

评估流化床

制粒制备大剂量、可压性差的模型药物片剂的性能

摘要

本研究的目的是评估制粒方法对片剂成型和药物溶出的影响。选用高剂量、可压性差的对乙酰氨基酚作为模型药物，选用羟丙纤维素（HPC），聚维酮（PVP），甲基纤维素（MC）和预胶化淀粉作为粘合剂评价流化床制粒并将试验结果与传统的低剪切湿法制粒对比。聚合物以溶液形式加入。各处方经旋转压片机压片并测定药物的溶出。与低剪切制粒相比，使用流化床制粒大幅提高了除预胶化淀粉外的 HPC，MC 以及 PVP 等粘合剂的效率，同时显著降低了药物的溶出时间。粘合剂的效率顺序依次为：HPC>MC>PVP>淀粉。流化床制粒中粘合剂效率的增加以及溶出时间的降低是因为粘合剂更加均匀分布，且制得的湿颗粒不经研磨。与低剪切湿法制粒并研磨相比，流化床制得颗粒的粒径分布范围窄并且没有细颗粒。更高的粘合效率导致更低的粘合剂用量和更低的压片力。

前言和目的

低粘聚合物作为湿法制粒的粘合剂在制药工业中被广泛地使用。制粒是一个颗粒尺寸变大的过程，在这一过程中小颗粒聚集长大，并且在最终的颗粒中仍可以辨别最初的小颗粒。压片前需要制粒通常的原因有：1) 改善粉末流动性，2) 防止粉末分层，3) 降低毒性粉尘的危害，4) 降低粉末中的空气残留，5) 提高疏松粉末的堆密度，6) 增加物料在压片过程以及压片后的内聚力，7) 帮助药物均匀分散。流化床制粒可以在同一个设备中连续完成混合，制粒和干燥步骤，因此在制药工业中变得非常重要。它的主要优点包括缩短了工艺时间，最小化工艺步骤之间的物料处理，取消研磨步骤，有效的热传递以及容易满足 GMP 的要求。尽管拥有这么多优势，流化床系统的潜力还没有得到充分地利用。与传统的湿法制粒相比，流化床制粒对工艺过程，产品和设备参数更加敏感。

本研究的目的是：(i) 评估 HPC，MC，PVP 和淀粉作为流化床湿法制粒的粘合剂在高剂量可压性差的速度释制剂处方中的性能；(ii) 评估流化床制粒的性能并将片剂的可压性，脆碎度，崩解和溶出测定结果与传统的低剪切制粒方法进行对比。

实验

本研究使用的物料如下：

1. 对乙酰氨基酚粉末，USP，Roida，Cranbury，NJ。
2. 交联羧甲基纤维素钠，NF，FMC Corp., Food and Pharmaceutical Division，Newark，DE。
3. 硫酸钙水合物，NF，Gypsum Co., Chicago，IL。
4. 硬脂酸镁，NF，Witco Crop., Organic Division，Chicago，IL。
5. 羟丙纤维素，(Klucel™ EF, Pharm)，Ashland Inc., Ashland Specialty Ingredients，Wilmington，DE。
6. 甲基纤维素，(Methocel A15LV)，Dow chemical USA，Midland，MI。
7. 聚维酮，USP，(Plasdone K29/32)，Ashland Inc., Ashland Specialty Ingredients，Wilmington，DE。
8. 预胶化淀粉，Starch 1500，NF，Colorcon，West Point，PA。
9. 乳糖，常规研磨，NF，Wisconsin Dairies，Baraboo，WI。

本研究选用对乙酰氨基酚粉末（APAP，USP）作为高剂量的模型药物。对乙酰氨基酚因其堆密度低，流动性差且可压性极差而被大家所熟知，因此开发对乙酰氨基酚的片剂处方具有很大的挑战。处方中选用 1:1 的常规研磨乳糖与硫酸钙水合物作为稀释剂，0.5% 的硬脂酸镁用作润滑剂，2% 的羧甲基纤维素钠用作崩解剂。

下表列出处方组成和用量，以粘合剂用量 2% 为例。低剪切制粒的批量为 2 Kg，流化床制粒批量为 6 Kg。

| 组成 | 用量 (mg) | 占比 (%) |
|----------------|---------|--------|
| 对乙酰氨基酚, USP | 500.0 | 83.3 |
| 常规研磨乳糖, NF | 36.5 | 6.1 |
| 硫酸钙, USP/NF | 36.5 | 6.1 |
| 粘合剂, NF | 12.0 | 2.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠, A 型 | 12.0 | 2.0 |
| 硬脂酸镁, NF | 3.0 | 0.5 |
| 总计 | 600.00 | 100.00 |

流化床制粒

将药物，乳糖和硫酸钙在 Fitmill (The Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) 中低速混合并通过 0.25 英寸的筛网；将粘合剂加入到纯化水中配制粘合剂溶液；将预湿后的物料加入 Glatt GPCG-5 流化床 (Glatt Air Techniques Inc., Ramsey, NJ) 中，加粘合剂溶液制粒，当物料达到合适的制粒终点后在流化床中干燥。制粒过程中，进风温度设置为 60°C，物料温度控制在 28±2°C，粘合剂溶液加入速度为 140g/min，喷嘴直径为 1 mm，雾化压力为 2 bar。干燥后，过 20 目筛的羧甲基纤维素钠与干燥物料混合 5 分钟；再将过 20 目筛的硬脂酸镁加入混合器中，继续混合 2 分钟。

低剪切制粒

将药物，乳糖和硫酸钙加入 12-quart 的 Hobart 混合器中 (Hobart Corp., Troy Ohio) 低速混合 3 分钟；将粘合剂加入到纯化水中配制粘合剂溶液；粘合剂溶液加入时间超过 3 分钟；优化每个处方的混合时间。制得的湿颗粒在鼓风干燥箱 (Gruenberg Oven Co. Inc. Williamsport, PA) 中干燥，干燥温度为 60°C，颗粒水分控制在 0.5-1.0%。用 Fitmill 研磨干燥后的颗粒，使用 knives forward 方式研磨，中等转速 (2450 rpm)，筛网孔径为 0.065 英寸。研磨后，将过 20 目筛的交联羧甲基纤维素钠加入颗粒中，使用 4-quart 的双臂 V 型混合机 (Patterson Kelly Co., East Stroudsburg, PA) 混合 5 分钟；再将过 20 目筛的硬脂酸镁加入物料中，继续混合 2 分钟。

使用 16 冲 Manesty Betapress (Thomas Engineering Inc., Hoffman Estates, IL) 旋转压片机压片，同时 TPM 压片检测系统 (Mertopolitan Computing Corp. West orange, NJ) 记录压片过程的压片力和出片力。压片力为 5, 10, 15, 20 和 25kN，冲模为 7/16 英寸标准浅凹型，压片速度为 37.5 RPM。

片剂生产和检测

测定片剂的硬度 (Vector/Schleuniger 6D, Vector Corp., Marion, IA)，厚度，重量，脆碎度以及崩解时间。硬度范围在 10-15Kp 或压片力为 15kN 的片剂进行溶出检测。按照 USP 23 中 APAP 的溶出测定方法，使用全自动 8452A 二极管阵列紫外分光光度计 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA) 检测。使用方法 2 (桨法)，转速 50rpm，溶出介质为 900ml pH5.8 的磷酸盐缓冲溶液，温度为 37°C，溶出时间为 75 分钟。USP 中 APAP 溶出限度为 30 分钟累计溶出不低于 80%。

结果与讨论

表 1 总结了所有批次片剂的测试结果，其中斜体部分数据用于图 1-3。

图 1 展示了粘合剂的种类，浓度以及制粒方法对片剂硬度的影响。结果表明，流化床制得颗粒的可压性顺序依次为：4% HPC > 2% HPC = 8% MC > 8% PVP > 8% 预胶化淀粉。流化床制粒工艺增加了粘合剂分布的均匀性，大大提高了 HPC 和 PVP 的效率，并且对 MC 的效率也有少量的提高。HPC 优异的粘合强度可以降低粘合剂的浓度以及片剂生产中的压片力。低的压片力可以减少磨损，延长压片模具和设备的使用寿命并且帮助实现最大化生产。低的粘合剂浓度有助于片剂的快速崩解和溶出，实现较小的片剂，同时低的 HPC 浓度可以增加处方的灵活性，可以在处方中加入其它辅料以控制片剂的其他物理性质。

图 2 显示了使用不同粘合剂在压片力为 15kN 时的溶出结果。与低剪切制粒相比，流化床制粒中粘合剂的分布更加均匀，片剂的溶出时间通常也会降低。

图 3 给出了使用不同粘合剂的片剂脆碎度测试结果。研究表明：4% 的 HPC 和 8% 的 MC 处方具有优异的脆碎度，而 2% 的 HPC 和 8% 的 PVP 处方片剂的脆碎度一般。8% 的预胶化淀粉处方不论是在低剪切制粒还是流化床制粒工艺制得的片剂脆碎度都很差。

图 4 展示了低剪切制粒和流化床制粒的粒径分布结果。低剪切制得颗粒经研磨后有更多的大颗粒和细粉。流化床制得颗粒具有更窄的粒径分布并且没有细粉。

| | 流化床制粒 | | | | | 低剪切制粒 | | | | |
|--------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------|-------------|-------------|--------------|------------|-----------|
| | 压片力 (kN) | 硬度 (Kp) | 脆碎度 (%) | 崩解时间 (Sec) | T80 (min) | 压片力 (kN) | 硬度 (Kp) | 脆碎度 (%) | 崩解时间 (Sec) | T80 (min) |
| 2% HPC | 5.1 | 7.4 | 2.57 | 60 | 9.5 | 5.1 | 4.0 | 2.93 | 18 | 9.6 |
| | 9.9 | 14.0 | 1.65 | 18 | | 9.9 | 8.8 | 1.53 | 26 | |
| | 15.2 | 10.1 | 30.90 | 23 | | 15.1 | 9.8 | 19.61 | 36 | |
| | 19.8 | 11.2 | 28.44 | 26 | | 20.2 | 8.9 | 28.24 | 52 | |
| | 25.2 | 11.4 | 30.59 | 30 | | 25.1 | 9.7 | 29.59 | 70 | |
| 4% HPC | 5.0 | 7.7 | 1.21 | 55 | 8 | 5.1 | 4.8 | 2.15 | 17 | 14.2 |
| | 10.0 | 14.6 | 0.80 | 45 | | 9.9 | 10.8 | 1.17 | 38 | |
| | 15.2 | 19.1 | 0.53 | 40 | | 15.0 | 14.8 | 0.72 | 53 | |
| | 20.0 | 21.1 | 18.32 | 60 | | 20.1 | 16.9 | 0.75 | 82 | |
| | 24.9 | 17.0 | 21.34 | 63 | | 25.1 | 17.2 | 1.00 | 120 | |
| 8% MC | 5.2 | 5.5 | 0.71 | 200 | 7.1 | 4.9 | 3.4 | 17.85 | 95 | 13.4 |
| | 9.9 | 10.1 | 0.47 | 280 | | 10.0 | 8.0 | 1.2 | 320 | |
| | 15.2 | 13.6 | 0.28 | 500 | | 15.0 | 12.4 | 0.65 | 570 | |
| | 19.8 | 15.4 | 0.83 | 660 | | 19.9 | 14.2 | 0.94 | 740 | |
| | 24.9 | 14.5 | 0.79 | 720 | | 25.1 | 14.0 | 2.59 | 820 | |
| 8% PVP | 4.9 | 4.5 | 3.43 | 60 | 4.8 | 4.8 | 2.2 | 0.00 | 16 | 12.4 |
| | 10.1 | 11.4 | 1.33 | 150 | | 10.0 | 5.3 | 2.00 | 40 | |
| | 14.9 | 12.0 | 12.92 | 600 | | 16.2 | 5.1 | 24.43 | 120 | |
| | 20.2 | 9.7 | 31.76 | 840 | | 20.0 | 6.0 | 31.37 | 240 | |
| | 25.0 | 11.1 | 32.09 | 1320 | | 25.1 | 6.4 | 34.91 | 300 | |
| 8% 淀粉 | 5.2 | 3.5 | 3.82 | 70 | 5.0 | 5.0 | 3.3 | 5.52 | 40 | 7.1 |
| | 9.8 | 6.1 | 5.12 | 75 | | 9.8 | 5.0 | 21.40 | 50 | |
| | 15.2 | 5.4 | 34.02 | 65 | | 14.9 | 6.6 | 33.14 | 60 | |
| | 20.2 | 6 | 35.24 | 65 | | 20.0 | 7.0 | 31.60 | 75 | |
| | 24.9 | 6.1 | 36.82 | 105 | | 24.9 | 7.6 | 37.28 | 110 | |

表 1. 高剂量对乙酰氨基酚片剂的测试结果

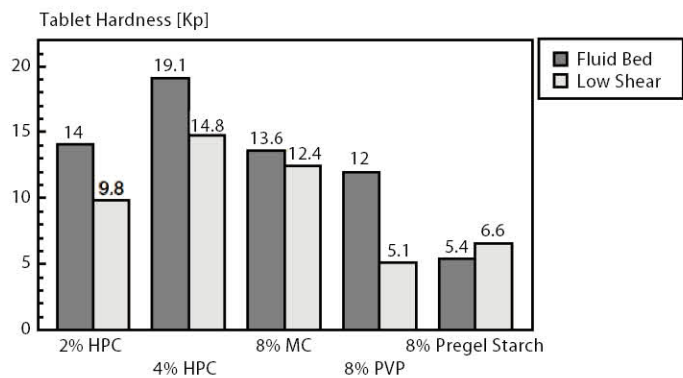


图 1. 粘合剂的种类和浓度对片剂硬度的影响

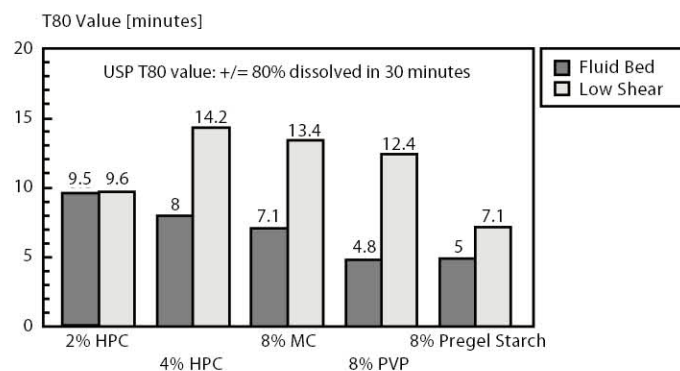


图 2. 粘合剂的种类和浓度对片剂溶出的影响

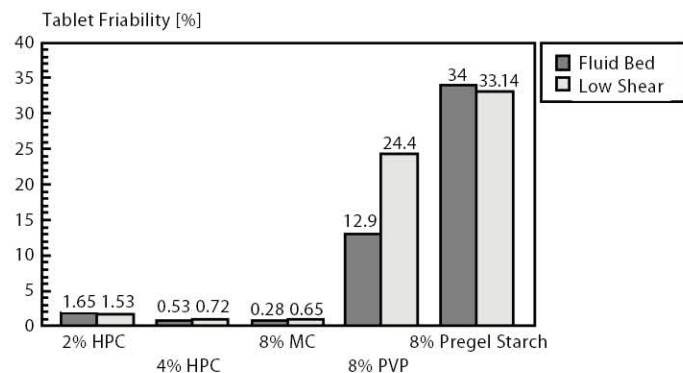


图 3. 粘合剂的种类和浓度对片剂脆碎度的影响

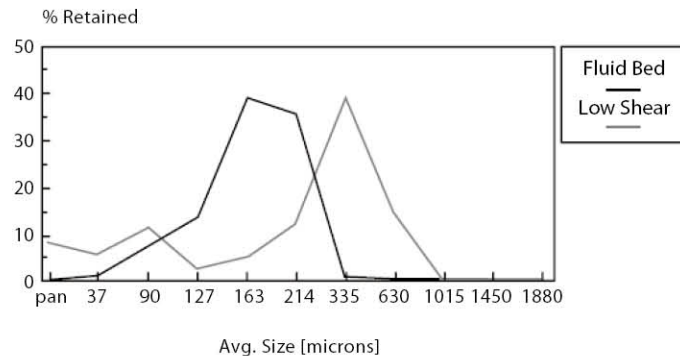


图 4. 颗粒粒径分布—4%的 HPC

结论

1. 与低剪切制粒工艺相比，流化床制粒工艺增加了 HPC，MC 和 PVP 等粘合剂的效率，并且在较低的压片力和粘合剂用量下制得了具有更高硬度的片剂。
2. 总体来讲，与低剪切制粒工艺相比，流化床制粒工艺降低了速释制剂的溶出时间。
3. 粒径分析结果显示，与研磨后的低剪切工艺制得颗粒相比，使用流化床制得颗粒具有更窄的粒径分布并且没有细粉。
4. 不论是在低剪切制粒还是流化床制粒中，4% 的 HPC (Klucel EF) 作为粘合剂明显优于 8% 的 MC，HPMC，PVP 和预胶化淀粉，且制得的片剂具有优异的可压性，脆碎度和溶出度。
5. 高剂量的对乙酰氨基酚制粒，使用流化床工艺时 HPC (Klucel EF) 的最低用量为 2%，而使用传统的低剪切工艺时最低用量为 4%。