

编者语：我们微信公众号前不久发布了一篇文章：

【案例揭秘】使用 QbD 方法将生物药剂学风险评估和体内吸收模型整合到 BCS I 类药物氟康唑胶囊的配方开发中

今天我们继续进行 QbD 这个话题，本文涉及双螺杆挤出湿法制粒法加工难溶性药物，看看我们应该有什么样的态度对待我们工作中的类似问题。希望本文能对我们开展的一致性评价工作起到重要的参考作用。原文出处见下面截图

Accepted Manuscript

Title: A quality by design (QbD) twin—screw extrusion wet granulation approach for processing water insoluble drugs

Authors: Mohammed Maniruzzaman, Steven A. Ross, Tumpa Dey, Arun Nair, Martin J. Snowden, Dennis Douroumis



PII: S0378-5173(17)30430-1
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.020>
Reference: IJP 16668

To appear in: *International Journal of Pharmaceutics*

Received date: 7-11-2016
Revised date: 8-5-2017
Accepted date: 9-5-2017

Please cite this article as: Maniruzzaman, Mohammed, Ross, Steven A., Dey, Tumpa, Nair, Arun, Snowden, Martin J., Douroumis, Dennis, A quality by design (QbD) twin—screw extrusion wet granulation approach for processing water insoluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.020>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

研如玉

质量源于设计 (QbD) ——双螺杆挤出湿法制粒法加工难溶性药物

Mohammed Maniruzzaman¹, Steven A. Ross¹, Tumpa Dey¹, Arun

Nair², Martin J. Snowden¹, Dennis Douroumis¹ * D.Douroumis@gre.ac.uk

[1] Faculty of Engineering and Science, School of Science, University of Greenwich,

Chatham Maritime, Chatham, Kent ME4 4TB, UK

[2] Fuji Chemical Industry Co., Ltd., 12F, TheFront Tower Shiba Koen, 2-6-3

Shibakoen, Minato-Ward, Tokyo, 105-0011 JAPAN

[*] Corresponding author at: University of Greenwich, Faculty of Engineering and

Science, Chatham Maritime,

ME4 4TB, Kent, UK, email:, Phone: +44 208 331 8440, Fax: 0044 (0) 208 331 9805.

摘要

在本研究中，采用质量源于设计 (*QbD*) 方法确定双螺杆挤出湿法制粒工艺的处方参数对提高布洛芬 (IBU) 颗粒溶出速率的影响。使用析因实验设计 (*DoE*) 来研究赋形剂组合，粘合剂用量及液体与固体比值 (L/S) (自变量)，对药物溶出速率，粒径直径中值和比表面积 (因变量) 的影响。向无机/聚合物共混物中添加乙醇作为粘合剂，以促使不同粒度的颗粒的形成。*DoE* 回归分析显示，所有处方变量都显著影响因变量。溶出度的增加不仅归因于的布洛芬颗粒粒度的减小和多孔无机网络的吸附，也归因于颗粒的高比表面积。动态蒸汽吸附结果显示，具有低粒度分布和高比表面积的颗粒的吸水性更强。

关键词：湿法制粒, *DoE*, *QbD*, 溶出度, 比表面积, 吸水率

1. 简介

近年来，双螺杆挤出制粒 (TSG) 以连续制造方式开发各种口服固体剂型，如颗粒剂、片剂或胶囊剂，已经引起人们的极大兴趣。双螺杆挤出制粒 (TSG) 方法被视作制药行业中批处理及连续制造的替代加工方法。尽管已经报道有几个研究，挤出制粒仍处于起步阶段，需要进一步的工作才能充分理解该技术 (Schimdt 等, 2016)。在最近的一项研究中，Thompson 等人强调了各种工艺和处方参数对制粒过程的影响。根据 Thompson 等人和 Djuric 等人的研究，挤出制粒的放大并不是一个线性的过程，而且放大过程中的机制需要更深入的理解 (Thompson, 2015; Djuric 等, 2009)。

两种主要的挤出制粒方法是：a) 湿法制粒，其中将加入或不加入粘合剂的制粒液体泵入螺杆区域；b) 使用能够有效地结合药物和聚合物的熔融粘合剂热熔制粒 (Weatherley 等, 2013)。这

两种方法都可以有效地制造用于药物的立即释放或持续释放的高质量颗粒，然而，两种方法也存在许多缺点。例如，湿法制粒需要除去水的干燥步骤，这是耗时的，而热融制粒使用 60-100°C 相对较高的温度。

Vercruyse 等人进行了深入的研究，使用 *ConsiGma™-25* 系统的六段流化床干燥器，研究双螺杆制粒和干燥连续系统 (*Vercruyse* 等, 2015a)。通过运行系统 1 个小时，作者评估了工艺结果，颗粒性能和片剂质量属性的影响。在片剂性能足够的条件下，比较两个 *ConsiGma* 系统 (-1 和 -25)，30 分钟后扭矩和桶壁温度稳定。其他研究突出螺杆构型对粒度分布的影响，已经发现其中输送元件产生宽的多峰粒度分布，而捏合元件降低附聚物的粒度 (*Vercruyse* 等人, 2015b; *Meng* 等, 2016)。在粉末混合物或制粒液中的粘合剂的加入对颗粒的质量具有巨大的影响 (*Saleh* 等, 2015; *Batra* 等, 2016)。加入到粉末混合物中混合的粘合剂导致更长的滞留时间和更高的扭矩，但是也产生较窄的粒度分布，球形颗粒和更好的粘合剂分布。相反，*Fonteyne* 等人证明当将粘合剂加入到干混合物中或当其加入制粒液体中时，两者都可以获得优异的粘合剂分布 (*Fonteyne* 等, 2014)。在熔融制粒的情况下，低熔点粘合剂产生强度更大的颗粒，并且粘合剂分子量在该方法中似乎没有影响 (*Weatherley* 等人, 2013)。更近的，泡沫粘合剂溶液的使用使得湿重和大颗粒生长更加均匀 (*Rocca* 等人, 2015; *Thompson* 等人, 2012)。

Meier 等人 (2016) 表明，与螺杆设计相结合的进料器的性能对所得颗粒粒度和高负荷药物的制剂的颗粒质量的影响，需要对进料系统的详细了解 (*Meier* 等, 2016)。制剂处方组成是明确应该考虑的一个方面 (*Meier* 等, 2015; *Keen* 等, 2015; *Vanhoorne* 等, 2016)，其中二元或三元预混合物影响颗粒质量以及药物的溶出度。

为理解制粒工艺和材料加工过程中所涉及的机制，已使用的在线和离线过程分析工具 (PAT)，提供有价值的见解 (*Fonteyne* 等, 2016; *Monteyne* 等, 2016a, 2016b; *Kumar* 等, 2014; *Vercruyse* 等, 2014; *Chablani* 等, 2011; *Maniruzzaman* 等, 2015; *Kumar* 等, 2014)。近红外 (NIR) 探针技术已被采用测量颗粒水分含量，并与卡尔费休水分测定法的和干燥水分测量法进行比较。此外，NIR 用于理解制粒液体的混合和分布。与双螺杆制粒的耦合的拉曼光谱

提供多晶型转换的信息，并可以绘制粒状团块中的药物分布。类似地，通过高光谱相干反斯托克斯拉曼散射（CARS）显微镜鉴定了粘合剂的混合效率和分布。使用高速摄像机也可以实时显示粒度分布和颗粒形状。

当前研究的目的是探讨处方参数如赋形剂组成比，粘合剂用量和液固比对有机制粒液体加工时水不溶性药物颗粒形成的影响。无机赋形剂如无水磷酸二钙与低分子量级的羟丙基甲基纤维素（HPMC）干混合物首先用乙醇制粒液处理。

2.材料和方法

2.1 材料

布洛芬（IBU）购自 *FarmaShino Pharmaceuticals CO.LTD.*（中国南京），无水磷酸氢钙（DCPA, *Fujicalin®*, DCPA）由富士化学工业株式会社（日本）提供。羟丙基甲基纤维素基聚合物 *Pharmacoat603* (HPMC) 由日本的 *ShinEtsu* 赠送。聚乙二醇 2000 (PEG) 和乙醇（95%，纯度 190）购自 *SigmaAldrich* (Gillingham, UK)。所有使用的溶剂均为分析纯，收到即使用。

2.2 双螺杆制粒和 DOE 分析

挤出制粒研究使用长度/直径（ L / D ）比为 40 的双螺杆挤出机（*EuroLab16, ThermoFisher, Duisburg, Germany*）。对于所有制粒试验，分别使用具有 $30/40/60^\circ$, 60° 和 90° 角的三个捏合区域的构型。在挤出制粒之前，将布洛芬配方在 *Turbula* (TF2, *Basel, Switzerland*) 混合器中充分混合 10 分钟，批量为 1kg。在制粒过程中，将药物，聚合物，无机载体和粘合剂 PEG 的干混合物以 $1\text{kg}/\text{h}$ 的进料速率进料到具有定量给料机(*Brabender, Duisburg, Germany*) 的挤出机中，同时在环境温度条件下，将螺杆速率设定在 100rpm 。使用蠕动泵，陷入在靠近挤出机的供给口，以恒定的速率供给的制粒液体（乙醇）。将“制成的”挤出的颗粒在烘箱（*MemmertUF30, UK*）中在 30°C 下干燥 2 小时，然后使用配有 $250\text{ }\mu\text{m}$ 孔径筛网的粉碎机（*Retsch, Germany*）进一步微粉化。

对于 QbD 方法，使用 *Fusion One* 软件（*DoEFusion OneTM, California, USA*）进行实验设计（*DoE*）。具有三个中心点的随机序列的响应面析因设计（ $2^3 + 3 = 11$ ）被设计为具有三个自变量和三个因变量。药物负载保持恒定（40%），其中 DCPA/聚合物比（0.33-2.0），粘合剂量

(5-12%) 和 L/S 比 (0.25-4.0) 设定义为自变量; 药物释放速率, 中值粒度分布 (D_{50}) 和比表面积 (SSA) 被定义为因变量。

2.3 粒度分析

使用配有干粉样品分散装置 (*Scirocco 2000*) 的 *Mastersizer2000* 激光衍射分析仪 (*Malvern Instruments, UK*) 测定挤出颗粒的粒度分布。加工样品的压力为 0.5bar, 50% 的振动进样速率, 一式三份。软件分析提供了 d_{10} d_{50} 和 d_{90} 粒度值, 它们分别是累积体积分布的 10 和 90% 处的粒度分布和几何中值粒径。

2.4 扫描电子显微镜 (SEM)

使用具有 30mm^2 Ultra-Dry 窗口和 *Noran7* 软件的冷阴极场发射枪扫描电子显微镜 (*Hitachi SU8030 FEG-SEM, Tokyo, Japan*) 捕获挤出的布洛芬颗粒的 SEM 图像。在分析之前, 将样品用粘合剂碳带胶合在样品片上并涂覆碳 (*Edwards306* 高真空碳蒸发)。加速电压设定为 8kV。

2.5 粉末 X 射线衍射 (XRPD)

XRPD 使用 *BrukerD8 Advance* (*Karlsruhe, Germany*) 在 $\theta - \theta$ 模式下确定原料, 物理混合物的和挤出的颗粒的固体形态。为了达到研究目的, 使用 40kV 和 40Ma 的铜阳极, 平行光 *Goebel* 反射镜, 出口狭缝 0.2mm, *LynxEye* 位置敏感检测器开口 3° (*LynxIris* 为 6.5mm) 和样品旋转速度 15rpm。每个样品以步长为 0.02° 2θ 扫描 2 至 60° 2θ , 每步的计数时间为 0.1 秒; PSD 上有 176 个激活通道, 每步的总计数时间为 35.2 秒。使用 *EVA* 相分析软件 (*Bruker, Karlsruhe, Germany*) 鉴定了布洛芬, 物理混合物和制粒产物的衍射峰的位置。*TOPASV4.2* 结构分析软件 (*Bruker, Karlsruhe, Germany*) 用于估计颗粒中存在的无定形含量。布洛芬的晶体结构数据取

自剑桥结构数据库 (CSD) (REFCODE: JEKNOC1O) , 并与我们的颗粒一起用作标准。TOPAS 将峰值缩放到标准值, 并重新分配剩余部分, 这使我们能够估计样品中存在的无定形物质的百分比 (Freer 等, 1993)。

2.6 差示扫描量热法研究 (DSC)

使用 Mettler-Toledo 823e (瑞士 Greifensee) 差示扫描量热仪 (DSC) 对原料, 物理混合物和挤出颗粒进行热分析。一般将 3-5mg 样品置于具有穿孔盖的密封铝锅中。将样品在干燥氮气氛围下以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 从 0°C 加热至 220°C , 并以相同的加热速率再加热。

2.7 动态蒸汽吸附 (DVS) 分析

通过自动重量分析动态蒸气吸附 (DVS) 分析仪 Advantage-1 (Surface Measurements Systems Ltd, UK) 测定布洛芬颗粒的水分吸附和解吸附。所有样品在 $25.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 和 $40 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 条件下, 于 $0\% \text{RH}$ 条件下平衡 5 分钟, 水分以每次增加 20% 的速率从 0 增加至 100% , 记录干燥样品及增重的质量; 解吸附与之相反。在每个阶段, 在湿度变化之前, 样品质量变化速率达到 $dm/dt = 0.002\text{mg}/\text{min}$ 超过 10 分钟即视为平衡。整个研究中保持气流总量 200sccm 。与干燥的初始质量相比, 重量变化的百分比为吸水量。

2.8 体外溶出度研究

体外溶出度研究使用 Varian 705DS 溶出仪 (Varian Inc, 北卡罗来纳州, 美国), 在 900ml 的 0.1M HCl 溶液 ($\text{pH} 1.2$) 和 0.2M 磷酸二氢钠溶液 (用 NaOH 调节到 pH 至 6.8) 中, 以 100rpm 的转速, 桨法进行溶出试验, 溶出时间 2 小时。溶出温度为 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。以预定的时间间隔取出样品 (5ml), 使用 HPLC 测定。所有溶出度研究均重复三次。

2.9 HPLC 分析

使用安捷伦科技 1200 系统，色谱柱为 HYCHROMES5ODS2-4889 (5 μ m x 150 mm x 4mm)，通过 HPLC 分析测定药物释放。流动相为乙腈/水/磷酸=65:35:0.2 (体积比)，流速 1.5ml/ min，波长为 214nm。绘制校准曲线的浓度范围为 10 μ g/ml 至 50 μ g/ml，进样体积为 20 微升。布洛芬保留时间为 2.5-3.0 分钟。

3.结果与讨论

3.1 挤出制粒工艺的评价

QbD 由监管机构明确界定，并包含“基于健全的科学和质量风险管理，以目标产品为始，强调产品和工艺的理解和过程控制的系统性研发方法。”然而，我们需要明确，当前的 *QbD* 方法仅限于过程的理解，主要是处方参数对挤出制粒的影响。目标包括形成溶出度提高的 *IBU* 的颗粒，粒度分布均匀和颗粒流动性优异。

挤出制粒最重要的因素之一是选择适当的药物载体，因为不同的聚合物型号（粘度和取代度）与直接影响颗粒质量和药物溶出度（*Vanhooorne* 等，2016）。虽然具有较高分子量的 *HPMC* 型号已被用于持续释放制剂，但在本研究中，我们使用较高羟丙基取代程度的 *HPMC2910*，它具有低分子量和低粘度的性质。因为 *HPMC* 不溶于伯醇，不会发生溶胀，因此扭矩值低。只有 *Djuric* 和 *Kleinebudde* 使用无机赋形剂如无水磷酸氢钙，研究湿法制粒工艺的放大（*Djuric* 和 *Kleinebudde*，2010）。然而，作者使用的无水磷酸氢钙（*Di-CaFos*）质量等级低，具有高的凝聚力和差的流动性。在本研究中，我们引进了具有优异流动性，球形，高表面积和孔隙率的喷雾干燥型的无水磷酸氢钙。综上所述，为了达到研究的目的，螺杆配置由三个捏合块组成，其中盘在 30°，60° 和 90° 处以不同角度偏移（图 1）。以前的工作已经表明，捏合元件使颗粒的粒度变窄（*Vercruyse* 等，2015b；*Meng* 等，2016），特别是 90° 构型增加聚集，产生较少的细粉和小颗粒（*Thompson* 和 *Sun*，2010）。

图 1 用于挤出制粒过程的双螺杆配置的图像。



将不同量的 *PEG* 粘合剂内加入干燥预混合物混合，而不溶解在乙醇制粒液中，以促进球形颗粒形成和更窄的粒度分布，从而获得更好的流动性。此外，无水磷酸氢钙在用有机溶剂处理时表现出更好的制粒性能。选择 *PEG* 作为粘合剂是由于其低分子量。*PEG* 是非常亲水的，并且已经显示亲水性粘合剂（例如 *HPMC*）影响粘合剂-聚合物相互作用并且允许更快的溶出度（*Tan* 等人，2014）。最后，螺杆速度和进料速率分别保持恒定在 100 rpm 和 1 Kg/h，减少制粒变量的数量。关于螺杆速度及吞吐量的增加，与粒度分布及大聚集体的形成之间的关系，存在相互矛盾的报道（*Kumare et al.*, 2014; *Vercruyse et al.*, 2012; *Tan et al.*, 2011）。因此，工艺参数的影响将需要完全独立的研究和进一步的实验。由于同样的原因，在整个制粒过程中，所有制剂的布洛芬的量保持在 40%。如表 1 所示，DOE 的独立变量包括制粒过程中的无水磷酸氢钙/聚合物比（A），粘合剂量（B）和液体/固体（C），而药物溶出度，中值粒径 D (50) 和比表面积 (SSA) 被确定为因变量。软件回归分析（表 S1, *Suppl. Material*）显示，所有自变量对 IBU 溶出率有显著影响 (<0.05)。A/B, A/C 和 B/C 之间的双向相互作用对溶出度的影响也显示出制粒过程的复杂。相似的，*Maniruzzaman* 等人使用去离子水作为制粒液体，仅赋形剂比例影响药物溶出度，本研究得到的结果与之完全不同。类似地，DCPA/ HPMC, *PEG* 量和 L / S 对颗粒粒度分布具有显着影响 ($p <0.05$)。后者与其他挤出制粒研究非常一致（*Maniruzzaman* 等，2015; *Dhenge* 等，2012）。最后，颗粒比表面积受到 DCPA /聚合物比和粘合剂 (*PEG*%) 的量的显着影响。

表格 1 挤出制粒的 DOE

试验号	过程独立变量			过程因变量		
	DCPA/聚合物比值	黏合剂 (%)	L/S 液固比	释放度 ($T_{120\text{min}}$) (%)	D(50) (μm)	SSA (m^2/g)
F1	2. 0	8. 0	0. 25	72. 86	245. 1	0. 085
F2	1. 0	8. 0	0. 30	80. 25	188. 0	0. 107
F3	0. 33	8. 0	0. 30	75. 17	403. 9	0. 047

F4	2.0	5.0	0.40	67.38	289.6	0.095
F5	2.0	12.0	0.30	67.12	262.7	0.068
F6	1.0	8.0	0.40	68.75	1033.1	0.024
F7	0.33	12.0	0.40	71.03	583.3	0.072
F8	0.33	5.0	0.25	76.66	287.2	0.062
F9	1.0	5.0	0.30	64.89	251.9	0.032
F10	1.0	8.0	0.30	79.90	200.5	0.101
F11	1.0	12.0	0.25	66.23	327.0	0.068

备注: $DCPA$ /聚合物比例, 粘合剂用量 (%) 和 L / S 比作为独立变量和释放度 (%), 中值

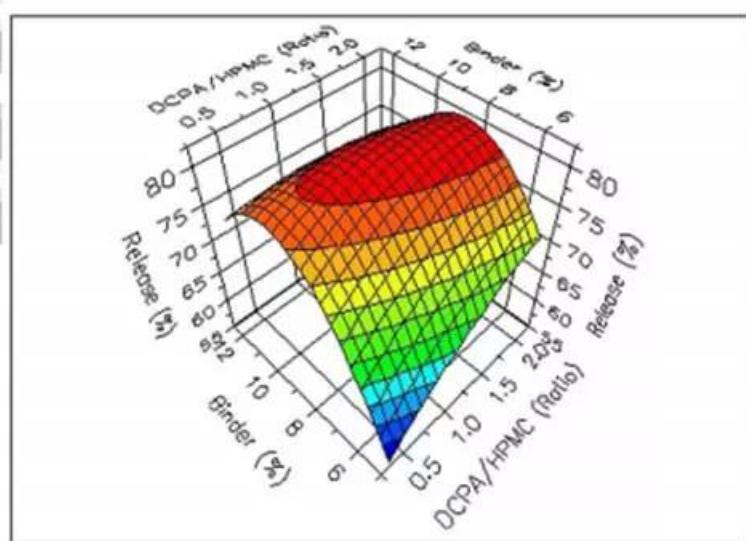
粒径 D (50) 和比表面积 (m^2 / g) 作为因变量

图 2 中的等高线图显示了三个因变量的响应面图。DoE 减少试验次数, 其响应面分析因的分析和实行, 有助于识别所选择的独立变量的影响, 并确定优化颗粒质量的那些设置。

图 2 IBU 释放, 比表面积和粒度分布变化的响应面图

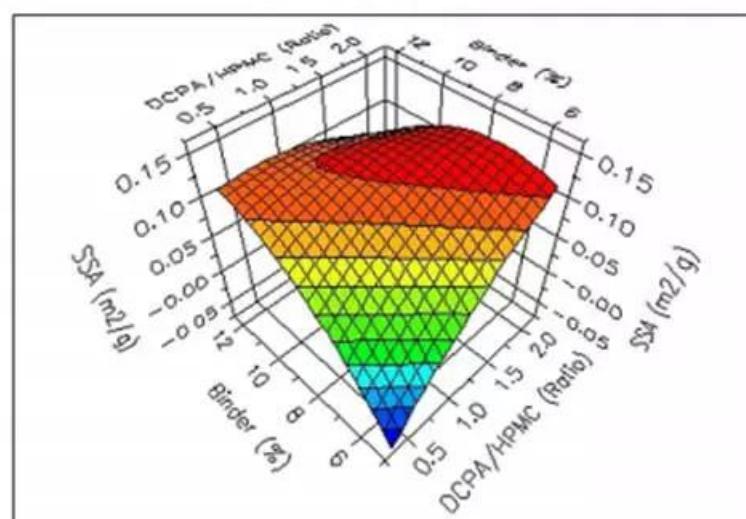
Release Response Surface

D.o.E. FUSION GRAPH



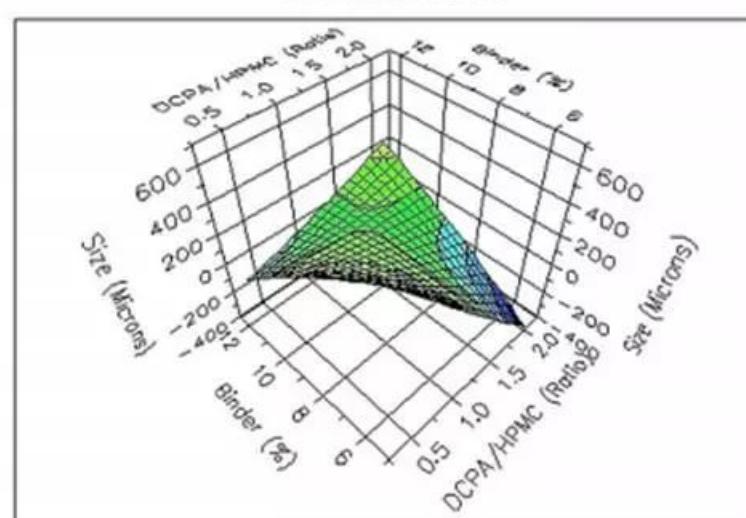
SSA Response Surface

D.o.E. FUSION GRAPH



Size Response Surface

D.o.E. FUSION GRAPH

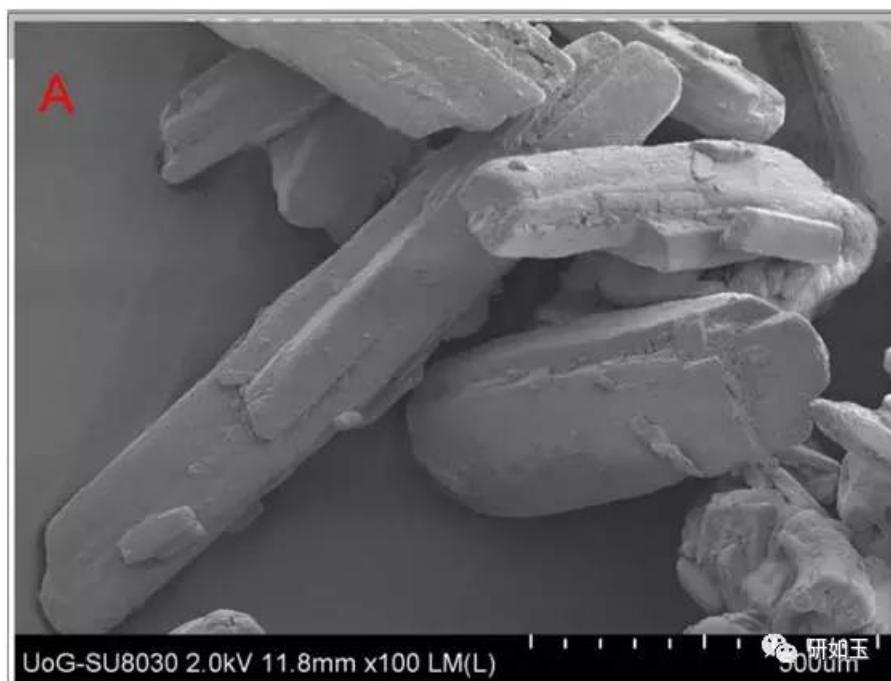


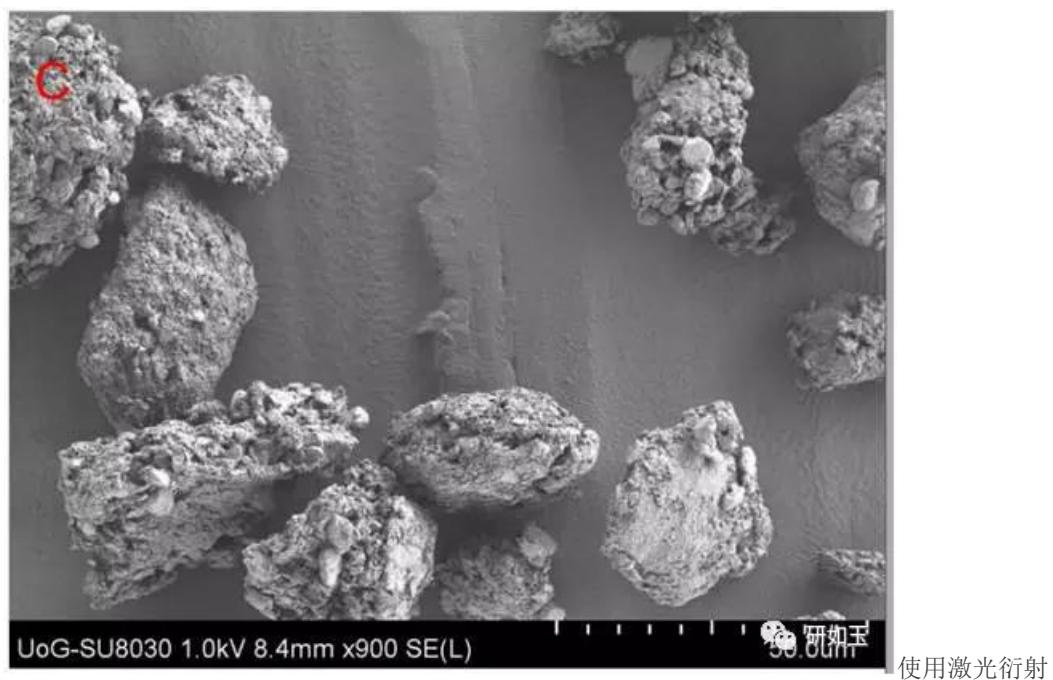
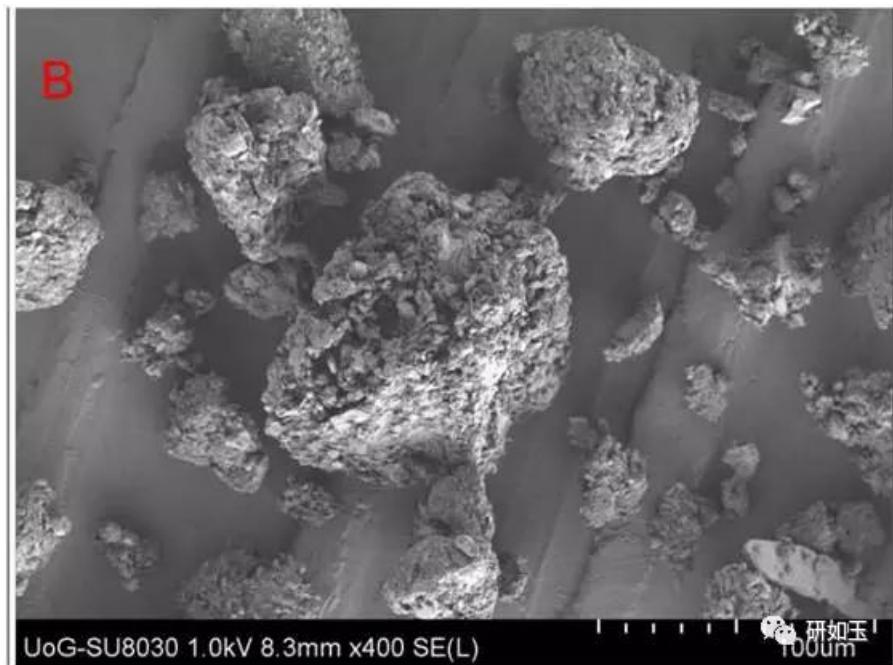
3.2 颗粒形态和分布

SEM 分析研究了原料和获得的颗粒的尺寸和形态。图 3 显示未处理的 IBU 的针状晶体形态，而所有挤出的配方都显示为具有几乎球形的颗粒团聚体。对于一些挤出配方，SEM 图像显示存在范围在 10-50 微米的微小颗粒。此外，在颗粒中没有看到药物晶体在多孔 DCPA 网络中吸附 ($104\text{m}^2/\text{g}$)，因此表明通过制粒过程使药物物质的粒径减小。所有挤出制剂 (F6 除外) 的平均粒度比的体积 IBU 小得多，支持了该假设。IBU 可能部分地被乙醇溶解，这有助于其粒径减小。

图 3 SEM 图像

A) IBU, B) F2 颗粒 (DCPA / 聚合物 1.0, 粘合剂 8.0%, L / S 比为 0.30) 和 C) F10 颗粒 (DCPA / 聚合物 1.0, 粘合剂 8.0%, L / S 比为 0.30)



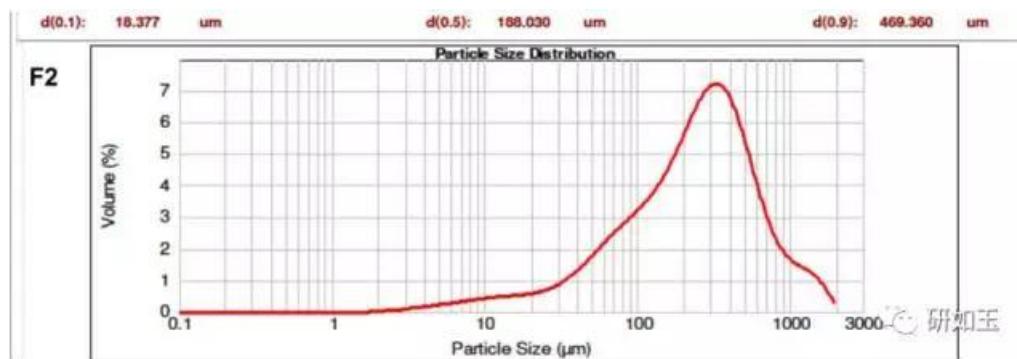


分析进行了另外的研究，以确定各种颗粒的粒度分布。如图 4 所示，几个批次的颗粒呈现单峰分布，而对于大多数配方，尺寸分布是双峰的。仔细观察分析激光衍射发现，双峰分布与细粉和大团聚物的增加有关。表 1 显示了所有 DOE 实验的 $D_{(50)}$ 粒度直径的宽的变化，范围从 $188.0-1033 \mu m$ 。较小的粒度分布对应于更高的 SSA 值，其可以影响颗粒水合并因此影响 IBU 溶出曲线。此外，从表 1 可以看出，单峰粒径分布受 DCPA/聚合物 (1: 1) 和粘合剂量 (8-12%) 的影响。如表

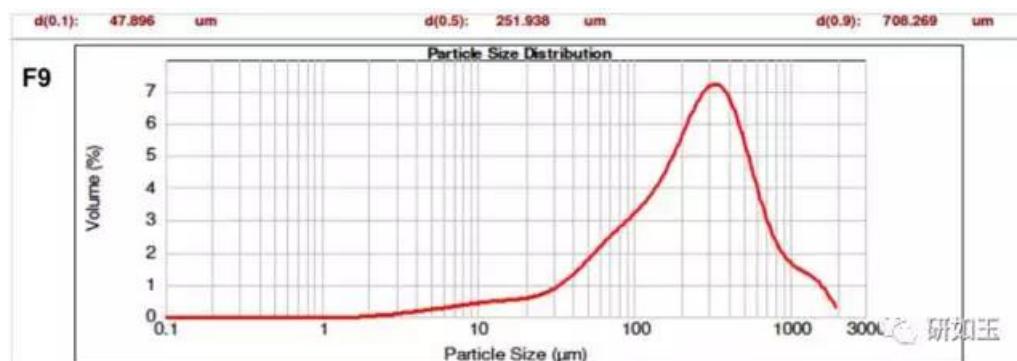
S2 (增补材料) 所示, 大多数制粒制剂表现出优异的流动性, 这归因于 DCPA 的存在和颗粒本身的质量 (Dhenge 等, 2012)。

图 4 各种挤出颗粒的激光衍射粒度分析

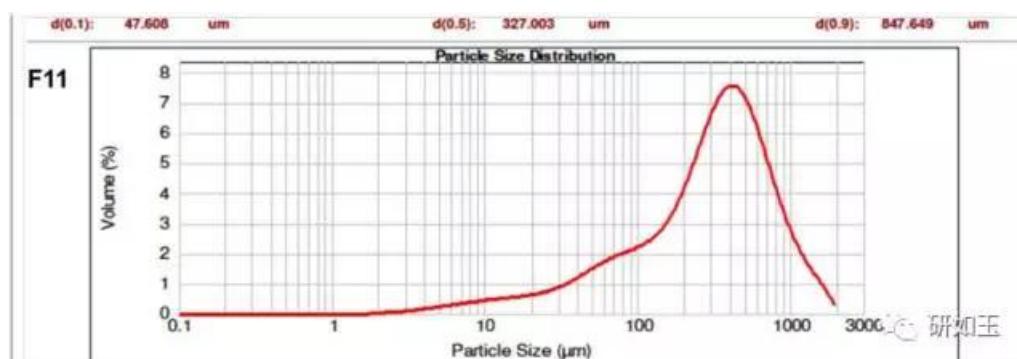
F2 (DCPA / 聚合物 1.0, 粘合剂 8.0%, L / S 比 0.30)



F9 (DCPA / 聚合物 1.0, 粘合剂 5.0%, L / S 比 0.30)

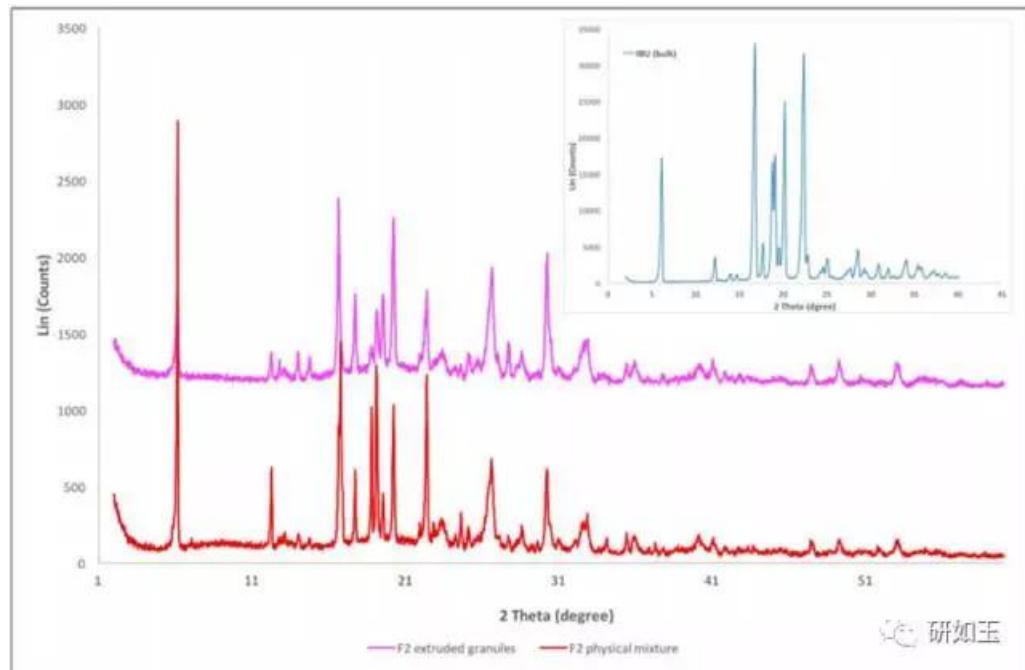


F11 (DCPA / 聚合物 1.0, 粘合剂 12.0% / S 比 0.25)



3.3 粉末 X 射线衍射 (XRPD)

图 5 布洛芬 (插图), 物理混合物 (红色) 和挤出颗粒 (紫色) 的 XRPD 衍射图

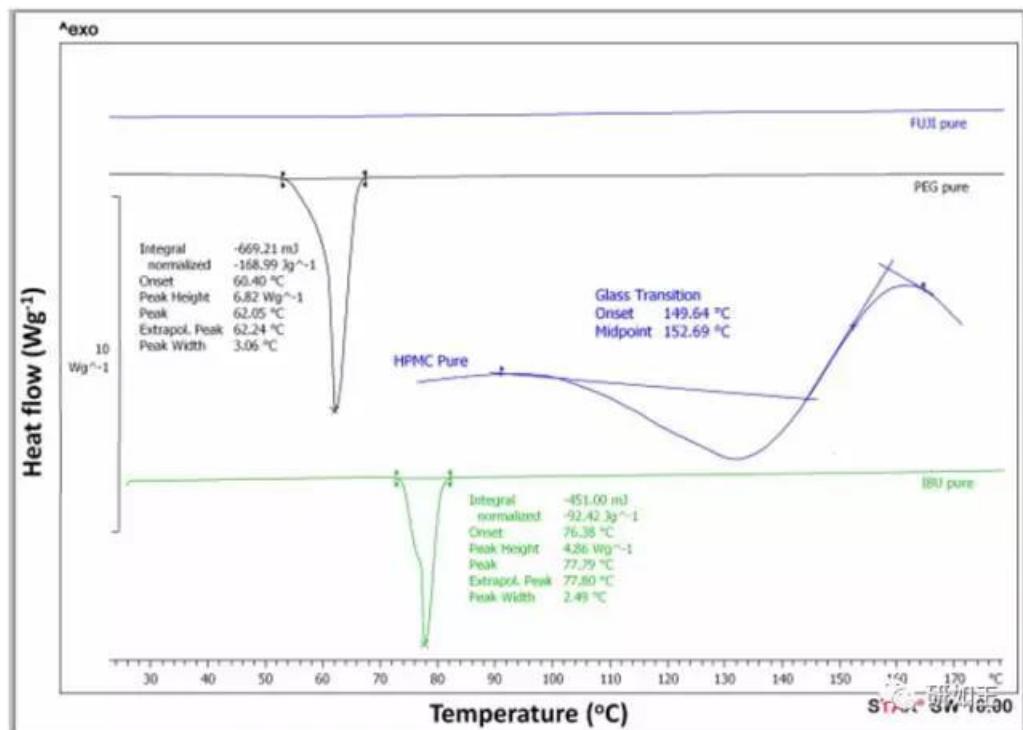


进行散装材料和挤出颗粒的 X 射线分析, 以研究加工过程中 IBU 的物理状态。图 5 (插图) 显示 IBU 在 6.03° , 12.09° , 16.48° , 17.55° , 18.75° , 20.02° , 22.13° , 24.47° , 24.99° 2θ 位置的不同强度峰, PEG 的 2θ 吸收峰为 19.01° 和 23.49° 。物理混合物和挤出颗粒衍射图的比较。图 5 显示所有制剂的衍射图强度都有所降低。这表明在制粒过程中, 少部分 IBU 从结晶转变为无定形。为了获得和确定存在的无定形含量, 我们的数据与从剑桥结构数据库 (CSD) 获取的标准衍射图对比。然后从不归因于结晶材料的再分布量计算无定形含量。发现该无定形量 $<5\%$ 。乙醇作为制粒液体的使用以及由于捏合元件的三个区域引起的高剪切混合的应用有助于形成小的无定形 IBU 部分。这并不罕见, 并且当使用水性制粒液或熔融制粒用于加工 IBU 时也观察到 (Thompson, 2015)。挤压颗粒进一步放置在加速稳定条件下 6 个月, 并且如预期的那样, 观察到 IBU 物理状态的变化。如图 S1 (补充材料) 所示, 无定形部分在稳定期结束时发生轻微的再结晶。也有人曾经报道过 (Zhu 等, 2010) IBU 在 PEG 存在时的流动性会影响药物的物理状态。

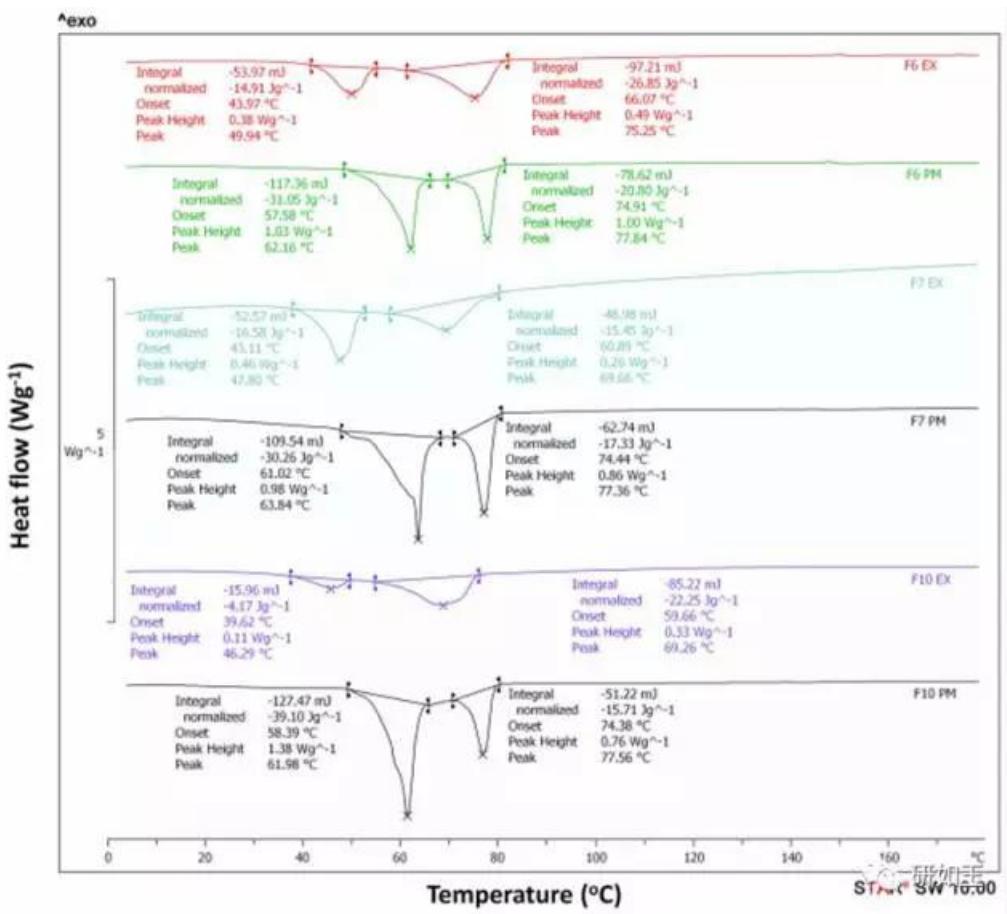
3.4 DSC 分析

进行 DSC 热分析以进一步研究的挤出颗粒中的 IBU 物理状态，并与散装材料相对比。对于散装材料也进行 DSC 扫描。图 6a 示出了 PEG 和 IBU 的热熔融转温度分别为在 62.05°C 和 77.79°C，吸热峰分别为 $\Delta H = 168.99 \text{ J/g}$ 和 $\Delta H = 92.42 \text{ J/g}$ 。由于其无定形性质，HPMC 在 152.69°C 下呈现玻璃化转变峰，而没有检测到 DCPA 的热事件。图 6B 显示了物理混合物的热事件，其中 PEG 的熔融吸热温度范围为 59.3-63.8°C，而对于 IBU，可以观察到在 77.5-78.5°C 范围内可忽略不计的变化。对于颗粒制剂，可以看到进一步熔融吸热抑制，PEG 熔融吸热温度范围为 40.0-63.5°C，IBU 为 69.5-75.3°C。

图 6 DSC 谱图颗粒的。



备注: a) 批量 DCPA, HPMC, IBU。



备注: b) 物理混合物和挤出。

在两种情况下, 热转移归因于 *PEG* 对 *IBU* 的增溶能力, 这已经在热熔制粒研究中得到证实。

Weatherley 等人观察到由于 *IBU* 在熔融聚合物中的溶解, 熔融颗粒中 *PEG* 和 *IBU* 熔融吸热的受到更强烈的抑制 (*Weatherley* 等, 2013)。由于我们没有对当前的挤压制粒进行任何热处理, 所以熔融吸热的抑制也归因于以下因素的组合, 例如 a) 由捏合元件引起的粒度减小 (*Niazi*, 2007) 和 b) 由于挤出加工的优异混合, *PEG* 到达颗粒中的结构域。

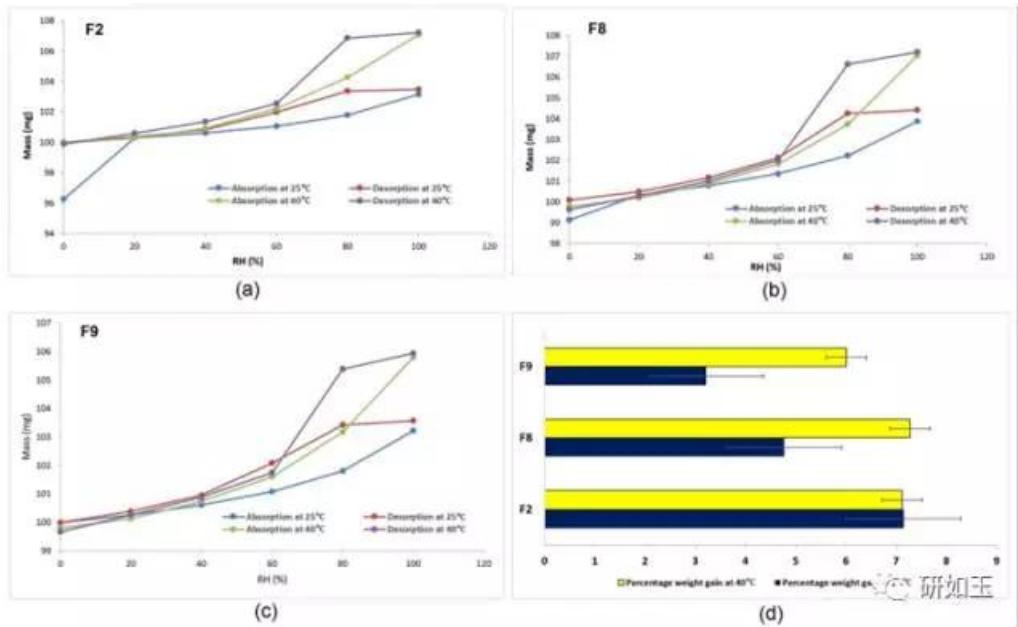
3.5 DVS 分析

使用 DVS 仪器研究了控制水分对经由双螺杆制粒工艺制造的 *IBU* 颗粒的物理固态稳定性的影响。评价和监控所制制粒料的水分吸收和解吸曲线在图 7 中被描绘。对于这项研究，通过动态蒸汽吸附分析，假设的多种颗粒吸收的水量可能与其固态稳定性相关。当亲水性组分如 *HPMC* 和 *PEG* 以及用于口服固体剂型时促进崩解的无机盐 *DCPA* 存在时，可能导致吸收的水的量增加。从图 7 可以看出，蒸汽吸附等温线表明在两个不同条件（环境温度和 40°C ）条件下增加相对湿度（RH）时吸水量增加。所有配方在 25°C 和 40°C 温度环境下，在 $60\%\text{RH}$ 的情况下，质量增加为 $1.1\text{--}3.0\%$ 。在 $60\%\text{RH}$ 之后，对于所有三批颗粒料，水吸附加速并且颗粒的质量在 $100\%\text{RH}$ 下进一步增加 $6\text{--}7.0\%$ 。如预期的那样，*F2*, *F8* 和 *F9* 的解吸阶段表现出由于稳定的水分流失而预测的可逆过程。无论配方组成的差异以及高于 $80\%\text{RH}$ 的任何相对湿度值下的质量变化，所有三批颗粒均显示出类似的 DVS 曲线，大幅下降。

三个批次颗粒的水分吸附增加最初归因于制剂处方组成，其含有大量的亲水性载体如 *HPMC* 和 *PEG*。然而，如图 7 (d) 所示，*F2* 显示出温度为与水摄取有关的独立因素，与其他两种配方 (*F8* 和 *F9*) 不同。在室温和 40°C 条件下，当相对湿度达到 $100\%\text{RH}$, *F2* 显著增重。通过仔细检查表 1 中的因变量的值，注意到与其他两个相比，*F2* 具有显着更小的粒度和更高的 SSA。因此，*F2* 的水吸附增加可归因于物理性质如粒度和 SSA 的影响。

图 7 挤出颗粒水分吸附和解吸的 DVS 分析

(*DCPA* / *Polymer* 1.0, *Binder* 8.0%, *L* / *S* 比 0.30), *F8* (*DCPA* / 聚合物 0.33, 粘合剂 5.0%, *L* / *S* 比 0.25) 和 *F9* (*DCPA* / *Polymer* 1.0, *Binder* 5.0%, *L* / *S* 比为 0.30)

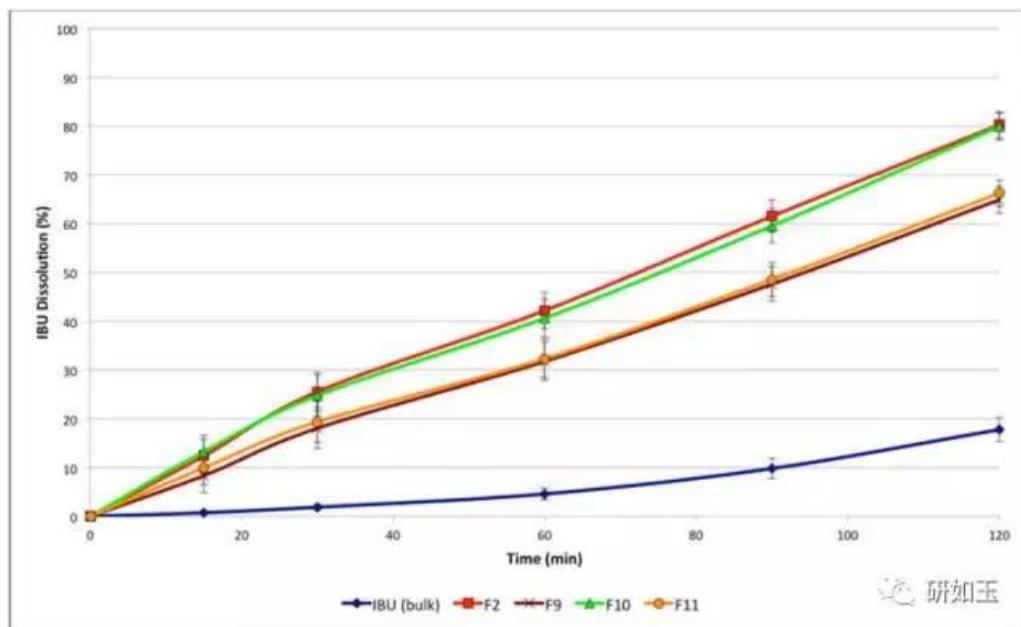


3.6 体外溶出度研究

挤出制粒工艺的主要目标之一是提高水不溶性布洛芬的溶出度。由于快速吸水, *DCPA* 促进颗粒崩解, 据报道 *HPMC* 增加溶出度是由于其亲水性。图 8 显示在酸性介质 (*pH*1.2) 中的高 *IBU* 负载颗粒挤出制剂 (40% w/ w) 的溶出曲线, 与单独的 *IBU* 相比, 具有最高溶出速率。可以看出, 对于挤出的颗粒, 溶出度为 65-80%, 时间 120 分钟, 而与此同时, *IBU* 原料只有 10% 的溶出度。如上所述, 所有独立参数对颗粒溶出度具有显著影响。然而, 对于具有最佳溶出性能的独立变量的配方, 其变化范围为 *DCPA*/*HPMC* 比例为 0.33-1.0, *PEG* 用量 5-8% 和 *L/S* 比为 0.25-0.3。由于 X 射线分析显示颗粒中存在 *IBU* 小部分无定形分形态, 溶出速率增加归因于无机多孔网络中的药物吸附和随后的上述粒径减小。此外, 对于具有高比表面积 ($>0.100 \text{ m}^2/\text{g}$) 的粒状制剂, 观察到更快的溶出度, 其与颗粒孔隙率直接相关。这种现象并不罕见, 并且已经发现溶出性质受制备颗粒的孔隙度变化的影响显著 (Weatherley 等, 2013; Le 等, 2011), 其可以导致更快的水合速率和吸水率。这与 *DVS* 分析结果非常一致, 对于具有高表面积和小粒径的颗粒, 其显示较高的吸水

率。不管是否按照上述方法重结晶 *IBU*, 加速的稳定性批次 (图 S2, 增补材料) 在六个月后显示类似的溶出曲线, 没有任何显着的变化。

图 8 *IBU* 和挤出颗粒 ($n = 3,37^{\circ}\text{C}$, 100rpm) 的体外溶出研究。



4. 结论

本文设计 *QbD* 研究, 以确定制剂自变量如 *DCPA*/聚合物比例, 粘合剂浓度和 *L/S* 比对湿挤压 *IBU* 颗粒的溶出速率, 中值粒径和比表面积 (因变量) 的影响。*DoE* 整合显示, 每一个因变量都受到配方参数的显著影响。物理化学特征表明, 尽管使用了乙醇制粒液, *IBU* 结晶度略受影响, 一小部分转变为无定形状态。挤出的颗粒表现出均匀的粒度分布, 良好的流动性和在酸性介质中快速的溶出速率, 这是由于制粒过程中, *IBU* 颗粒粒度降低, 多孔无机赋形剂的吸附和颗粒的大的比表面积。

致谢

作者感谢日本的富士化工有限公司的财务支持。

参考文献略

每周都有实名的研发同行加入，第二群目前已接近 1700 人，本群欢迎遵守群规的同行加入。加群

同行请修改群名片单位+姓名，非诚勿扰。

欢迎各位同行向本公众号投稿。

微信订阅号可以置顶了！把本号置顶，想看就看，不用再向下拉了！

投稿请联系群主（邮箱：9111628@qq.com）或微信编辑（1642214@qq.com）。

请欲加入本群同行仔细阅读本群首页介绍了解本群加群要求和群规则。

查看以前的文章请关注本公众号之后查看历史消息。

——研如玉——



药研人的网上家园

QQ1 群号：185255786 已经满员停止加人

QQ2 群号：555352622 开始接受申请加入目前已经超过 1700 人

申请加群：单位+姓名+电话申请，否则一律拒绝