

药物粒度对低剂量药物片剂的混合分层和含量均匀度的影响

Zahra N.Mahmoudi, Thomas Farrell, Sampada B.Updhye, 和 Ali R.Rajabi-Siahboomi

海报重印
善达™ (Starch 1500®)

目的

微粉化的药物因为其表面积的增加可能在混合物中容易聚集成团块而具有分层的趋势。高表面势能降低，微颗粒聚集和形成大的团块，这些都可能会在混合时发生。混合物的分层会导致含量均匀度和片重的差异以及溶出、外观、气味和最终固体制剂稳定性的变化。分层和设备及物料有关。

对于含有微粉化药物的低剂量药物的填充剂的选择对确保好的分散性和微粉药物的含量均匀度非常重要。之前的研究已经证明善达，部分预胶化玉米淀粉和微晶纤维素混合可以得到非常好的混合均匀度、可压性和崩解性能。

在这一研究中，仍选择善达和微晶纤维素混合做为填充剂。目的一是用来评价药物粒度对低剂量药物(微粉化氢氯噻嗪，HCTZ，一种微溶于水的模型药物)混合分层的影响。另一个目的是研究药物粒度和载药量对微粉药物片剂的释放的影响。研究中使用 1%和 10% 两个微粉药物的剂量规格。

方法

混合物的制备和压片

氢氯噻嗪是微溶于水的结晶粉末(0.7mg/ml)。氢氯噻嗪结晶经微粉化(Micron Technologies, Malvern PA)得到 3 个粒径规格，粒度分析使用装有 Scirocco 2000 干分散单元的 Malvern Mastersizer 2000 测得。将样品容器倒置后多次混合以确保样品均匀混合。大约 1 克样品沿振动进料器均匀分布，传送到检测单元。每个样品运行 3 个 10 秒钟，三个粒度分布平均值通过计算得出。非微粉化的和每个微粉化的氢氯噻嗪用表 1 的配方组成来制备。微粉化的氢氯噻嗪用带有 1mm 筛的 Comil 破碎设备在 2500 转下过筛，打碎结块。

1%氢氯噻嗪混合物的制备和检测

为研究粒度对低剂量片剂分层和释放的影响，制备了四个含有善达™ (Starch1500®，卡乐康)和微晶纤维素(MCC，Microcel102，Blanver)1: 1 做为填充剂的配方，每个配方含有 1%的不同粒度的氢氯噻嗪和 0.5%的硬脂酸镁(Hyqual, Mallinckrodt)。所有配方制备 10kg 做为一批。微晶纤维素先加入到 32 夸脱的低剪切 V 型混合器中，然后加入氢氯噻嗪和善达。

表 1. 混合组成

组分	1%药物 (w/w)(%)
氢氯噻嗪*	1
善达	49.25%
微晶纤维素	49.25%
硬脂酸镁	0.5
总计	100

*每批含 1%氢氯噻嗪，不同粒度的药物分别制成四批。

每批混合 60 分钟后进行混合均匀度检测，在 18 个预定的混合位置：包括顶部、中部和底部以及混合器的左右两侧，混合时间点分别为 5、10、15、20、30 及 60 分钟时用样品筛取样。样品量为 250-750mg，相当于 1-3 倍的目标片重。样品分别分析，计算结果的算术平均值和相对标准差(RSD)。如果平均值在±10%的目标范围内，相对标准差小于 5%(FDA 指南草案)，则认为混合物是均匀的。

1%氢氯噻嗪片(2.5mg 剂量, 1%含药量)的制备和物理检测

硬脂酸镁(过 60 目筛)加入到每批混合物中。混合 3 分钟, 每批混合物使用装有 5/16”(7.94mm)的标准圆弧形冲模的旋转式压片机 (Plccola Riva)压制成片重为 250mg 的片剂。70 分钟运行期间, 开始、中间和结束时取样片, 检测片重差异和含量均匀度(CU)。所得片剂(n=10)分别进行分析检测, 结果计算算术平均值和相对标准差。如果平均值在目标值的 $\pm 15\%$ 而且相对标准差小于 6%, 可以认为片剂是均匀的。

10%氢氯噻嗪片(25mg 剂量, 10%含药量)的制备和物理检测

为研究粒度和载药量对释放的影响, 制备了四个含有 1:1 和 1:2 的善达: 微晶纤维素和 10%氢氯噻嗪的相似配方。只在药物的粒度上有区别。四个配方每批制备 200g。微晶纤维素装入 2 夸脱的低剪切混合器中, 然后加入药物和善达混合 5 分钟。微粉硅胶 (Cob-O-SilM-5p,Cabot)和少量混合物过 40 目筛打碎团块, 然后混合 2 分钟, 预筛过的硬脂酸镁加入到每批混合物中混合 3 分钟。如上所述, 使用同一装置压片。压制的片剂使用 Erweka 片剂多功能自动检测仪评价其物理特征, 包括厚度、片重和硬度。片剂的崩解时间(DT)使用 Erweka ZT 44 崩解装置和去离子水检测。

溶出检测

溶出检测方法如表 2, 使用紫外-可见分光光度计分析, 吸收池 0.5cm, 检测波长 272nm 来检测(n=6)。

表 2. 溶出度检测

美国药典装置	转速 (转)	介质	体积 (mL)	取样时间 (分钟)
I(篮法)	100	0.1N HCl	900	5,10,15,30,45,60

结果

微粉前后氢氯噻嗪的粒度分布见表 3。

表 3. 氢氯噻嗪的粒度分布

项目	D(v,0.1)	D(v,0.5)	D(v,0.9)	D[4,3]
非微粉化,Non M(μm)	16.9	119.0	321.0	146.9
微粉化,M1(μm)	5.9	29.2	136.3	54.6
微粉化,M2(μm)	4.4	14.8	46.4	23.0
微粉化,M3(μm)	3.1	9.9	26.6	12.8

D[4,3]是平均粒径值

1%混合物的混合均匀度

1%的氢氯噻嗪混合物的均匀性见表 4。含 13 μm 氢氯噻嗪的配方在 20 分钟时的平均含量 91.5%和相对标准差 3.4%符合均匀度标准的规定。进一步的混合至 60 分钟时会提高均匀度(低 RSD 值), 没有分层。

表 4. 含非微粉和微粉化的氢氯噻嗪的配方的混合均匀性

混合时间 (分钟)	非微粉的 NON M (平均 147 μm)		微粉化的 M1 (平均 55 μm)		微粉化的 M2 (平均 23 μm)		微粉化的 M3 (平均 13 μm)	
	平均含量 (%)	RSD (%)	平均含量 (%)	RSD (%)	平均含量 (%)	RSD (%)	平均含量 (%)	RSD (%)
5	94.9	3.1	95.1	3.7	91.6	3.6	88.7	7.8
10	94.1	3.8	91.9	1.8	94.5	10.2	97.2	5.4
20	94.9	4.0	93.3	1.9	92.7	3.4	91.5	3.4
30	96.7	3.3	93.9	1.7	94.4	2.0	91.8	2.5
60	96.5	3.6	93.3	1.7	93.4	2.7	93.8	1.2

相似的，含氢氯噻嗪 23 μm 的配方在 20 分钟时的相对标准差为 3.4%(92.7%平均含量)，在 60 分钟的混合时间里也没有分层。微粉化粒径为 55 μm 的和非微粉化的 147 μm 的氢氯噻嗪在混合 5 分钟时是均匀的，相对标准差分别为 3.7(95.1%平均含量)和 3.1%(94.9%平均含量)。它表明获得均匀和一致的低标准差值，需要随粒度的减少而增加混合时间。由于在任何氢氯噻嗪的混合物中也没有观察到分层，说明善达和微晶纤维素的混合可以在很大的范围内对低剂量的药物配方有很好的分散。据报道善达颗粒的不规则的表面适合于微粉药物的吸附，从而使低剂量药物获得更好的含量均匀性。

1%氢氯噻嗪片的含量均匀度和片重差异

图 1.表明压片时间和平均片重的关系。片重差异很低，表明在压片运行过程中片重的一致性。

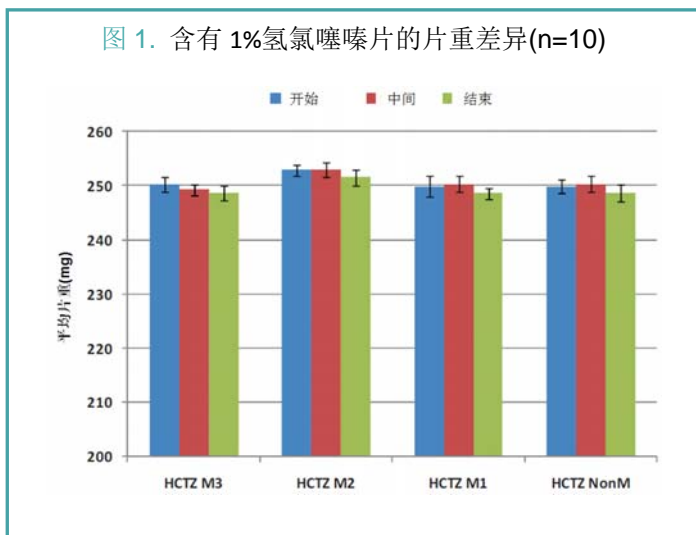


表 5. 含有 1%氢氯噻嗪片的含量均匀度(n=10)

项目	开始		中间		结束	
	平均含量 (%)	RSD (%)	平均含量 (%)	RSD (%)	平均含量 (%)	RSD (%)
NonM(dm=147 μm)	98.2	3.6	97.8	2.3	100.5	3.2
M1(dm=55 μm)	98.3	1.4	100.3	0.9	100.4	1.1
M2(dm=23 μm)	98.2	0.9	97.9	1.1	98.3	0.9
M3(dm=13 μm)	99.5	1.4	98.4	0.7	99.0	1.2

2.5mg 剂量的氢氯噻嗪片的含量均匀度检测结果见表 5。结果表明所有片剂都符合含量均匀度要求，其中微粉化片剂的 RSD<1.5%，非微粉化的片剂的<4%。含量分析的结果在 97-101%之间，满足标准要求。在压片期间没有观察到分层，RSD 值和含量平均值从压片的开始到中期直至结束没有发生变化。

10%氢氯噻嗪片的制备

表 6. 25mg 剂量氢氯噻嗪片的性质和压片期间出片力的比较。两种配方比例的片剂表现出崩解时间短、机械强度高、低片重差异和低的出片力，表明了配方有非常好的稳健性、流动性和润滑性。

表 6. 25mg 剂量氢氯噻嗪片的性质和压片期间出片力的比较 (n=10)

氢氯噻嗪片	崩解时间 (分钟)		拉伸强度 (Mpa)		平均片重 (mg,n=10)(RSD)		出片力 (N)	
	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
Non M(dm=147 μm)	1.26	0.38	2.8	2.7	252.3 $\pm(0.42)$	251.2 $\pm(0.34)$	57	66
M1(dm=55 μm)	0.98	0.36	3.1	2.9	252.2 $\pm(0.48)$	251.5 $\pm(0.28)$	55	57
M2(dm=23 μm)	0.79	0.31	3.0	2.7	250.9 $\pm(0.29)$	250.8 $\pm(0.39)$	41	51
M3(dm=13 μm)	1.48	0.28	3.5	2.9	251.6 $\pm(0.40)$	252.8 $\pm(0.32)$	46	56

溶出研究

含善达：微晶纤维素 1：1 的 1%氢氯噻嗪片的溶出曲线见图 2。含有微粉的氢氯噻嗪原料的片剂的释放要比非微粉的片剂溶出的完全，溶出速度快。表明简单的微粉过程的适宜的填充剂选择如微晶：善达的组合可以加快微溶型药物的溶出。然而随平均粒径的进一步降低，从 55 到 13 微米，并没有增加氢氯噻嗪片的溶出速率。

图 2. 含善达/微晶纤维素 1: 1 的 1% 氢氯噻嗪配方的溶出曲线比较(n=6)

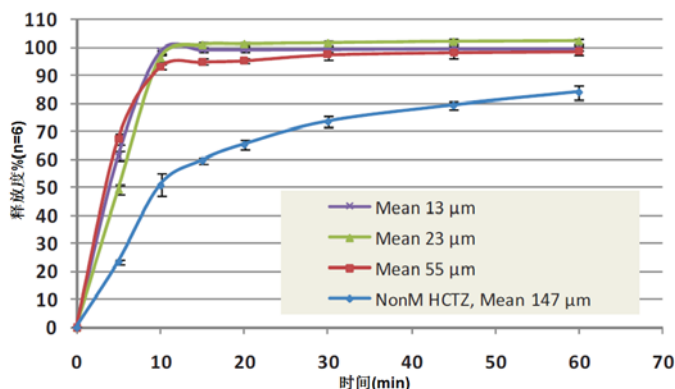


图 3. 含善达/微晶纤维素 1: 1 的 10% 氢氯噻嗪配方的溶出曲线比较(n=6)

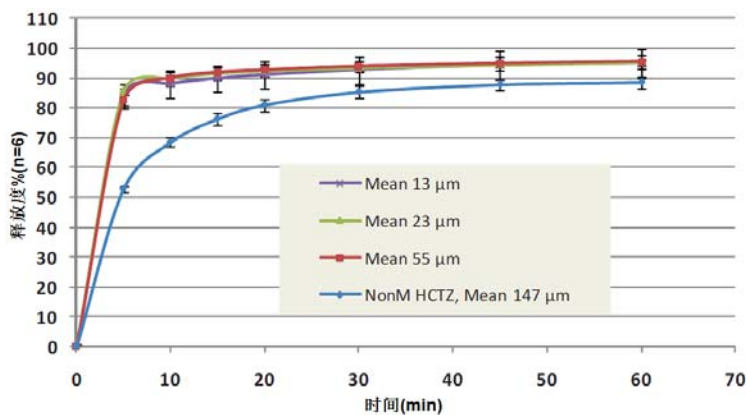
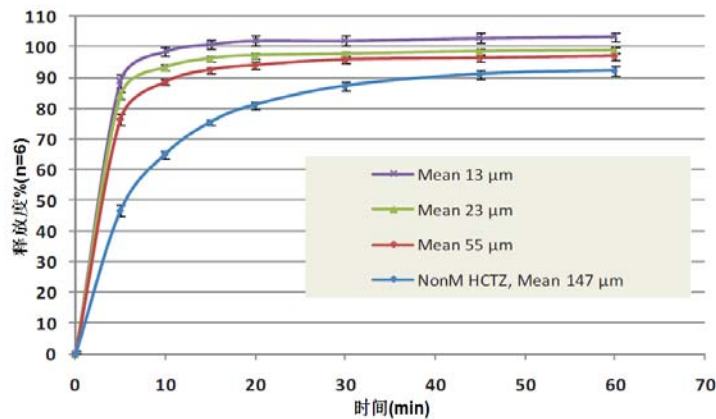


图 4. 含善达/微晶纤维素 1: 2 的 10% 氢氯噻嗪配方的溶出曲线比较(n=6)



结论

善达和微晶纤维素组合成功地用于低剂量的微粉化的药物配方，在混合和压片过程中没有分层发生。得到了可接受的混合物含量均匀度，在延长的混合和压片过程中也没有分层发生。

微粉化的氢氯噻嗪因其粒度的降低提高了颗粒表面积，可以显著地提高片剂的溶出速率。进一步了减少氢氯噻嗪的粒度(<55 微米)没有增加溶出速率。更高的载药量也没有观察到对增加溶出速率有影响。这是一个重要的发现，它表明需要测定优选的活性成分的粒度限度，它可能与活性成分的化学性质和粉末特性相关。

参考文献

- Zheng J. Formulation and analytical development for low-dose oral drug products. USA: John Wiley & Sons, Inc; 2009: 162, 167-170
- McGinity J. W. et al. Dissolution and uniformity properties of ordered mixes of micronized griseofulvin and a directly compressible excipient. Drug Development and Industrial Pharmacy 1985; 11(4):891-900
- Yalkowsky S.H. and Bolton S. Particle size and content uniformity. Pharmaceutical Research. 1990; 7(9): 962-966.
- Zhang Y. and Johnson K.C. Effect of drug particle size on content uniformity of low-dose solid dosage forms. Int. J. Pharm. 1997; 154: 179-183.
- Mahmoudi Z. N. et al. The influence of filler in blend uniformity of micronized drugs. Contributed poster, AAPS Annual Meeting (USA) 2010
- Colorcon Technical Data. Direct compaction formulation used to produce chlorpheniramine maleate Direct Compaction, July 2003
- FDA's Draft Guidance for Industry "Powder blends and finished dosage units - stratified in-process dosage unit sampling and assessment" October 2003
- Kausar N. et al., Assessment of low-dose content uniformity of indomethacin in excipient blends using FTIR mapping spectroscopy. Contributed poster, AAPS Annual Meeting (USA) 2006
- Ahmad H. and Shah N. Formulation of low dose medicines – Theory and Practice. Amer. Pharm. Rev. 2000; 3 (3): 1-5

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。

aaps_2011_mahmoudi_eff_part_size_low_dose_tab_CHN