

通过试验设计(DOE)优化多颗粒挤出滚圆工艺

Gus LaBella
Colorcon, Inc., Harleysville, PA USA

AAPS
海报重印 2016

目的

本研究旨在评估制备载药多颗粒的挤出滚圆工艺。通过试验设计(DOE)评估配方和若干工艺参数，了解与现有的标准蔗糖丸芯产品相比，挤出滚圆工艺对微丸的粒度大小和分布，圆整度，脆碎度以及目标尺寸微丸收率的影响。

方法

在本项研究中，考察了挤出滚圆工艺的四个参数：粘合剂水平，水分含量，滚圆速度以及滚圆时间，在 Fusion Pro 软件中进行 DOE 设计，使用鲁棒模型响应面设计了 27 个试验。美托洛尔由于通常被制成多颗粒制剂，被选为这次研究的模型药物。由于此药物的高溶解度，选择了 40%的载药量。将善达™(Starch® 1500，部分预胶化玉米淀粉)用作配方中的粘合剂，用量在 1-7%之间，剩余部分为微晶纤维素(50 微米)。首先在配有 5L 锅体的 Glatt VG 25M 高剪切制粒机中利用湿法制粒工艺制出 750g 批量的软材。利用气动喷嘴将水喷入制粒机中，并且所有批次的加水速度恒定。然后将软材通过配有 1mmx1mm 筛孔的 LCI MG-55 挤出机挤出。将挤出物用配有 2 mm 摩擦板的 LCI QJ-400TG 滚圆机以不同的速度和时间滚圆。随后将滚圆的微丸在 Glatt GPCG-3 流化床中烘干。利用 Camsizer P4 动态图像分析仪分析每个批次的微丸，再用 16 和 20 目 US 筛网进行筛分，留下目标尺寸范围内的微丸，测定目标尺寸微丸的收率。然后再次利用 Camsizer 分析目标微丸以评估微丸的尺寸和形状。并使用 Erweka GTA 120 脆碎度仪测试每个批次的脆碎度。最后将选定的批次利用光学显微镜评估外观并进行溶出度测试以确定药物释放的变化。

结果

本项研究中制备的所有批次微丸都进行顺利，而且在工艺的所有阶段未发生任何问题。通过 DOE 试验制备了各种不同形状和尺寸的微丸。水分含量是最显著的影响因素，影响着几乎所有的响应值。某些情况下，当水分含量较高时，微丸在滚圆过程中可能会结块，导致产生过大尺寸的微丸。Camsizer 分析表明，类似因素会对微丸的粒度，分布跨度以及圆整度产生影响，不论在筛分前还是筛分后。图 1 显示了每个批次在筛分前从 D(0.1)到 D(0.9)的分布范围，并与 16/20 目苏丽芯™(Suglets®，高品质药用丸芯) PF019 对比。图中同时标注了 16 目和 20 目筛网的尺寸，以及目标尺寸 1mm/18 目。图 1 显示了 DOE 试验所获得的微丸粒度分布较宽。试验中需要平衡的工艺参数以获得目标粒度：水分含量过高或过低将导致产生过大尺寸或过小尺寸的微丸。相比之下，分析的蔗糖丸芯显示出非常窄的粒度分布。为了减少随后进行的控释包衣的膜厚度差异以及溶出度差异，狭窄的粒度分布必不可少。在挤出滚圆微丸制造工艺中，需要一个筛分步骤来去除产品中过大尺寸和过小尺寸的微丸。关于筛分后的微丸，表 1 显示了本项研究中测量的响应值的范围。

~ ~

图 1. 筛分前微丸的粒度范围

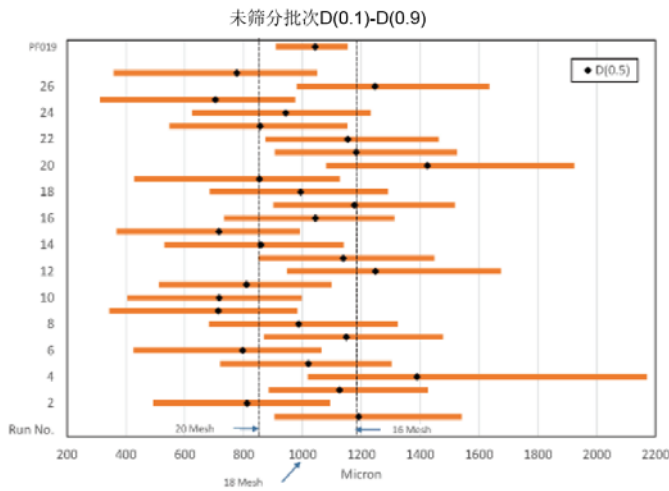


表 1. 筛分后微丸的实验结果范围

响应值	最小值	最大值
D(0.1)(微米)	727	940
D(0.5)(微米)	919	1100
D(0.9)(微米)	1088	1246
圆整度	0.846	0.961
分布跨度	0.273	0.425
脆碎度	0.10	19.08
收率	23.7	67.4

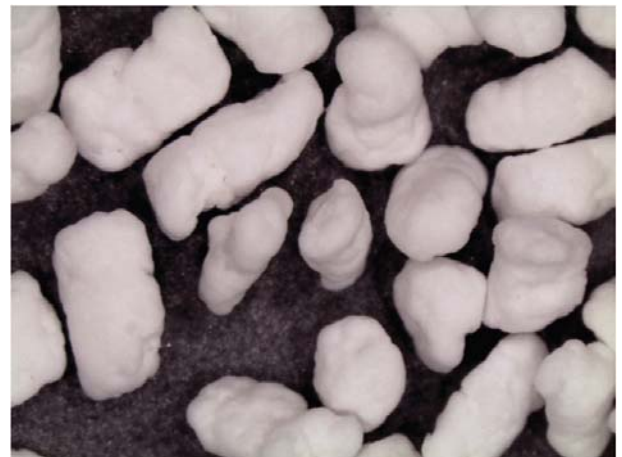
每个批次的目标尺寸微丸的收率跨度范围很宽，最大值仅达到 67.4%。根据特定产品选定的工艺参数，在生产过程中会产生严重的浪费。当水分，滚圆速度和时间处于最高水平时，收率最低；而当所有参数处于中间水平时，收率最高。该药物的高溶解度和该配方的高载药量会对这种情况产生极大的影响，在许多情况下，挤出

滚圆可获得更高的收率。范围更宽的筛分同样可以提高合格品的收率，例如 14-25 目，然而，这有可能会在包衣后产生更高的药物释放差异性。光学显微镜显示不同的试验批次会造成千差万别的微丸形状。可以看到，最高的水分含量，滚圆速度和时间，中间点的善达含量能够获得最高的微丸圆整度(图 2)；而最低的水分含量，善达含量，滚圆速度和时间能够获得最低微丸圆整度(图 3)。同时，脆碎度也具有与之相同的趋势。圆整度较小的微丸表现出较高的脆碎度。总之，当在工艺中使用更多的水时，微丸就变得更具球形且具有较低的粒度分布跨度和脆碎度，但是尺寸大于期望尺寸且微丸收率较低。从要产生一个理想的球形形状和粒度分布的同时要获得较高的收率方面来看，这些结果互相矛盾。

图 2. 最高圆整度(试验 4)



图 3. 最低圆整度(试验 19)



~ ~

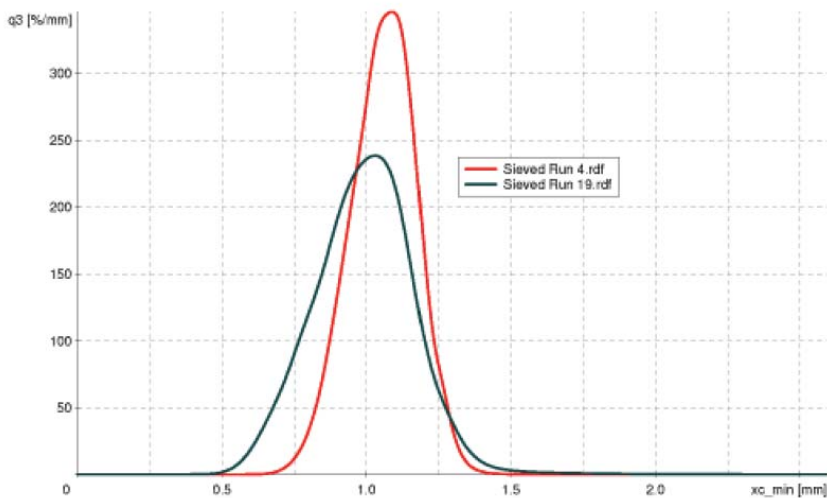


图 4. Camsizer 粒度分布

Camsizer 利用分布跨度值显示这些试验产生最窄和最宽的微丸粒度分布。图 4 为对应的粒度分布图。试验 19 显示出较宽的粒度分布, 因为微丸形状影响了筛分过程。较差的圆整度使得筛分过程更困难, 导致粒度分布更加宽。

在 DOE Fusion Pro 软件中运行一个优化程序来产生如表 2 所示的指标。该软件将根据评估的数值范围创建一个设计空间映射。在图 5 中, 白色区域代表在极限值范围内生产微丸的空间。彩色区域代表优化过程中每个响应值将要开始超过

极限值的区域。在最优的参数设定运行一批作为确认批次。表 2 显示了预测值的和实际的结果。所有批次微丸的药物溶出度十分相似, 不管工艺和配方如何变化, 15 分钟内所有药物释放完毕。

表 2. 优化指标和结果

响应值	目标	限度
D(0.5)(微米)	目标值	1040-1070
圆整度	最大值	0.900
分布跨度	最小值	0.350
脆碎度(%)	最小值	2.00
收率(%)	最大值	52.0
影响因素		设定值
水分含量(%)		15.0
善达含量(%)		5.5
滚圆速度(rpm)		600
滚圆时间(min)		2.0
响应值	预测	实际
D(0.5)(微米)	1055	1043
圆整度	0.916	0.930
分布跨度	0.344	0.341
脆碎度(%)	1.82	1.40
收率(%)	56.3	61.3

图 5. 设计空间

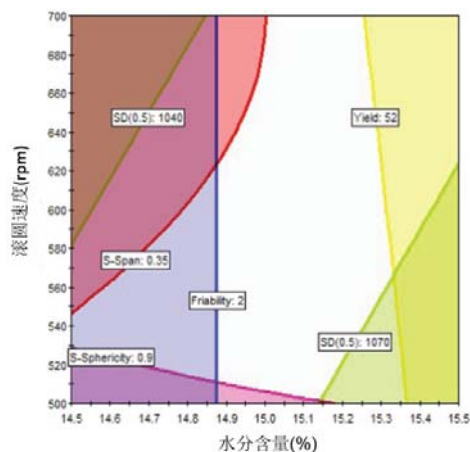
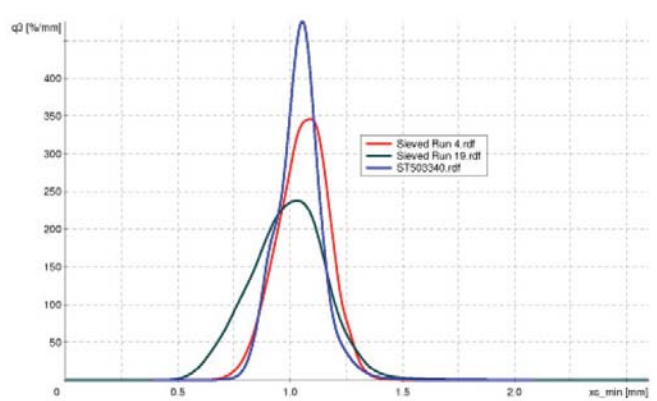


图 6. 相比于苏丽芯 16/20 目的 Camsizer 粒度分布



将该数据与同样粒度范围的市售蔗糖丸芯(苏丽芯, 卡乐康)进行比较, 如表 3 所示。将苏丽芯的 Camsizer 粒度分布与先前展示的试验 4 和试验 19 的粒度分布进行比较, 如图 6 所示。试验 4 和蔗糖丸芯的粒度分布跨度几乎相同, 但是只产出 24%收率的目标微丸。使用苏丽芯作为药物层积上药的起始底物将有利于产生更高收率的最终产品, 因为不会从原始产品筛分出废品。此外, 可以看到, 蔗糖丸芯具有更窄的粒度分布以及更低的脆碎度和更高的圆整度。这些因素可能对控释多颗粒产品的溶出度产生影响。

表 3. 蔗糖丸芯数据

响应值	苏丽芯 16/20 目
D(0.5)(微米)	1043
圆整度	0.964
分布跨度	0.232
脆碎度(%)	0.60
收率(%)	100%

结论

该模型配方在整个工艺的造粒阶段表现出对水分含量高度敏感, 会对成品质量尤其是成球性能造成影响。挤出滚圆工艺可获得高圆整度和低脆碎度; 然而, 在该最佳参数范围内生产的产品由于不符合适当的目标尺寸, 会造成相当大的浪费。粒径最大且圆整度最好的微丸具有最窄的分布跨度, 生产的工艺参数处于较高水平; 而粒径较小且圆整度最差的微丸, 具有最宽的分布跨度, 生产的工艺参数处于较低的水平。低圆整度微丸由于其不规则的形状, 导致产生最高的脆碎度和最宽的分布跨度。因此, 必须折中这些关键影响因素以平衡相应的输出结果。DOE 试验可以如运行确认批次展示的那样良好地预测影响因素的研究结果。未包衣微丸的溶出度不会受到配方或工艺变化的影响。利用蔗糖丸芯代替挤出滚圆工艺可以生产出更加一致且稳健的多颗粒。本项研究的下一阶段将评估使用膜控包衣系统包衣该挤出滚圆的微丸与层积上药的蔗糖丸芯相比的药物释放变化。

根据我司所知及所信, 本文包含的信息真实、准确, 但由于方法、条件以及产品设备的差异, 故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上, 也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:+86-21-61982300/4001009611-传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2016. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

* 除了特别指出外, 所有商标均属BPSI公司所有

pr_aaps_sug_ex_sph_DOE_11_2016_CHN