

连续高剪切湿法制粒工艺中善达性能的评估

F. Vilotte¹, C. Cunningham¹, C. Gayser¹, J. Elgedawy¹, L. Scattergood¹, A. Birkmire², J. Zombek², E. Anderson²

¹卡乐康公司, 哈里斯维尔, 宾西法尼亚州,

²GEA 系统北美有限责任公司, 哥伦比亚, 马里兰州

www.colorcon.com

AAPS
海报重印 2019

简介

高剂量、可压性较差的活性药物成分(API)可能不适用于连续直接压片的应用, 在压片之前可能需要进行额外的湿法制粒和干燥步骤。双螺杆制粒(TSG)提供了一种有效的手段, 可以让药物和辅料在连续式生产工艺中以连续的方式进行湿法制粒必需的高剪切操作。部分预胶化淀粉(善达™(Starch 1500®))由天然未改性淀粉和完全胶化的淀粉组成。部分预胶化淀粉可以于冷水中水化产生粘稠的浆液, 或者也可以直接添加到制粒混合物中, 然后加水进行制粒即可。部分预胶化淀粉的未改性天然淀粉部分能够在整个冷水制粒工艺中保持完整, 并且为最终剂型提供崩解性能¹。本项研究旨在评估使用部分预胶化淀粉在高剂量药物的双螺杆湿法制粒配方中作为粘合剂和崩解剂的可行性。同时对使用聚合物粘合剂—聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的对比配方也做了评估。

方法

对乙酰氨基酚粉末(APAP, 美国药典规格, Mallinckrodt)由于其流动性差以及可压性低而被选为本项研究的模型药物。试验配方含有 83.3%w/w 的对乙酰氨基酚, 16.4%部分预胶化淀粉(善达, 卡乐康)以及额外于颗粒中加入 0.25%的硬脂酸镁(彼得格文)。第二个配方中含有减少了的善达(11.4%)和 5.0%的聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon® 30, 巴斯夫)(表 1)。

表 1. 对乙酰氨基酚配方的组成

组成	配方 1a(%)	配方 1b(%)	配方 2a(%)	配方 2b(%)
对乙酰氨基酚	83.33	83.33	83.33	83.33
善达	16.42	16.42	11.42	11.42
聚乙烯吡咯烷酮	0	0	5	5
硬脂酸镁	0.25	0.25	0.25	0.25
水(5) *	30	15	15	10

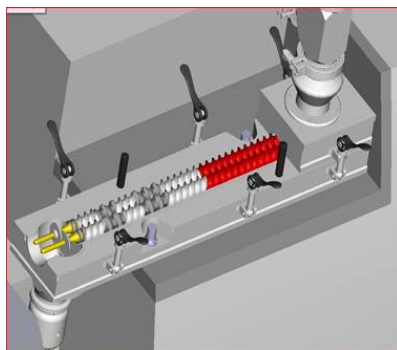
*用于连续制粒工艺的水, 将在干燥阶段蒸发

在进行双螺杆制粒工艺之前, 先对对乙酰氨基酚和辅料(硬脂酸镁除外)进行干混。然后利用 ConsiGma™-1(GEA Pharma Systems) 进行给料、湿法制粒以及干燥等工艺, 如图 1 和图 2 所示。

图 1. ConsiGma-1 制粒机



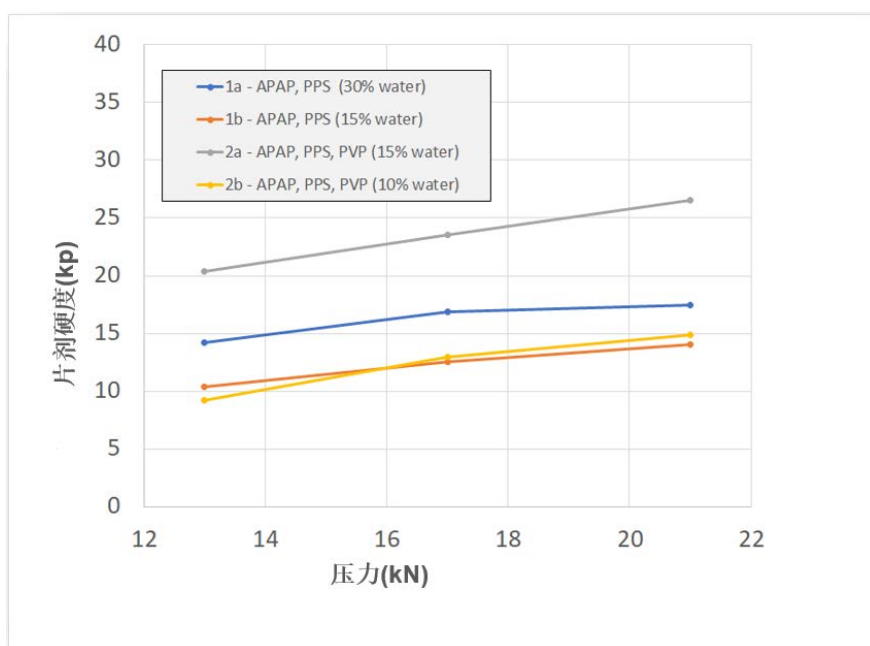
图 2. ConsiGma-1 双螺杆制粒装置



结果

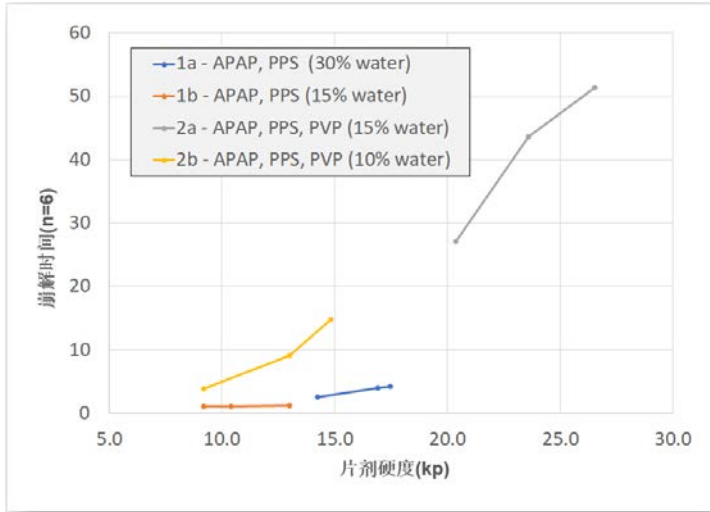
无论是否含有聚乙烯吡咯烷酮，也无论加水量如何变化，这两种配方均能生产出自由流动的颗粒和稳健的片剂。研究发现，制粒过程中加水量的增加导致整体片剂硬度升高；这种影响对于含有聚乙烯吡咯烷酮的配方 2a 和 2b 而言尤为明显(图 3)。

图 3. 对乙酰氨基酚配方的压片曲线



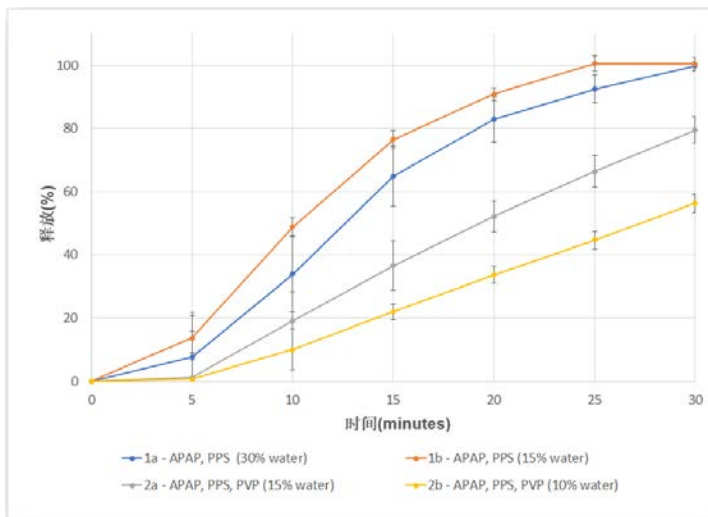
只含善达的配方 1a 和 1b，无论加水量、压片力或片剂硬度如何，均表现出较快的崩解时限(<5 分钟)。而含有聚乙烯吡咯烷酮的配方 2a 和 2b 则表现出对加水量、压片力和片剂硬度的高敏感度，导致从 5 分钟到 51 分钟不等的崩解时间(图 4)。

图 4. 片剂崩解时间与硬度



对于只含善达的配方，无论加水量或片剂硬度如何，药物释放较为快速，而含有聚乙烯吡咯烷酮的配方在 30 分钟内未达到美国药典药物释放大于 80%的释放标准(图 5)。

图 5. 硬度为 13kp 的片剂的释放曲线



所有配方的包衣片剂十分光滑，毫无瑕疵(图 6)，薄膜包衣对药物释放不会产生影响。

图 6. 薄膜包衣的对乙酰氨基酚片



结论

本项研究表明，在双螺杆湿法制粒工艺中，善达(部分预胶化淀粉)能够为大剂量、可压性较差的药物提供高效的黏合和崩解性能。通过减少或消除对其他辅料例如超级崩解剂的需求，善达能够简化配方并能提高连续式生产工艺的效率。使用 ConsiGma™-1 制粒机能够对制粒条件的参数进行快速地筛选，并将此参数直接转移至 ConsiGma™CTL 连续式片剂生产线中去。

参考文献：

1. Wet Granulation of Acetaminophen with Starch 1500, Technical data sheet
<https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/102-starch-1500/126-wet-granulation-of-acetaminophen-with-starch-1500> accessed April 2019

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。即不担保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

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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

AAPS_2019_Cunningham_Starch 1500_CHN