

药物亲水性对常用片剂粘合剂

高剪切制粒的影响

Gernot Warnke¹, Tamas Vago¹, Tugce Tuglu², Zeynep Oren², Edmont Stoyanov¹, Thomas Dürig³

1. Ashland Specialty Ingredients, Düsseldorf, Germany,

2. Ashland Specialty Ingredients, Istanbul Turkey,

3. Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE, USA

目的

本研究比较了亲水性（盐酸二甲双胍）和疏水性（辛伐他汀）模型药物（API）的制粒和压片，当与四种常用的粘合剂配方使用时，两者都表现出较差的流动性和可压性。使用的粘合剂亲水性从高到低排列：聚维酮 Plasdane[™] K-29/32，共聚维酮 Plasdane[™] S-630，羟丙甲纤维素 Benecel[™] E15 和羟丙纤维素 Klucel[™] EXF。

前言

活性原料制粒有多种原因，比如增加可压性，流动性和堆密度，防止扬尘和分层或是减小静电影响。

取决于 API 的性质，任何原因一或综合几个原因一可能在压片前都需要制粒这一步。也就是说，一些主药表现出较好的可压性，它们可能需要制粒来克服流动性问题。同样的，其它主药表现出较好的流动性，但需要改善可压性。亲水或亲脂的 API 对与部分或全部溶解粘合剂的相互作用也有影响。对于每一个处方，粘合剂的合理选择，所有的这些差异都应考虑进去。在该领域，报道系统性的可用信息的文献非常少，粘合剂的选择通常出于偏好或是巧合而非科学。

当前工作集中在较差流动性和可压性的模型药（高亲水性的盐酸二甲双胍和亲脂性的辛伐他汀）的制粒。比较四种常用粘合剂（聚维酮 Plasdane[™] K-29/32，共聚维酮 Plasdane[™] S-630，羟丙甲纤维素 Benecel[™] E15 和羟丙纤维素 Klucel[™] EXF）用于所选择模型药制粒的表现。

本工作是一个更大研究的一部分，此研究是关于根据主药性质和不同生产技术合理选择粘合剂。

方法

根据表 1 的处方制备圆弧形片。使用 Mycromix 制粒机（Hüttlin GmbH, Germany）进行高剪切制粒。

使用 Riva Piccola 旋转压片机（Riva S.A., Argentina）压片。片重 / 破碎力 TBH525WTD（Erweka, Heusenstamm, Germany），脆碎度测定仪 PTF E（Pharma Test, Heusenstamm, Germany）检测片剂质量，表 1 所示的处方并不反映任何商业上市的产品。本实验使用该处方的唯一目的是研究在高剂量，难制粒的活性药中常用片剂粘合剂的表现。

成分	%
API（辛伐他汀或盐酸二甲双胍） ^A	80
GranuLac [®] 200 单水乳糖 ^B	10.5
粘合剂：聚维酮 Plasdane [™] K-29/32[PVP]/ 共聚维酮 Plasdane [™] S-630 [PVP/VA]/ 羟丙甲纤维素 Benecel [™] E15[HPMC]/ 羟丙纤维素 Klucel [™] EXF [HPC] ^C	5.0
Polyplasdane [™] XL 交联聚维酮 型号 A ^C	3.0
Aerosil [®] 200 胶态二氧化硅 ^D	0.5
硬脂酸镁 ^E	1.0

A) RIA International LLC, East Hanover, NJ, USA

B) Meggle, Wasserburg, Germany

C) Ashland Specialty Ingredients, USA

D) Evonik, Darmstadt, Germany

E) Magnesia, Lüneburg, Germany

表 1. 片剂处方（%）

粘合剂	崩解时间 [min]
羟丙纤维素 Klucel [™] EXF	15
聚维酮 Plasdane [™] K-29/32	8
羟丙甲纤维素 Benecel [™] E15	42
共聚维酮 Plasdane [™] S-630	4

表 2. 80N 破碎力的辛伐他汀片的崩解时间

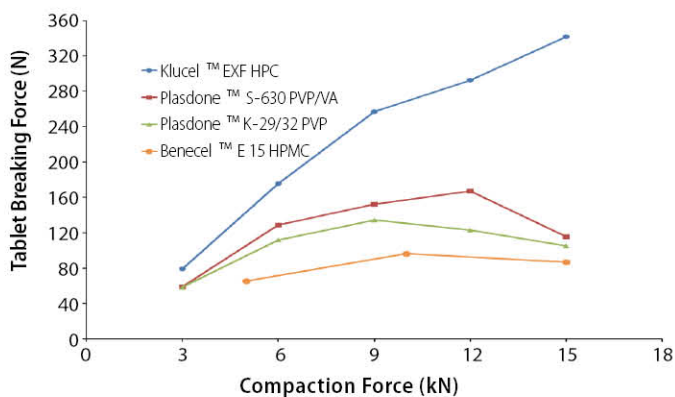


图 1. 辛伐他汀处方可压性

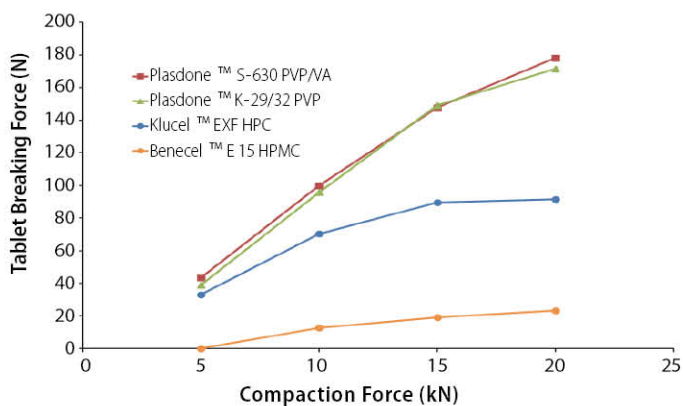


图 2. 盐酸二甲双胍处方可压性

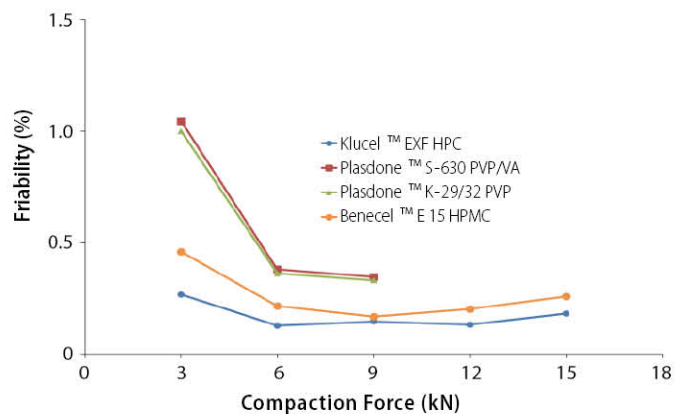


图 3. 辛伐他汀处方的片剂脆碎度

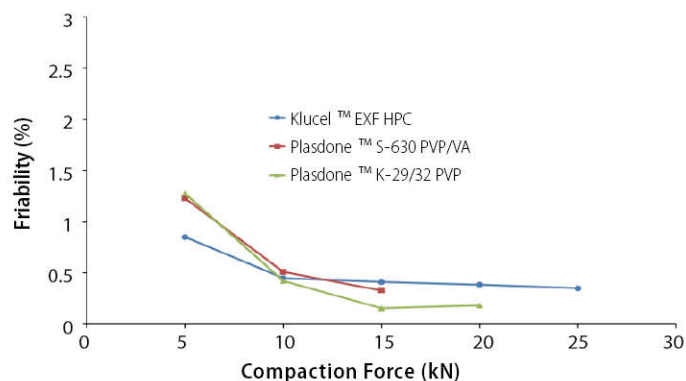


图 4. 盐酸二甲双胍处方的片剂脆碎度

结果与讨论

可压性

辛伐他汀：图 1 显示了四个测试的辛伐他汀处方的压缩硬度曲线。所有的颗粒比纯 API 达到更高的片剂硬度。除了羟丙纤维素（Klucel™ EXF），所有粘合剂在高压片力时出现了裂片。

盐酸二甲双胍：图 2 显示了四个测试的二甲双胍处方的压缩硬度曲线。所有的颗粒比纯 API 达到更高的片剂硬度。HPMC 的效果非常有限，并不能达到足够的片剂硬度。HPC 达到更高的硬度，但在 15kN 压片力达到一个平台（大约 90N 的破碎力）。经比较，聚维酮和共聚维酮比这两种纤维素粘合剂达到更大的硬度。

脆碎度

辛伐他汀：对所有的粘合剂，在低压片力下脆碎度值都低于 1%。高于 12kN 压片力时，羟丙纤维素仍然达到低于 1% 的脆碎度值，而其它处方出现裂片（图 3）。

盐酸二甲双胍：对羟丙纤维素、聚维酮和共聚维酮，在高于 5kN 的压片力下，脆碎度值都低于 1%（图 4）。由于裂片，羟丙甲纤维素的片剂无法测量。

片剂崩解

辛伐他汀：正如表 2 所示，崩解时间都在药典关于速释片的限度内，除了羟丙甲纤维素处方，它的崩解时间为 42 分钟。

盐酸二甲双胍：由于二甲双胍的高水溶性和它的高处方用量（80%），所以对于羟丙纤维素，聚维酮和共聚维酮，崩解时间非常短（< 1 分钟）（数据没有展示；由于裂片，HPMC 片剂的崩解没有检测）。

结论

制粒和压片性能与 API 和粘合剂的亲水性 / 疏水性密切相关。高水溶性二甲双胍在制粒过程竞争性水化。高亲水性聚维酮和共聚维酮膨胀和溶解速度的比羟丙纤维素和羟丙甲纤维素快很多，最合适亲水性药物。

羟丙纤维素，所测试的粘合剂中亲水性最低，在溶液中的表面张力显著降低。这可能导致在制粒过程中改善辅展性以及粘合剂与亲脂性 API 间的相互作用。