

盐酸维拉帕米缓释骨架片中亲水共混聚合物水分活化造粒的研究

摘要

用水分活化造粒 (MAG) 制成的共混聚合物制备盐酸维拉帕米缓释亲水性骨架片。研究了 MAG 对共混聚合物的性质、片剂性质和药物释放的影响。MAG 工艺改善了粉末性能, 所研究的配方都具有药物缓释效果。

前言

羟丙基甲基纤维素 (HMPC) 一直是制备口服缓释给药的亲水性骨架片时的常用聚合物。最近研究证明, 羟丙基甲基纤维素与一个或一个以上的离子性、非离子性或不溶性聚合物联用, 是实现所需药物释放性能的一种灵活选择。^[1-3] 超细颗粒的亲水性聚合物被用于缓释骨架配方, 可以提高聚合物的水化速率, 并能促进片剂周围凝胶层的快速形成。此外, 为得到最佳骨架配方, 建议聚合物最低用量为 30% w/w。^[4] 聚合物含量较高, 再加上其颗粒精细, 降低了配方的流动性, 因此, 在制备高流速的片剂时, 需要使用造粒方法, 以实现足够的流动性。通过湿法造粒制备这种亲水聚合物配方通常需要大量的水, 工艺也很有挑战性。本文的目的是研究耗水较少的湿法造粒工艺, 对使用 HMPC、聚醋酸乙烯酯 (PVAP) 和卡波姆 (交联聚丙烯酸) 混合物的骨架配方性能的影响。采用盐酸维拉帕米作为水溶性模型药物。

实验方法

将 HPMC (美多秀™ (METHOCEL™), 优质纤维素醚, K4M 药用 CR 级, 美国陶氏化学公司), PVAP (Phthalavin®, 肠溶衣聚合物, 美国卡乐康公司) 和卡波姆 (Carbopol 974P NF, 美国路博润先进材料公司) 用双筒 V 型混合器分别混合成三种比例的粉末混合物(50:10:40, 共混物 A; 50:20:30, 共混物 B; 50:40:10, 共混物 C)。共混粉末暴露在两种条件下停放 (20°C, 用饱和盐溶液维持 78% 的相对湿度; 40°C, 用稳定箱维持 75% 的相对湿度) 中 0-72 小时, 然后进行湿法造粒。观察粉末床均相聚结, 以确定造粒结束。产生的聚合物团块置于 40°C 对流烤箱中干燥, 最终水分含量在 2.3%-2.6%。然后用振荡造粒机(Erweka, 德国)碾碎, 并测定颗粒的粒度分布和密度。使用振动式漏斗型流动性测试仪 (FT300, Sotax 公司, 瑞士) 测定颗粒流速, 并用卡尔 (Carr) 系数^[5]表示。在 105 °C 通过测定粉末的干燥失重 (LOD) (Denver Instruments IR-200, 美国) 确定水分含量。为研究湿法造粒可能造成的骨架片 pH 的变化, 测定水合聚合物颗粒的微环境 pH 值。^[6] 混合各为 33%w/w 的盐酸维拉帕米 (Nicholas Piramal, 印度)、直压乳糖 (Fast-Flo, Foremost Farms, 美国) 和已制成颗粒状的共混聚合物, 然后加入 40°C/75% 相对湿度条件下制备的共混聚合物颗粒, 制成 99mg 盐酸维拉帕米的缓释骨架片。加入 0.5%w/w 的胶体二氧化硅 (CAB-O-Sil, Cabot Corporation, 美国) 作为助流剂, 0.5%w/w 的硬脂酸镁 (Mallinckrodt, 美国) 作为润滑剂。简单混合聚合物作为控制配方。用振实密度装置 (Model 10705, VanKel, 美国) 测定粉末的松密度 (BD) 和振实密度 (TD)。用旋转式压片机 (Piccola, Riva, 阿根廷) 压片, 片重 300 毫克。用自动片剂测试仪检测片剂的性质 (Multicheck, Erweka, 德国)。溶出介质为 900 毫升去离子水, 用分光光度计在 273nm 波长测定药物释放曲线, 采用美国药典 II 法, 转速 100rpm, 温度 37 °C ± 0.5 °C。

结果与讨论

湿法造粒后，共混聚合物的松密度和振实密度降低，而流动性提高。两种停放条件下（20°C/78% RH，72 小时；40°C/75% RH，24 小时）制成的颗粒粉末性能（松密度，振实密度，粒度分布）相似。但是，低温(20°C)湿法造粒需要更长的停放时间（72 小时）。湿法造粒的水分含量为 11-15%。经过湿法造粒，三种比例混合物的卡尔系数大大降低，说明粉末流动性增加，Sotax 流动性值（见表 1）也证明了这一点。由于共混物 A 和 B 在非颗粒状态时几乎没有流动性，所以两者的流动性提高最为明显。20°C 时产生的颗粒流动性值比 40°更高。高温造粒有助于减少细粉，增加共混物中的大颗粒。

表 1. 颗粒的粉末性质。

共混物	湿法造粒条件 (°C/%RH)	松密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	卡尔系数 (%)	pH ^a	流速 (g/sec)
A	CF ^b	0.30	0.50	41	3.2	0.3
	20/78	0.26	0.33	22	3.4	6.0
	40/75	0.27	0.32	15	3.3	5.3
B	CF	0.31	0.53	42	3.0	0.3
	20/78	0.28	0.35	19	3.6	5.8
	40/75	0.25	0.32	20	3.5	4.9
C	CF	0.33	0.51	37	3.6	2.1
	20/78	0.27	0.37	28	4.2	5.4
	40/75	0.26	0.35	27	4.0	4.6

^a pH 为水合聚合物基质的微环境 pH。

^b CF 为未经停放处理的配方（聚合物简单混合）。

表 2. 颗粒的粒度分布

共混物	湿法造粒条件 (°C/%RH)	过筛后保留率				
		18目	30目	50目	100目	包衣锅
A	CF	0	1	19	63	17
	20/78	8	24	28	23	18
	40/75	15	27	24	19	14
B	CF	0	0	16	60	24
	20/78	7	21	28	25	19
	40/75	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
C	CF	0	0	8	31	61
	20/78	1	9	19	33	37
	40/75	5	14	21	30	30

共混聚合物颗粒流动性提高，因此可用旋转式压片机对配方进行压片。加入共混聚合物的盐酸维拉帕

米片剂的折断力为 10-15kp，片重偏差小于 2.5%。所有的共混聚合物颗粒都能缓慢释放盐酸维拉帕米，药物释放比单独用 HPMC 的配方更慢（数据未列出）。共混聚合物释放缓慢的原因，可能是 HPMC、PVAP 和卡波姆的协同作用的结果。^[7]与控制配方相比，湿法造粒的混合物释药更快，可能是由于在湿法造粒时聚合物部分水合，从而在溶出时减少了一定程度的二次水合。

结论

水分活化造粒技术成功的提高了 HPMC，PVAP 和卡波姆亲水聚合物混合物的流动性和颗粒性能。使用改方法制得的颗粒可以成功用于还是骨架片的制备且制得片剂药理学性能较好。骨架片的释放曲线显示了较好的还是性能。

参考文献

1. Tiwari SB, Martin L, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of anionic polymers on hydrochlorothiazide extended release hypromellose matrices. AAPS annual meeting and exposition. 2007.
2. Tiwari SB and Rajabi-Siahboomi AR. Modulation of drug release from hydrophilic matrices. Pharm. Technol. Europe. September 2008.
3. Dabbagh MA, Ford JL, Rubinstein MH, et al. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. Pharm. Dev. Technol. 1999; 4(3):313-324.
4. Ford JL, Rubinstein MH, Changela A, et al. Influence of pH on the dissolution of promethazine HCl from HPMC controlled release tablets. J Pharm Pharmacol. 1985;37:115P
5. Carr RL. Evaluating flow properties of solids. Chem Eng. 1965;72:163–168.
6. Tatavarti AS, Mehta KA, Augsburger LL, et al. Influence of methacrylic and acrylic acid polymers on the release performance of weakly basic drugs from sustained release hydrophilic matrices. J Pharm Sci. 2004;93(9):2319-2331.
7. Martin LM, Tiwari SB, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of hydrodynamic conditions on verapamil hydrochloride release from hydrophilic matrices using ionic and non-ionic polymers. AAPS annual meeting and exposition. 2008.

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。

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

ads_METHOCEL_invest_mag_CHN_03_2010