

直压型淀粉在使用压片模拟器和高速旋转式压片机时的压片曲线

J. Tran-Dinh¹, M. Roberts², M. Rane¹, 和 A. Rajabi-Siahboomi¹

¹ 卡乐康公司, 哈里斯维尔, 宾西法尼亚州 19438, 美国;

² 利物浦约翰摩尔大学, 药物和生物分子科学学院, 利物浦, L3 3AF, 英国

AAPS
海报重印 2019

www.colorcon.com

简介

淀粉类辅料做为高效的粘合剂、填充剂和崩解剂而常常用于口服固体制剂。玉米淀粉因其惰性、稳定和低水活度等特性, 已经成为口服固体制剂水分管理的首选辅料。有各种各样的淀粉类辅料可供制剂研究人员选择, 其中一些辅料通过改性提高了黏合性和水分管理的能力。现已开发出的直压型淀粉, 善捷™(StarTab®), 能够简化片剂的配方和工艺。

相比于天然淀粉或其他改性淀粉, 善捷具有更为卓越的粉末流动性和可压性, 同时还具有典型的淀粉类辅料的所有特性。本项研究旨在分别利用流动性检测、压片模拟和高速旋转式压片机来比较天然玉米淀粉和善捷的粉末流动性及可压性。

方法

使用堆积密度和振实密度测定仪(Tap Density Tester, 瓦里安), 最小孔径和粉末流动性测试仪(Flodex, 汉森)对善捷和天然玉米淀粉的粉末流动特性进行评估, 同时利用扫描电子显微镜(SEM)(Phenom X, 飞纳世界)以及粒度分析仪(Mastersizer 2000 粒度分析仪, 马尔文公司)评估善捷和天然玉米淀粉的表面形态。使用 0.25%的硬脂酸镁对善捷和天然玉米淀粉进行润滑, 然后使用装有 7mm 圆形平面冲模的 STYLCAM 100R 旋转式压片机模拟器(Medelpharm)进行压片, 在单个目标片重 150mg 的情况下, 对压片性能进行评估。压片周期遵循通用的旋转式压片机曲线, 相当于 7.5 - 30 毫秒的保压时间。利用 ANALIS 软件测定冲头位移、压片力(用于计算压片压力)以及推片力。利用氮比重仪(AccuPyc, Micromeritics)测定粉末真密度。分别采用等式 1-3 计算拉伸强度、固相分数和应变速率敏感性(表 1)¹。利用计算出来的数据绘制可压缩性, 可压实性以及可压片性数据图(图 1)。使用实验室规模的单通道旋转式压片机(4-冲, Piccola B/D 370 型压片机, SMI 公司)和生产规模的单通道旋转式压片机(25-冲, Manesty TPR 200 型, 博世公司)对润滑过的善捷进行压片, 空白片的目标片重为 400mg。实验室规模和生产规模旋转式压片机均配置桨式粉末给料机。压片机参数如表 2 所列。分别对片剂的物理性质和崩解时限进行评估。

表1. 等式

1	$\text{拉伸强度}(\sigma) = \frac{2F}{\pi DH}$
2	$\text{固相分数}(SF) = \frac{W}{\rho \cdot V}$
3	$\text{应变速率敏感性}(\%) = \frac{Py1 - Py2}{Py2} \times 100$

F, D, H, W 和 V 分别代表片剂硬度、直径、厚度、重量以及体积; ρ 代表真密度; Py1 代表低保压时间下的屈服压力, Py2 代表高压时间下的屈服压力, 根据 Heckel 曲线图的斜率计算得出²。

图 1. 文献(Tye et al. 2005¹)中的压片术语

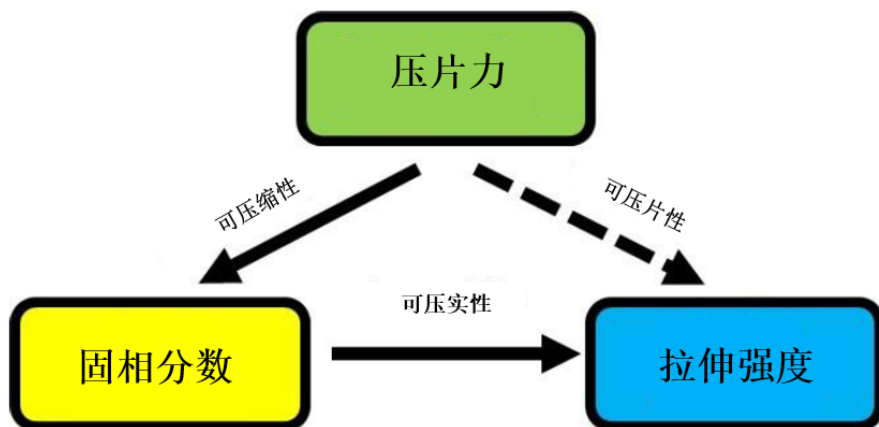


表2. 旋转式压片机参数

	Piccola	Manesty TPR 200	
保压时间 (毫秒)	24	18	7**
冲模 型号/尺寸	B 型 10 mm 圆形平冲	B 型 10.5 mm 标准圆弧形冲	B 型 10.5 mm 标准圆弧形冲
压片速度 (rpm)	50	40	92
每分钟压片 (片/分)	200	1000	2300
每小时压片 (片/小时)	12,000	60,000	138,000

** 无或有 2kN 预压力

结果

图 2 对善捷和天然玉米淀粉的颗粒形态进行了对比。对比发现，善捷颗粒形态充分优化，外形几乎呈球形，这归因于善捷卓越的流动性。通过可压缩指数和豪斯纳比证实，相比于天然玉米淀粉，善捷表现出极佳的粉末流动性(表 3)³。Flodex 最小孔径测试显示，善捷粉末能够流过 4mm 直径的孔径(可用的最小孔径)，在压片过程中表现出良好的流动性以及均匀的片剂填充⁴。同时，善捷的平均粒度(d50)约为 90 μ m，与大部分直压辅料相似。

图 2. 900 倍放大率下的(A)天然玉米淀粉和(B)善捷的扫描电镜图像

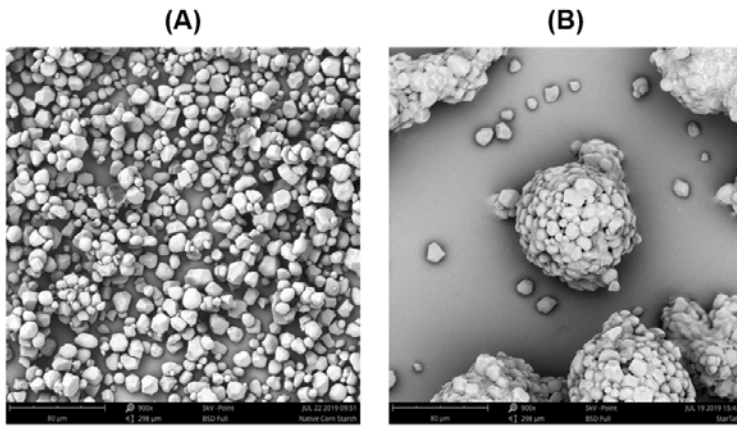


表 3. 粉末流动性

粉末流动性测试	善捷	天然玉米淀粉
堆积密度(g/mL)	0.57	0.51
振实密度(g/mL)	0.70	0.84
豪斯纳比	1.22	1.64
可压缩指数(%)	18.00	40.00
Flodex 最小孔径(mm)	4	30
4mm 孔径流速(g/min)	37.58	不流动
粒度, d10(μm)	36.90	9.49
粒度, d50(μm)	89.77	14.01
粒度, d90(μm)	171.37	20.59
粒度, d4,3(μm)	97.74	14.62

当在不同的保压时间下进行压片模拟时，善捷形成的压片固相分数大于 0.8(80%)。同时，相比于天然玉米淀粉，善捷还表现出卓越的可压片性和可压实性。善捷压片比较稳固，拉伸强度超过 2MPa(图 3)。在所有压片力下，随着压片力的不断增加，可压实性越来越高。Heckel 曲线图显示²，善捷首先发生塑性变形(图 4)。善捷的应变速率敏感性较低，计算值为 3.4%(表 4)。

图 3. 善捷的(A)可压缩性，(B)可压实性和(C)可压片性平面图

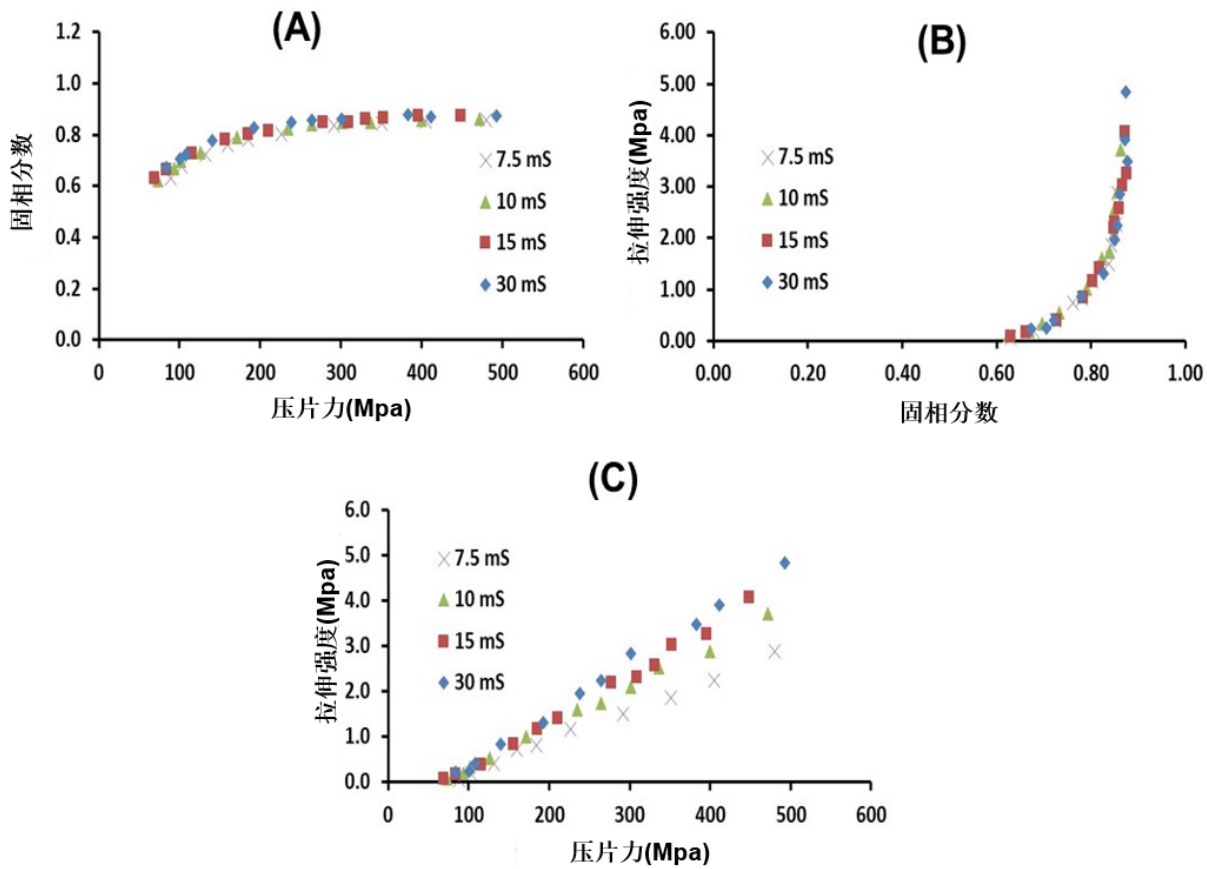
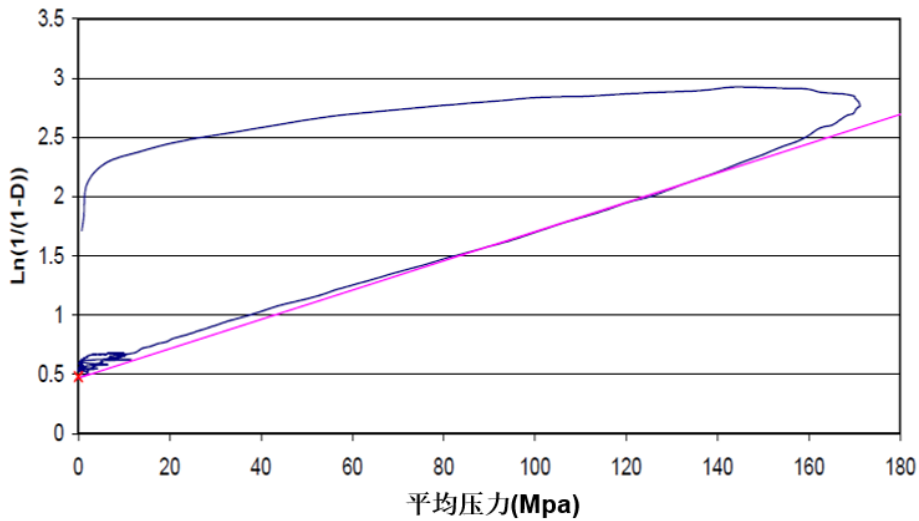


图 4. 在 10 毫秒保压时间下，以及不断增加的压片力下压制善捷的 Heckel 曲线图



关键点: D = 相对密度

表 4. 善捷和天然玉米淀粉的应变速率敏感性(SRS)

物料	Py1*	Py2**	%SRS
善捷	81.3	84.2	3.4
天然玉米淀粉	58.7	61.2	4.1

*Py1=10 毫秒保压时间下的屈服压力
 **Py2=30 毫秒保压时间下的屈服压力

使用 0.25%的硬脂酸镁对善捷或天然玉米淀粉进行润滑，然后利用具有桨式粉末给料机的旋转压片机进行压片。天然玉米淀粉因其流动性差和严重的鼠洞问题而无法压片。因此，无法为天然玉米淀粉这种物料生成数据。与此相反，在旋转式压片机上，善捷在不同的保压时间下均能展现出卓越的流动性和可压性，而且能够均匀地填充片剂，其特点是片剂的厚度(数据未显示)、重量和拉伸强度变化不大(图 5A 和 5B)。在所有压力下，善捷片剂均具有较低的推片力(介于 200-400N 之间)，脆碎度<1%(图 5C)，以及在水中快速的崩解时限，<3 分钟(图 5D)。在高速压片过程中，为了防止诸如片剂掉盖和分层等问题，制剂研究人员经常使用高达 2kN 的预压，以便在主压之前去除模腔内粉末中的空气。利用 Manesty TPR-200 单通道旋转式压片机，在极短的保压时间(7 毫秒)下，先以 0-2kN 的预压力随后以 10-30kN 的主压力压制善捷空白片。结果获得相似的片剂压缩曲线，表现出善捷的多功能性，从而证实善捷是一种具有高透气性和低内聚性的辅料。善捷片剂没有任何诸如开裂、黏片、掉盖或分层等缺陷，同时在各种缓冲介质中均显示出 pH 非依赖性的崩解(图 6)。

图 5. 保压时间和压力对善捷空白片(A)重量；(B)硬度；(C)脆碎度以及(D)崩解时限的影响

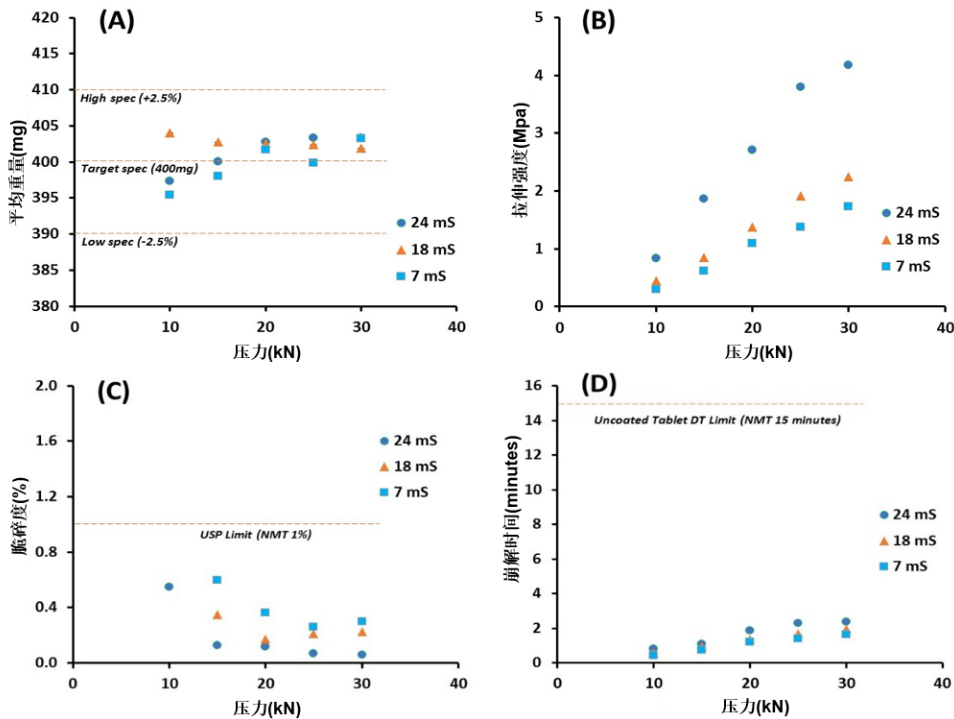
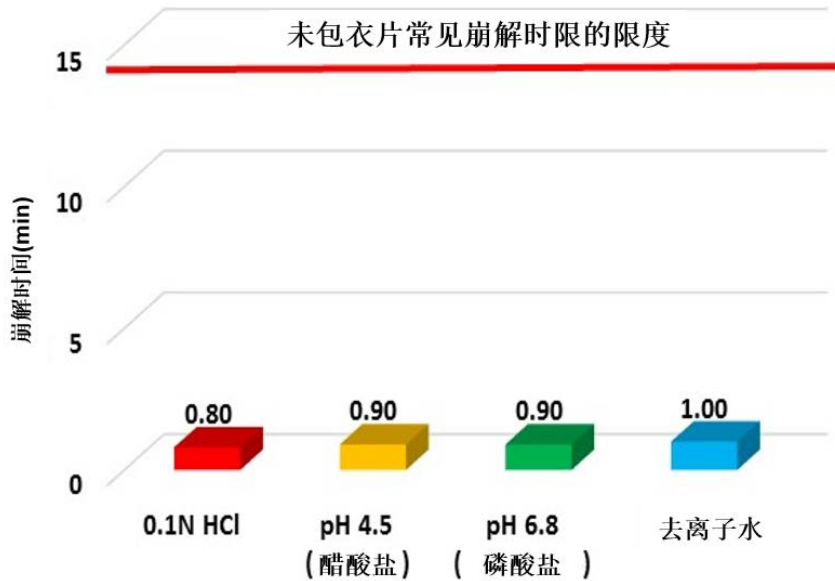


图 6. 15kN 压力下压制的善捷空白片的 pH 非依赖性崩解



结论

研究显示，相比于天然玉米淀粉，无论是在压片模拟器还是在高速旋转式压片机上，直压型淀粉善捷均能展现出卓越的粉末流动性以及压片性能。善捷能够为片剂提供稳健的片剂强度以及快速的非 pH 依赖性的崩解时间。这种新型辅料通过对颗粒的优化设计，特别适用于高速压片生产。

参考文献

1. Tye, C., Sun, C. and Amidon, G. 2005. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. JPS, 94(3), pg. 465-474.
2. Heckel, R. 1961. Density-pressure relationships in powder compaction. Transactions of the Metallurgical Society of AIME, vol 224, pg. 671-675.
3. USP 42 General chapter <1174> Powder flow.
4. Gioia, A. 1980. Intrinsic flowability: a new technology for powder-flowability classification. Pharmaceutical Tech.

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_Compression Profiles of StarTab_CHN