

# 使用直压型淀粉善捷™ (StarTab®) 作为填充剂的无定形固体分散体片剂配方的研发

X. Ye, M. Pimparade, M. Rane 和 A. Rajabi-Siahboomi

卡乐康公司, 哈里斯维尔, 宾西法尼亚州 19438, 美国

www.colorcon.com

AAPS  
海报重印 2019

## 简介

研究证明热熔挤出 (HME) 是一种通过形成无定形固体分散体 (ASD) 提高难溶性药物溶解度的有效技术。难溶性药物如伊曲康唑 (ITR), 可与醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 等聚合物热熔挤出, 不但能够提高溶解度, 而且能够提供聚合物的结晶抑制性能<sup>1</sup>。为了开发成商业化剂型, 必须将固体分散体制成片剂或胶囊剂等最终剂型。片剂因具有合适的大小和极低的孔隙度, 能够具有更好的湿稳定性, 成为患者最喜欢的剂型。薄膜包衣能够进一步增强产品在有效期内的稳定性。利用热熔挤出制备的固体分散体的密度极高, 经过粉碎后具有良好的粉末流动性, 这点对于压片操作十分重要。但是高密度可能会影响其可压性。本项研究的目的是对伊曲康唑制备成固体分散体片剂后的片剂特性和压片后的伊曲康唑增溶性能进行表征。

## 方法

采用双螺杆挤出机 (Pharma 11, Thermo Fisher Scientific), 通过热熔挤出制备伊曲康唑 (ITR) 与醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS 912G, DuPont) 的无定形固体分散体, 药物: 聚合物比例为 1: 3。进料速率、螺杆转速和目标加工温度分别设为 3-7g/min, 100rpm 和 170°C。挤出物利用空气冷却, 颗粒化后以 18,000rpm 的转速粉碎成粉末 (ZM 200, Retsch), 粉碎过程分别采用一次粉碎 (500µm 筛网) 或二次粉碎 (500µm 和 350µm 筛网)。同时对所有配方的表观溶解度和释放度进行评估。然后利用二次粉碎后的固体分散体进行片剂配方的研究。

使用不同的填充剂与通过二次粉碎后的载药率为 50%w/w 或 70%w/w 的伊曲康唑固体分散体挤出物制成片剂配方进行初步筛选。载药率为 50%w/w 和 70%w/w 的片剂重量分别为 800mg 和 571mg, 同时所有配方中的伊曲康唑剂量保持在每片 100mg。接着将各种主要成分 (表 1) 置于 60cc 的混合器中混合 10min, 然后加入硬脂酸镁 (通过 60 目筛), 再混合 1min, 同法制备各种配方的少量共混物 (表 1)。在对配方共混物的密度和水分含量进行评估之后使用约 5000psi 压力 (MTCM-1, GlobePharma) 进行压片。分别使用 12.7mm 和 10mm 的圆弧形平面冲模对载药率 50%w/w 和 70%w/w 固体分散体配方进行压片。保压时间保持在 5 秒。压片工艺流程如图 1 所示。对片剂的机械性能以及在 37°C 的去离子水中的崩解时限 (DT) 进行表征。利用 USP 浆法装置 (Agilent), 以 75rpm 的转速, 在 1000 mL 的 pH 6.8 的 37°C 磷酸盐缓冲液中进行释放度测定。利用自动取样器收集样本, 同时采用分光光度法在 257nm 波长进行分析。

通过初步筛选工作选定两个配方, 使用 0.5 英寸 (12.7mm) 的圆形标准弧形 B 型冲模, 以 37rpm 的转塔转速, 在配备中速运行的桨式粉末给料机的旋转式压片机 (Riva GB Ltd) 上对这两个配方进行压片。压片力范围为 10-35kN。对片剂的理化性质进行评估, 包括如上所述的崩解和溶出。在 35kN 压力下压制的片剂置于高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶 (开盖或加螺旋瓶盖及感应封口) 中, 在 40°C/以及 75%RH 下, 进行一个月的加速稳定性测试。最后对片剂中药物含量、物理性质以及释放度进行分析。

图 1: 伊曲康唑固体分散体压片工艺流程



表 1. 伊曲康唑固体分散体片剂配方的组分

配方	A-50 <sup>^</sup>	A-70 <sup>#</sup>	B-50 <sup>^</sup>	B-70 <sup>#</sup>	C-50 <sup>^</sup>	C-70 <sup>#</sup>	D-50 <sup>^</sup>	D-70 <sup>^</sup>
组成	% w/w							
粉碎后的伊曲康唑固体分散体 *	50.00	70.00	50.00	70.00	50.00	70.00	50.00	70.00
微晶纤维素 (Avicel PH102, 杜邦公司)	24.88	14.88	23.88	13.88	33.17	19.83	-	-
善捷™ (直压型淀粉, 卡乐康)	24.87	14.87	-	-	-	-	49.75	29.75
喷雾干燥乳糖 (Fast Flo 316, Foremost)	-	-	23.87	13.87	-	-	-	-
善达™ (部分预胶化淀粉, 卡乐康)	-	-	-	-	16.58	9.92	-	-
交联聚维酮 (Kollidon CL, BASF)	-	-	2.00	2.00	-	-	-	-
硬脂酸镁	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
共计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

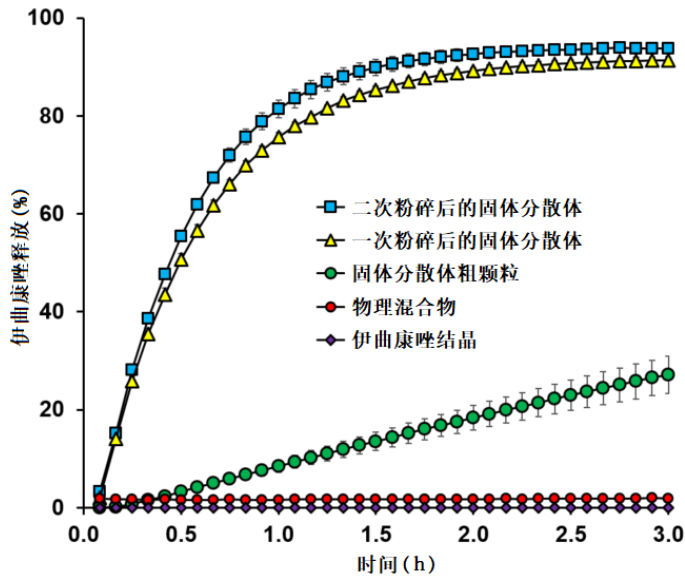
\*400mg 的伊曲康唑固体分散体相当于 100mg 的伊曲康唑; <sup>^</sup>最终片剂重量为 800mg; <sup>#</sup>最终片剂重量为 571mg

## 结果

### 伊曲康唑的增溶

与药物的结晶形式或药物与 HPMCAS 的物理混合物相比, 利用热熔挤出制备的伊曲康唑无定形固体分散体表现出显著提高的药物表观溶解度和释放度 (图 2)。由于热熔挤出的粗颗粒粒度较大, 比表面积较低, 所以释放度较低。但是, 当挤出物经过粉碎后, 粒度减少, 比表面积增高, 释放度明显提高。和一次粉碎得到的挤出物 151 $\mu\text{m}$  (d50) 的平均粒度相比, 使用两次粉碎得到的挤出物的平均粒度仅为 113 $\mu\text{m}$  (d50), 而且在 1 小时结束时的药物释放度更高 (图 2)。

图 2. 粉碎对固体分散体中伊曲康唑药物释放度的影响



### 片剂配方筛选

选择经二次粉碎后的伊曲康唑固体分散体进行片剂配方的筛选。含有善捷或善达的配方不需要添加超级崩解剂，因为这些辅料具有良好的崩解性能。所有配方的粉末共混物和片剂性质如表 2 所示，全部显示出良好的粉末流动性。相比于其他共混物，含有善捷的配方表现出较低的水活度。低水活度表示水分被紧密地束缚着，即使它们干燥失重较大，也不会与其他成分起反应或导致无定形药物再结晶。相比于其他配方，含有善捷的片剂配方的束缚能力更强。根据进一步压片时的片剂机械强度结果，载药率 50%w/w 固体分散体的配方是最佳选择。

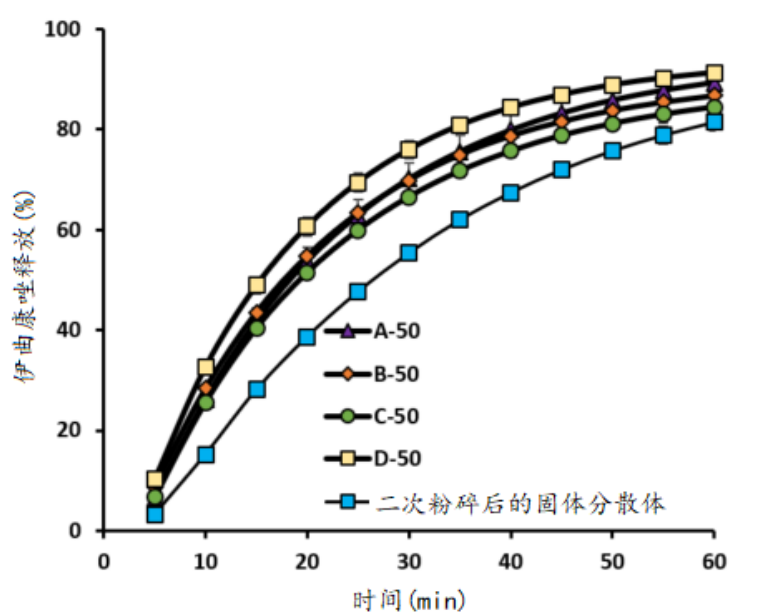
表 2. 粉末共混物和片剂性质

配方	A-50	A-70	B-50	B-70	C-50	C-70	D-50	D-70
粉末共混物性质								
堆积密度 (g/mL)	0.53	0.56	0.47	0.49	0.48	0.53	0.60	0.58
振实密度 (g/mL)	0.66	0.67	0.64	0.67	0.62	0.68	0.70	0.71
真实密度 (g/mL)	1.39	1.35	1.40	1.35	1.40	1.35	1.39	1.35
压缩指数 (%)	19.40	16.18	26.98	26.98	22.58	22.39	14.75	18.75
豪斯纳比	1.25	1.20	1.36	1.37	1.29	1.28	1.17	1.22
干燥失重 LOD (%)	5.98	4.62	4.46	3.54	5.28	4.08	8.17	6.40
水活度 (aw)	0.41	ND	0.43	ND	0.43	ND	0.41	ND
25°C/60% RH 下的 DVS (%)	5.72	ND	3.15	ND	6.23	ND	7.92	ND
25°C/75% RH 下的 DVS (%)	7.57	ND	4.40	ND	8.32	ND	10.02	ND
25°C/90% RH 下的 DVS (%)	10.45	ND	6.42	ND	11.58	ND	13.24	ND
片剂性质								
片剂重量 (mg)	796.15	562.50	792.70	569.60	801.95	569.90	802.90	572.30
硬度 (kP)	32.70	18.60	17.90	9.40	16.00	9.10	20.70	15.70
拉伸强度 (mPa)	3.12	1.88	1.68	0.94	1.48	0.92	1.93	1.61
崩解时限 (sec)	28.50	30.50	27.00	33.00	42.00	35.00	27.50	25.00
1 小时的释放度 (%)	89.34	88.39	86.72	85.86	84.47	83.86	91.27	90.45
3 小时的表现溶解度 (µg/mL)	94.08	91.11	89.14	88.60	89.19	88.51	93.76	93.83

ND = 未检测, DVS=动态蒸汽吸附

所有片剂以及粉碎后的挤出物在第一小时内均显示超过 80% 的药物释放 (表 2, 图 3)。这可能归因于伊曲康唑的无定形态以及不断减小的粒度。由于片剂具有较好的分散性和润湿性, 所有片剂配方在第一个小时内的药物释放要比研磨过的挤出物更快。同时获得相似的共混物和片剂释放曲线 (数据未显示)。载药率 50%w/w 固体分散体配方要比载药率 70%w/w 的药物释放更快 (表 2)。

图 3. 固体分散体片剂配方中伊曲康唑的释放曲线



压片

根据筛选研究获得的数据，选择含有善捷和载药率 50%w/w 的固体分散体的配方 D-50，在旋转式压片机上生成压制曲线。压制曲线数据总结如表 3 所示。善捷呈现出良好的片剂性质和释放度（图 4）。同时将片剂置于高密度聚乙烯瓶（开启或封闭状态）中，在 40°C/75%RH 下，进行了 1 个月的加速稳定性测试。测试发现，储存在封闭状态的高密度聚乙烯瓶中的片剂的硬度和释放度比较稳定（表 4），而且在 X 射线衍射中未检测到结晶峰（数据未显示）。

表 3. 在旋转式压片机上压制的含有善捷的伊曲康唑固体分散体片剂配方的压制数据

片剂性质	10kN	15 kN	20 kN	25 kN	30 kN	35 kN
重量 (mg)	806.10	809.30	810.10	810.30	810.30	812.00
拉伸强度 (mPa)	0.18	0.58	0.91	1.14	1.29	1.55
硬度 (kP)	2.50	7.10	10.60	13.00	14.60	17.30
厚度 (mm)	7.45	6.89	6.69	6.62	6.56	6.49
崩解时限 (sec)	14.50	16.50	19.00	21.00	25.00	29.00
脆碎度 (%)	> 1*	0.02	0	0	0	0
推片力 (N)	144.73	131.57	111.64	98.44	90.37	90.17

\* 脆碎度不合格

图 4. 在旋转式压片机上以不同的压力压制的含有善捷的伊曲康唑固体分散体片剂配方的药物释放曲线

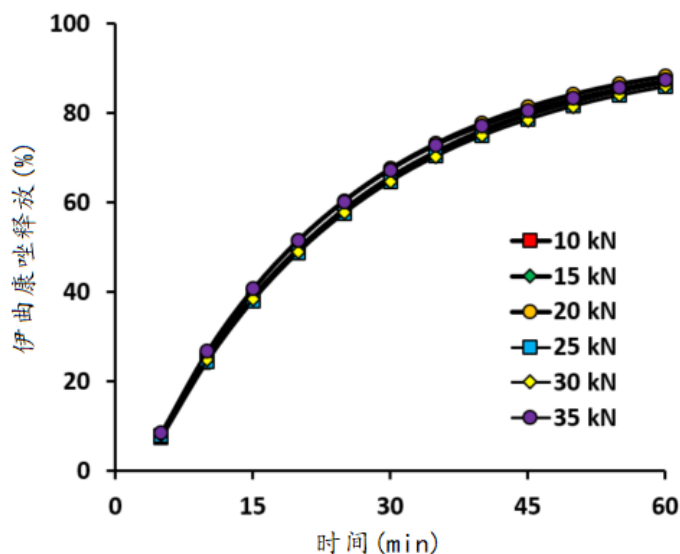


表 4. 在 35kN 压力下压制的含有善捷的伊曲康唑固体分散体片剂配方的加速稳定性测试数据

物理性质	初始	开启状态的HDPE瓶 40°C/75%RH, 1M	封闭状态的HDPE瓶 40°C/75%RH, 1M
重量 (mg)	812.00	840.97	815.27
硬度 (kp)	17.25	15.83	17.07
拉伸强度 (mPa)	1.55	1.30	1.48
在水中的崩解时限 (sec)	29.00	47.00	27.00
含量测定 (%)	101.28	99.55	101.00
1 小时下的释放度 (%)	87.40	84.13	88.59
f1 (相异因子) ^	参照	16.1	3.7
f2 (相似因子) ^	参照	49.0	80.4
3 小时下的表观溶解度 (µg/mL)	93.26	92.48	94.08

^行业指南: 速释口服固体制剂的释放度测试, FDA, CDER, 1997

## 结论

研究显示, 利用善捷作为直压辅料, 能够成功制备伊曲康唑无定形固体分散体的片剂配方, 同时能够保持伊曲康唑的增溶性能。分别评估含有 70%或 50%w/w 载药率的无定形固体分散体配方, 50%w/w 载药率的配方显示出更快的释放曲线。含有直压型淀粉善捷的配方具有极佳的流动性能和稳健性能, 如片重量均匀性、拉伸强度、快速的崩解时限以及卓越的释放性能。

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。即不担保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, 2019. 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

CRS\_2019\_Rane\_StarTab\_CHN