

# 高剂量药物处方中不同粘合剂

## 在连续低温挤出制粒工艺和传统湿法制粒工艺中的比较

Yuda Zong, Chris Hood, Divya Tewari, Thomas Durig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19894-0001 USA

### 简介

双螺杆热熔挤出广泛应用于难溶性药物的增溶。最近，双螺杆挤出这种连续性的操作工艺成为传统高剪切制粒工艺的一种替代，也备受关注。在当前的工作中使用不同的粘合剂和高剂量（90%）对乙酰氨基酚（APAP）处方比较了连续挤出工艺和高剪切湿法制粒工艺。此外，还研究了挤出工艺中的重要参数，如温度、加水量、螺杆转速和进料速度。

### 实验方法

#### 挤出制粒

混合物包括 90% APAP，4% 粘合剂，0.2% 微粉硅胶和 1.55% 微晶纤维素，使用 Leistritz ZSE 18HP 反向旋转双螺杆挤出机（无挤出头）挤出。考察了三种聚合物粘合剂，包括羟丙纤维素（HPC）Klucel™ EXF，羟丙甲纤维素（HPMC）Benecel™ E5 和聚维酮（PVP）Plasdone™ K29/32。水通过蠕动泵连续注入挤出机中。除个别显示的数值外，螺杆转速和进料转速分别设为 150rpm 和 120rpm。表 1 显示了各个不同桶区的典型操作温度（图 1）。颗粒干燥至含水量 2% 以下，通过 0.065 英寸的筛网整粒。颗粒与 4% 交联羧甲基纤维素钠混合，加入 0.25% 的硬脂酸镁润滑颗粒。使用装有标准凹面冲模的 Manesty Beta 压片机，在 5，10，15，20 和 25kN 的压力下压制 600mg 的片剂。

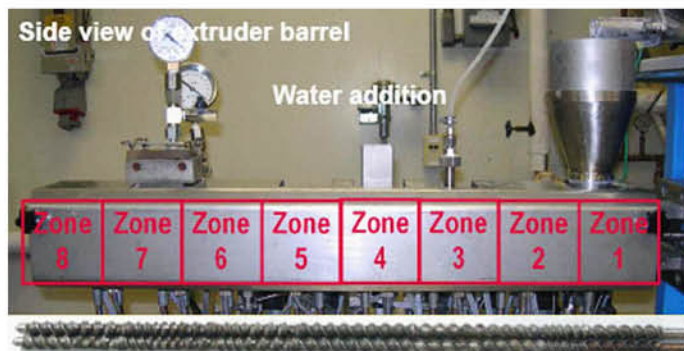


图 1. 挤出机的螺杆安装

温度 (°C)								载量 %	螺杆速度 (rpm)	进料速度 (rpm)
8区	7区	6区	5区	4区	3区	2区	1区	14	150	120
55	55	55	55	55	45	35	25			

表 1. 连续制粒的典型挤出设置

#### 传统高剪切制粒

使用 Glatt 高剪切制粒机，按上述处方进行高剪切制粒。干燥后，与前述同样的方法进行整粒，润滑和压片。

#### 片剂检测

使用 HT-500S 硬度仪和 FT-400 脆碎度仪检测片剂硬度和脆碎度。溶出检测依照 USP II 法，溶出介质为 37°C，pH 5.8 的磷酸缓冲液，搅拌桨转速为 50 rpm。

#### 形态学研究

挤出制粒与传统高剪切制粒制得的两种颗粒用金/钯包裹，使用 Hitachi S-4000 FE-SEM 扫描电镜观察 1000 倍图像。

## 结果与讨论

### 粘合剂选择效果

对于三种粘合剂（Klucel™ HPC EXF, Benecel™ HPMC E5, Plasdone™ PVP K29/32），通过连续挤出制粒制得的 APAP 片的硬度高于采用传统湿法制粒方法制得的相似片（图 2A），这可能是由于不同的颗粒形态（见图 3）以及挤出制粒更高的粘合剂混合与润湿效果。挤出的 APAP 颗粒是非常细粒子（直径 0.5-10 $\mu\text{m}$ ）的聚集，而传统湿法制粒制得的颗粒粒径要大很多。从而，挤出的颗粒用于粘合的有效颗粒表面积显著大于传统湿法制粒，导致片剂更高的硬度。

正如图 2A 所示，与 HPMC 和 PVP 相比，用 Klucel™ HPC EXF 制得的片剂硬度更高。HPC EXF 的压力曲线显示片剂硬度随压片力（至 25kN）呈线性增加，且没有裂顶现象，脆碎度也小于 0.4%。与此相反，PVP 片和 HPMC 片在 15kN 压力下出现裂顶。而且，图 2B 显示用 HPMC 或 PVP 作粘合剂，挤出颗粒制得的片剂溶出速度慢，而用 HPC EXF 作为粘合剂制得的片剂溶出迅速，且不受所选制粒工艺的影响。

图 3A 和图 3B 显示了高剪切湿法制粒制得 APAP 颗粒与挤出制得 APAP 颗粒形态学的差异。湿法制粒后，仍有大量的药物呈现片状的晶癖，而挤出导致更细小或更呈球状的粒子。而这些晶癖的变化可能是由于高的剪切力造成的。使用不同粘合剂挤出制得的颗粒间也有形态学的差异（图 3A）。PVP 颗粒和 HPMC 颗粒呈现更加粗糙的表面，许多更大的松散的聚集。这些差异与粘合剂溶液的辅展性有关。与 HPMC（48mN/m）和 PVP（54mN/m）相比，HPC 溶液有着明显低的表面张力（40mN/m），从而有更好的辅展性（1）。

### 工艺参数的影响

图 4A 和图 6A 显示挤出温度低于 35 $^{\circ}\text{C}$  制得颗粒的可压性更好，但高于此温度制得颗粒的溶出更好。图 5 的扫描电镜形态显示更高温度导致部分颗粒熔融，从而导致更大的聚集，更低的粘合表面积。此外，图 4B、4C、6B 和 6C 都显示加水量从 5% 增加到 10%，进料螺杆转速和挤出螺杆转速分别从 120rpm 和 150rpm 增加到 240rpm 和 250rpm，都不会对片剂硬度和溶出行为造成明显的影响。

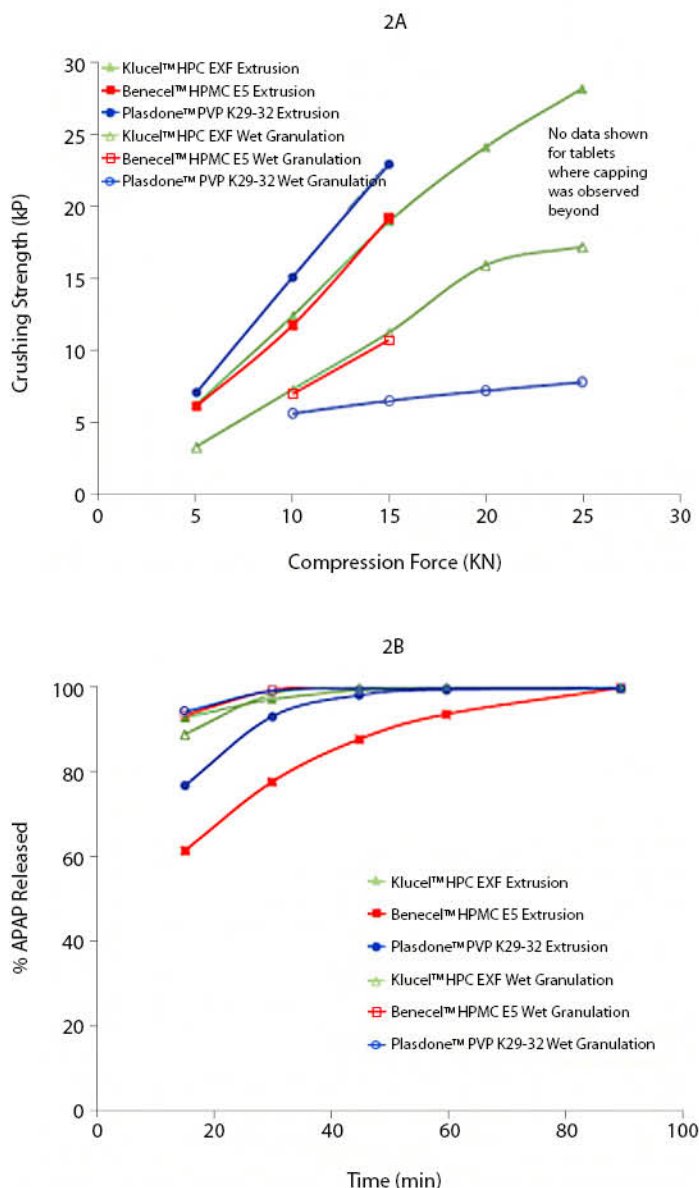


图 2. 连续挤出制粒不同粘合剂的比较。

2A: APAP 片硬度；

2B: APAP 片 溶出曲线

Klucel™ HPC EXF

Benece™ HPMC E5

Plasdone™ PVP K29-32

3A : Extrusion



3B : Wet Granulation

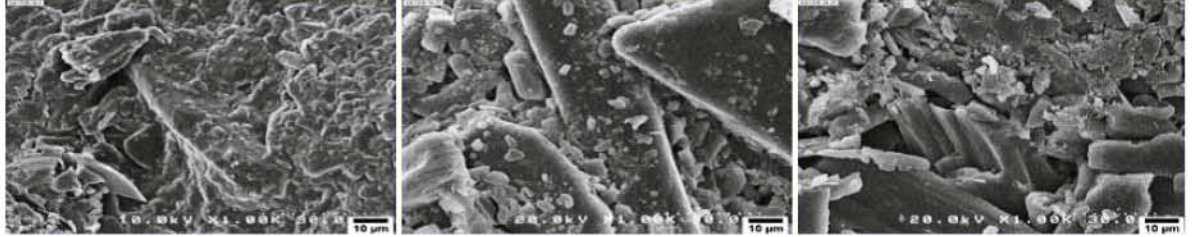


图 3. 使用不同粘合剂采用挤出制粒和高剪切湿法制粒制得颗粒的扫描电镜图

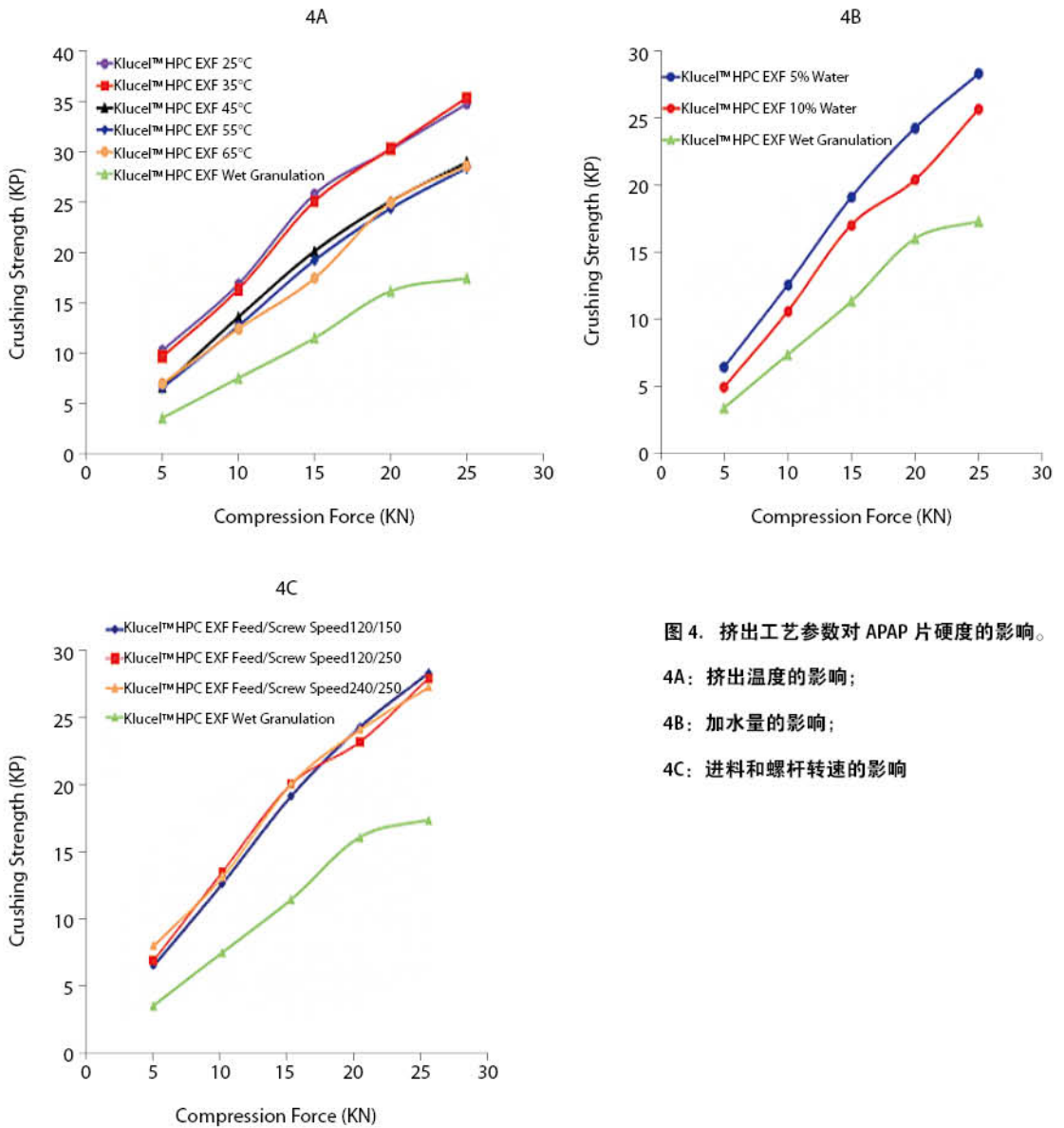


图 4. 挤出工艺参数对 APAP 片硬度的影响。

4A: 挤出温度的影响;

4B: 加水量的影响;

4C: 进料和螺杆转速的影响

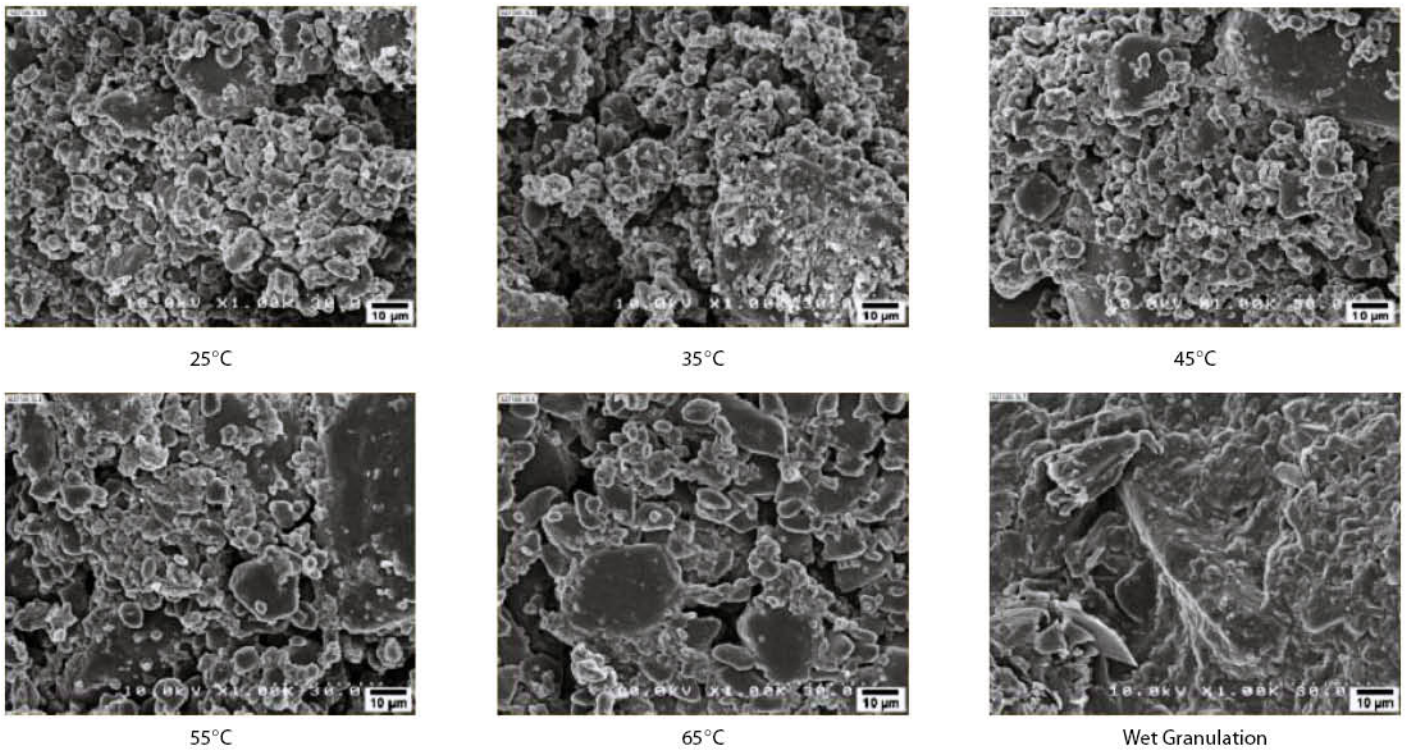


图 5. 挤出温度对颗粒形态的影响

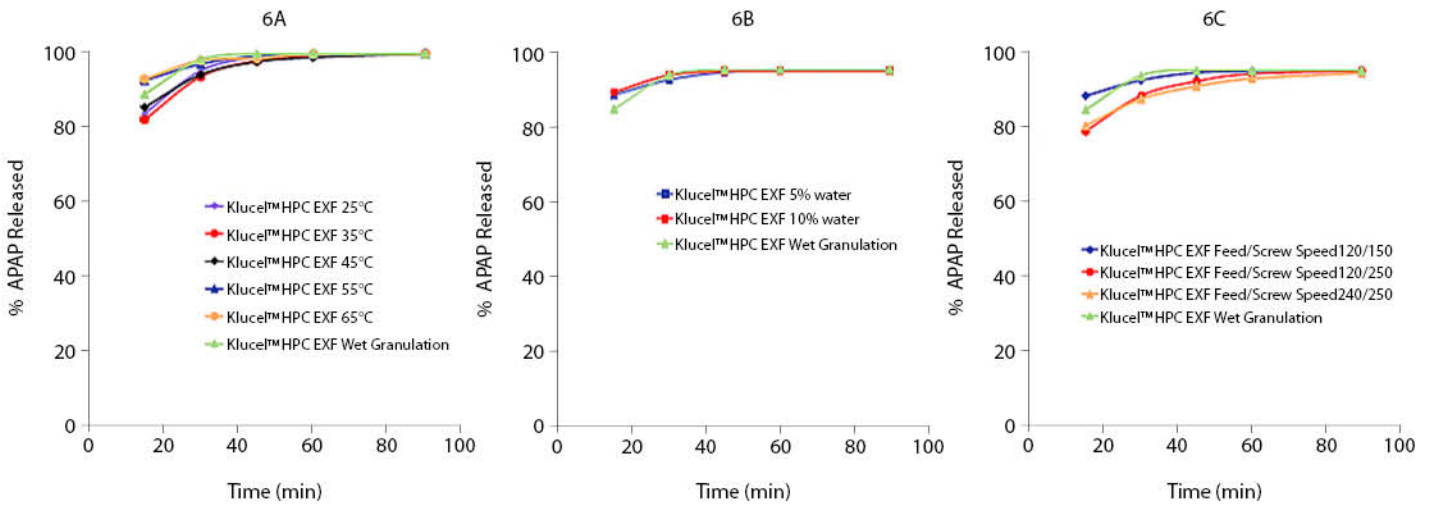


图 6. 挤出条件对 APAP 溶出的影响。6A: 挤出温度的影响；6B: 加水量的影响；6C: 进料和螺杆转速的影响

## 结论

以 Klucel™ HPC 作为粘合剂，采用双螺杆低温挤出工艺，对于高剂量药物处方的连续制粒是一种很有发展前景的方法。通过挤出制粒所制得的片剂硬度更高，脆碎度更低，溶出曲线与湿法制粒片剂相当。

## 参考文献

1. T. Durig, 2009. Binders in Pharmaceutical Granulation. In: D. M. Parikh(Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Marcel Dekker, pp.78-97.