

# 含有直压型淀粉善捷™(StarTab®)的布洛芬片的工艺放大和稳定性研究

Jessica Tran-Dinh, Manish Rane, and Ali Rajabi-Siahboomi  
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA  
www.colorcon.com

AAPS  
海报重印 2020

## 简介

布洛芬是一种非甾体类抗炎药(NSAID)，通常用于治疗疼痛和发热，剂量较高。布洛芬是一种可压性差、流动性差的材料，熔点较低(~75°C)，因此在工艺放大期间，可能会导致冲头在高速压片下产生粘冲问题。同时也可能导致产生崩解时间延长以及溶出度降低等稳定性问题。直压型淀粉善捷™(StarTab®)能够克服这些挑战。本项研究的目的是研究在小规模和大规模压片机上使用善捷开发一种简单的布洛芬直接压片配方，然后进行薄膜包衣和稳定性研究。

## 方法

将布洛芬(Ibuprofen 70, BASF)与作为填充剂的善捷一起混合，制成剂量200mg的速释片(表1)。将物料在装配有搅拌棒(I-bar)的双壳混合机(O'Hara)中混合15分钟，然后加入硬脂酸(过60目筛)再混合3分钟，无需I-bar搅拌。使用堆积密度和振实密度(振实密度测定仪, Varian)，通过Flodex(Hansen)的流速以及粒度分布(Mastersizer 2000粒度分析仪, Malvern)等评估最终混合物的粉末流动性。在单冲小型压片机(Piccola B/D 370, Riva)和大型(Manesty TPR 200, Bosch)旋转式压片机上压片，目标片剂重量400mg。旋转式压片机的参数如表2所示。对所有片剂的物理属性和崩解时间进行评估。使用标准包衣参数对大型压片机生产的批次使用24英寸O'Hara包衣锅、棕褐色欧巴代®QX(Opadry® QX)包衣，包衣增重3%。使用USP装置 II(浆法)，50rpm转速，在37°C 900mL pH 7.2磷酸盐缓冲液中对包衣和未包衣的片剂进行溶出度测试。然后在223nm波长采用紫外分光光度法对样品进行分析。接着将未包衣和包衣的片剂样品装进75cc HDPE瓶中，感应封口。然后置于加速储存条件下(40°C/75%RH)，进行六个月的稳定性评估。

表 1. 布洛芬速释片的组成

片芯组成	% w/w	mg/片
布洛芬	50.0	200.0
善捷	49.0	196.0
硬脂酸	1.0	4.0
<b>片重合计</b>	<b>100.0</b>	<b>400.0</b>

表 2. 旋转式压片机压片参数

参数	Piccola B/D 压片机	Manesty TPR 200压片机
冲头数量	4	25
给料机类型	桨叶	桨叶
冲头尺寸 (B型冲)	10 mm 圆形平面冲	10.5 mm 标准圆弧形冲
主压力(kN)	9 -18	12kN*
停留时间 (mS)	24	7
转塔转速 (rpm)	50	92
片剂产量 (片/min)	200	2300
片剂产量 (片/h)	12000	138000

\*分别使用没有预压以及2kN预压力的情况下压片

## 结果

布洛芬是一种流动性较差的材料，平均粒度约为22 $\mu$ m(表3)。相反，善捷具有出色的粉末流动性，这点通过粉末可流过直径4mm的孔(可用的最小尺寸)和较大的平均粒度(约为90 $\mu$ m)可以证实。加入善捷后的配方具有适合小规模和大规模压片生产的粉末流动性和压缩性能。

表 3. 材料和片剂最终混合物的粉末性能

性能	布洛芬	善捷	配方混合物
堆积密度 (g/mL)	0.49	0.57	0.58
振实密度 (g/mL)	0.65	0.70	0.84
豪斯纳比	1.33	1.22	1.44
压缩指数 (%)	24.0	18.0	31.0
粒度 d(0,1) ( $\mu$ m)	3.8	36.9	12.8
粒度 d(0,5) ( $\mu$ m)	22.1	89.8	66.5
粒度 d(0,9) ( $\mu$ m)	83.1	171.4	154.6
流速 (g/min)	不流动	37.6 (4mm 孔)	19.3 (4mm 孔)
<b>总体流动性</b>	<b>极差</b>	<b>良好</b>	<b>良好</b>

在小规模旋转压片试验中，生成的压片曲线表明12kN的主压片力适用于工艺放大(数据未显示)。在高速压片中，预压通常作为初始压片步骤，防止材料从模腔中脱模而出，同时避免诸如片剂顶裂和层裂等问题。对于大规模旋转压片试验，先施加0或2kN的预压力，然后施加12kN的主压力。

在12kN的压力下，使用Piccola(片剂产量200片/分钟)和Manesty TPR 200(片剂产量2300片/分钟)压制的未包衣片剂的物理属性稳定，崩解时间较短(表4)。在压片期间没有出现粘冲缺陷。预压和没有预压的大尺寸片剂的片剂性能相似。结果表明，生产规模和预压的使用对片剂性能没有影响。此外，大规模压片机制备的未包衣片剂的药物释放曲线与小规模压片的数据一致(图1)。

使用3%增重为片剂包衣，没有发生明显缺陷(图2)。薄膜包衣的应用提高了片剂的硬度，对崩解时间没有影响。将包衣和未包衣的片剂在40 $^{\circ}$ C/75% RH的加速条件下储存六个月。在所有时间点，片剂十分稳定，溶出度结果符合USP布洛芬

药物释放标准(图3)。在六个月时, 片剂的外观毫无变化, 硬度保持良好(表5)。崩解时间略有增加, 但是仍远低于USP限度。

表 4. 未包衣的和包衣的布洛芬速释片的物理属性

属性	Piccola B/D	Manesty TPR 200			
	12kN	12kN	12kN (包衣的)	12kN + 2kN 预压	12kN + 2kN预压 (包衣的)
重量 (mg)	412.3 ± 1.1	413.5 ± 14.1	419.9 ± 7.0	399.7 ± 5.6	410.2 ± 8.0
厚度 (mm)	4.69 ± 0.02	6.11 ± 0.06	6.15 ± 0.02	6.07 ± 0.01	6.14 ± 0.03
硬度 (kP)	8.2 ± 0.7	6.9 ± 2.4	11.1 ± 1.0	5.7 ± 0.8	9.2 ± 1.3
脆碎度 (%)	0.76	0.53	-	0.50	-
崩解时间 (s)	93 ± 10	58 ± 19	68 ± 17	51 ± 40	65 ± 23

图 1. 小规模或大规模压片机制备的布洛芬片的溶出曲线

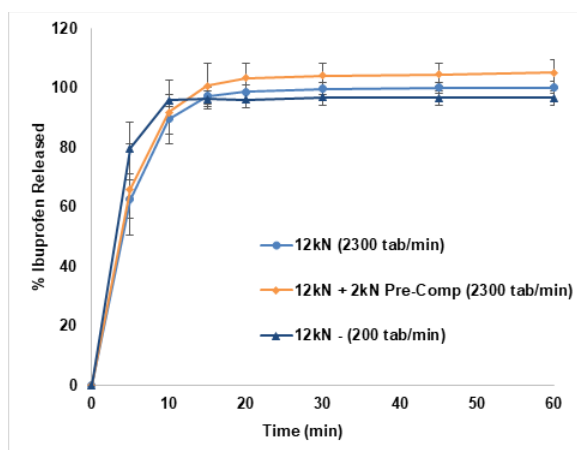


图 2. 欧巴代QX包衣的布洛芬速释片—(A)12kN压片力压制的片芯和(B)2kN预压和12kN压片力压制的片芯

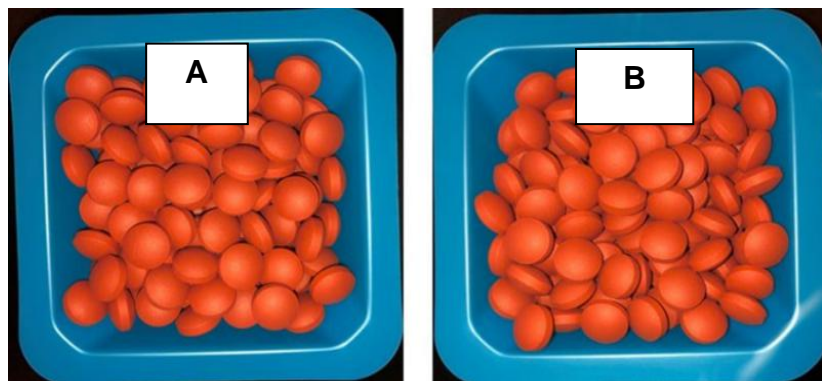
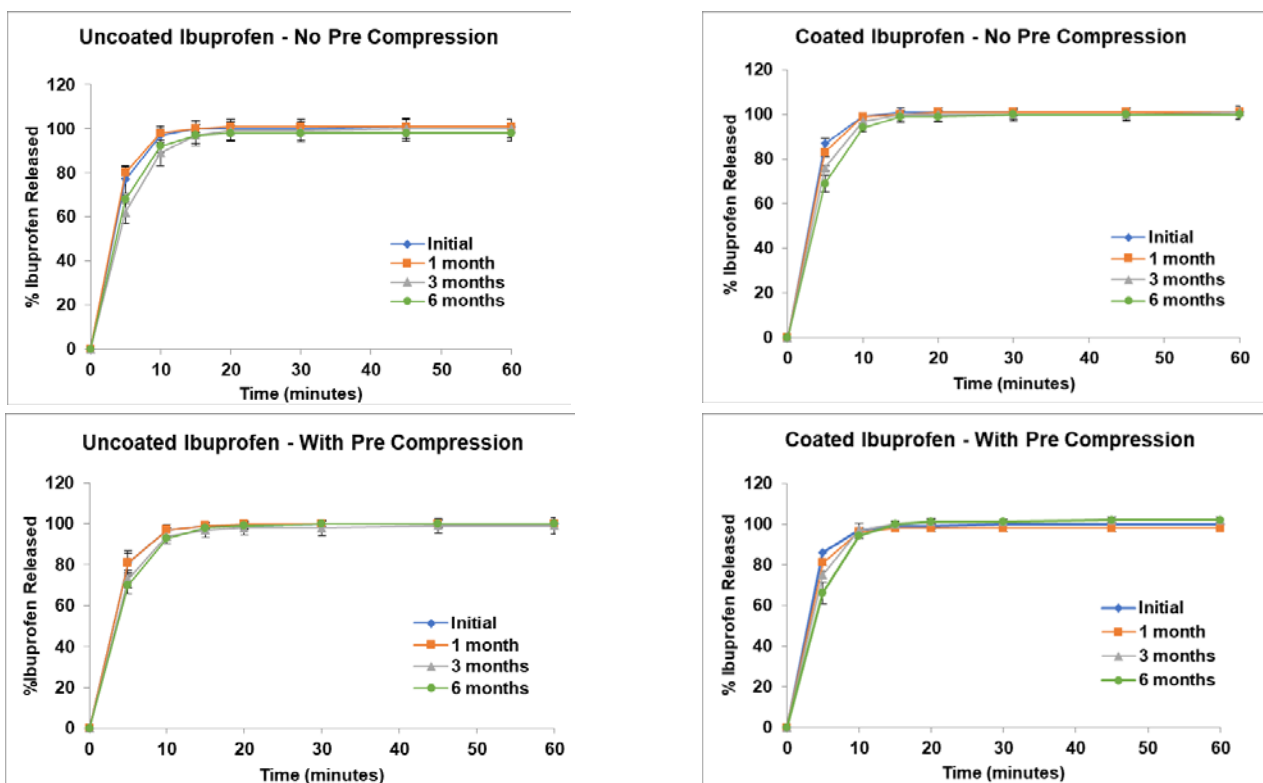


表 5. 6个月的加速稳定性(40°C/75% RH)下的未包衣的和欧巴代QX包衣的布洛芬速释片的物理属性

属性	未包衣的布洛芬片 12kN	未包衣的布洛芬片 12kN + 2kN预压	包衣的布洛芬片 12kN	包衣的布洛芬片 12kN + 2kN 预压
重量 (mg)	399.4 ± 14.7	401.2 ± 5.5	419.4 ± 20.7	408.8 ± 7.1
厚度 (mm)	6.10 ± 0.03	6.12 ± 0.02	6.21 ± 0.09	6.20 ± 0.02
硬度 (kP)	10.4 ± 1.7	10.6 ± 0.9	11.8 ± 1.4	9.6 ± 1.4
脆碎度 (%)	0.61	0.57	-	-
崩解时间 (s)	208 ± 55	106 ± 35	159 ± 50	168 ± 52

图 3. 6个月的加速稳定性(40°C/75% RH)下的未包衣的和欧巴代QX包衣的布洛芬片的溶出曲线



## 结论

使用单一的具备理想性能属性的直压型辅料善捷成功制得简单的布洛芬速释配方。善捷能够改善粉末流动性，消除在配方中使用超级崩解剂或助流剂的需求。所制得的片剂十分稳健，崩解时间短，薄膜包衣后无片芯缺陷。同时在六个月的加速条件下，布洛芬保持稳定，其物理属性以及药物释放曲线没有发生变化。

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto: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](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2020. 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\_2020\_Rane\_StarTab\_CN