

挤出滚圆工艺制备

埃索美拉唑镁微丸

J. Balasubramaniam, Y.V. Rajesh, K. Bindu, B.C. Ratnam, J. Yang, T. Bee and S. Porter

摘要

初步研究了采用挤出滚圆工艺，使用聚维酮和交联聚维酮作为非传统的挤出工艺辅料，制备了含有埃索美拉唑镁的多微粒微丸。尝试制备了不同粒径的微丸，以及研究了不同肠溶包衣的用量以得到合适的延迟释放的溶出曲线。本研究制得了达到合格延迟释放曲线的微丸，从本次初步的研究中也发现，通过进一步的处方和工艺完善，可以制得优化的球形特征和更窄的粒径分布。

目的

使用聚维酮作为主要的粘合剂和交联聚维酮作为工艺助剂，采用挤出滚圆工艺，进行埃索美拉唑镁微丸制备的初始研究。此外，确定所需肠溶包衣的合适用量，以达到合格的延迟释放。

实验方法

通过设定的初步试验来决定采用挤出滚圆工艺制备微丸所需要的大致的处方和工艺参数。最后通过进一步的评价，来改进所使用的处方和工艺条件。

初步试验

微丸制备

制备微丸所采用的处方见下表：

成分	用量 (% w/w)
埃索美拉唑镁	30.7
碳酸钠	6.8
甘露醇 (Mannogem EZ)	29.1
交联聚维酮 (Polyplasdone XL-10)	30.7
聚维酮 (Plasdone K-29/32)	2.7

工艺过程

微丸的制备工艺为：

- 采用 Pro-C-Ept 制粒机进行初始的制粒，将干物料先进行混合，然后加入所需的水。
- 采用 Umang Pharmatech 的挤出 / 滚圆机，将湿物料通过挤出机，然后使用滚圆机进行滚圆。
- 采用托盘烘箱干燥微丸。
- 将所得到的干微丸进行筛分，以得到粒径在 0.5-1.5mm 的不相连的微丸。

挤出滚圆制备微丸所采用的工艺条件

工艺参数	设定值
批量 (kg)	1.0
挤出机筛网开孔 (mm)	0.5
挤出机速度 (rpm)	100
滚圆时间 (s)	20
滚圆机速度 (rpm)	2800
滚圆机平盘	1.0

微丸包衣

采用配有 6" Wurster 柱的 Aeromatic Strea-1 流化床，首先将微丸用透明的以 HPMC 为基础的水溶性包衣液 (Advantia Prime 199989HA09) 进行隔离包衣，然后采用丙烯酸树脂的肠溶包衣液 (Advantia Performance 190024HA49) 进行肠溶包衣。每个试验中的包衣量根据初始微丸的大小进行调整。

具体的包衣过程参数见下表：

工艺参数	特殊的工艺条件	
	隔离包衣	肠溶包衣
微丸投料量 (kg)	0.5	
进风温度 (°C)	60	50
产品温度 (°C)	40-45	37-42
出风温度 (°C)	40-50	35-40
雾化压力 (bar)	1.0	1.0
风门开启量 (%)	10	12
包衣液固含量 (% w/w)	10	20
喷液速率 (g/min)	5	4
包衣增重 (% w/w)	6,10 或 15*	15,20 或 25*

* 包衣增重取决于起始微丸的粒径，分别为 0.5, 1.0 或 1.5mm

溶出检测

采用 USP I 法评估药物的释放特性。首先将所有的样品都放置在 0.1N 盐酸溶液中 2 小时，然后在 pH 值 6.8 的缓冲溶液中放置 1 小时测定。

进一步研究

在初步的研究中考察了采用挤出滚圆工艺，使用非传统的辅料制备微丸，结果清楚地表明了这些辅料在这种工艺中潜在应用的可能性，但是最终并没有得到粒径和形态都非常理想的微丸。作为进一步的研究，将在微丸特性这些方面进行明显的改善研究。一旦获得理想的微丸，随后采用在初步研究中的方法将微丸进行肠溶包衣。

微丸制备

相比于初步的研究，采用了一个改进的处方（见下表），主要是消除碳酸钠对微丸球形特征的影响。微丸制备的大致工艺过程包括：

- 采用行星混合机进行初始的制粒，所有的物料（先在塑料袋内预混合 5min）加入一定量的水制粒。
- 将湿物料通过 NICA 挤出机进行挤出。
- 采用 NICA 滚圆机将挤出物滚圆。
- 采用 Aeromatic Stea-1 流化床干燥所得到的微丸。

制备微丸所使用的处方

成分	用量 (% w/w)
埃索美拉唑镁	30.7
甘露醇	34.9
交联聚维酮	30.7
聚维酮 (K-29/32)	3.7

(注：1000g 粉末中加入 420g 的纯水)

微丸包衣

采用配有 6"Wurster 柱的 Uni-Glatt 流化床包衣机对埃索美拉唑镁微丸进行肠溶包衣，包衣工艺条件见下表：

采用 Uni-Glatt Wurster 工艺进行微丸包衣的工艺条件

工艺参数	参数设定	
	隔离包衣	肠溶包衣
微丸投料量 (g)	900	
风门设定 (%)	20	20
进风温度 (°C)	62	60
出风温度 (°C)	41	40
包衣材料	Advantia Prime 199989HA09	Advantia Performance 285989HA49
包衣液固含量 (% w/w)	12	20
喷液速率 (g/min)	8.4	15
包衣增重 (% w/w)	3.0	15.0

肠溶微丸的溶出检测

采用 USP I 法进行溶出测试。首先将所有的样品都放置在 0.1N 盐酸溶液中 2 小时，然后在 pH 值 6.8 的缓冲溶液中放置 1 小时测定。

结果

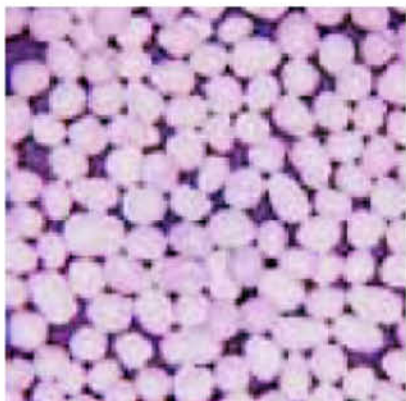
初步研究

在本次研究中，第一步的研究结果充分地证明了该方法的有效性。采用挤出滚圆的方法可以得到可接受的微丸，将微丸包衣后能够得到满意的延迟释放效果。

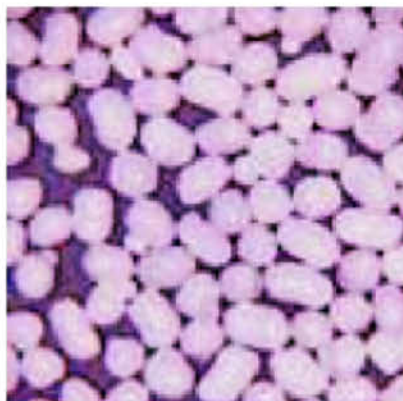
丸芯以及包衣后微丸的显微镜和扫描电镜照片如下所示。

由于初始的微丸是采用固定筛网的挤出机得到的，采用筛分获得了不同粒径的微丸（进一步评估），从照片中可以非常明显地看到有大粒径的微丸，且呈圆桶状，或者聚结起来。

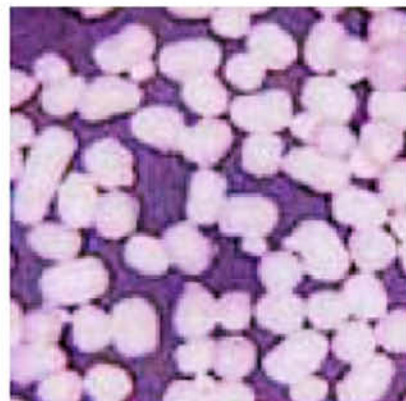
微丸显微镜照片



(a) 0.5mm Pellets

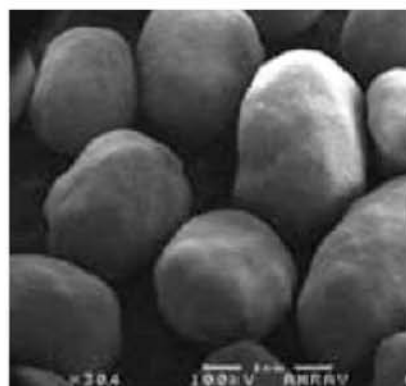


(b) 1.0mm Pellets

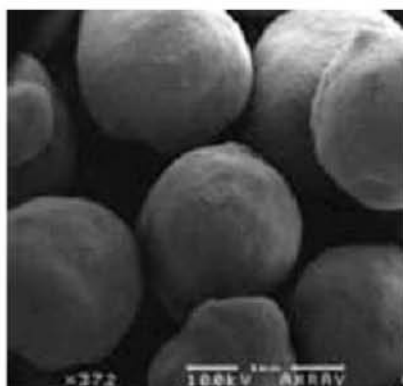


(c) 1.5mm Pellets

微丸扫描电镜照片



(a) 0.5mm Pellets



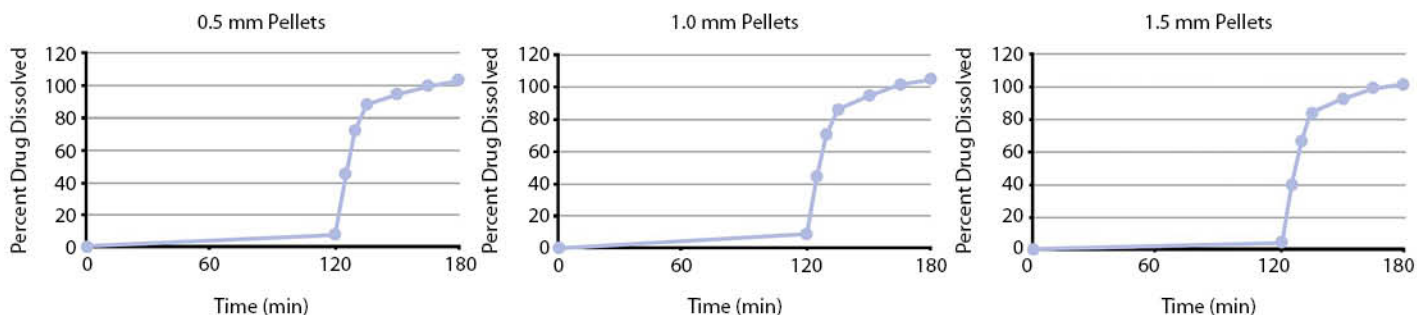
(b) 1.0mm Pellets



(c) 1.5mm Pellets

三批不同粒径的埃索美拉唑镁肠溶微丸的溶出结果如下所示：

埃索美拉唑镁肠溶微丸的溶出结果（0.1N HCl 溶液 2 小时，然后在 pH 值 6.8 缓冲液中 1 小时）



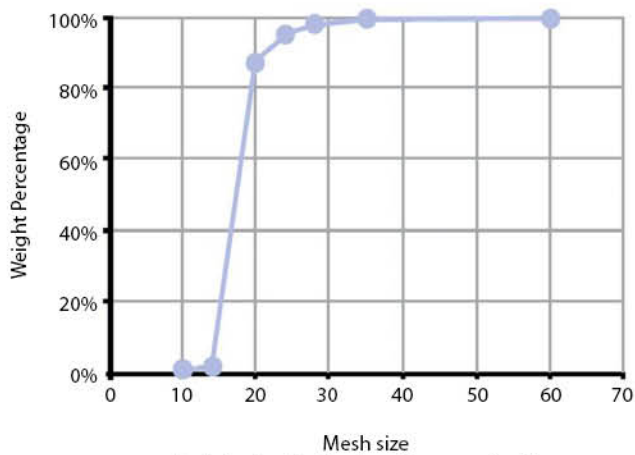
不同粒径的肠溶微丸都获得了满意的延迟释放效果，在 0.1N HCl 溶液中 2 小时后最多有不超过 5% 的释放，而在 pH 值 6.8 缓冲液中 1 小时内药物就可以达到 100% 的释放。

进一步研究

该阶段的研究工作所采用的工艺条件能够获得微丸特性的显著改善，无论是球形状态还是粒径分布。（如下图所示）：



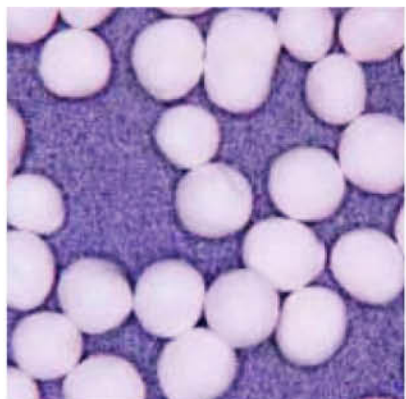
Photomicrograph of uncoated pellets



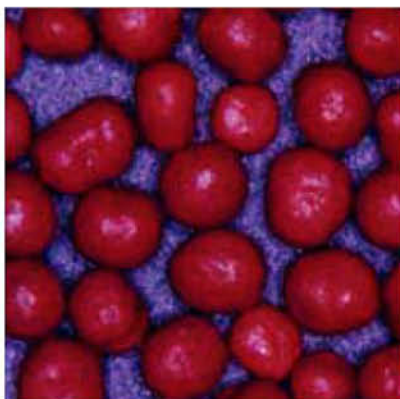
Particle size distribution of uncoated pellets

经过隔离包衣和肠溶包衣后的微丸性质如下所示：

微丸的显微镜照片



(a) Subcoated pellets

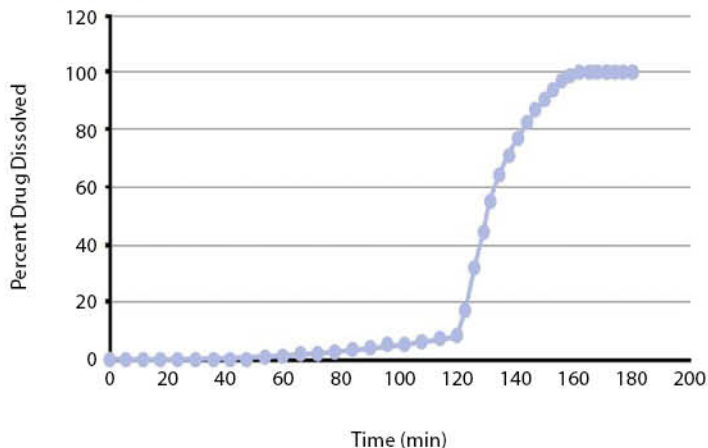


(b) Enteric coated pellets

尽管包衣微丸总体上是可以接受的，但还是可以看到有一点聚结。相应地，需要进一步地优化包衣工艺。

关于药物释放特性，下面的数据再次表明可以获得令人接受的结果，通过进一步的工艺优化，特别是理想的包衣增重，可以达到理想的结果。这些将在随后的研究中给予关注。

埃索美拉唑镁肠溶微丸的药物释放特性



结论

本次研究证明了使用聚维酮（作为粘合剂）和交联聚维酮（作为工艺助剂）在挤出滚圆工艺中生产微丸是可行的。显然，从获得的结果中可知，还需要进行进一步的处方和工艺优化，本研究工作仅仅是个起点。

首选需要研究的内容或其它方面有：

- 采用挤出滚圆工艺制备微丸应优化处方和工艺条件
- 特别需要研究处方中药物含量改变以及工艺助剂用量的影响
- 比较潜在应用的辅料和传统的挤出滚圆工艺的助剂（如微晶纤维素）
- 优化隔离包衣和肠溶包衣的工艺，从而获得理想的产品稳定性和有效的药物释放特性