

不同粘合剂在高剂量药物 连续低温挤出制粒和传统湿法制粒中的比较

Yuda Zong, Chris Hood, Divya Tewari, Thomas Dürig
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

前言

双螺杆热熔挤出广泛应用于难溶性药物增溶。近来，该技术作为传统高剪切制粒的替代工艺，因可连续操作而受到关注。本研究比较了连续挤出工艺与高剪切湿法制粒工艺使用不同的粘合剂应用于高剂量 (90%) 盐酸二甲双胍 (MET) 处方。此外，还考察了重要的挤出工艺参数，如温度，加水量，螺杆转速和饲料速度。

方法

挤出制粒

将含 90% MET，4% 粘合剂，0.2% 微粉硅胶和 1.55% 微晶纤维素的混合物用 Leistritz ZSE18HP 同向旋转双螺杆挤出机（不加挤出头）挤出。考察了四种粘合剂，分别是 Klucel™ EXF 羟丙纤维素（HPC），Benecel™ E5 羟丙甲纤维素（HPMC），Plasdone™ K-29/32 聚维酮（PVP）和 Plasdone S-630 共聚维酮。水通过蠕动泵连续注入挤出机。如无另外指明，螺杆转速和饲料螺杆转速分别为 150rpm 和 120rpm。不同筒区（图 1）的典型加温度见表 1。颗粒干燥至水份低于 2%，整粒过孔径为 0.065 英尺的筛网，然后与 4% 交联羧甲基纤维素钠混合，再加入 0.25% 硬脂酸镁作为润滑剂。使用装有标准凹冲的 Manesty Beta Press 压片机分别在 5、10、15、20 和 25KN 压力下压制成 600mg 的片剂。

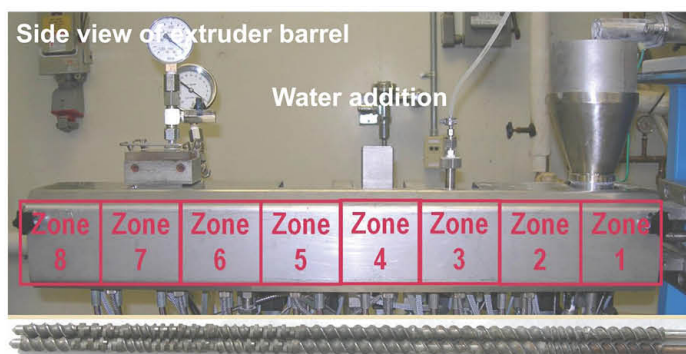


图 1. 挤出机的螺杆安装

温度 (°C)								载量 %	挤出螺杆转速 (rpm)	饲料螺杆转速 (rpm)
8 区	7 区	6 区	5 区	4 区	3 区	2 区	1 区	14	150	120
35	35	35	35	35	35	35	25			

表 1. 连续挤出制粒的典型参数设置

传统高剪切湿法制粒

上述处方采用 Glatt 高剪切制粒机进行制粒，干燥，整粒，加入润滑剂后，如前述同法压片。

片剂性质

使用 HT-500S 硬度仪和 FT-400 脆碎度仪分别测定片剂的硬度和脆碎度。溶出度测定按照 USP 第一法，100rpm，在 37°C，pH6.8 的磷酸缓冲液中进行。

形态学研究

挤出制粒和传统高剪切制粒得到的干燥颗粒经金 / 钼包衣后，用 Hitachi S-4000 FE-SEM 扫描电镜放大 1000 倍观察。

结果与讨论

不同粘合剂的影响

对于四种考察的粘合剂 (Klucel EXF HPC, Benecel E5 HPMC, Plasdone K-29/32 PVP 和 Plasdone S-630 共聚维酮), 连续挤出制粒颗粒压制的 MET 片剂比相应的传统高剪切制粒颗粒的片剂硬度更高 (图 2), 这可能是由于颗粒形态的不同 (图 3) 以及挤出制粒时粘合剂混合和润湿效果更高。挤出的 MET 颗粒是很多细小粒子的聚集, 而传统的湿法制粒颗粒粒径大很多。因此, 挤出制粒颗粒有着更大的有效粘合表面积, 从而制得强度更大的片剂。

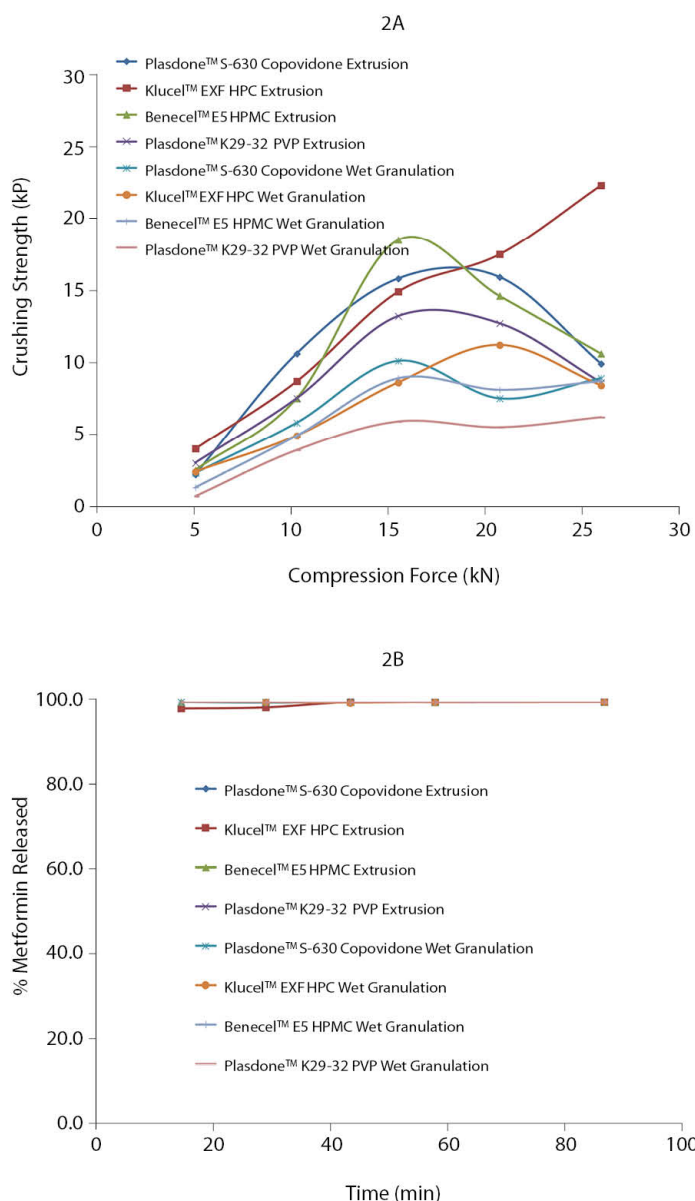


图 2. 连续挤出制粒中不同粘合剂的比较

2A: MET 片破碎强度

2B: MET 片溶出曲线 (15kN 压片力)

粒径分析显示, 整粒后, 所有挤出制粒颗粒的平均粒径比高剪切制粒颗粒小, 为 70~150 μm (表 2), 较小的粒径使得压制的片剂物理强度更大, 特别是以 Benecel HPMC E5 为粘合剂, 在 15kN 压力下压制的片剂的破碎强度极大, 因为其颗粒在四种粘合剂中最小 (250 μm)。

	Klucel™ EXF HPC	Benecel™ E5 HPMC	Plasdone™ K-29/32 PVP	Plasdone™ S-630 共聚维酮
挤出制粒	310	256	342	292
湿法制粒	386	420	464	385

表 2. 挤出制粒和湿法制粒制得盐酸二甲双胍颗粒整粒后的平均粒径 (μm)

如表 2A 所示, 与 HPMC, PVP 和共聚维酮相比, Klucel HPC EXF 制备的片剂有着更优的破碎强度曲线。压力曲线显示, Klucel EXF HPC 制备片剂的破碎强度随压片力增加至 25 kN 而线性提高, 没有顶裂, 且脆碎度小于 0.4%。与之相反, HPMC, PVP 和共聚维酮制得的片剂, 当压片力高于 15kN 时, 会出现顶裂。

尽管不同粘合剂制备的片剂破碎强度相差很大, 但它们均在 15 分钟内完全溶出 (图 2B), 这主要是由于盐酸二甲双胍较高的溶解度。

工艺参数的影响

图 4A 显示挤出温度在 35 $^{\circ}\text{C}$ 以下时可压性更好。从图 5 扫描电镜照片可以看出, 温度越高, 二甲双胍晶体越大, 从而粘结合面积较小。图 4B 和 4C 显示加水量从 5% 提高到 10%, 并将饲料螺杆和挤出螺杆转速分别从 120rpm 和 150rpm 增加 240rpm 和 250rpm, 会降低可压性。增加润滑性水的量和饲料 / 挤出速度会导致施加在二甲双胍上的能量降低, 从而混合和捏合二甲双胍晶体的效果降低, 最终形成的片剂就较脆。

并且, 各种制粒工艺下制得的片剂均能在 15 分钟内完全溶出。

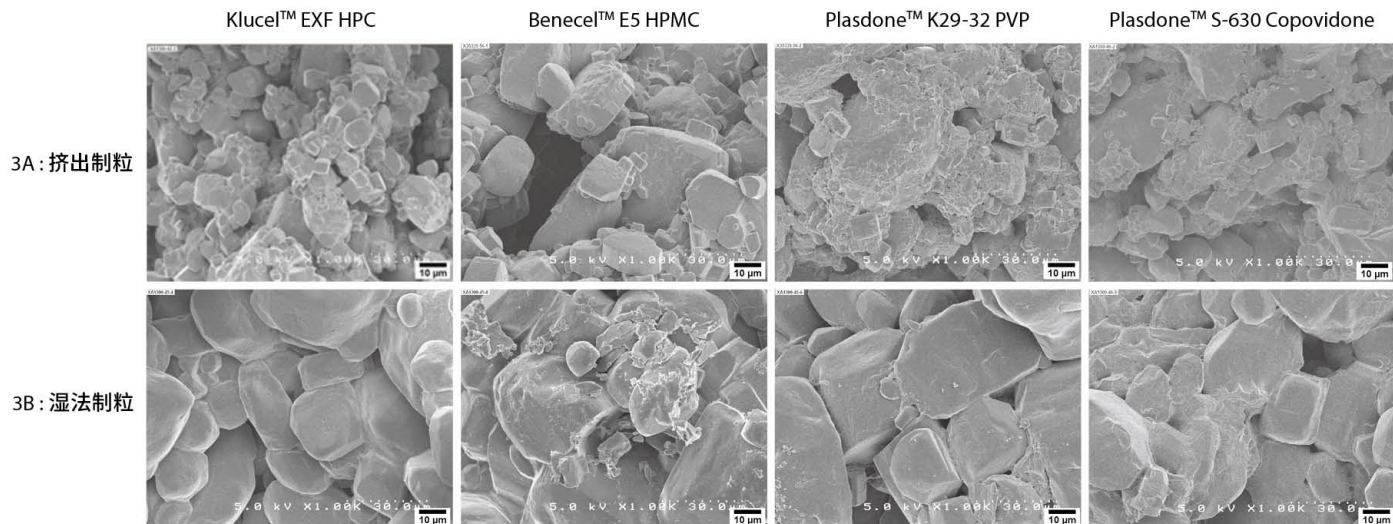


图 3. 使用不同粘合剂挤出制粒颗粒和高剪切湿法制粒颗粒 (MET) 的 SEM 图

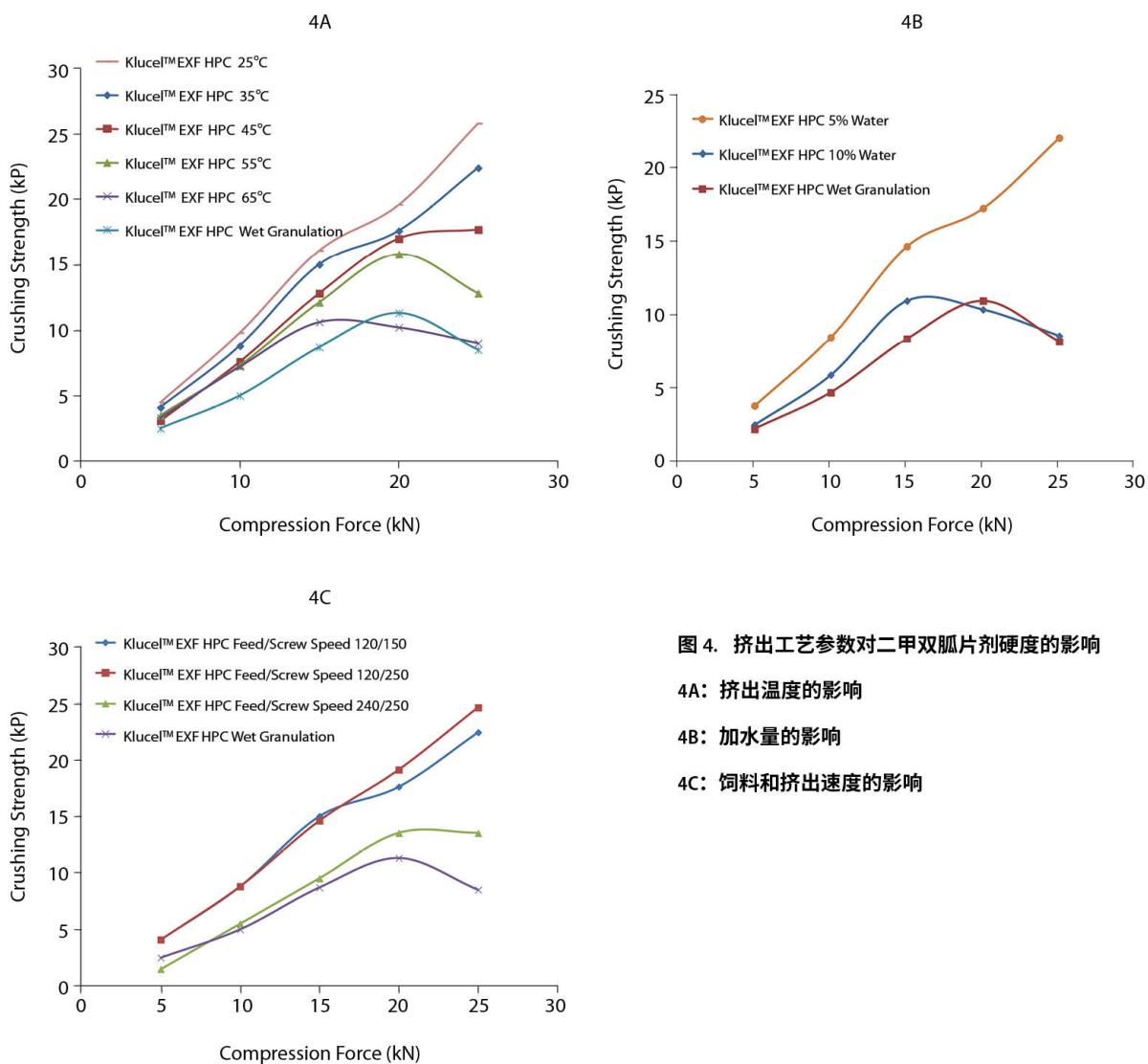
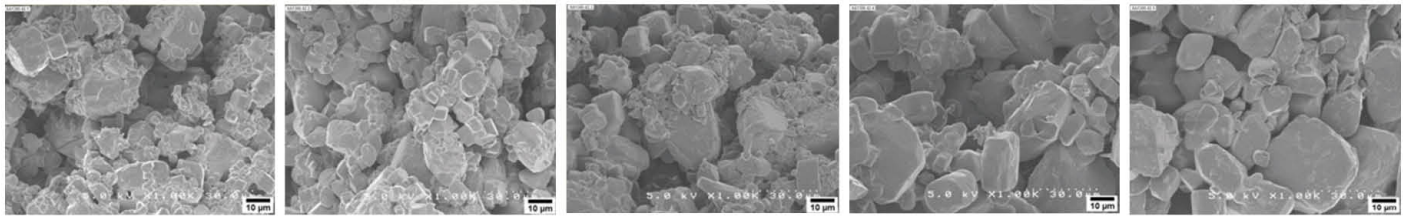


图 4. 挤出工艺参数对二甲双胍片剂硬度的影响

4A: 挤出温度的影响

4B: 加水量的影响

4C: 饲料和挤出速度的影响



5A: 25°C

5B: 35°C

5C: 45°C

5D: 55°C

5E: 65°C

图 5. 不同挤出温度制得颗粒 (MET) 的 SEM 图

结论

以 Klucel HPC 为粘合剂，低温双螺杆挤出制粒是一种很有发展前景的用于高剂量药物处方的连续制粒方法。挤出制粒颗粒压制的片剂硬度高，脆碎度低，溶出与湿法制粒片剂相当。

参考文献

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