

填充剂类型对微粉化药物含量均匀度的影响

Zahra N. Mahmoudi, Ngoc Do, Thomas P. Farrell 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

目的

对于微粉化药物的配方，混合的均匀性非常重要。微粉化的药物因为表面积增加在混合过程中常常有集结在一起的趋势。微粉化的低剂量药物混合物可能因含量均匀度问题和物理不稳定特性而存在挑战。^{1,2}对于低剂量微粉化药物，配方填充剂的选择可有助于药物在混合物中的均匀分散，而且在压生时不发生分层。这一研究的目的是探讨不同填充剂和微粉化模型药物的混合物的均匀性。四种填充剂(微晶纤维素，善达™(Starch 1500®)[部分预胶化玉米淀粉]，一水乳糖和磷酸氢钙)用来评价。并对两个微粉化药物含量 1%和 10%进行了研究。

方法

混合物的组成和制备

表 1 表明 8 种微粉化药物的混合物组成(枸橼酸西地那非)，以及四种不同的填充剂，包括：微晶纤维素(MCC, Midrocel 102,Blanver), 部分预胶化淀粉(善达，卡乐康)，一水乳糖(FF lactose,316 FastFlo, Foremost Farms)和磷酸氢钙(DCP,Emcompress,JRS 制药)。

表 1. 混合物组成

组成	1%药物量	10%药物量
	w/w (%)	w/w (%)
微粉化枸橼酸西地那非	1	10
填充剂*	98.5	89.5
硬脂酸镁	0.5	0.5
总计	100	100

*填充剂：微晶纤维素、善达、乳糖和磷酸氢钙

模型药物的平均粒径为 35µm。每种填充剂和微粉化的药物称重共 3kg，放入 8 夸脱 V 型混合器中(Patterson Kelly, 美国)混合 12 分钟。

混合物均匀性检测

从 6 个预先定义的混合器的位置抽取均匀性检测样品，如顶部、中部、低部和混合器的左右两侧，用粉末样品筛筛分不同的时间，如 3、6、9、12 分钟。粉末的样品为 250mg 和 750mg，相当于片重的 1-3 倍。分别对样品进行含量检测，结果计算算术平均值和相对标准差(RSD)。如果平均值在目标量的±10%范围内，并且 RSD 值小于 5%可以认为含量均匀(根据 FDA 指南草案)。³

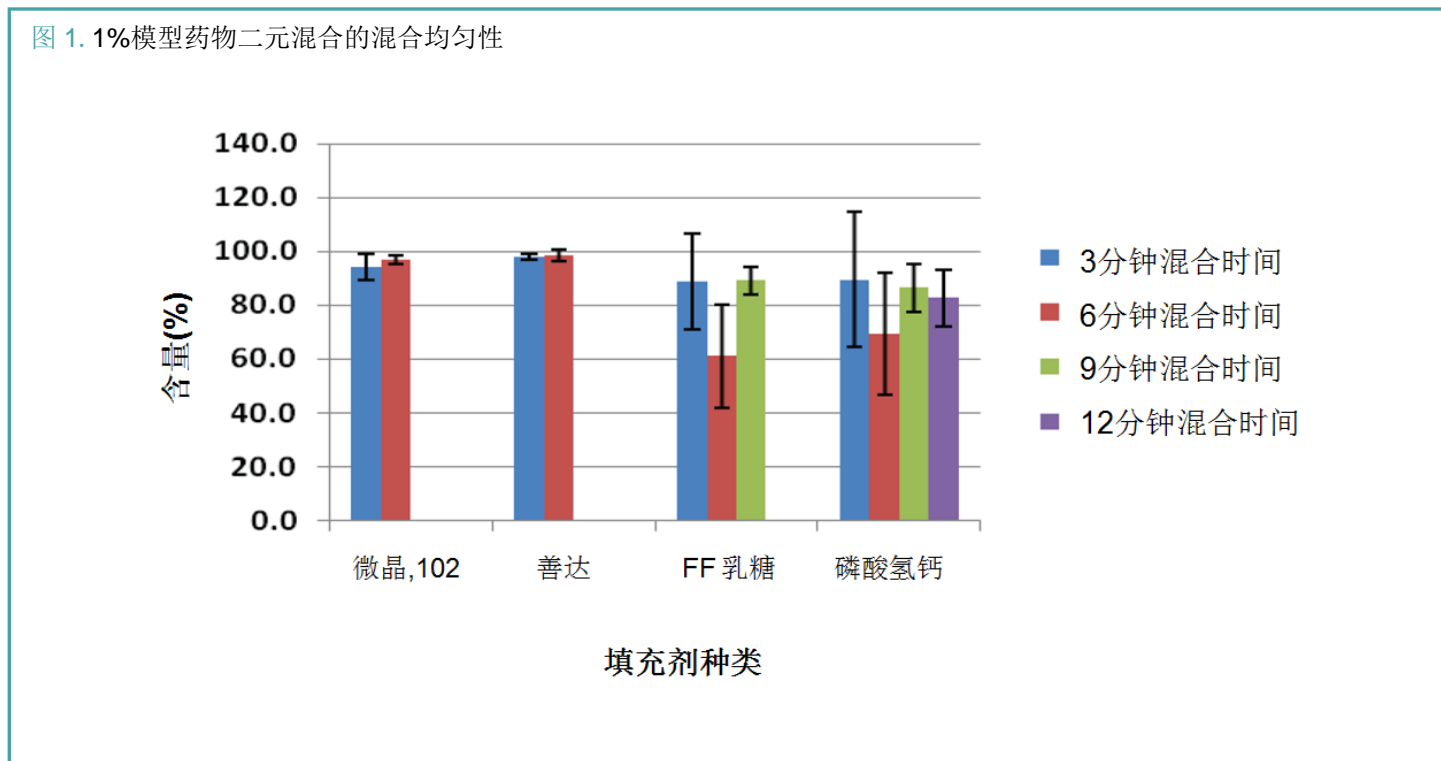
压片和片剂的物理检测

每批混合物加入 0.5%的硬脂酸镁混合(Mgst, Hyqual, Mallinckrodt)3 分钟, 使用 5/16”(7.94mm)标准圆弧形冲压制成 250mg 片剂, 因其密度较大。从 70 分钟压片运行的起始、中间和结束时收集样品称重计算片重差异和含量均匀度(CU)。每一片分别分析(n=10), 结果统计算术平均值和 RSD。如果平均值范围在目标量的 $\pm 15\%$ 和 RSD 值小于 6%, 则认为是均匀的。

结果

1%混合物的均匀性

1%微粉化药物的二元混合物的均匀性结果见图 1。1%混合物在 3 分钟混合时间的混合均匀性排序如下: 善达(1.2%RSD)>MCC(4.9%RSD), 乳糖(18%RSD)和 DCP(25%RSD)。



在 3 分钟混合时间的混合均匀性中, 善达的平均含量 97.9%, 相对标准差为 1.2%, 相对较低符合标准的要求, 与 6 分钟的混合结果没有显著差异。这表明辅料类型在 1%的低剂量微粉化模型药物上对混合时间有影响。据报道善达颗粒的不规则表面适合于对微粉化药物的吸附, 有助于低剂量药物配方的含量分布的均匀性。^{4,5}

10%混合物的混合均匀性

10%混合物在 3 分钟混合时间里善达的均匀性更好(表 2)，然后是 MCC(分别为 3.7%和 4.8%RSD)，最后是 DCP(5.4%RSD)。乳糖的平均值为 95.1%和 6 分钟时 95.8%的数值没有显著性差异，但 6 分钟时混合结果的 RSD%值改善了。在这一时间，所有混合物除 DCP 混合物外，都是均匀的。DCP 混合物在 3、6、9 及 12 分钟的均匀性结果是波动的，但它们总体上也在标准的范围内。高 RSD 的差异表明混合了不均匀程序。

表 1. 10%混合物在不同混合时间的混合均匀性比较

填充剂/粘合剂	3 分钟		6 分钟		9 分钟		12 分钟	
	平均含量 (%)	RSD (%)	平均含量 (%)	RSD (%)	平均含量 (%)	RSD (%)	平均含量 (%)	RSD (%)
微晶, 102	91.5	4.8	94.9	4.0	-	-	-	-
善达	95.2	3.7	99.4	1.9	-	-	-	-
乳糖	95.1	5.6	95.8	3.6	-	-	-	-
磷酸氢钙	95.2	5.4	87.5	7.1	93.7	3.8	93.0	7.2

片剂含量均匀性和片重差异

图 2 和 3 表明平均片重和压片时间的关系。两种含量混合物的片重差异都低，表明在压片运行期间片重的一致性。

图 2. 含 1%模型药物的片重差异(n=10)

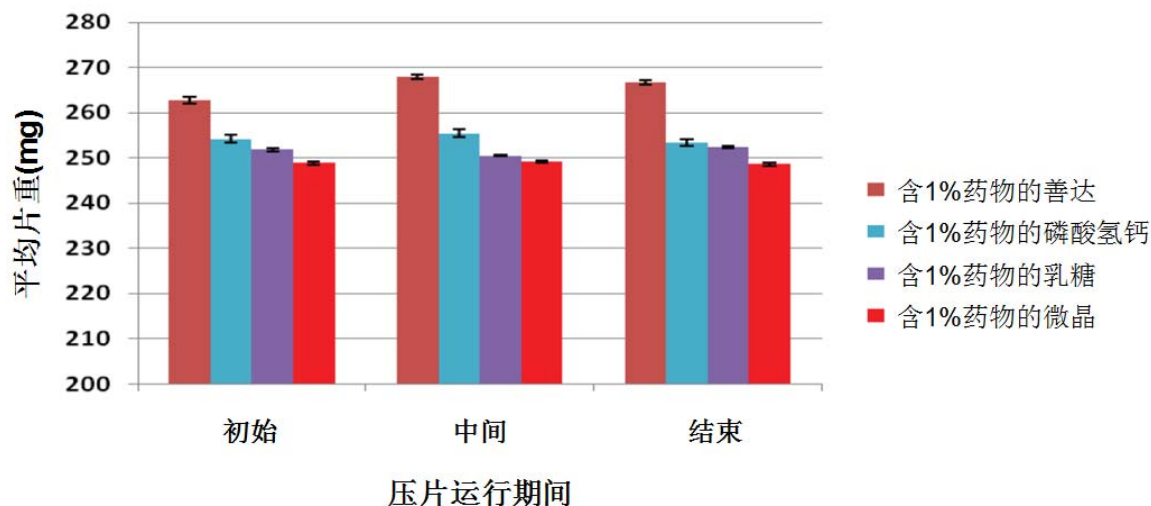
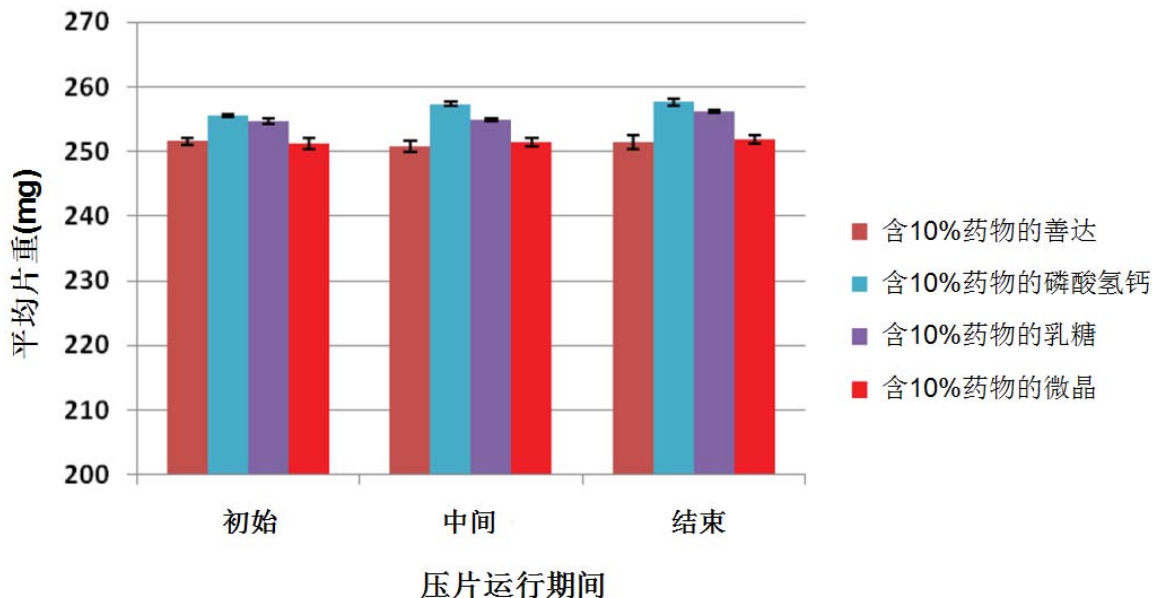


图 3. 含 10%模型药物的片重差异(n=10)



不同填充剂对 1%和 10%模型药物的片剂含量均匀性的影响见图 4 和 5。压片开始时混合均匀，虽然 DCP 混合物的混合均匀性最差。在整个压片运行过程中，含 1%微粉化药物的 MCC 和善达片剂符合均匀性要求没有分层。然而乳糖，尤其是 DCP 片剂因混合均匀性比较差可能存在潜在的分层而表现出差的片剂含量均匀性。10%微粉化药物在整个压片过程中，所有辅料的含量均匀性都符合要求，没有分层。

图 4. 含 1%模型药物的片剂含量均匀性

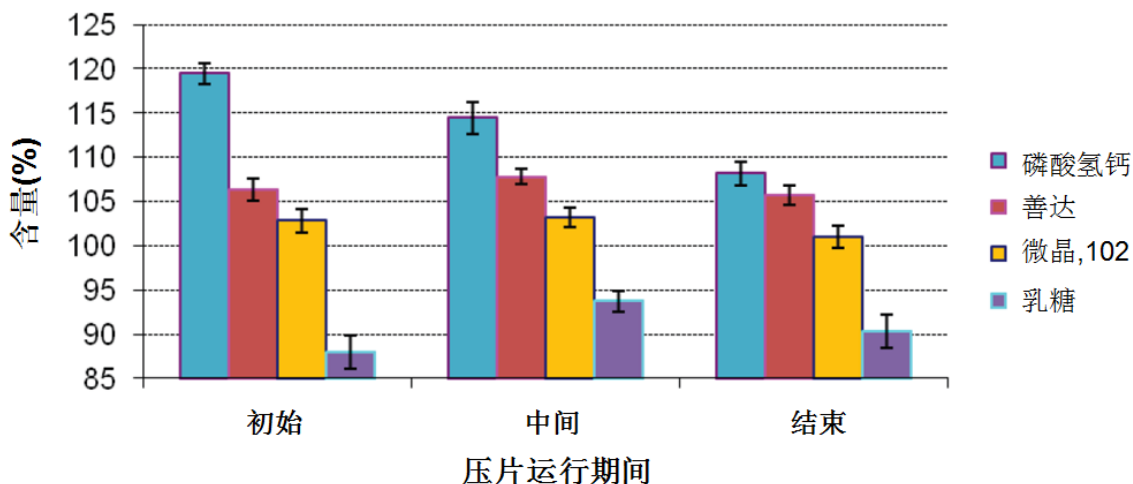
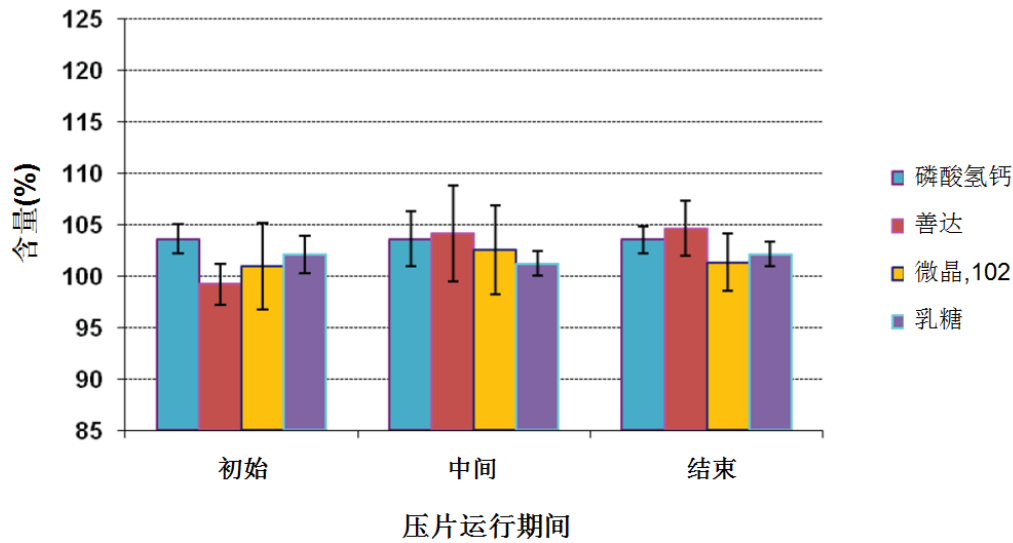


图 5. 含 10%模型药物的片剂含量均匀性



结论

对于低剂量微粉化药物的填充剂的选择可以有助于药物在混合物中的分散性和均匀性。虽然微粉化的药物有聚集的趋势，但是在这一研究中表明填充剂的类型有助于混合的均匀。含有不规则表面特征的填充剂(如善达)可以提供更好的吸附微粉颗粒的作用，如同一个载体，有助于含量均匀性。先前的配方研究表明善达和微晶混合有非常出色的混合均匀性有助于制成可压性好，崩解迅速的片剂。⁶

参考文献

1. Yalkowsky S.H. and Bolton S. Particle size and content uniformity. *Pharmaceutical Research*. 1990;7(9): 962-966.
2. Zhang Y. and Johnson K.C. Effect of drug particle size on content uniformity of low-dose solid dosage forms. *Int. J. Pharm.* 1997; 154: 179-183.
3. FDA's Draft Guidance for Industry "Powder blends and finished dosage units - stratified in-process dosage unit sampling and assessment" October 2003
4. Kausar N. et al., Assessment of low-dose content uniformity of indomethacin in excipient blends using FT-Raman mapping spectroscopy. Contributed poster, AAPS Annual Meeting (USA) 2006
5. Ahmad H. and Shah N. Formulation of low dose medicines – Theory and Practice. *Amer. Pharm. Rev.* 2000; 3 (3): 1-5
6. Colorcon Technical Data. Direct compaction formulation used to produce chlorpheniramine maleate Direct Compaction, July 2003

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, 2014. 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