

胶囊和片剂常用配方进展——拉近临床配方和商品配方的距离

目的

就配方的简便性和用于双盲实验的可能性而言，胶囊优于其他类型的固体药物，包括药物开发过程中在临床初期使用的片剂。但是，考虑到经济因素和其他市场营销因素，目前市场上口服固体制剂的剂型大多仍为片剂。作者认为如果在临床初期能开发出胶囊和片剂均适用的相对简单常用的配方，则可缩短开发配方的时间。因此，本试验的目的即为阐述开发一种通用配方的可行性，这种配方既可充填胶囊用于临床研究，也可压成片剂用于商业生产。

方法

研究 8 种含活性药物成分的配方的不同剂量和可溶性；为精简篇幅，本文中选择了不同剂量、浓度和水溶性的4种模型药物（表1&2）。

表 1. 模型药物的实验设计

药物名称	剂量 (mg)	浓度(%)	水溶性(mg/mL)
苯磺酸氨氯地平	5	3.47	1
茶碱	100	40.00	1
加巴喷丁	100	40.00	100
咖啡因	200	34.72	22

表2.Capsule-to-Tablet™的配方成分

药物名称	配方百分率				
	活性	淀粉类辅药	微晶纤维素	胶态二氧化硅	硬脂酸镁
苯磺酸氨氯地平	3.47	48.04*	48.04	0.25	0.20
茶碱	40.00	29.75*	29.75	0.25	0.25
加巴喷丁	40.00	17.93**	41.8	---	0.25
咖啡因	34.72	21.68*	43.3	---	0.25

注：*善达™ (Starch 1500)®

**缮流1500™ (StarCap 1500)®

片剂用含PVA的欧巴代® (Opadry)® II 85 系列效薄膜包衣材料85F18422进行包衣。

生产过程

除了咖啡因片剂是采用干压制粒法生产之外，其他配方均采用直接压片法生产。颗粒灌入胶囊中。使用Alexanderwerk WP120干压制粒机压制咖啡因配方，碾压速度5 rpm，碾制压力30 bar，丝杆进给速度36 rpm，辊缝2mm。压片过程在10冲Piccola压片机上进行，转速30rpm，灌装过程在胶囊灌装机In-Cap (Dott. & Bonapace C.)中进行，灌装速度为1500个胶囊/小时。

薄膜包衣过程

使用 Thomas 15”侧通风打孔包衣锅，20%固含量的欧巴代II 85F18422，包衣增重 (WG) 3% (表3)

表3.薄膜包衣参数

包衣参数	目的值
进风温度	60°C
排风温度	45°C
片床温度	48°C
风量	306 m ³ /hr (180 ft ³ /min)
喷雾速率	8.0 g/min
喷嘴尺寸	1 mm
枪数量	1
雾化压力	1.7 bar (25 psi)
工作气压	1.7 bar (25 psi)
包衣锅转速	15 rpm
装量	1 kg

只用胶囊和包衣片进行含量均匀性试验。取胶囊和片剂分别检测。采用USP XXXI方法检测茶碱、加巴喷丁和咖啡因产品。苯磺酸氨氯地平产品的效价测定采用卡乐康™ (Colorcon®)内部检测法进行。(USPPF 32(3)) (表4)

表4.溶出度和含量均匀性测定方法

药物名称	USP 仪器	速度 (rpm)	溶剂	体积 (ml)
苯磺酸氨氯地平	II (浆法)	75	0.01N HCl	500
茶碱	II (浆法)	50	水	900
加巴喷丁	II (浆法)	50	0.06N HCl	900
咖啡因	II (浆法)	100	水	900

结果

比较胶囊、素片和包衣片的溶出曲线，检测其体外溶出的相似性。在所有样品中，片剂和胶囊具有相似的溶出曲线，15分钟内药物即可完全释放（图1—4）。

图1: 苯磺酸氨氯地平胶囊、素片和包衣片的溶出曲线相当 (0.01 N HCl)

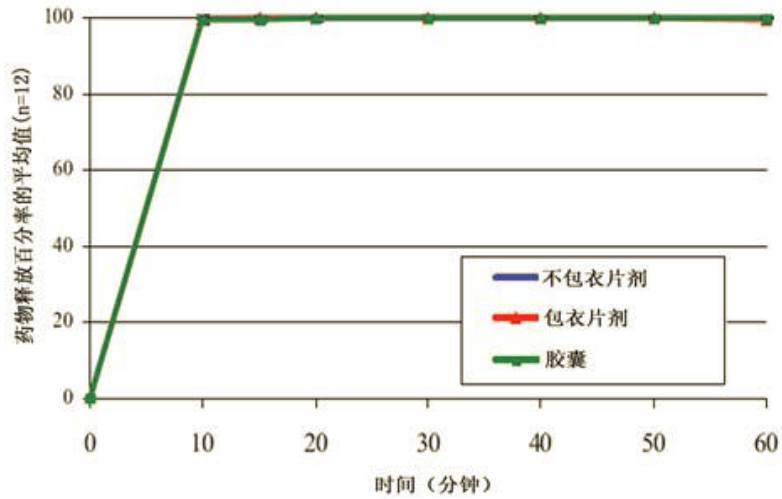


图2: 茶碱胶囊、不包衣片剂和薄膜包衣片剂的溶出曲线相当 (去离子水)

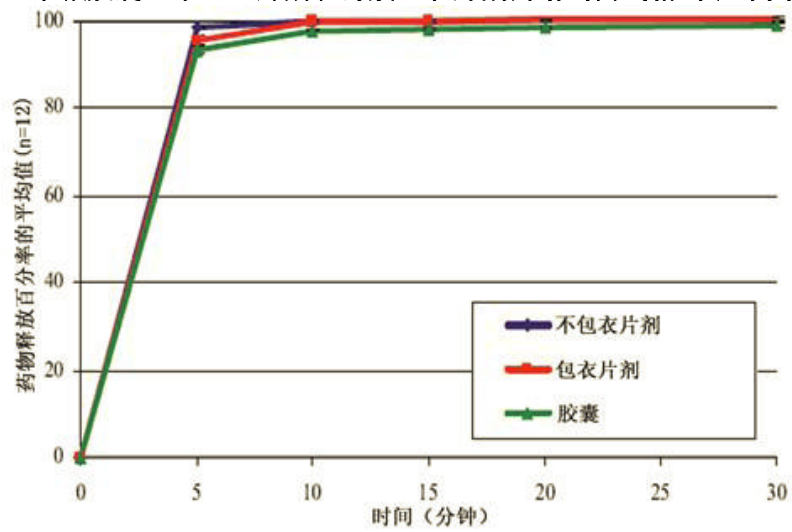


图3: 加巴喷丁胶囊、不包衣片剂和薄膜包衣片剂的溶出曲线相当 (0.06 N HCl)

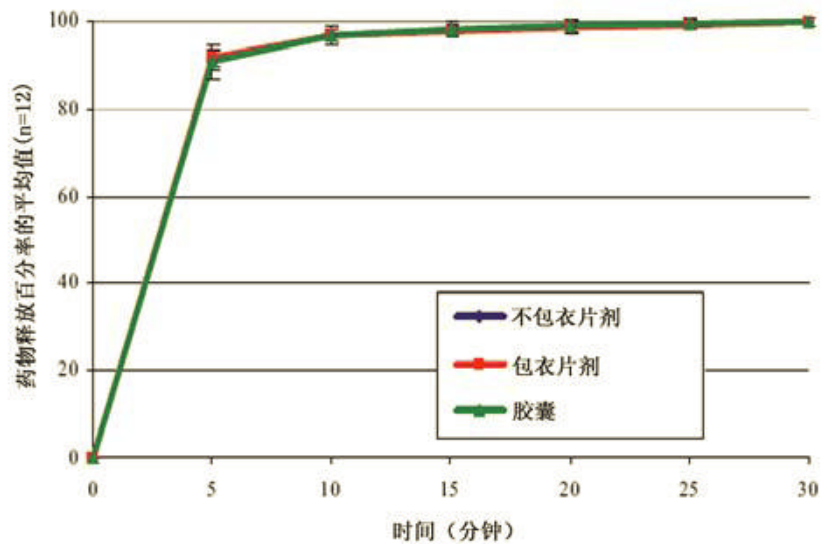
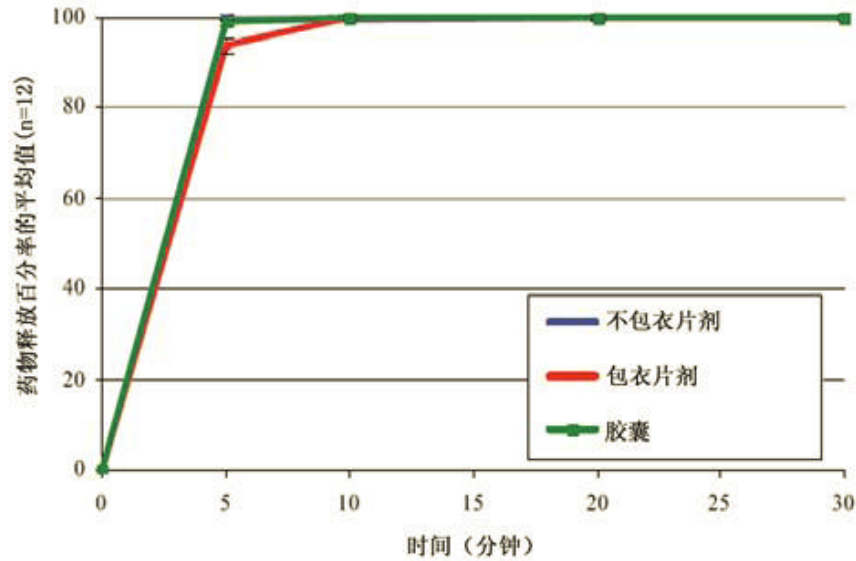


图4：咖啡因胶囊、不包衣片剂和薄膜包衣片剂的溶出曲线相当(去离子水)



检测药物含量均匀性，以确保最终产品活性浓度均匀一致，即填充的胶囊和薄膜包衣片剂。各胶囊、片剂的效价测定在标签说明的85-115%的可接受范围之内，RSD 不超过6%。全部胶囊和片剂均通过 USP XXXI 可接受标准的含量均匀性试验，保证可接受值小于15（表5）。

表5：胶囊和薄膜包衣片剂的含量均匀性

统计量 (n=10)	苯磺酸氨氯地平		茶碱		加巴喷丁		咖啡因	
	胶囊	片剂	胶囊	片剂	胶囊	片剂	胶囊	片剂
效价实验平均值(%)	102.2	98.5	99.1	101.2	103.2	104.4	101.3	98.3
效价实验最小值 (%)	100.7	96.2	97.9	99.2	100.9	102.4	99.8	96.2
效价实验最大值(%)	103.5	99.8	100.4	102.8	106.2	106.8	103.1	99.8
RSD%	0.83	1.0	1.0	1.2	1.73	1.15	0.90	1.0
可接受值	2.0	2.5	2.3	2.9	6.0	5.7	2.4	2.5

结论

通用配方成功用于制做胶囊和薄膜包衣片剂。可广泛应用于不同剂量、不同溶解性的药物。物理检测结果和良好的含量均匀性说明产品具有良好的可生产性。比较胶囊和薄膜包衣片剂的体外溶出曲线证明二者具有相似的溶出特性。

参考资料

Drug @ FDA - FDA Approved Drug Products

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Reports.ReportsMenu>; accessed July 7, 2008.

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.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

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI, 2010. 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 实公司所有

poster_2008_encapsulation_CHN_06_2010