]共混物流动性和可压性的影响。）

实验方法

盐酸维拉帕米购于印度Nicholas Piramal公司。胶体二氧化硅（CAB-O-SIL）和硬脂酸镁分别购自美国Cabot公司和Mallinckrodt公司。HPMC(美多秀™(METHOCEL™) K4M Premium, 美国陶氏化学公司)、PVAP (Phthalavin美国卡乐康公司)和卡波姆(卡波姆974P NF, 美国路博润先进材料公司)在8夸脱双筒混合机（美国派特森-凯利公司）中以50:10:40（共混物A）和50:40:10（共混物B）的比例混合。在某些组成中，乳糖（Fast-Flo, 美国Foremost Farms公司）与聚合物一起混合，作为潜在的干法制粒加工助剂，含量为总聚合物质量分数的10%。

在制粒之前，HPMC共混物中不加入润滑剂。用配有单送料螺杆的干法制粒机（WP 120 V Pharma, 德国亚力山大2公司）对HPMC共混物进行制粒。挤压辊轮的转速为4rpm，两挤压辊轮间的距离为2mm，压力在20-80bar之间。用装有18目筛（1mm）的振动碎粒机（德国Erweka公司）进行整粒。测定颗粒的粒径、密度和卡尔指数。粉末流动性用振动漏斗式流动性测试仪（FT300, 瑞士Sotax公司）测定。

在40bar压力下获得的颗粒和盐酸维拉帕米缓释骨架片配方一起用旋转式压片机（Piccola, 阿根廷Riva公司）压成片剂。配方由质量分数各为33%的活性成分、亲水聚合物共混物和乳糖组成，另外含有质量分数0.5%的润滑剂（硬脂酸镁）和助流剂（胶体二氧化硅）。片剂的片重、硬度和厚度用自动药片测试仪（Multicheck, 德国Erweka公司）测定，脆碎度根据美国药典<1216>用脆碎度计

(Model 45-2000, 美国Vankel公司)测定。在900毫升去离子水中, 根据美国药典“Apparatus II”, 用分光光度计在273nm处测定药物释放曲线, 转速100rpm, 使用沉降篮, 测定温度37°C±0.5°C。

结果与讨论

表1说明的是增加压力对HPMC共混物A和B粉体性能的影响。干法制粒工艺提高了聚合物共混物的粉体密度。每种共混物的粉体流动性随着压力的提高而提高, 这表现为卡尔系数值降低, 测试流速升高(表1)。在两种配方中, 第一次20bar的压力使粉体密度和流速大大增加, 随着压力进一步提高, 这些性质也继续增加。在挤压过程中, 加入乳糖作为助剂并未显著提高颗粒聚合物共混物的流动性能。挤压制粒的粒径分布取决于压力和共混物的组成。通常, 增加压力时, 共混物A得到的粒径更大; 而对于共混物B, 压力达到20bar时, 粒径增加最多。

表1 聚合物共混物的粉体性能

Force (压力)	聚合物共混	容积密度 (g/cm ³)	夯实密度 (g/cm ³)	卡尔指数 (%)	流速 (g/sec)
0	A*	0.30	0.50	41	0.3
	B**	0.33	0.51	37	2.1
20	A	0.38	0.53	29	5.0
	B	0.35	0.49	29	5.0
40	A	0.39	0.56	29	5.5
	B	0.40	0.56	28	7.2
60	A	0.42	0.55	25	5.6
	B	0.43	0.57	25	6.5
80	A	0.41	0.58	30	5.9
	B	0.45	0.61	26	6.9

*A: 共混物组成50:10:40的HPMC: PVAP: 卡波姆

** B: 共混物组成50:40:10的HPMC: PVAP: 卡波姆

由于聚合物共混物颗粒的流动性能提高, 可以使用旋转压片机对配方进行压片。碾压的聚合物颗粒制成片剂时需要更大的压片力, 以达到与直接压片(DC)相似的硬度。(碾压的聚合物颗粒制成片剂时需要更大的压片力, 以达到与直接压片(DC)相似的硬度, 但不影响药物释放。(图1)。这可能是由于在干法制粒过程中, 聚合物预先发生形变, 可压性降低。虽然如此, 在40bar压力下造粒得到的片剂仍具有较好的药物技术性能。片重的均一性(300mg±1.5%)和厚度(4.3±0.1 mm)不受干法制粒过程的显著影响。而与直接压片聚合物共混物(0.35%)相比, 干法制粒得到的片剂脆碎度较低(0.15%)。

图1 聚合物共混物A通过直接压片和干法制粒制粒得到的盐酸维拉帕米缓释片的厚度与压片力的关系

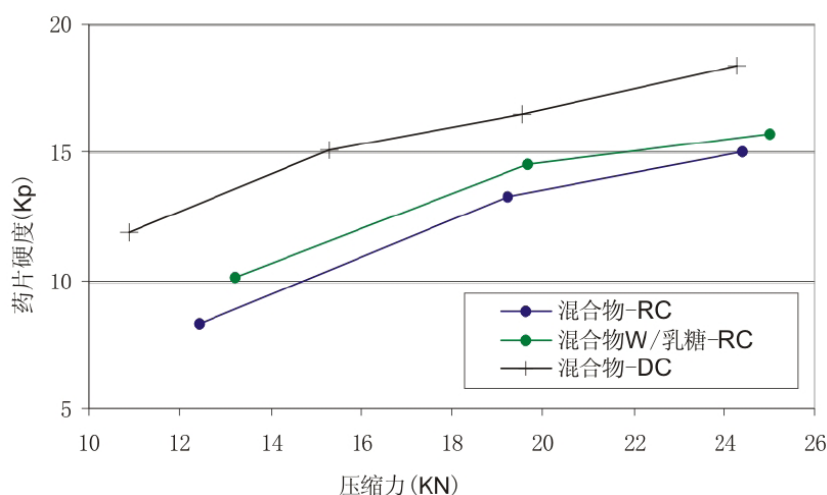
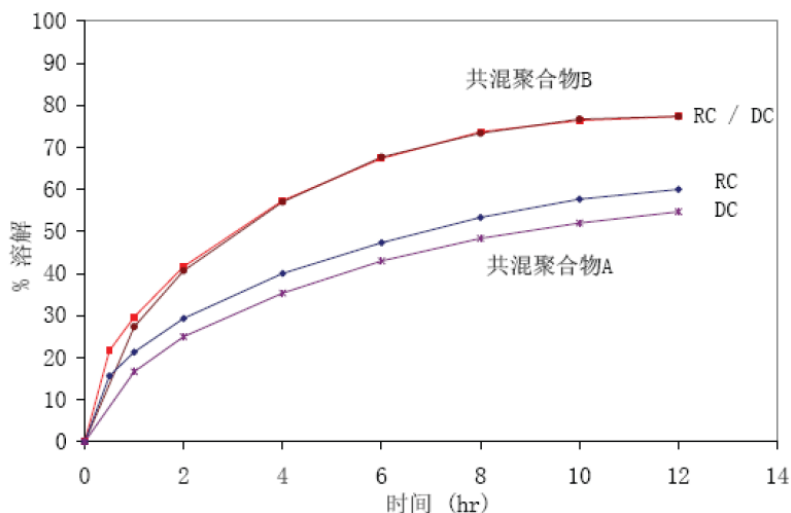


图2 显示的干法制粒和直接压片的缓释片中盐酸维拉帕米的释放曲线。干法制粒并不显著影响药物从骨架片中的释放($f_2 > 50$)。另外，与只用聚合物进行干法制粒相比，在聚合物共混物中加入乳糖作为助剂并不显著改变药物的释放曲线。

图2 直接压片和未加乳糖进行干法制粒制成的盐酸维拉帕米缓释片的药物释放曲线



结论

干法制粒工艺成功地提高了由HPMC、PVAP和卡波姆组成的亲水性聚合物共混物的粉体流动性及密度。干法制粒成功地应用到盐酸维拉帕米缓释骨架片的配制中，制成的片剂具有较好的药学技术性能。这些骨架片在水中的药物释放曲线与用直接压片法制得的骨架片的曲线相似。

参考文献

1. Dabbagh, M. A. et al (1999) Pharm Dev Technol 4(3), 313-324
 2. Rao, K. V., et al (1990) J Control Release 12, 133-141
 3. Tiwari, S.B. and Rajabi-Siahboomi, A.R. (2008) Pharm Technology Europe, September 2008(in press)
 4. Ford, J. L., et al (1985) J Pharm Pharmacol 37, 115P
 5. Melia, C. D. (1991) Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 8(4), 395-421
-

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.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

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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 实公司所有
* METHOCEL™, 美多秀™, 是陶氏化学公司商标。

ads_METHOCEL_roller_verapamil_CN_03_2010