

在不同变形特征辅料中，混合时间和工艺对润滑剂敏感性的影响

Authors - Ankitkumar Soni, Robert Theisen, John Horan, Laurance Martin, David Ferrizzi, and Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2024

简介

通常，在片剂配方中加入润滑剂以减少压片和出片过程中的模壁摩擦。在制药应用中，主要使用的是硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂酰富马酸钠。片剂配方常用的稀释剂主要有改性淀粉(善达™(Starch 1500®)、微晶纤维素(MCC)和乳糖一水合物。善达是部分预胶化玉米淀粉，通常用于片剂和胶囊制剂。相比于与MCC(表1) [1]，善达被认为是一种塑性变形材料，具有较低的应变率敏感性和较高的弹性能。我们之前的研究证明，淀粉和微晶纤维素的结合有利于直接压片(DC)[1]。除此之外，乳糖因其较高流动性和较低润滑剂敏感性而用于直接压片。本项研究旨在使用不同的混合工艺条件，为不同稀释剂筛选最低敏感性的润滑剂。

目的

- 确定混合时间和剪切对含有微晶纤维素(MCC)、乳糖和改性淀粉(善达)以及不同润滑剂的混合物的可压性的影响。
- 为含有MCC和善达的混合物选择最适合的润滑剂
- 提供具有较好可压性和较低润滑敏感性的最佳混合物配方，为制备速释片剂提供参考。

方法

混合物制备:

配方组成如表 2 所示。将 MCC 和胶体二氧化硅混合后通过#18 目筛，润滑剂通过#30 目筛进行预混合。使用 V-blender (Patterson Kelley, USA)在有剪切和无剪切的情况下，使用增强棒将所有辅料混合 2、5、10 和 15 分钟。

片剂制备:

使用旋转式压片机(Piccola, Riva, Argentina)，利用 10mm 圆弧形标准凹面模具，片剂重量 400mg，在 100~250 MPa 的压片力下制备片剂。转塔转速为 25rpm；进料速度保持在最低(<10rpm)，以防止润滑剂过度混合。

善达:

如表 1 所示，相比于 MCC，善达的水分活度和应变率敏感性(%SRS)较低。

表 1: 平均屈服力和应变率敏感度值(参考文献 1)

Excipient	Mean Yield Pressure (Py)		%SRS
	At Low Speed (Py1)	At high Speed (Py2)	
Starch 1500	129.5	146.6	11.7
Microcrystalline Cellulose	83.0	106.9	22.3

表2: 使用不同润滑剂的处方及用量(批量: 2.0kg)

Excipients	Composition (%w/w)			
	Plastic Diluents			Brittle-Plastic Diluents
	A	B	C	
Starch 1500	33.0	33.0	33.0	-
Microcrystalline Cellulose (MCC)	65.5	65.5	65.5	33.5
Lactose Monohydrate	-	-	-	65.0
Colloidal Silicon Dioxide	0.5	0.5	0.5	0.5
Magnesium Stearate	1.0	-	-	-
Stearic Acid	-	1.0	-	1.0
Sodium Stearyl Fumarate	-	-	1.0	-
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

结果

混合时间对抗张强度的影响: 无剪切(MCC-善达)

图 1. 使用 MCC-善达作为稀释剂, 比较不同润滑剂和不同混合时间(无剪切)的影响。出片力曲线的数据 n=70, 抗张强度曲线数据 n=20。

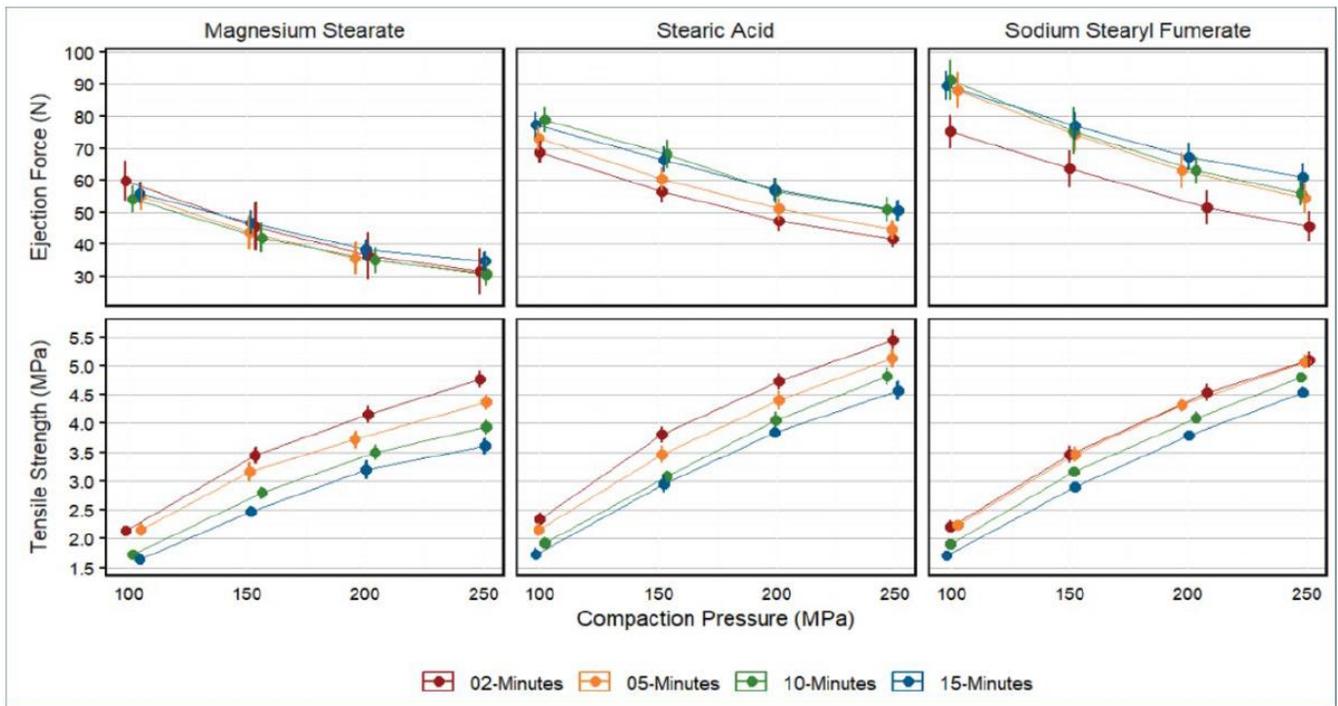
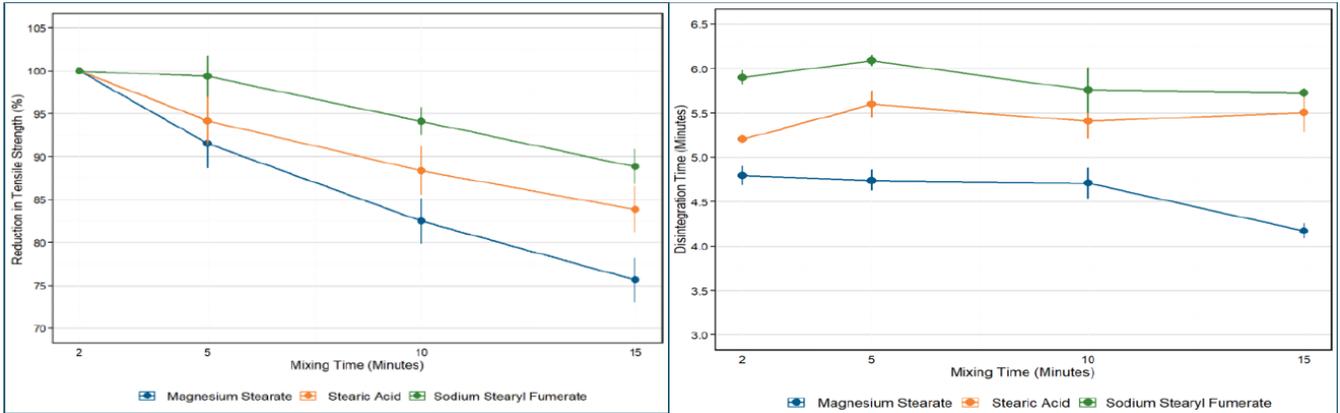


图 2. 混合时间(无剪切)的影响:

A) 抗张强度以百分比计

B) 在 250 MPa 压片力下, 使用 MCC-善达作为稀释剂的不同润滑剂的崩解时间

* 使用单因素方差分析的统计差异 $P < 0.01$ 。



- 所有润滑剂均过度润滑。
- 混合时间的增加不会影响片剂的崩解时间。
- 当与塑-弹性材料(MCC-善达)混合时, 硬脂酸镁对混合时间高度敏感。因此, 硬脂酸镁被排除在进一步的研究之外。
- 根据研究结果, 硬脂酸和硬脂酰富马酸钠均可作为润滑剂的选择。

混合时间对抗张强度的影响: 剪切(MCC-善达)

图 3. 使用 MCC-善达和选定润滑剂, 考察混合时间(有剪切)对压片的影响。

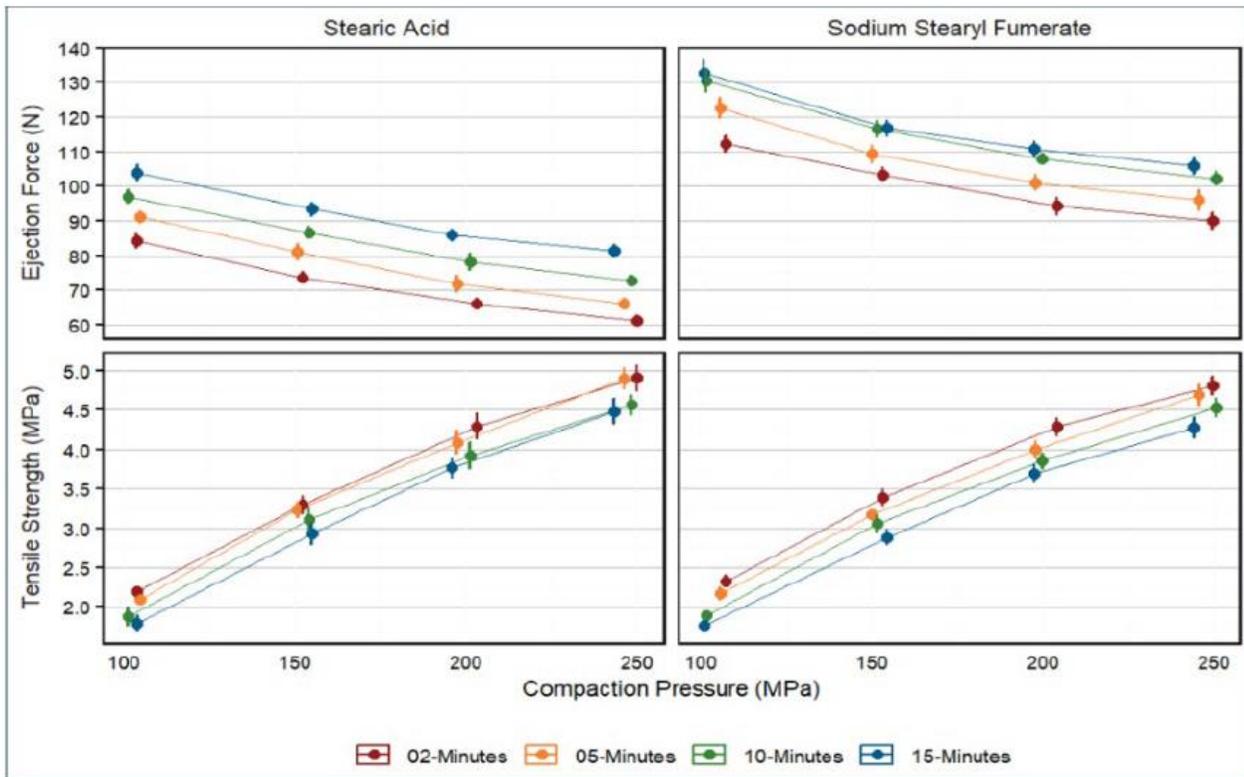
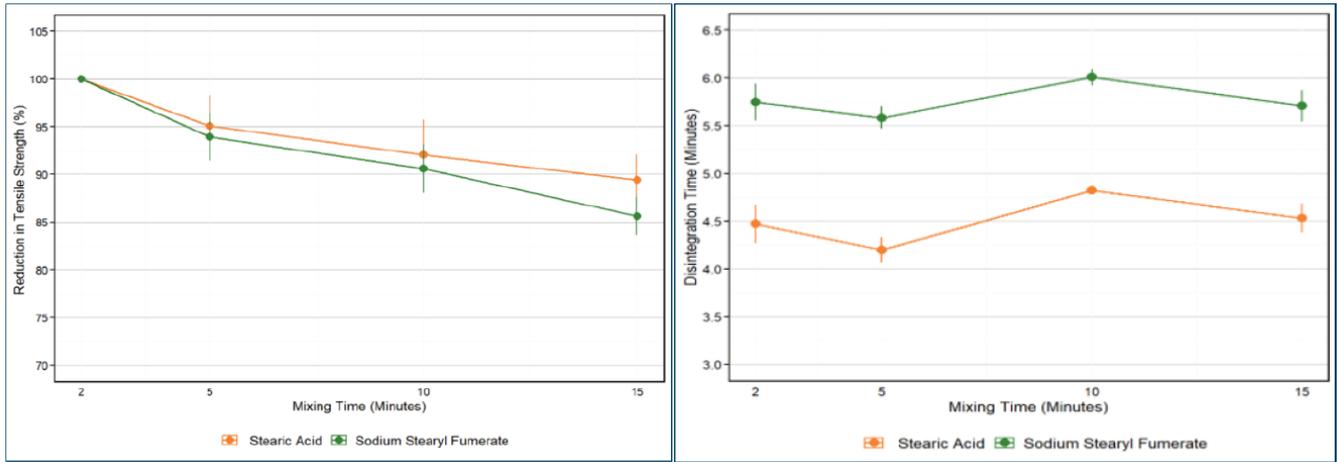


图 4: 混合时间(有剪切)的影响:

A)抗张强度百分比降低; B)崩解时间(DT)

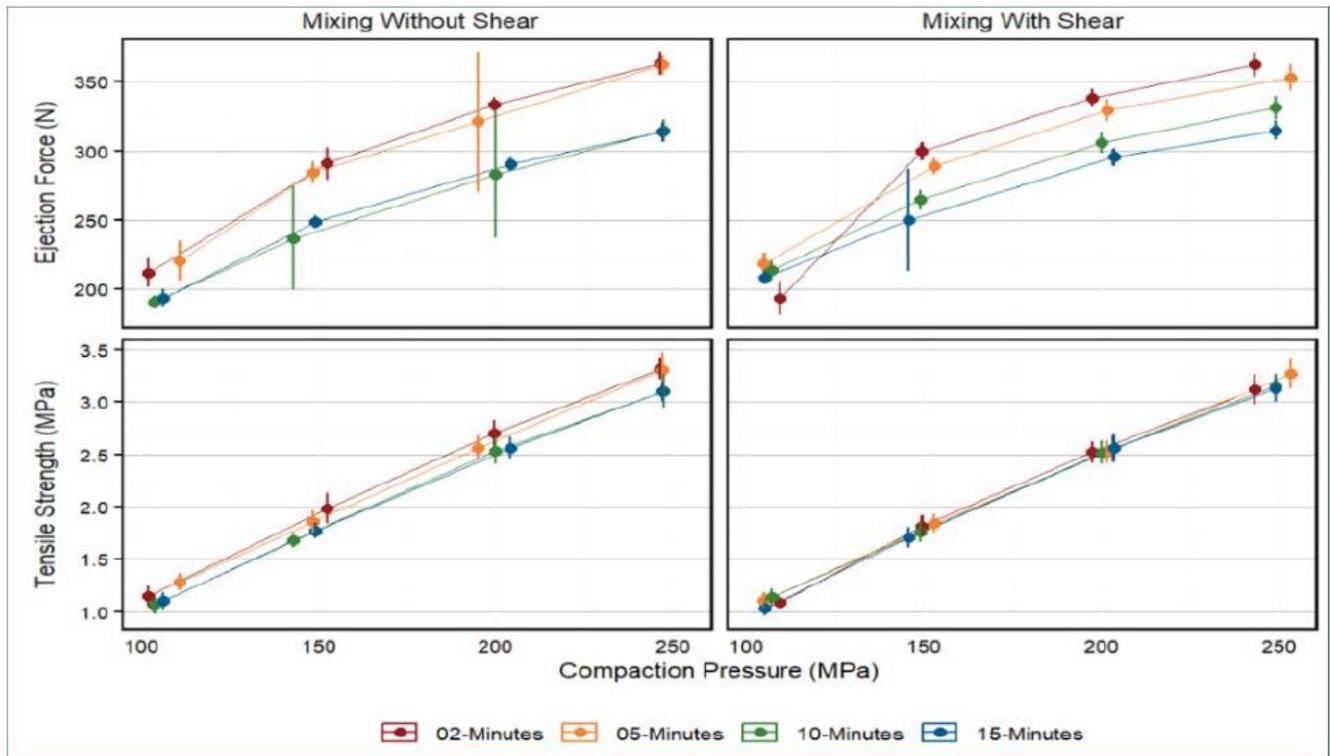
* 使用单因素方差分析的统计差异 P<0.01



- 含有硬脂酸和硬脂酰富马酸钠的片剂显示出相似的可压性，其中含有硬脂酸的片剂的DT更好。
- 根据研究结果，选择硬脂酸进行进一步研究。

混合时间对抗张强度的影响: MCC-乳糖

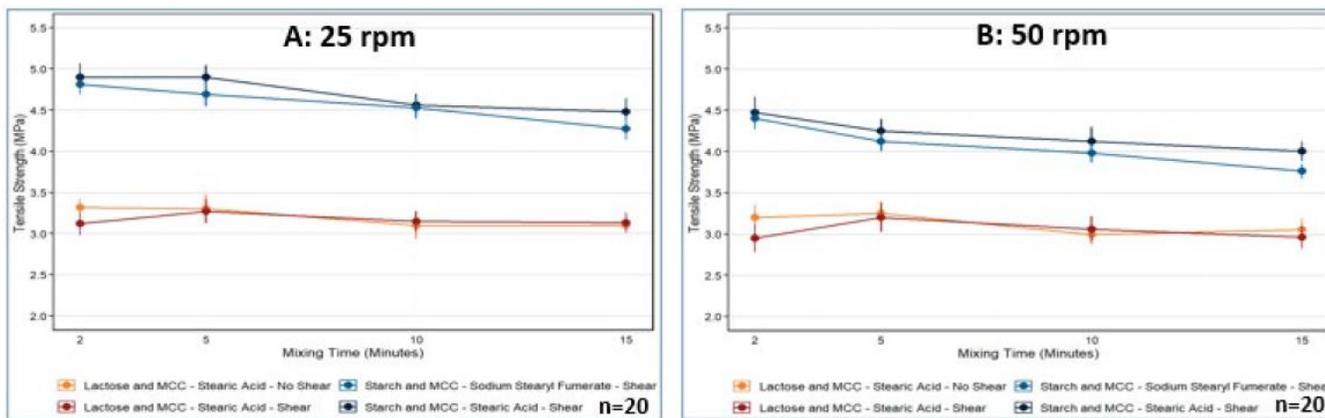
图5: 使用脆-塑稀释剂(乳糖-MCC)，硬脂酸作为润滑剂，不同混合时间(有/没有剪切)的影响。



不同混合时间的混合物观察到相似的可压性。使用乳糖作为脆性材料观察到较高的出片力。

转塔转速对抗张强度的影响: 25 vs 50rpm

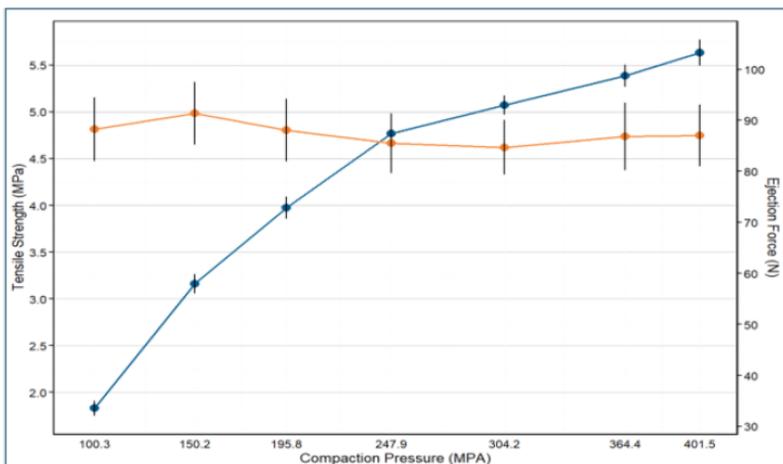
图6：转台转速对 MCC-善达和乳糖-MCC 稀释剂的影响
25rpm转塔转速与50rpm转塔转速。



随着转塔转速的变化，具有塑性变形特征的稀释剂的抗张强度降低；而具有脆性/塑性变形稀释剂的抗张强度没有发生变化。

推荐使用稳健配方善达

图7：含微晶纤维素、乳糖和善达的优化处方的可压性研究



- 使用善达、MCC和乳糖开发的优化配方在不同压片力下具有更好的可压性以及更低的脱模力。
- 优化处方在不同转台转速下对抗张强度的影响较小。(表3)

表3：不同压片力下转台转速对抗张强度的影响

Turret Speed	Tensile Strength (Mpa)	
	At 150 MPa Compaction Pressure	At 200 MPa Compaction Pressure
25 rpm	3.16 ± 0.10	3.97 ± 0.12
50 rpm	2.73 ± 0.13	3.78 ± 0.13

结论

在含有善达或 MCC 的片剂配方中，使用硬脂酸或硬脂酰富马酸钠作为润滑剂，能够降低润滑剂敏感性，并在不同的混合时间下保持片剂的抗张强度。

善达与乳糖-MCC 一起使用能够最大限度地减少润滑剂敏感性/应变率敏感性，同时保持优异的可压性。

参考文献

1. Levina M, Roberts M, Vass S, Farrell TP, Rajabi-Siahboomi AR. The Investigation of Synergistic Behavior of Excipients in Direct Compression Using a Rotary Press Simulator. Colorcon. 2012.
2. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. Int J Pharm. 2014.
3. Paul S, Sun CC. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018;117.

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

卡乐康是一家全球公司分布在北美、欧洲、中东、非洲、拉丁美洲、印度和中国。
www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2024.

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