

高剪切湿法制粒工艺条件对扑热息痛 HPMC 骨架配方的影响

摘要

就高剪切湿法制粒工艺条件对含有扑热息痛(APAP)的 HPMC(羟丙基甲基纤维素)骨架性能的影响进行评估。结果表明,工艺参数的选择可以影响整体制粒时间、配方混合物的性能和由此产生的骨架片。在湿法制粒工艺开发 HPMC 骨架配方时,这些发现可作为工艺指导。

介绍

HPMC 已被广泛应用于口服缓释(ER)给药的亲水骨架系统配方上,因为它具有重要的优点,包括各种药品和释放曲线的灵活性和适用性、全球法规的认可、制造时的稳定性和方便性。有些变量将影响药物释放性能和 HPMC 骨架片的物理性能,包括配方成分(聚合物、药物和填充剂)和制造方法(直接压片、干法或湿法制粒)¹⁻³。本研究的目的是,采用高剪切湿法制粒工艺(WG),在低剂量下探讨各种工艺条件对难溶性 APAP 的 HPMC 配方性能的影响。这包括对下列影响的评估:(1)喷雾(雾化)与倒入(非雾化)和加水速率的影响;(2)粘合剂溶液与去离子水的影响;(3)聚合物和填充剂内加与外加的影响。为便于比较,每次研究一个参数,同时其它参数保持不变。在配方开发过程中,工艺参数的影响可能与 QBD 研究有关。

实验方法

APAP 缓释骨架配方成分列于表 1。在高剪切造粒机(VG-25, Glatt Air Techniques, 美国)进行湿法制粒(批量大小, 2 公斤)。除硬脂酸镁和二氧化硅外的所有成分,添加到制粒机上干混 10 分钟。外部颗粒成分可分别混合在一起(V 型混合器, Patterson Kelly, 美国),并进一步与内部颗粒成分混合。测定和记录混合物的水分含量。在各种工艺条件(表 2)下制粒。通过喷雾(雾化压力 1bar)或倒入法,把造粒液添加到干的混合物中。搅拌浆和切刀的恒定转速,分别为 300rpm 和 3000 rpm。使用传统的雪球技术,人工确定制粒终点。所获得的颗粒用流化床设备干燥(GPCG - 3, Glatt Air Techniques, 美国),干燥温度 38°C - 45°C,以达到干燥混合物的水分含量值(~4% w/w)。把干燥颗粒(Quadro Comil, Quadro Engineering, 加拿大)整粒,用 1.18mm 的筛。

添加硬脂酸镁和二氧化硅后,混合 3 分钟。检查该共混物的粒度分布、堆积和振实密度、卡尔压缩性指数和粉末流动性(Sotax, 美国)。在 Piccola 旋转压片机(Riva, 阿根廷)上压片,同时采用标准圆弧冲(8mm)。目标重量为 200mg,压缩片为 5-20KN(压片力 101-404MPa)。检测所有药片的物理特性,包括重量差异、厚度、硬度和脆碎度。在 15KN(303MPa)压力下,在 DIW 上评估 APAP 骨架片的药物释

放情况，其中使用USP II浆法带沉降篮，转速为100转。通过相似因子（f2）⁴，测量药物释放曲线的相似程度。

表 1 APAP 缓释骨架配方

成分	供应商	数量(%w/w)
APAP	美国Mallinckrodt	10.0
HPMC 美多秀™(METHOCEL™)K4M CR	美国陶氏化学	30.0
部分预糊化玉米淀粉 善达™(Starch 1500®)	美国卡乐康	59.0
微粉硅胶 (Cab-O-Sil M5P)	美国Cabot公司	0.5
硬脂酸镁	美国Mallinckrodt	0.5
总计		100.0

表2 湿法制粒工艺条件

批次	造粒液	添加方法	添加速度(g/min)	内/外加
F1	水	喷雾	100	内加
F2	水	喷雾	20	内加
F3	水	喷雾	50	内加
F4	水	喷雾	200	内加
F5	水	倒入	50	内加
F6	粘合剂*	喷雾	100	内加
F7	水	喷雾	100	填充剂内加-HPMC (内外加比例1:1)
F8	水	喷雾	100	填充剂和HPMC (内外加比例1:1)

*粘合剂溶液为美多秀E5 LV 的水溶液 (DI水)，5% w/w

结果和讨论

结果表明，造粒需水量随着喷雾速率提高（范围50-200g/min）而略有增加(F2 = F3 < F1 < F4)。见表3。较快的喷雾速率导致较快的制粒过程。在相同速率时，倒入需水量略多于喷雾需水量（F5 > F3）。粘结剂溶液的使用，将减少造粒液数量，降低工艺时间（F6 < F1），从而取得类似的造粒效果。在湿法制粒过程，内外的颗粒的加入不存在显著差异。混合物性能的比较表明，喷雾速率的增加，可增大颗粒粒径和改善Sotax粉末流动性（F2 < F3 < F1 < F4）。F1和F5堆密度最高，而F2和F3最低。喷雾与倒入(F3和F5)的比较表明，倒入的方式具有较高的堆积密度和更宽的粒径分布。在相同应用速率下，当用粘结剂代替水时（F6和F1），发现前者颗粒具有较低的堆积密度及较窄的粒径分布。颗粒内外加混合比较（F1、

F7和F8) 表明, F1具有粒径、堆积密度和粉末流动性方面的最高值。这可能是由于F7和F8中未制粒的聚合物/填充剂的存在(见表3)。

表3 制粒和混合物性质的比较

批次	添加的造粒液 (%w/w)	d(15-85%) (µm)	堆积密度 (g/cm)	卡尔指数 (%)	Sotax 流量(g/sec)
F1	26.4	65 - 790	0.54	19.7	7.9
F2	22.7	87 - 316	0.43	19.9	6.7
F3	22.7	98 - 432	0.42	21.2	7.3
F4	29.2	119 - 1,085	0.50	18.6	10.5
F5	25.2	55 - 897	0.55	22.2	9.5
F6	21.7	89 - 525	0.45	23.0	7.5
F7	23.9	96 - 518	0.45	20.6	6.9
F8	25.1	59 - 409	0.48	24.9	6.7

药片特性(见图1)比较表明, 在一般情况下, F1、F2、F3和F4具有类似的硬度值。因此, 喷雾速率似乎不是影响药片硬度的主要因素。批次F5的药片(倒入的方式)具有最低的硬度。脆碎度出现了类似情况(数据未显示)。结果表明, 无论使用的造粒液是水或是粘合剂溶液, 药片的力学特性均相似(F1和F6)。经聚合物/填料颗粒内或外添加而制取的药片比较, 表明当所有成分颗粒内加入时, 药片具有较低的硬度和厚度。骨架片的平均重量变化 $\leq 1\%$ RSD。APAP骨架片的溶出曲线见图2, 表明湿法造粒工艺条件变化不影响药物的释放速度。所计算的f2值表明, 当和F1药片(作为参考)比较时, 所有的骨架具有类似的药物释放情况($f2 > 66$)。在全部骨架片中, F4释放速率稍快。F8表明当善达和HPMC为内加和外加时, 释放速率略有下降。

图1 药片压片力-硬度曲线。(药片硬度(KP)可通过药片截面面积转换成MPa[1 kp/mm² = 9.81MPa])

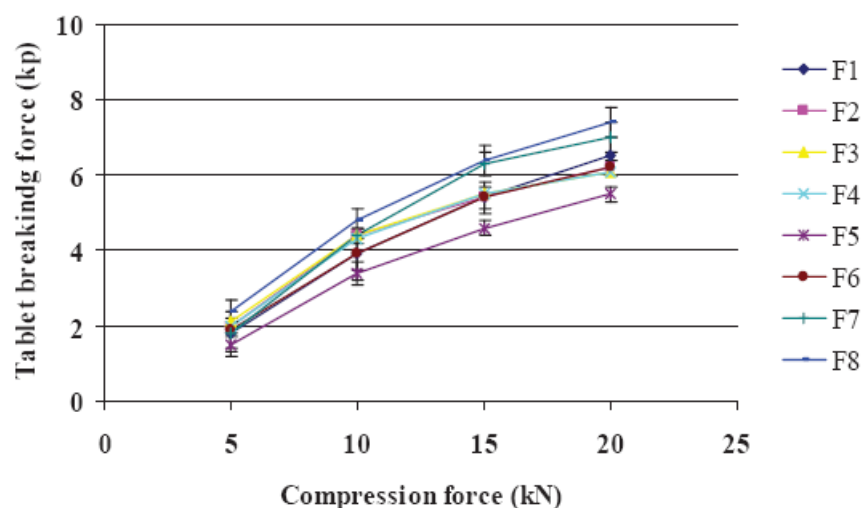
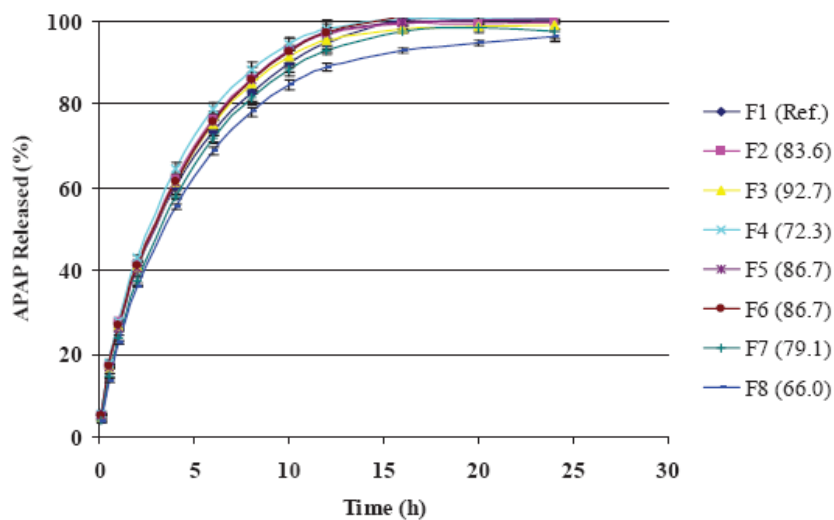


图2 骨架片药物释放曲线 (n=6) (括号内为f2值)



结论

各种高剪切造粒工艺条件用于制造HPMC骨架，以建立最佳实践准则。结果表明，喷雾速率的增加将增大粒径和改善粉末流动性，而对药片性能无明显影响。HPMC善达外加的增加，将导致药片硬度的增加。当改变造粒工艺条件时，所制取的骨架的药物释放没有受到显著影响。这可以表明配方的稳健性，并为亲水性骨架工艺优化的QbD研究设计提供指导。

参考文献

1. 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.
2. Tiwari SB, Rajabi-Siahboomi AR. Modulation of drug release from hydrophilic matrices. Pharm Tech Eur. September 2008.
3. Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. J Pharm Pharmacol. 2005; 57(5):533-546.
4. 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

+54-11-4552-1565

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_Hydroalcoholic
_media_CHN_08_2010