

善达™ (Starch 1500®)作为粘合剂和崩解剂在剪切湿法制粒制备小柴胡中药提取物粉末片剂配方中的应用

介绍

小柴胡提取物/粉末中含有柴胡、半夏(姜制)、黄芩、党参、甘草、生姜和大枣等中药材。用于外感风邪，邪入少阳所致的寒热交替、胸闷、胸痞、厌食、烦躁、呕吐、口苦、咽干等症。

中药提取物/粉末混合有典型的特征，包括植物提取物的粘稠和药物或植物粉末的相关特征。由于提取物部分的水粘度高，采用水做为溶剂的湿法制粒的方式制备小柴胡片常常会导致颗粒形成团块。因此在中国广泛使用非水性的粘合剂，如乙醇来制粒。小柴胡的粉末部分含有长纤维，可压性差，有很强的弹性复原的特性(图 1)。

图 1. 小柴胡提取物和粉末混合物



目的

这一研究的目的是展示善达和微晶纤维素的结合在制备高剂量的小柴胡中药提取物/粉末片剂(62.5%提取物/粉末混合组分)的可行性及应用。善达是一种多功能辅料，专门为口服固体制剂配方所设计。适合于全球药品市场的生产需求。善达是药用级的部分预胶化玉米淀粉。善达可提高配方的粘合性，改善配方的崩解和溶出特性，提高流动性和润滑性，以及防潮性能。这一研究用来比较含有善达的片剂和 PVP 做为粘合剂的含超崩的片剂的特性和性能。三种常用的超崩，如交联羧甲基纤维素钠(CCS)，交联聚维酮和羧甲基淀粉钠(SSG)用于评价。五个不同的配方采用高剪切湿法制粒方式进行生产。压片后使用欧巴代®II(Opadry® II)薄膜包衣材料(85G61282-绿色)进行包衣。片剂性能的检测按中国药典要求进行。

材料和方法

实验所用的材料：小柴胡(四川九寨沟制药, 中国), 微晶纤维素(Microcel[®] MC-101,Blanver, 美国)。部分预胶化淀粉(善达, 卡乐康, 美国),聚维酮 PVP(Plasdone[®]30,ISP,美国), 交联羧甲基纤维素钠(VIVASOL[®],JRS,德国), 交联聚维酮(Polyplasdone[®] XL,ISP), 微粉硅胶(CSD)(Aerosil[®]200,德固赛, 德国)和硬脂酸镁(HuzhouZhanwang, China)。欧巴代 II85G61282 产于卡乐康中国, 用于研究中片剂的薄膜包衣。

表 1. 片剂配方的调查报告

组成	配方 1		配方 2		配方 3		配方 4		配方 5	
	%	mg/片								
小柴胡	62.50	250.00	62.50	235.00	62.50	250.00	62.50	250.00	62.50	250.00
MCC PH101	28.50	114.00	32.50	130.00	32.50	130.00	32.50	130.00	32.50	130.00
善达	8.00	32.00	4.00	16.00	-	-	-	-	-	-
交联羧甲基纤维素钠	-	-	-	-	1.00	4.00	-	-	-	-
交联聚维酮	-	-	-	-	-	-	1.00	4.00	-	-
羧甲基淀粉钠	-	-	-	-	-	-	-	-	1.00	4.00
粘合剂										
75%w/w 乙醇	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVPK30(5%固含量)	-	-	-	-	1.00	4.00	1.00	4.00	1.00	4.00
外加										
交联羧甲基纤维素钠	-	-	-	-	2.00	8.00	-	-	-	-
交联聚维酮	-	-	-	-	-	-	2.00	8.00	-	-
羧甲基淀粉钠	-	-	-	-	-	-	-	-	2.00	8.00
硬脂酸镁	1.00	4.00	1.00	4.00	1.00	4.00	1.00	4.00	1.00	4.00
总计	100.00	400.00								

注：75%乙醇溶液用于配方 1 和 2，5%的 PVP 的 75%的乙醇溶液用于配方 3，4 和 5。

颗粒和片剂的制备

颗粒采用高剪切制粒机(HLSH2-6,BAMTRI, 中国)制备。每批实验的量为 240g。配方中的所有组分除硬脂酸镁外, 在制粒机中预混 2 分钟, 搅拌桨速度为 400 转, 切刀转速为 1500 转。之后加入制粒溶液。混合 30 秒。湿颗粒过 16 目筛, 然后干燥致含水量低于 5%。干颗粒过 16 目筛整粒。然后加入外加的超崩混合 1 分钟。最后加入硬脂酸镁再混合 1 分钟。使用 8 冲旋转式压片机(Rimek MINI PRESS-II, Kamavati,印度)10mm 浅弧冲模压片。压制曲线于 30 转, 10-25kN 条件下绘制。

片剂包衣

700g 片芯使用欧巴代 II85G61282 绿色包衣, 固含量为 20%, 包衣锅为传统改造锅(300 型, 江苏泰州, 中国), 包衣参数见表 2。包衣片理论增重 4%。片剂未足部分使用空白片补充剩余重量。

表 2. 包衣工艺参数

进风温度	85°C
片床温度	35-40°C
喷速	2-3g/min
喷嘴尺寸	1mm
雾化压力	2.5bar
空气流量	33m ³ /hr
锅转速	15-20 转

颗粒及片剂特征的评价

颗粒含水量采用干燥失重(LOD)方法测得(Sartorius MA50 水分测定仪, 于 105°C检测)。每批产品干燥到目标含水量值。颗粒的粒度分析使用 Endecotts Cctagon 数显振荡筛。几何平均粒度和标准差通过线性曲线来计算。堆密度和实密度通过 Sotax TD2 堆密度检测仪中 USP30 方法 I 来检测。

片剂硬度使用 PHARMA TEST PTB-411 片剂硬度检测仪检测。脆碎度使用 COPLEY TAR10 脆碎度仪检测。未包衣片和包衣片在去离子水中按中国药典 2005 版使用 PHARMATESTPTZ-E 崩解仪检测。

结果和讨论

加入粘合剂后中药片剂的配方的工艺可行性被改善。粘合效果比较理想, 粘合剂起到了压片时将合组分粘附在一起的作用。但是, 由于高水粘度的植物提取物的存在, 小柴胡片使用水溶液制粒常常导致颗粒结块。因此非水性粘合剂如乙醇使用广泛, 用来避免颗粒结块。聚维酮水溶液易于在制粒过程中形成核心, 生产出比较大的颗粒。此外, 所有混合物的流动性都相似, 可以压制成满意的片剂, 卡尔指数的范围为 16-19%(表 3 和表 4)。

表 3. 颗粒的密度

配方号-粘合剂/崩解剂	平均堆密度	平均实密度	卡尔指数
	g/cc	g/cc	%
配方 1-善达	0.432	0.532	18.8
配方 2-善达	0.442	0.539	18.3
配方 3-PVP/SSG	0.489	0.583	16.1
配方 4-PVP/Crospovidone	0.475	0.569	16.5
配方 5-PVP/CCS	0.491	0.586	16.2

注: 配方 1 使用了 8%善达浓度, 而配方 2 使用的浓度为 4%。

表 4. 颗粒粒度

配方号-粘合剂/崩解剂	几何平均值	标准差
	μm	NA
配方 1-善达	250	1.61
配方 2-善达	244	1.66
配方 3-PVP/SSG	312	1.56
配方 4-PVP/Crospovidone	283	1.56
配方 5-PVP/CCS	291	1.65

图 2. 是 5 个配方的压制曲线的比较。在所有压片力的检测中, PVP/超崩配方生产的片剂和善达配方有相似的硬度。每个配方的可压性没有显著性差异。

图 2. 片剂的压力曲线

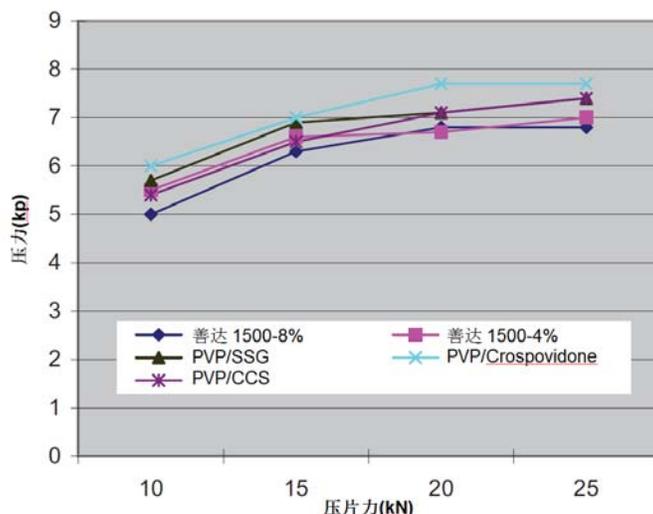


图 3 为所生产片剂的脆碎度曲线。所有片剂的脆碎度在压片后立即检测。在进行片剂的收集的检测时，其他配方贮存在密闭的容器中。所有片剂的脆碎度结果相似都小于 0.15%。可以承受薄膜包衣和包装操作。

图 3. 片剂的脆碎度曲线

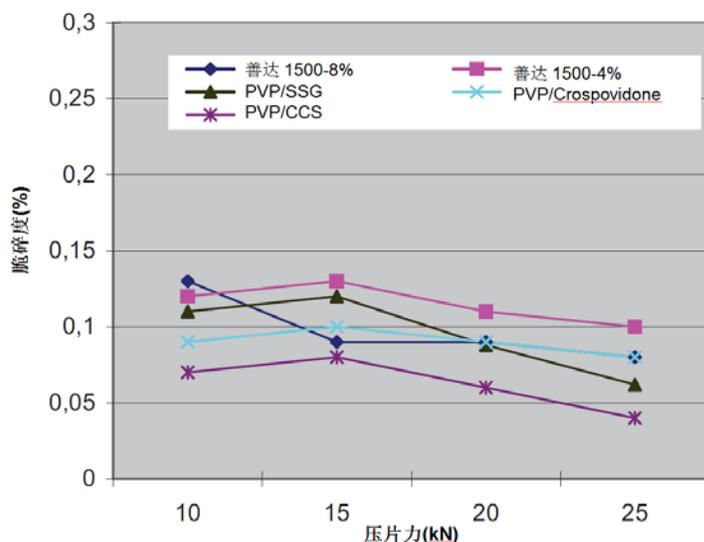


图 4 是 5 个配方的崩解特征的汇总。在压片力为 10kN 时，含 4%善达的配方的崩解时间稍长于 PVP/CCS 和 PVP/Crospovidone 配方，但与 PVP/SSG 配方相似。在高压片力在，含 4%善达的配方的崩解时间比 PVP/CCS 的配方稍长，但短于 PVP/SSG 和 PVP/Crospovidone 配方。含 8%善达的配方的崩解时间最短，和 PVP/CCS 的配方相当。这一结果表明配方中如果使用更高用量的善达，其崩解时间可以缩短。而且，含 8%善达的配方 1 和含 4%善达的配方 2 所制成的片剂仍满足中国药典崩解时间小于 60 分钟的规定。

图 4. 未包衣片的崩解时间曲线

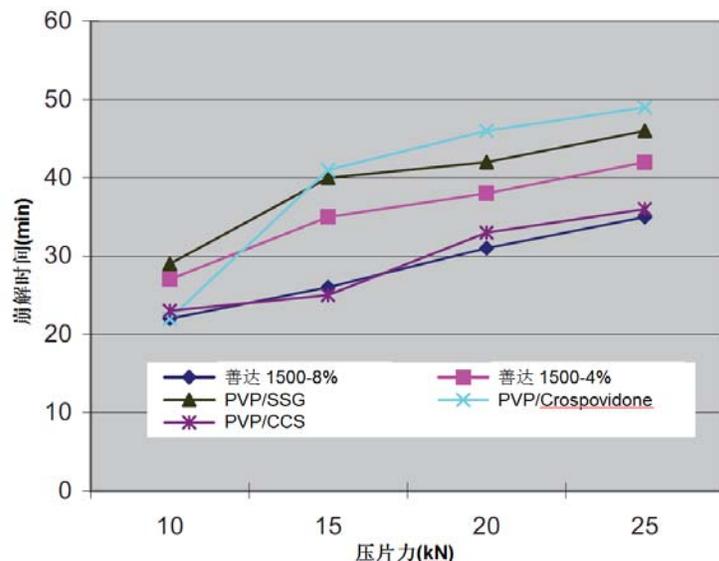


表 5. 含有 4%善达的配方 2 的特性

片重	400.0mg
厚度	5.0mm
硬度	6-7kp
脆碎度	<0.13%
崩解时间(未包衣)	35min
崩解时间(包衣)	38min
模具: 10mm 浅弧冲, 压片力 15kN	

善达配方(配方 1 和配方 2)使用 75%醇水溶液做为制粒溶液，可以提供显著的时间节省，消除聚合物粘合剂溶液的制备步骤。此外，没有在润滑剂加入之前的干加步骤，可以减少生产过程中的混合时间。

善达和其它 PVP/超崩的配方相比有突出的性能，使用善达替代聚合物/超崩组合可以降低配方成本，保证最终产品的产品质量。

图 5. 小柴胡包衣片图片。使用欧巴代 II 85G61282 包衣的配方 2(含 4%善达)



结论

对高剂量的小柴胡中药提取物/粉末混合片剂配方使用善达/MCC 组合辅料，采用高剪切湿法制粒工艺进行了开发和评价。所得片剂的特性和性能与含有 PVP 和不同常用超级崩解剂的配方进行了比较，有相似的硬度、脆碎度和崩解时间。使用善达可以减少配方和工艺的复杂性，降低 PVP/超崩系统的高成本。包衣片的崩解时间与未包衣相近。包衣片和未包衣片的相似性表明欧巴代 II 85G61282 的应用对小柴胡的崩解时间没有显著影响。

参考文献

1. 《中国药典》第一部。

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

ex_tds_starch1500_wg_xiaochaihu_TCM_201207 ver1_CHN