

使用旋转式压片机采用直接压片的方法 研究辅料的协同性

Marina Ilevina, Matthew Roberts, Scott Vass, Thomas P. Farrell 和 Ali R. Rajabi Siahboomi

海报重印
AAPS 2012

目的

使用部分预胶化淀粉(善达™ (Starch 1500®))做为片剂配方中的多功能辅料已经广泛报道。大量已有的应用表明善达在固体口服制剂中是非常多面的, 并且可有效地应用于多种生产方式中, 如直接压片、湿法制粒、干法制粒及胶囊填充等。善达在湿敏性药物和小剂量药物的应用中有非常突出的表现。

当单独使用时, 部分预胶化淀粉不能达到高机械强度的要求。然而, 当在直压时和配方中其他辅料合用时, 可以生产出机械强度高、崩解时间短的片剂, 表现出非常好的协同性, 提高了其他辅料的性能。

在这一研究中, 考察了两种常用辅料, 善达和微晶纤维素(MCC)合用, 使用旋转式压片机直接压片的优势。

方法

使用以下样品: 部分预胶化淀粉(善达, Starch 1500, 卡乐康), 微晶纤维素(Microcel 102, Blanver), 空白辅料和咖啡因混合物, 含有或不含微粉硅胶(CSD, CABOSIL, Cabot)。

压片研究

使用旋转式压片机(Stylcam 100R), 7mm 平片冲模, 压制片剂, 片重为 150 ± 10 mg。

压片力为 5kN(130MPa), 10kN(260MPa)或 15kN(390MPa), 转速为 5, 15 或 30 转。相当于每小时生产大约 20000, 60000, 或 120000 片。压片时间分别为 62, 22 或 10 秒。

对在 10kN(260MPa)下压制的片剂样品进行 Heckel 分析, 平均输出压在低(Py1)和高(Py2)的转速下检测, 使用公式 1 计算应变力敏感性(%SRS)。

公式 1.

$$\%SRS = ((Py2 - Py1) / Py2) \times 100$$

弹性及塑性能量值使用 Analis 软件包通过力-置换曲线计算而得。

片剂检测

对每一片的片重(T)、直径(D)(数显千分尺, Mitutoyo), 硬度(p, Pharmatron 6D, Dr.Schleuniger)和崩解时间进行检测。拉伸强度(δt)使用公式 2 计算。

公式 2.

$$\delta t = 2P / \pi D T$$

结果

表 1 Heckel 分析的结果表明微晶纤维素比善达有更好的可压性。虽然善达可以做为塑性变形材料($Py2 > Py1$)，但是%SRS 的数值表明和微晶纤维素相比，它对压片速度更敏感。

空白和模型药物混合物的结果表明配方的压制行为和微晶纤维素的结果是相似的，都有更高的平均输出压力和相似的%SRS 值，大约为 20%。这表明微晶纤维素是混合物中主要的压力机制。

微粉硅胶对配方的可压性没有显著影响。

表 1. 平均输入压和应变力敏感性值

样片	Py1	Py2	%SRS
善达	129.5	146.6	11.7
微晶纤维素	83.0	106.9	22.3
空白混合物(不含微粉硅胶)	85.8	108.9	21.2
空白混合物(含微粉硅胶)	90.1	110.1	18.2
咖啡因混合物(不含微粉硅胶)	86.6	112.4	23.0
咖啡因混合物(含微粉硅胶)	94.5	117.5	19.6

图 1 表明微晶纤维素和善达相比有更好的可压性。含的微晶纤维素的片剂的强度随压片力而增加，随压片速度而轻微下降。虽然善达的片剂也随压片力增，但还是比较脆弱。

善达和微晶纤维素混合，加或不加微粉硅胶所生产的片剂都有好的拉伸强度。片剂的强度在高的压片速度下轻微减少，且含有微粉硅胶的片剂表现出更高的强度，特别在压力为 15kN(390MPa)时。

图 1. 在不同的压力和速度下，辅料及辅料混合物压制的片剂的拉伸强度(n=5)

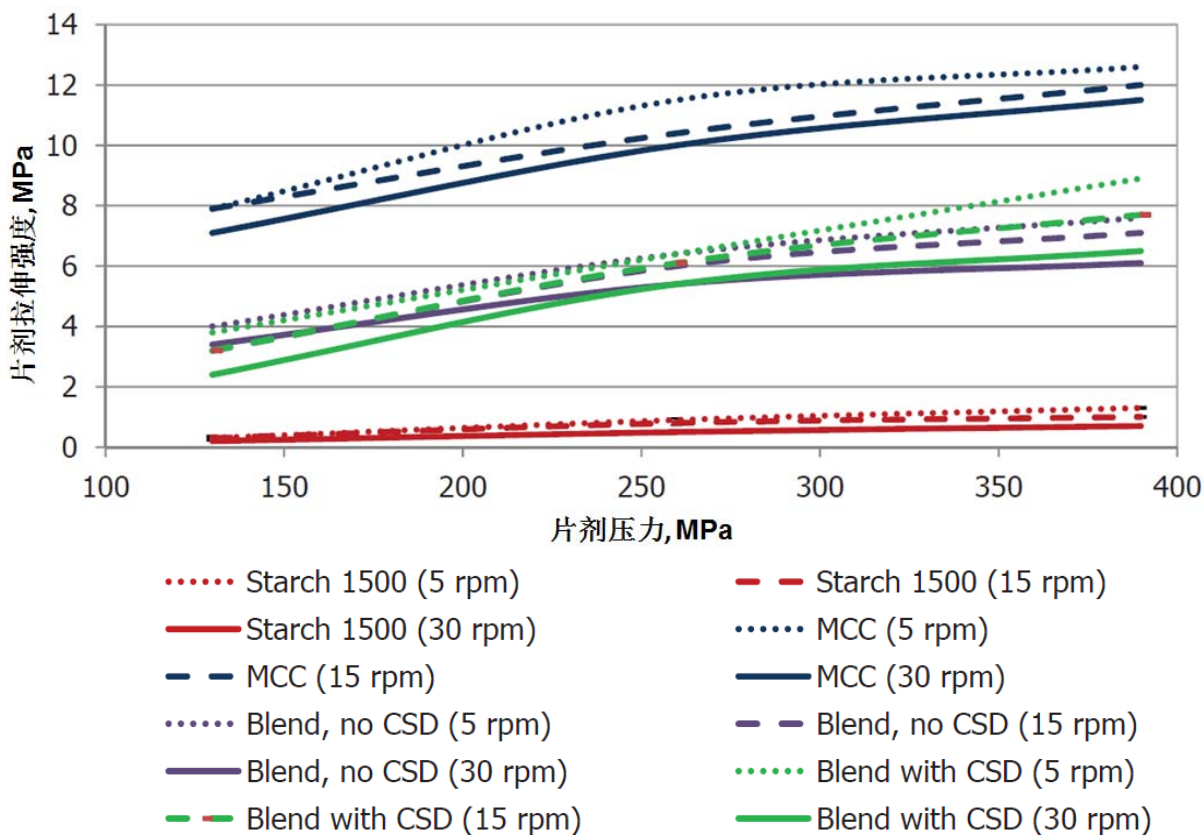
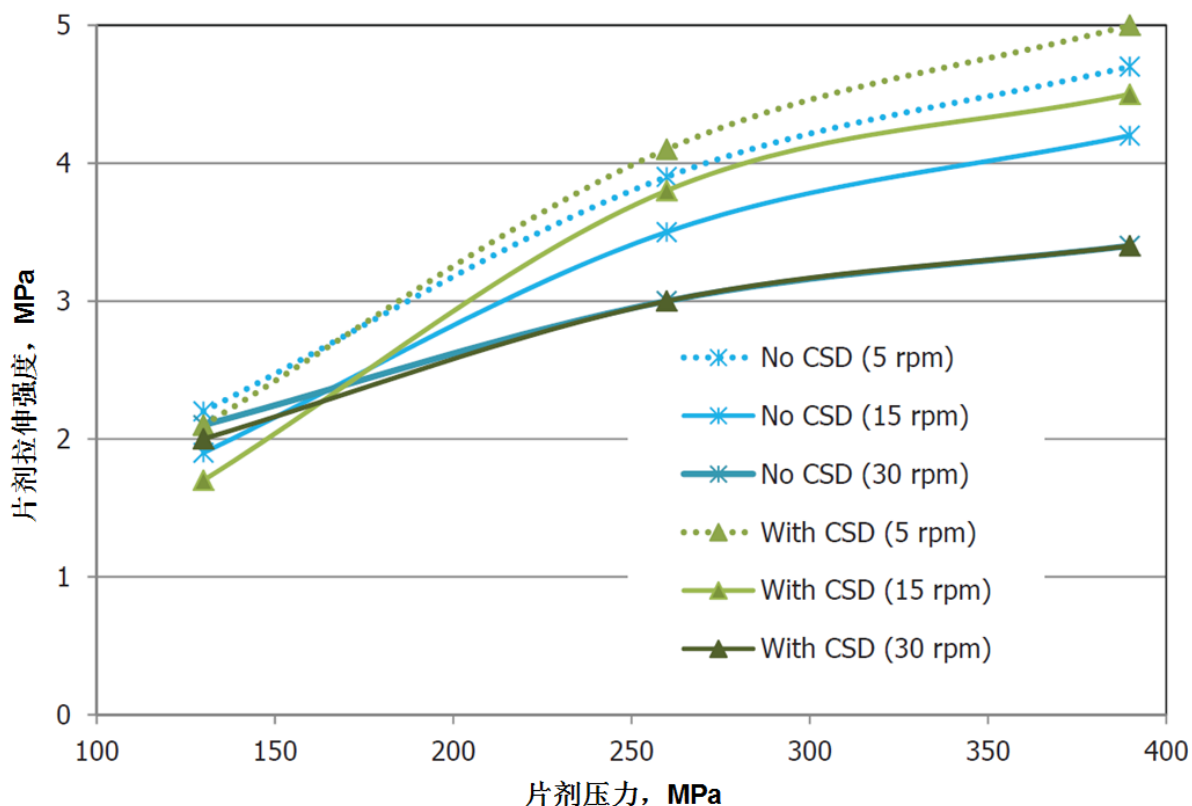


图 2.表明含有咖啡因的混合粉末虽然片剂强度减少,但在压片力为 10kN(260MPa)或 15kN(390MPa)时,仍能获得稳健配方。和之前的趋势相似,片剂强度在高压制速度时下降,含微粉硅胶的片剂稍有下降,特别是在 15kN(390MPa)时。10%氢氯噻嗪片(25mg 剂量, 10%含药量)的制备和物理检测。

图 2.使用不同压力和速度生产的咖啡因混合物的片剂的拉伸强度(n=5)



压片的累积数据(表 2)表明善达具有最大的弹性能。

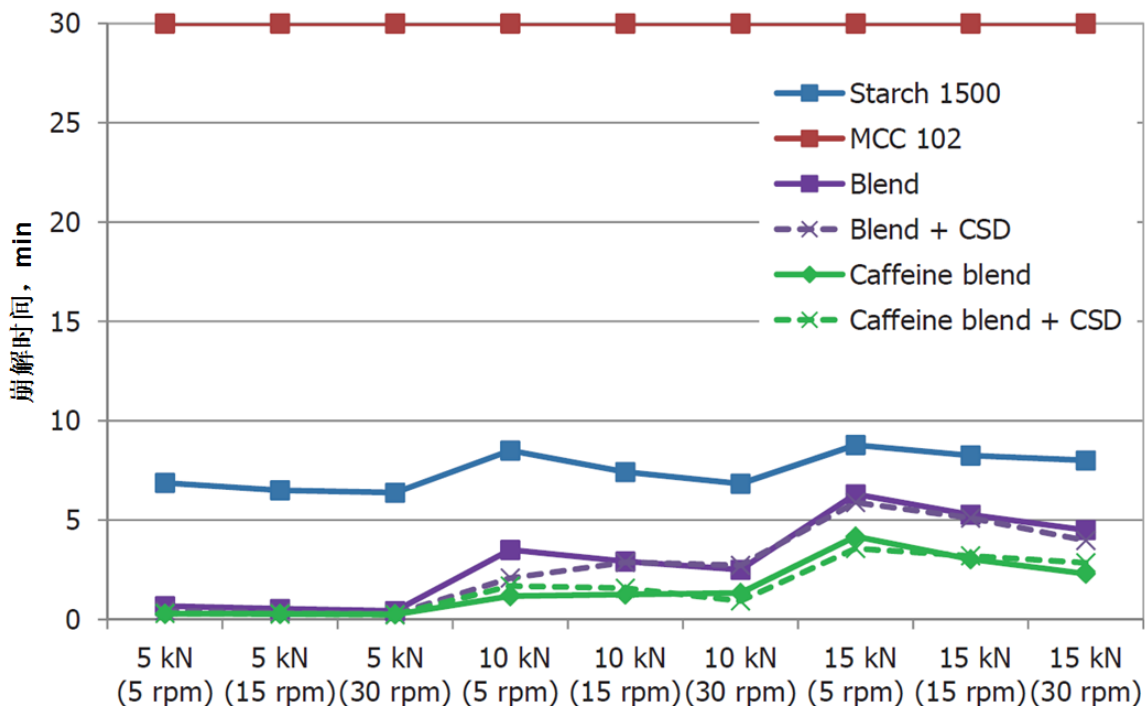
混合物粉末中含有咖啡因可以提高所有压片速度和压片力条件下的弹性能。微粉硅胶没有减少空白或咖啡因混合配方的弹性能百分比。

表 2. 弹性能值百分比

样片	5 kN (130 MPa)			10 kN (260 MPa)			15 kN (390 MPa)		
	5 rpm	15 rpm	30 rpm	5 rpm	15 rpm	30 rpm	5 rpm	15 rpm	30 rpm
善达	18.3	17.5	29.3	18.7	16.4	19.4	16.3	21.8	25.2
微晶纤维素	1.8	6.9	26.2	5.4	12	19.3	12.4	15.5	16.1
空白混合物(不含微粉硅胶)	3.8	5.0	17.3	6.1	11.2	15.2	11.6	15.9	15.8
空白混合物(含微粉硅胶)	6.4	8.5	20.8	10.1	17.8	14.8	10.0	16.9	15.2
咖啡因混合物(不含微粉硅胶)	14.4	12.2	31.1	15.5	22.5	19.1	18.9	24.3	23.6
咖啡因混合物(含微粉硅胶)	19.1	14.7	20.9	17.2	24.0	15.0	16.2	22.7	23.4

图 3.表明不同压力和转速条件下压制片剂的崩解时间。只有微晶纤维素的片剂即使在 30 分钟后崩解也失败。只含善达的配方的崩解时间 6-9 分钟。含有微晶纤维素和善达混合物的配方的崩解在 1-7 分钟，显示出二者的协同作用。微粉硅胶对崩解时间没有影响。

图 3. 崩解时间



结论

- 研究表明在直接压片时使用含善达和微晶纤维素混合的配方可以带来好处。这些片剂辅料的混合可以达到非常好的片剂的机械特征和崩解时间。
- 善达和微晶纤维素是可以用于多种药物的简单可行的配方组合。
- 微粉硅胶的加入会轻微增加片剂的机械强度。

参考文献

1. Labella G, McDougal M. Multifunctional excipients. *Pharma*. 2006; September/October:26-28.
2. Ahmed H, Shah N. Formulation of Low Dose Medicines -Theory and Practice. *Amer Pharm Rev*. 2000;3(3):1-5.
3. Do N, Hansell J, Farrell TP. Narrowing the gap between clinical capsule formulations and commercial film-coated tablets. *Pharm Tech Eur*. 2009;21(5).
4. Cunningham CR, Kinsey BR, Scattergood LK. Formulation of acetylsalicylic acid tablets for aqueous enteric film coating. *Pharm Tech Eur*. 2001;13(11):44-53.
5. Levina M, Cunningham CR, The effect of core design and formulation on the quality of film coated tblets. *Pharm Tech Eur*. 2005;4:29-37.

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