

Scott Vass、Charles Cunningham 和 Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc., Harleysville, PA USA

目的

起始糖丸的机械强度、粒度和圆整度对于层积上药以及后续功能包衣应用对于实现最终产品的可重现性和高收率至关重要。¹在加工过程的早期阶段，微丸可能受到高强度外力的作用导致微丸掉粉、粒度变化和圆整度受损。

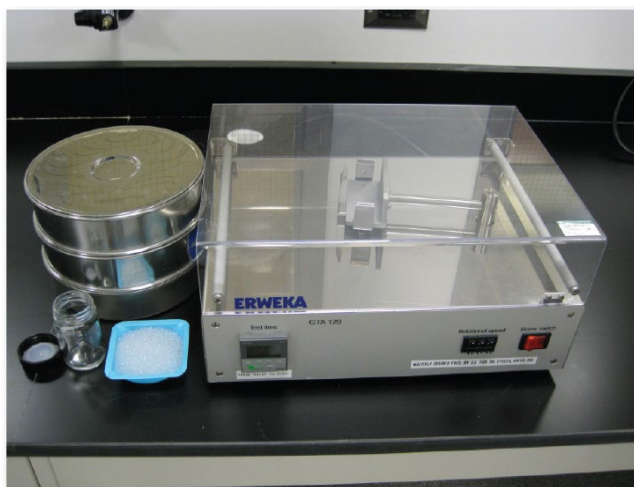
欧洲药典描述了两种使用流化装置和振荡装置测定颗粒和微丸脆碎度的方法。²Christiansen 等人所展示的振荡装置测定方法更适合于测定在很宽的硬度范围内丸芯的脆碎度。³然而，这些脆碎度测定方法可能不能充分表明生产环境中的机械应力。

本研究的目的在于评价同在实验室和工厂规模流化床工艺中所产生的磨损值相比，使用振荡装置脆碎度测定方法所测定的苏丽芯™(Suglets®)高品质药用丸芯的机械强度。

方法

将 20/25 目高品质药用丸芯(美国卡乐康公司, 710-850µm, 苏丽芯 PF010)用作研究对象。采用根据欧洲药典 2.9.41, 方法 B 改良的方法进行高品质药用丸芯的实验室脆碎度测试。所使用的装置如图 1 所示。

图 1. 振荡脆碎度测定装置(Erweka GTA 120, Milford, CT, USA)



在这个方法中，称量 10g 微丸，连同 25g 玻璃珠(2 mm)一起置于玻璃容器中。以 300/min 速率将该容器振荡 4 分钟。然后取出样品瓶，将其内容物倒入一套筛子里。这套筛子包括一个去除玻璃珠的 18 目筛子(1000µm)、一个下限微丸尺寸规格的 25 目筛子(710µm) 和一个收集所有细粉的筛盘。将样品在 Ro-Tap 电动筛(W.S. Tyler, Mentor, 美国俄亥俄州)上处置 1 分钟。对比留存在筛盘上的细粉重量与最初的微丸样品重量，利用以下公式计算脆碎度百分比。

脆碎度计算：

$$\text{脆碎度}(\%) = \left(\frac{W_{t_f}(g)}{W_{t_i}(g)} \right) \times 100$$

W_{t_f} = 细粉的总重量(带盖玻璃容器、筛盘以及玻璃珠的最初和最后的重量差)

W_{t_i} = 最初的样品重量

在另一项研究中，分别在实验室(2 kg)和工厂(50 kg)规模下，使用流化床(Wurster 配置)包衣机(Freund-Vector Corp, 美国)在不同的时间和雾化压力下加工处理丸芯。工艺原理图如图 2 所示，试验参数如表 1 所示。

表 1. 流化工艺条件(1 和 4bar 雾化压力)

参数	实验室规模		工厂规模	
	VFC 3	VFC 3	VFC 60M	VFC 60M
柱子(cm, in)	17.8, 7.0	17.8, 7.0	45.7, 18.0	45.7, 18.0
隔板间隙(cm, in)	1.0, 2.5	1.0, 2.5	1.0, 2.5	1.0, 2.5
流化床温度(°C, °F)	30, 86	30, 86	30, 86	30, 86
雾化压力(bar, psi)	1.0, 14.5	4.0, 58.0	1.0, 14.5	4.0, 58.0
风量(m ³ /hr, CFM)	170, 100	170, 100	1359, 800	1359, 800
装量(kg)	2.0	2.0	50.0	50.0
持续时间(min)	10 和 30	10 和 30	10 和 30	10 和 30

流化作用后，通过测定留存在 710µm(25 目)筛子上的丸芯批重，利用以下公式计算该过程脆碎度。

过程损失/脆碎度计算：

$$\text{损失(\%)} = \left(\frac{Wt_i(g) - Wt_f(g)}{Wt_i(g)} \right) \times 100$$

Wt_f=样品筛分后总重

Wt_i=最初的样品重量

在流化过程期间，在 5、10 和 30 分钟的时间点取出样品(30 g)，利用动态图像分析仪(Camsizer, Horiba, Edison, 美国新泽西)对样品的球度和粒度分布进行评估。

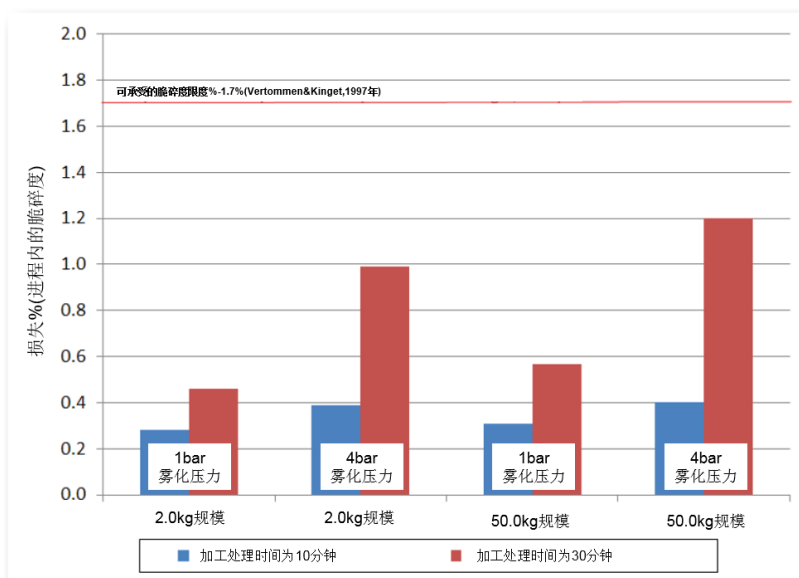
结果与讨论

虽然药典方法并未规定丸芯可承受的脆碎度限度，然而据报道 $<1.7\%$ w/w 脆碎度的值可以承受与流化床包衣、操作和其他处理相关的外力作用。⁴ 利用振荡装置测试方法测定的丸芯脆碎度为 0.6% w/w，远远低于该记录的限度。

丸芯在流化床过程中的流化作用(没有喷雾)下暴露 10 分钟，可以代表糖丸在预热时和开始包衣之前所承受的机械力。一般情况下，在该阶段施加少量($0.5\text{--}1.0\text{bar}$)雾化空气以防止喷嘴堵塞。在实验室或工厂规模下，丸芯的脆碎度均 $<0.4\%$ 。

无论是否增加粒子速度和撞击力，在雾化压力为 1bar (常用设置值)和雾化压力为 4bar 下，流化作用(50kg 规模)延长 30 分钟后丸芯的脆碎度分别 $<0.6\%$ 和 $<1.2\%$ 。流化试验的结果汇总在图 5。

图 3. 流化试验的脆碎度值



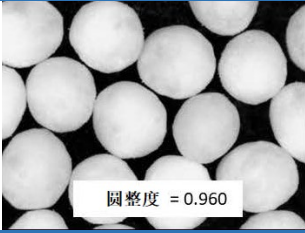
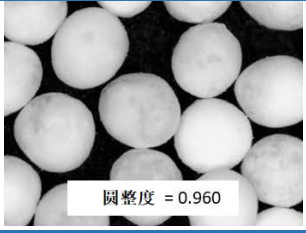


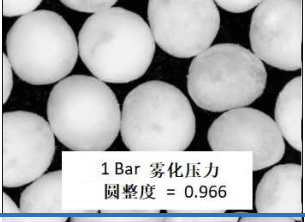
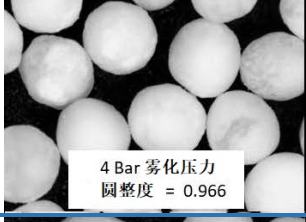



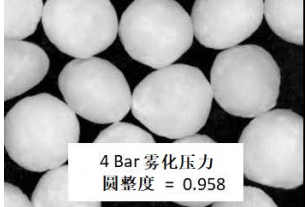
所有样品的粒度分布保持不变(表 2)。

表 2. 脆碎度试验后苏丽芯的粒度

测试方法	雾化压力 (bar)	暴露时间 (min)	粒度(μm)		
			d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)
对照	-	0	712	796	866
振荡装置	-	4	726	788	849
实验室规模的流化床 (2kg 负载)	1	10	725	788	850
		30	726	789	851
	4	10	725	788	850
		30	723	787	849
工厂规模的流化床 (50kg 负载)	1	10	736	811	887
		30	736	811	885
	4	10	737	812	887
		30	732	808	883

加工处理后，目测或放大镜下观察，未发现微丸破裂或破碎的迹象。丸芯的圆整度也未受到加工过程的影响，所有样品仍然保持近乎完美的圆整度，圆整度值 ≥ 0.953 (见图 4)。

图 4. 加工处理后苏丽芯的外观和圆整度

对照	 圆整度 = 0.960	振荡测试	 圆整度 = 0.960
2kg 规模 10 分钟	 1 Bar 雾化压力 圆整度 = 0.964	2kg 规模 10 分钟	 4 Bar 雾化压力 圆整度 = 0.965
2kg 规模 30 分钟	 1 Bar 雾化压力 圆整度 = 0.966	2kg 规模 30 分钟	 4 Bar 雾化压力 圆整度 = 0.966
2kg 规模 10 分钟	 1 Bar 雾化压力 圆整度 = 0.953	2kg 规模 10 分钟	 4 Bar 雾化压力 圆整度 = 0.959
2kg 规模 30 分钟	 1 Bar 雾化压力 圆整度 = 0.962	2kg 规模 30 分钟	 4 Bar 雾化压力 圆整度 = 0.958

结论

结果表明，目前用于评价丸芯的脆碎度、粒度和圆整度的实验室方法适合于确保苏丽芯高品质药用丸芯在流化床工艺中的稳健性。只有在最极端的流化床条件下(4bar 雾化压力)，脆碎度值才会超过实验室脆碎度装置所测得的脆碎度值。在这项研究中，苏丽芯显示出满足药物层积/载药和功能包衣应用的理想特性。

参考文献

1. Werner D., Sugar Spheres: A versatile excipient for oral pellet medications with modified release kinetics. Pharmaceutical Technology Europe, 2006, Vol. 18 Issue 4, p35.
2. European Pharmacopoeia 8.0, 2.9.41 Friability of granules and spheroids, p359-361.
3. Christiansen C. and Müller B., Friability of granules – Evaluation of different test methods, Pharm. Ind., 2002, Vol. 64, Nr. 4, p390-397.
4. Vertommen, J. and Kinget, R., The influence of five selected processing and formulation variables on the particle size, particle size distribution, and friability of pellets produced in a rotary processor, Drug Dev. Ind. Pharm., 1997, Vol. 23, p39-46.

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

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2022. 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_suglets_robustness_10_2022_CHN