

快速湿法混合制粒中善达™(Starch 1500®) 用作粘合剂和崩解剂与聚乙烯吡咯烷酮和交联羧甲基纤维素钠的比较

介绍

历史上，新药产品开发的大部分配方中含有玉米淀粉，用作粘合剂和崩解剂。作为粘合剂，淀粉需要制备成淀粉浆然后进行湿法制粒。作为崩解剂，它以干法的形式添加入混和物。两种方法均经常使用，因为在制备淀粉浆时发生凝胶化，使淀粉失去大部分崩解特性。而干加入颗粒间，玉米淀粉不具有良好的流动性和可压性。

聚合物

今天，更多的人倾向于使用聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮（PVP）作为湿法制粒中的粘合剂。发生水合时，这些粘合剂可以形成粘稠的溶液，这种粘性把单个的颗粒聚集在一起。然而，聚合物粘合剂也会导致加工困难，例如快速过度颗粒化。随时间延长，它们偶尔也会导致片剂变硬并使溶出性能降低。

由于必须保持配方粘合和崩解特性之间的平衡，如果选择聚合物作为粘合剂，则需要添加强效的崩解剂，例如超级崩解剂等。这些原料在吸水膨胀方面超过了玉米淀粉。然而，超级崩解剂价格相当昂贵，并对产品稳定性以及成品的薄膜包衣外观有不良影响。

当前的工艺方法

快速湿法混合制粒是当今很多公司的首选制粒方法。它可以快速制造出具有可压性的颗粒。生产出的颗粒特性依赖于配方特性和工艺参数的结合。快速湿法制粒产品通常会由于与搅拌器刀片高速搅拌混和时产生的剪切力而密度增高。快速湿法制粒工艺中使用的聚合物也需要添加崩解剂。不推荐使用热的淀粉浆，因为热的引入会使工艺发生改变。可以使用冷的淀粉浆，但等待淀粉浆冷却的时间流逝使得快速湿法制粒的功能性优势丧失。

预胶化淀粉替代

湿法制粒中使用的玉米淀粉或聚合物的一个替代品是预胶化淀粉。这是一种经过预先凝胶化并干燥为粉末形式的淀粉。从功能上，预胶化淀粉分为两类：全预胶化和部分预胶化。全预胶化淀粉在湿法制粒配方中用作粘合剂。但由于其凝胶化作用，失去了大部分的崩解特性。相反，部分预胶化淀粉具有玉米淀粉和全

预胶化淀粉的综合特性。这使其在湿法制粒配方中既可用作粘合剂也可用作崩解剂。快速湿法制粒也适合使用部分预胶化淀粉。部分预胶化淀粉可以与冷水水合产生粘稠浆液，或者可以直接加入制粒机中，加水作润湿剂进行制粒。

研究目的

本研究比较了两种配方的高剪切制粒法和片剂特性。一种配方以聚合物聚乙烯吡咯烷酮作为粘合剂，与超级崩解剂交联羧甲基纤维素钠(CCS)配合使用。另一种配方使用部分预胶化淀粉善达™*Starch 1500* 同时作为粘合剂和崩解剂。

材料和方法

表1 列出了本研究评价的配方。材料的等级和来源：愈创木酚甘油醚USP (Delta Synthetic Co)、微晶纤维素,颗粒内加 (EMCOCEL® 50M; JRS 公司)、微晶纤维素颗粒外加(EMCOCEL® 90M; JRS公司)、交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®; FMC公司)、聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon® 30; BASF公司)、硬脂酸镁(Mallinckrodt公司)、预胶化淀粉(善达)、微粉硅胶(CAB-O-SIL® M-5P; Cabot公司)、硬脂酸(Oleotec公司)。

使用TK菲尔德PMAT-10 制粒机(Niro公司) 进行制粒。每批量维持在2.0公斤。材料在制粒前以搅拌速度为300 RPM的条件下预混2分钟，切刀的速度设置为II。使用Ohaus水份测定仪测水分含量，在75°C以干燥失重(LOD)作为预混成分的含水量。制粒机以搅拌速度为300 RPM、剪切速度I进行混和时，加入聚乙烯吡咯烷酮溶液或水进行制粒。每批制粒时加入同样量的水，理论上为21% 或 525 mL。粘合剂以150g/min的速度，5 psi的雾化压力喷入。加入溶液后，物料在搅拌速度为300 RPM、剪切速度为II的条件下处理3分钟。使用Glatt GPCG-3 流化床干燥，进风温度为50°C。每批烘干至含水量接近之前测量的预混合的LOD值。使用18目筛手工测量最终的颗粒大小。混合前使润滑剂通过60目筛。此外，微粉硅胶与微晶纤维素一起通过30目筛。使用Patterson Kelley 混合器进行混和。除润滑剂外的所有成分混和10分钟。然后加入润滑剂再混和5分钟。使用ATM超音振荡筛按下列条件进行粒度分析：样本大小10 g ± 0.5 g、测试时间5分钟、振幅4、筛一脉冲装置。通过绘制比给定直径（在概率尺上）大的重量百分比对比直径的对数，测定颗粒的几何平均粒径和标准差，并进行线性回归分析。按照美国药典28 版方法1 测试堆密度和实密度。

使用11 mm 圆形标准浅凹冲在 Piccola (Riva) 10立式旋转式压片机上压片。每种配方以30RPM 的转速进行压片，压力和硬度曲线介于6 到24 kN 之间。压片后使用Erweka 多用测量仪抽取10片样本测量药片的特性，如硬度、厚度和重量。使用Erweka 脆碎度仪以100 次下落测量脆碎度。按照USP28 版，使用Erweka DT水浴，采用去离子水中测量崩解时间。参照USP28 版，使用自动VanKel溶出度装置在去离子水中测量溶出度，在274 nm波长处对样本进行紫外检测。

表1：

成份	配方1		配方2	
	百分比	mg/片	百分比	mg/片
制粒				
愈创木酚甘油醚	69.77	300.00	69.77	300.00
MCC	10.00	43.00	-	-
交联CMC	2.00	8.60	-	-
聚乙烯吡咯烷酮	5.00	21.50	-	-
善达	-	-	16.00	68.80
外加				
MCC	10.23	44.00	9.48	40.77
交联CMC	2.00	8.60	-	-
硬脂酸镁	1.00	4.30	-	-
善达	-	-	4.00	17.20
硬脂酸	-	-	0.50	2.15
微粉硅胶	-	-	0.25	1.08
总计	100.00	430.00	100.00	430.00

结果和讨论

选择愈创木酚甘油醚为模型药物，它具有水溶性和高剂量的特点。愈创木酚甘油醚不易制粒在低温下会发生熔融。配方1列于表1中并使用常用的制粒辅料。每种成分的用量均在推荐使用的范围内。颗粒含有大约20%的微晶纤维素，颗粒内加和颗粒外加。微晶纤维素用在湿法制粒中会失去部分可压性，因此最好在颗粒外加入一部分以确保好的片剂硬度。颗粒外使用的是90微米的微晶纤维素。制粒配方的溶出特性可通过使用颗粒内和颗粒外加超级崩解剂来改善。配方中使用4%的CCS，内外加各半。配方中硬脂酸镁的用量为1%，作为润滑剂。该用量不能确保适用于大多数配方，但很多情况下不通过优化而选择使用该用量，为了避免任何在压缩过程中有可能产生的推片力问题。

配方2使用善达同时作为粘合剂和崩解剂。因为善达是部分预胶化淀粉，它保留了淀粉和全预胶化淀粉的优良特性。表1列出了该配方的成分。以善达替换所有的PVP和CCS。除此之外，内加的MCC用善达替代，外加的CCS也用善达替代，但用量为两倍。善达是一种有效的崩解剂但不是超级崩解剂并通常需要使用比较高的用量来达到相同的崩解特性。外加的用量为4%。配方中善达®的用量是20%。

硬脂酸镁用硬脂酸和微粉硅胶来代替。硬脂酸镁对塑性变形材料如预胶化淀粉和微晶纤维素的颗粒结合不利。硬脂酸镁是一种比硬脂酸更有效的润滑剂，因此在相同用量下，硬脂酸镁比硬脂酸产生更低的推片力。由于配方2含有20%的善达，因为善达本身具有润滑特性，所以选择使用低用量的硬脂酸。在硬脂酸的配方中添加微粉硅胶非常的重要，因为硬脂酸不具有抗粘附特性。添加硬脂酸一半用量的微粉硅胶可以防止粘冲。然后调节外加微晶纤维素的用量来维持片重为430mg。

本研究中的两种方法均生产出质量可接受的颗粒。表2和3显示颗粒的特性。配方1比配方2制出的颗粒密度略高并且平均粒径较大。这是由于在溶液和干粉中添加粘合剂的不同。当所有的粘合剂溶解后，会产生更强的粘合力。

表 2. 颗粒的密度

产品	平均堆密度	平均实密度	平均Carr's指数
单位	g/cc	g/cc	%
配方1	0.590	0.675	12.6
配方2	0.570	0.680	16.1

表 3. 颗粒的粒径

产品	几何平均粒径	几何标准差	终混合物几何平均粒径	几何标准差
单位	μm	NA	μm	NA
配方1	194	2.28	169	2.64
配方2	178	2.37	144	2.47

表 4. 颗粒的含水量

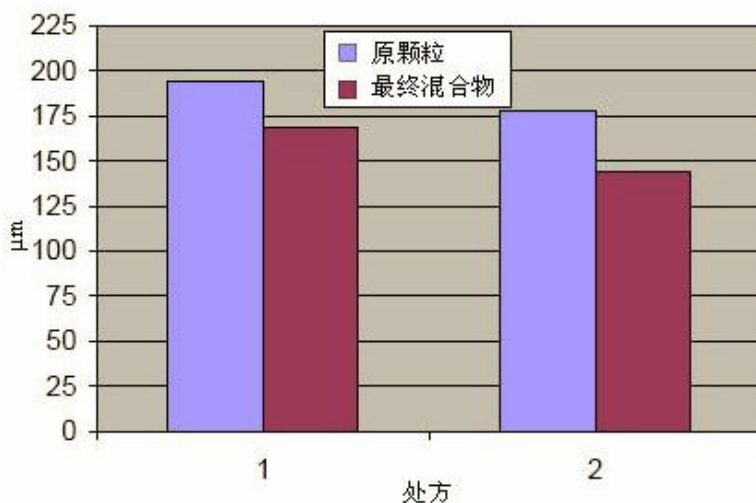
产品	预混合 LOD	湿 LOD	最终颗粒 LOD	最终混合物 LOD
单位	%	%	%	%
配方1	0.4	14.7*	1.0	1.3
配方2	1.3	19.8*	1.6	2.0

*一些熔化于湿度天平

图1 显示原颗粒和最终混合物的几何平均粒径的差别。由于外加成分添加到颗粒中，使平均粒径发生了变化。

表4 列出了制备过程中不同点的颗粒含水量。由于善达的含水量约为9%，配方2的预混物的LOD略高于配方1。很多药用成分的可压性对含水量敏感。预混物的LOD代表了制粒前各种成分的自然含水量。在研制时，一种配方会评估不同的干燥终点以得出高于和低于正常状态的颗粒含水量。然后对这些进行评估以确定对片剂性能的影响。每批制颗粒应使用等量的水，理论上为21%。由于药物在湿平衡时熔化和蒸发，湿LOD的数据值无效。

图1 颗粒的几何平均粒径



为了在产品中添加粘合剂，两种配方均使用喷枪。以前未使用喷枪的实验在制粒机上形成很多小的团块。由于聚乙烯吡咯烷酮的强粘合性，如果溶液未经雾化或分散的很细，当溶液与干粉接触时会形成团块。根据团块的数量和大小，该批次在干燥前可能需要进行湿粉碎。应用善达作为粘合剂的实验中没有用到喷枪，生产中不会形成团块可以得到更为均一的颗粒。这会因为不需要湿粉碎而节省大量的生产时间。

图2 显示两种配方的片剂硬度。在低压力的范围内两种配方制备的片剂表现出相似的硬度。在较高的压力范围内配方2比配方1 制备的片剂的硬度高。这种含有善达和微晶纤维素的配方是使用润滑剂的更好选择。硬脂酸可以使这些塑性变形材料更好地粘合在一起。

图2 压力-硬度曲线

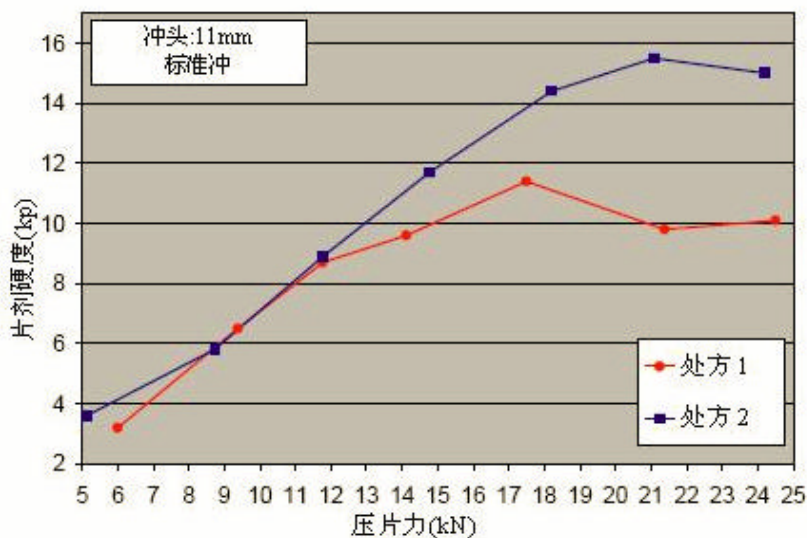


图3 显示产品的脆碎度曲线。同样，两种配方制备的片剂表现出相似的低脆碎度。几乎在每一点，配方2均比配方1 的脆碎度低。片剂必须有足够的硬度和低的脆碎度以经受进一步的单元操作如薄膜包衣、印刷和包装。

图3 脆碎度曲线

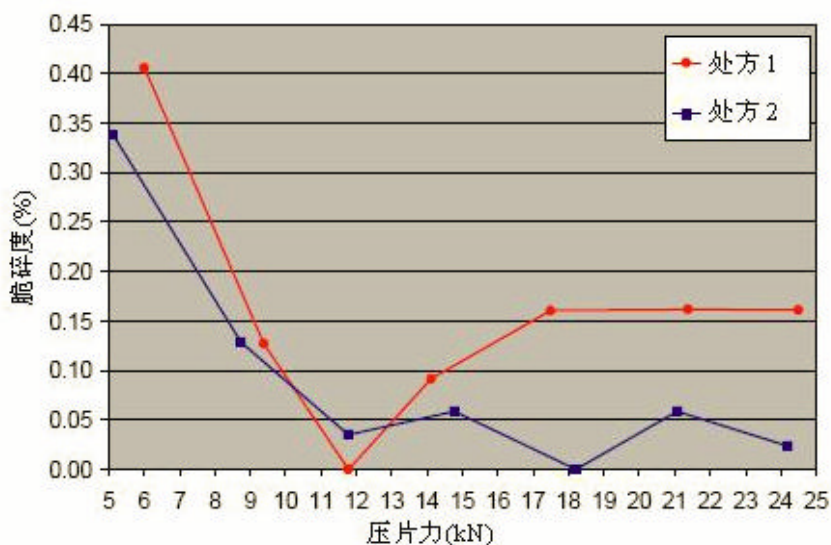


图4 绘制了每种配方的推片力曲线。使用硬脂酸（其润滑作用不及硬脂酸镁）的配方2 比配方1 产生略高的推片力。硬脂酸通常的用量是硬脂酸镁的两倍。然而。两种配方均能提供适宜于压片机的低于400 牛的有效润滑。

图4 推片力曲线

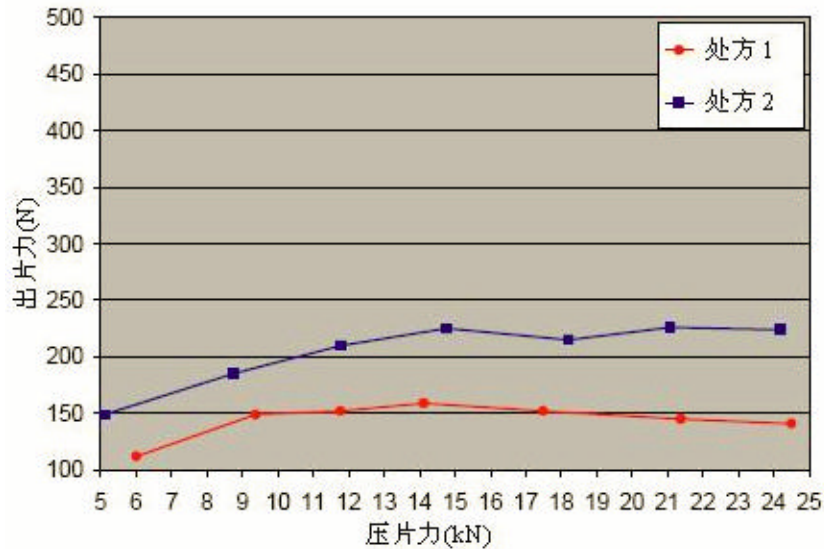


图5 显示两种配方的崩解特性。在所有的压力试验中，配方2 的崩解时间均低于含有超级崩解剂的配方1。图6 显示了两种配方的溶出度数据。虽然两者均符合美国药典的要求，配方2 的药物释放更快速。这是因为配方中含有善达。与配方1 相反，善达不但作为粘合剂而且作为有效的崩解剂使片剂以较快的速度崩解。用来测定溶出度数据的片剂均以相同的压力（12 千牛）压缩并得到相似的硬度。此外，在15 分钟的时间点，配方2 与配方1 相比，溶出度的杯间差异较小。同样，这是由于配方中使用了善达。片剂含有20 %善达比含4%CCS 的分布更为均一。

图5 崩解曲线

介质：去离子水

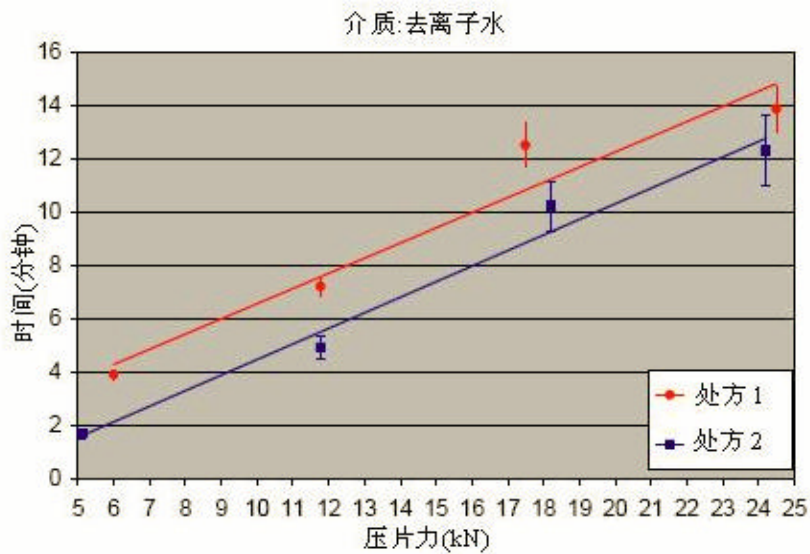
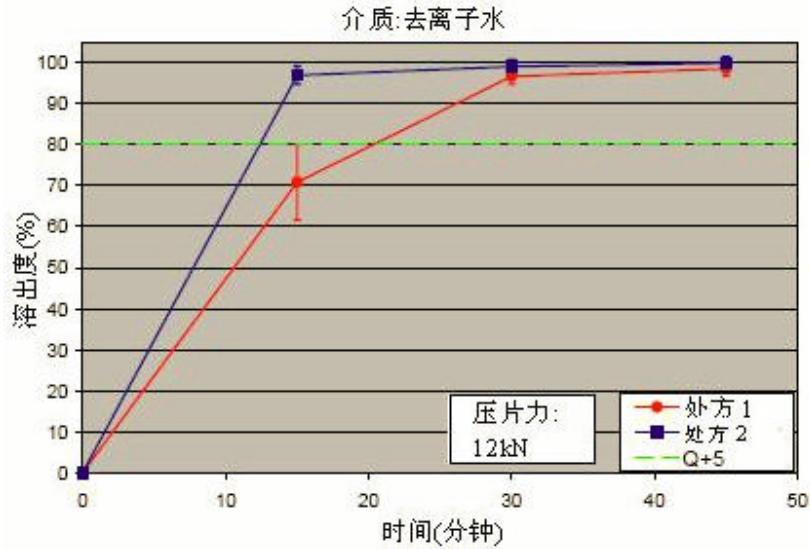


图6 溶出度

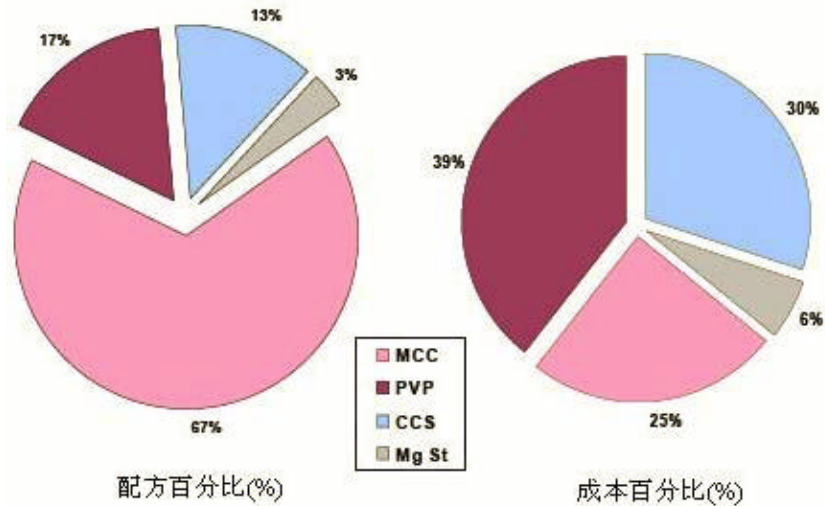
介质：去离子水



配方成本分析

本研究显示了善达的多功能性以及与含有PVP和CCS的配方进行比较。善达可以改善配方的性能，同时也增加了配方的收益性。以善达替代PVP和CCS两种价格昂贵的赋形剂，使得原材料成本和生产成本均显著降低。图7是含有PVP和CCS的配方1的赋形剂比较。图形显示组成配方的每种赋形剂的百分比和相关的成本百分比。虽然MCC占赋形剂的67%，其成本仅占赋形剂的很小部分。PVP和CCS一起几乎占赋形剂成本的70%。如果用善达替代聚乙烯吡咯酮、交联羧甲基纤维素钠和半量的微晶纤维素，可以实现节约成本超过60%。

图7 赋形剂比较—配方1



结论

本研究显示善达的多功能特性在快速湿法混合制粒中的应用。与那些使用PVP制备的片剂相比，善达作为优良的粘合剂生产出具有可压缩性的颗粒以及硬度和脆碎度改善的片剂。不但可以提供优良的粘合特性，

与使用超级崩解剂的PVP配方相比，善达配方在崩解和溶出特性方面均更为优秀。使用善达的配方比使用CCS的配方表现出更低的溶出度杯间变异。此外PVP和超级崩解剂对薄膜包衣工艺和产品稳定性，特别是湿敏性药物有不利影响。

本研究显示善达在降低总成本和减少配方的复杂性方面得到优异的结果。善达可以直接加入制粒机容器，从而不必再制备粘合剂溶液。同时，本研究显示润滑剂种类和用量的选择会影响产品的特性。应根据每个配方的数据调整成分和用量。善达还具有高密度和良好的流动特性，可用于湿法制粒、直接压片和胶囊配方。总之，在构建完善的配方中，善达是在缩短工艺时间和降低成本的同时保留最佳特性的卓越选择。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

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

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI, 2010. 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 实公司所有

ex_wp_starch_pvp2_CHN_06_2010