

压片参数对含有低剂量模型药物直压配方的影响

Vaibhav Ambudkar, Shantanu Damle, Sagar Jadhav, Nitin Tayade,
Prashant Thakker, Manish Ghimire, Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2022

简介

直接压片是制备片剂最简单的方法，该方法是将活性成分与合适的辅料混合来获得所需的粉末和片剂性能。制备低剂量药物时，获得良好的含量均匀度(CU)是片剂的最重要的关键质量属性(CQA)。

本项工作旨在研究压片的关键工艺参数(CPP)对使用低剂量模型药物格列美脲的直压配方选定的质量属性的影响。

方法

选择剂量为1mg的格列美脲作为低剂量模型药物。由于格列美脲水溶性较差，因此选择乳糖作为稀释剂。新型的直压型淀粉辅料-善捷® (StarTab®)，能够为片剂提供良好的流动性、可压性以及崩解性。

表1. 1mg格列美脲片的组成

成分	% w/w	Mg/片
格列美脲	1.00	1.00
善捷	25.00	25.00
喷雾干燥乳糖	73.75	73.75
硬脂酸镁	0.25	0.25
总计	100.00	100.00

片剂制备:

首先将格列美脲、善捷和乳糖一起通过ASTM #40目筛，接着在搅拌机中以20rpm的转速混合10mins，然后加入通过ASTM #60目筛后的润滑剂硬脂酸镁混合2mins。随后从搅拌机内的各个位置对粉末混合物取样，评估粉末混合物的堆积密度、振实密度、粉末流动性和药物均匀性。利用Cadmach 26冲压片机(CTX-26D)，6.00mm标准凹面冲模压片，同时测试重量、硬度、厚度、脆碎度和崩解时间，之后测定单个片剂中的药物含量(n=10)。

压片参数:

使用Fusion Pro 9软件中的Plackett Burman设计对格列美脲片(1mg)的生产进行一项三因子二水平的研究(表2)。一共进行12次试验，研究转塔速度、进料速度和压片力(表3)等压片参数对片剂硬度、脆碎度、崩解时间、药物含量均匀度和溶出度等关键质量属性的影响。转塔和进料速度的操作范围分别为12-70rpm和10-60rpm，本项研究中分别选择25和50rpm作为转塔和进料速度的两个水平。主压片力则分别为2.5kN和6.5kN。

表2. 变量和水平

关键工艺参数	-1	+1
转塔速度(rpm)	25	50
进料速度 (rpm)	25	50
压片力(kN)	2.5	6.5

表3. 试验设计矩阵

实验次数	转塔速度 (rpm)	进料速度 (rpm)	压片力 (kN)
1	50	50	2.5
2	25	50	6.5
3	25	25	2.5
4	25	50	2.5
5	50	50	2.5
6	25	25	6.5
7	25	25	2.5
8	25	50	6.5
9	50	50	6.5
10	50	25	6.5
11	50	25	2.5
12	50	25	6.5

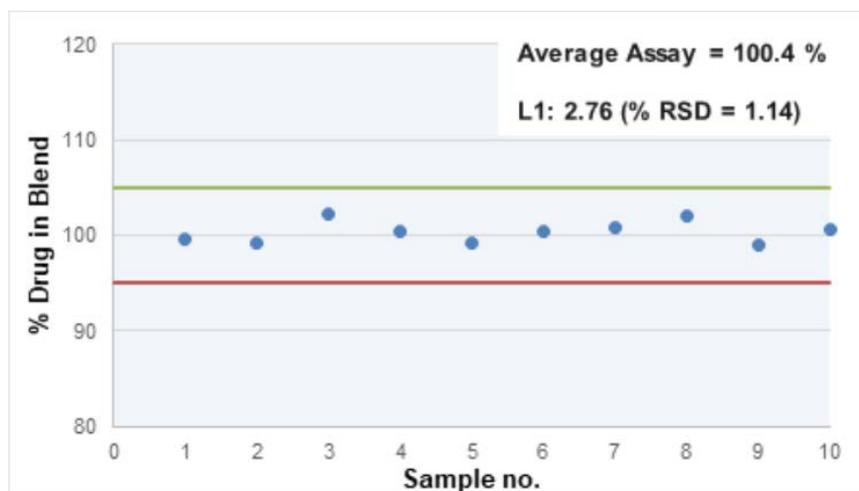
表4. 粉末混合物的物理性质

参数	格列美脲混合物
堆密度 (g/ml)	0.59
实密度 (g/ml)	0.74
压缩指数 (%)	19.05
豪斯纳比	1.24
干燥失重 (%)	3.45

结果

与单一药物粉末相比时，粉末混合物显示出优异的流动性(表4)，同时，从搅拌机内的10个不同位置(即顶部、中部和底部)取出的用于混合均匀性检测的样品，其L1值为2.76，%RSD为1.14(图1)。

图 1. 10个位置样品的混合均匀性



a. 片剂物理性质:

基于压片力范围内的每个实验中的片剂均显示出良好的硬度,数值范围为2.6-6.4kP, 经100次掉落测得了低的脆碎度值, 范围为0.24-0.32%。崩解时间为20秒(压片力2.5kN)至1.8分钟(压片力6.5kN), 转塔速度为25和50rpm时, 片剂总产量分别为640-650片/分钟和1295-310片/分钟。

b. 片剂含量均匀度:

12次试验中每个实验检测10片单个片剂的药物含量, 所有压片试验的可接受值(AV)均小于6, 这表明所有片剂的药物含量均匀性都非常好(图2)。影响含量均匀度的因素及其相对贡献已在帕累托模型项目排列图中显示出来(图3), 表明进料速度有着显著的影响。含量均匀度的效应图和表面响应曲线(图4)证实, 进料速度降低, 可接受值则降低, 而进料速度加快, 可接受值则升高。在本研究限定的使用范围内, 转塔速度对可接受值没有太大的影响。响应面表示线性相关性, 本研究中使用的所有转塔速度和压片力值中, 最低的可接受值是在低进料速度下获得的。

图 2. 格列美脲DOE试验可接受值 (AV)

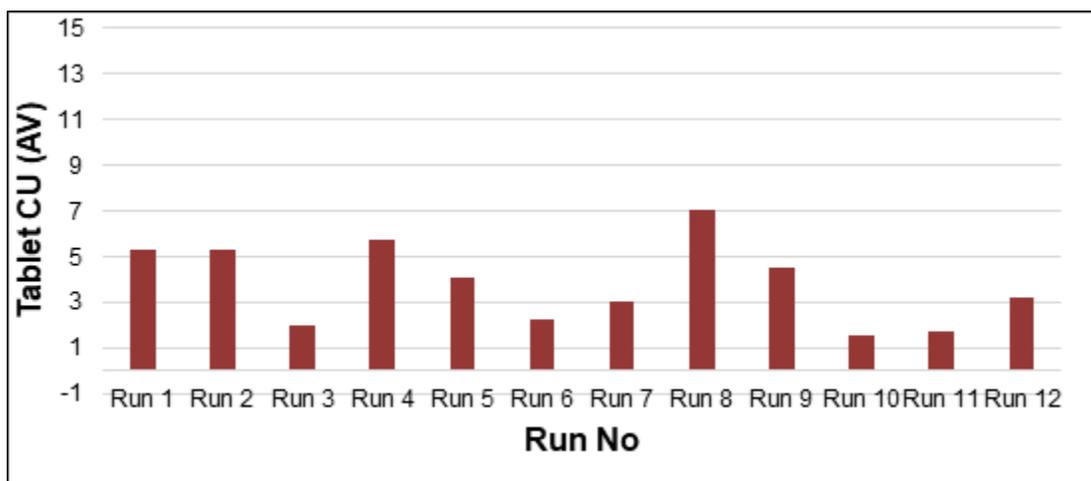
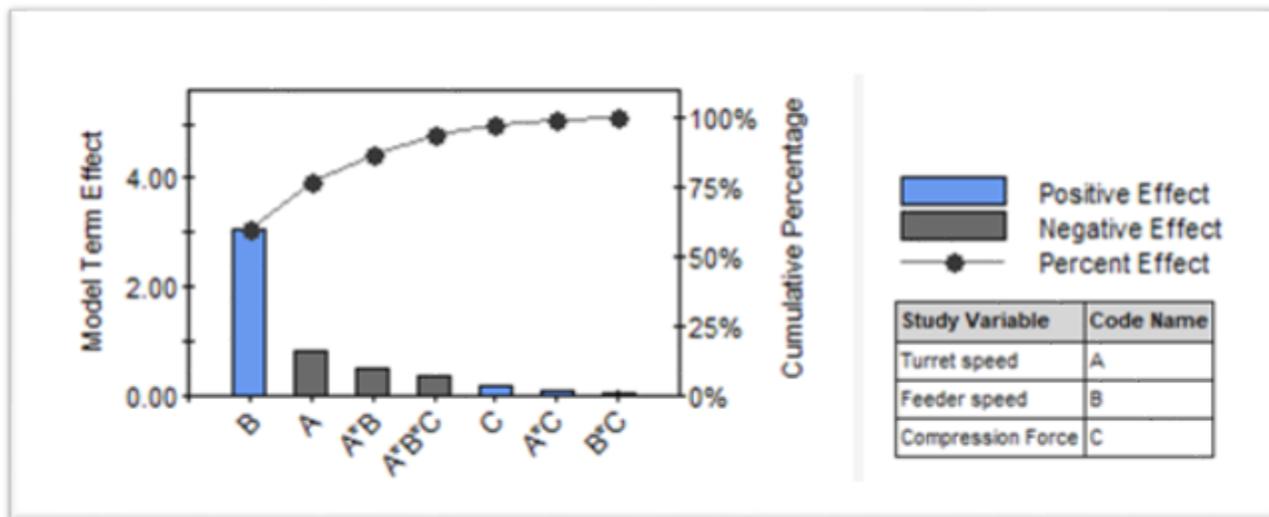


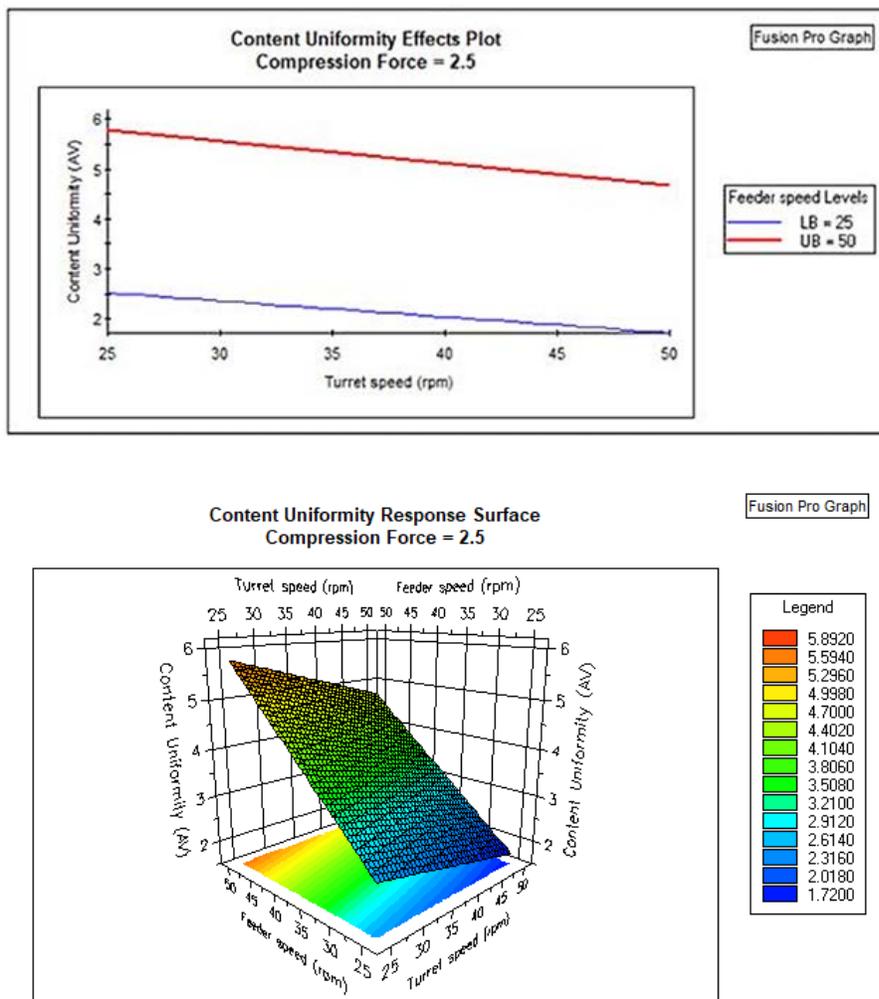
图 3. 模型项目帕累托排列图



c. 药物溶出度:

所有压片试验中，溶出曲线均未发生明显差异，并且在20分钟内药物释放超过85%(图5)。

图 4. 效应图和响应面



d. 优化试验:

结果证实，转塔与进料的速度比较低时，如25:25和50:25，可接受值也较低，为1.60-3.06，而速度比较高时，如25:50和50:50，可接受值也较高，为4.09-7.02。从中可以看出，进料速度有着显著的影响，而转塔速度和压片力对药物含量均匀度的影响则相对较小。利用25:25的转塔与进料速度比，以及4.5kN的压片力进行一项优化试验，片剂产量为650片/分钟。在4小时压片工艺的开始、中间和结束时间点取样。所有压制片剂均展现出坚固的硬度，4.0-4.5kP，崩解时间不到1分钟，并且在压制周期的开始、中间和结束时间点，片剂的含量均匀度分别达到3.74、4.64和2.97的可接受值(图6)。

使用快速灵活的薄膜包衣系统欧巴代® QX为片剂包衣，能够获得优雅成品外观(图7)。格列美脲的释放曲线(图8)不受包衣工艺的影响($f_2=69$)。

图 5. 格列美脲片的释放曲线

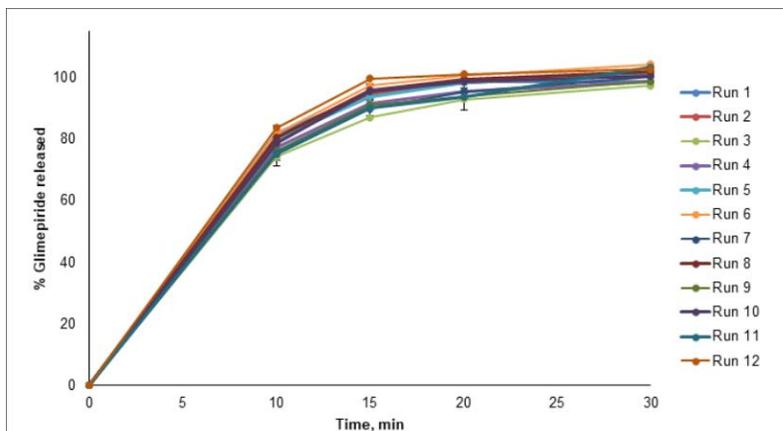


图 6. 压制周期开始、中间和结束时间点的含量均匀度

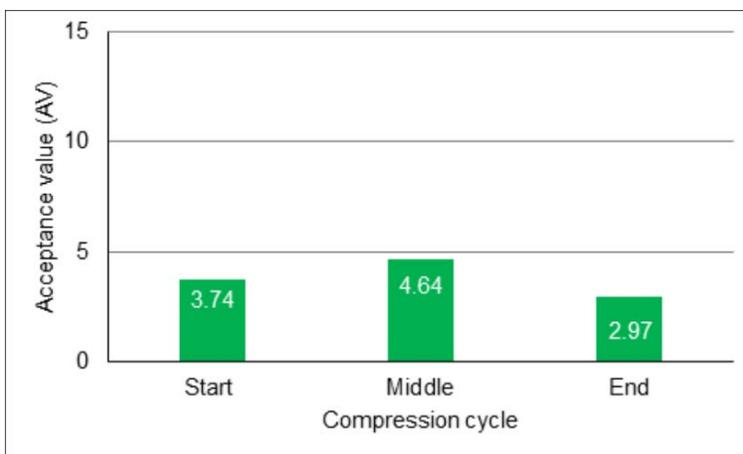


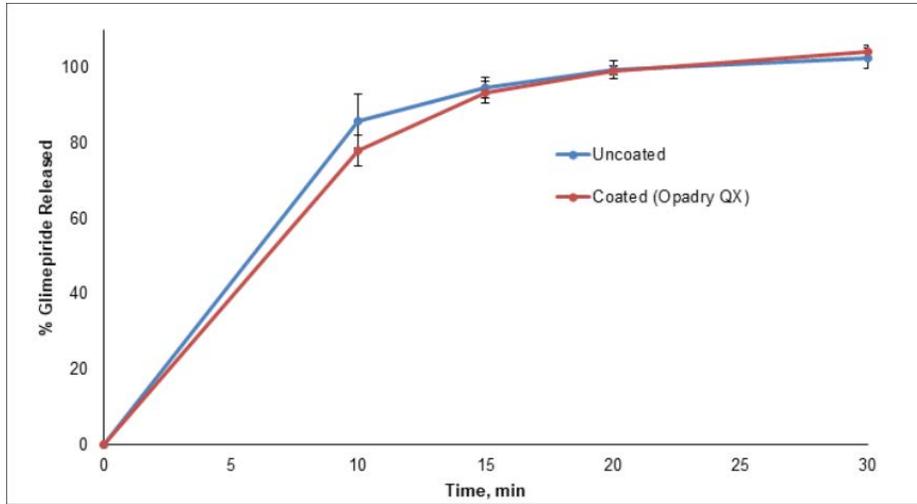
图 7.
格列美脲片，未包衣片剂



3% 欧巴代 QX包衣的片剂



图 8. 未包衣和包衣格列美脲片的释放曲线



结论

研究转塔速度、进料速度和压片力对格列美脲片(1mg)的产品关键质量属性的影响，包括片剂硬度、脆碎度、崩解时间、含量均匀度和溶出度。研究发现，所有片剂均表现出良好的硬度、低脆碎度和合格的含量均匀度，并且在20分钟内药物释放超过90%。

结果表明，善捷是一种适用于低剂量配方的直压辅料，具有良好的混合均匀性和含量均匀度，压片研究表明，低进料速度能够提高片剂的含量均匀度。

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



© 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

AAPS_2022_Glimepiride