

连续直压法制备二甲双胍片

原创 布登海姆 优普惠 5天前



目的

盐酸二甲双胍作为广泛应用于2型糖尿病的首选药物，已被列在WHO基本药物清单中。制剂中原料药的用量相对较高，通常为500mg-1000mg。二甲双胍API粉末流动性和可压性非常差，而且容易聚团形成坚硬的团块，因此，含有这种API的大规格加工极具挑战性，因此市场上大多数剂型都是通过湿法制粒制备的，但湿法制粒能耗较高，生产批量受限。

本研究的目的是通过研究直压法生产500mg的二甲双胍片剂的可能性。使用不同助流剂用于解决和改善二甲双胍API粉末流动性差和容易结块的这个难题，并通过调整预压力和主压力之间的比例进行工艺优化，从而获得符合质量要求的片剂。

此外，API与被选用的助流剂的混合以及在旋转压片机上压片等单元操作是连续进行的。近年来，连续生产工艺因其独有的特点已经引起了制药行业的极大关注。例如：连续生产工艺可以极大地减少批量放大所带来的放大效应风险，同时还可以实现实时质量控制等。

材料和方法

表1：片剂配方

组成	百分比%	作用	登记号
盐酸二甲双胍	70	API	/
TRI-CAFOS®200-7 (磷酸钙)	1	助流剂	/
微晶纤维素 102	9.5	填充剂	I
TRI-CAFOS®T500 (磷酸钙)	5	填充剂	I
羟丙纤维素	11	粘合剂	A
交联聚维酮	2	崩解剂	A
硬脂酸镁	0.5	润滑剂	/
片重	500mg		

备注：对比实验采用1%的亲水性二氧化硅替换磷酸钙200-7

方法：略，感兴趣的朋友可在后台留言索取原文。

结果与讨论

盐酸二甲双胍API不仅流动性差，可压性也非常差。初步实验表明，当压片机压力低于15kN，很难生产出硬度超过50N的片剂。从DOE获得的数据表明，只有在压片机高MCF(主压力)和高PCF(预压力)的结合下，才能获得硬度大于60N的片剂。

通常普通片剂生产过程中，压片机设定的预压力一般在主压力的10%到20%范围内。但这种设定的范围并不适用于含有盐酸二甲双胍混合物的制剂生产，只有当设定的预压力值提高为主压力值的50%时，才能获得最佳的片剂硬度。如图1所示，使用40kN MCF和20kN PCF可获得最高的片剂硬度。在该条件下生产的所有片剂的脆碎度均低于0.5%，崩解时间均不超过15秒，确保了药物能快速释放。

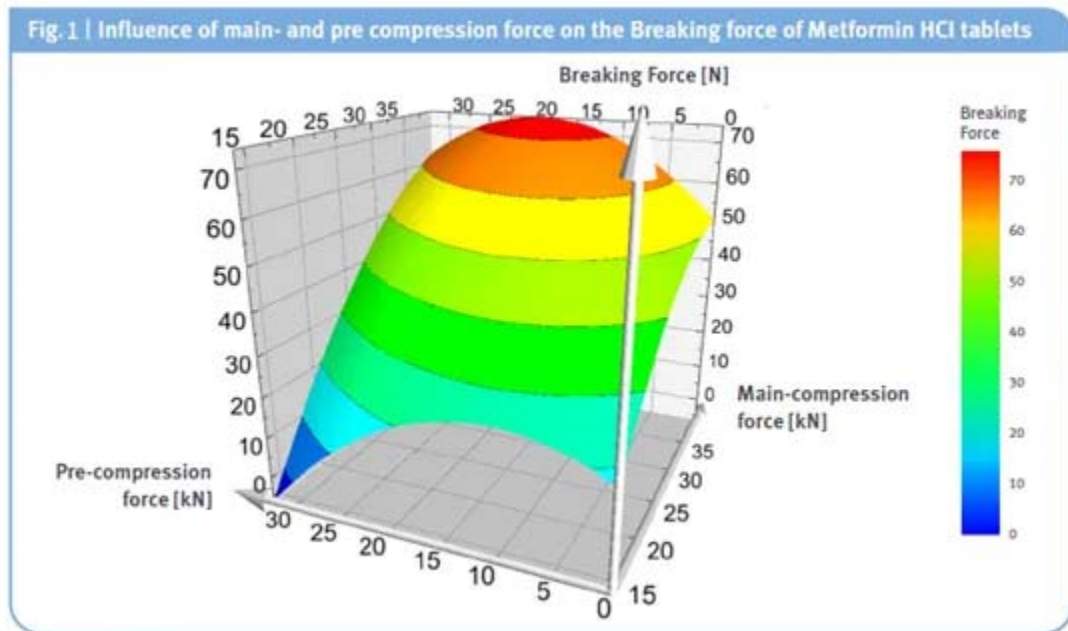


图1：不同主压力和预压力对盐酸二甲双胍片剂硬度的影响

在二甲双胍API中添加助流剂可以防止粉末团聚，同时能提高粉末流动性。图2-4显示了在连续生产线QbCon®中混合后的粉末流动特性。本研究使用的两种助流剂都可以提高二甲双胍API的流动性，这有助于确保在连续过程中顺利的进料。实验结果表明，含有磷酸钙200-7(图中缩写为TCP)混合物的粉末流动性明显优于含有二氧化硅(图中缩写为SiO₂)混合物的粉末流动性。

图2显示了从粉体流变仪的剪切单元得出的流动函数值。当助流剂的进料速率增加，粉末流动性变好，而当混合速率提高，粉末流动性就变差。这可能是因为高速混合会使API粒度的减小，但有待进一步研究。图3所示的内聚力值证实了使用磷酸钙助流剂可明显改善粉末流动性。

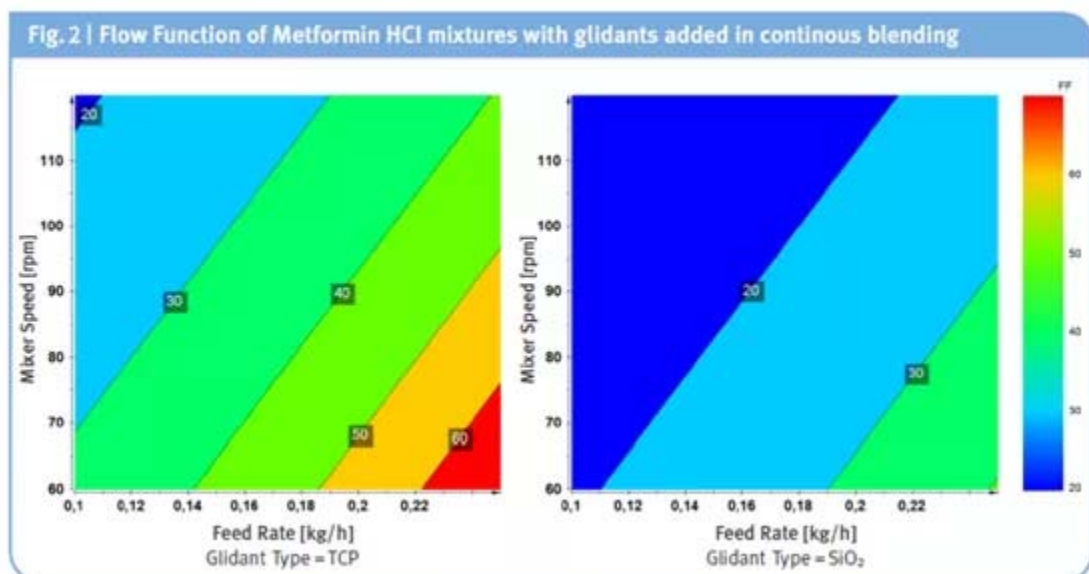


图2：在连续混合中添加有助流剂的盐酸二甲双胍混合物的流动函数

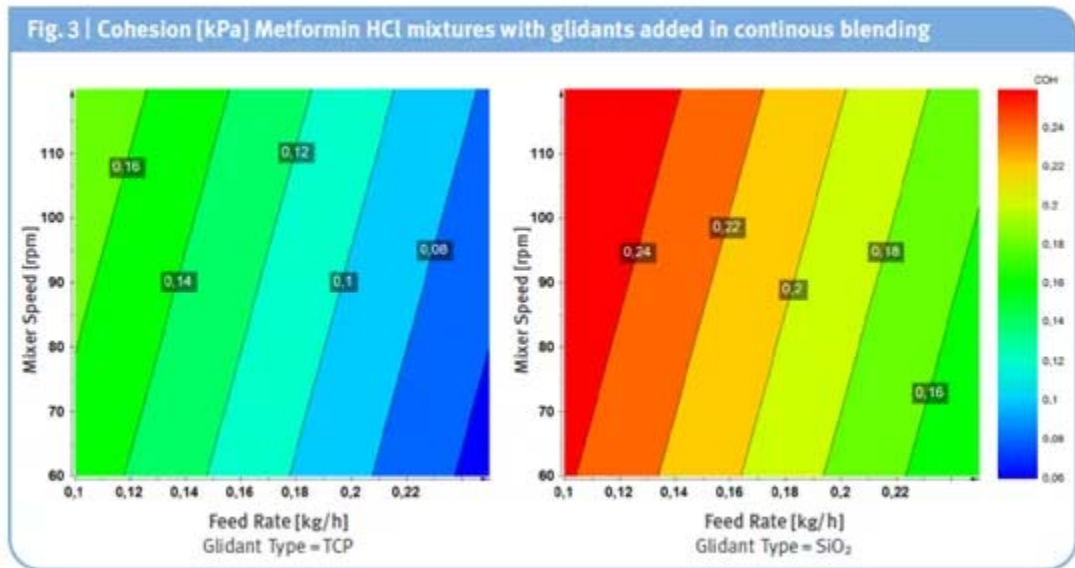


图3：在连续混合中添加有助流剂的盐酸二甲双胍混合物的内聚力[kPa]

此外，由图4所示的基本流动能数据显示，含有助流剂的粉末混合物确实显示出更为优越的填充性，与某些预期相反，较高的BFE值通常表现出更好的粉末流动性。这是由于API颗粒在粉体流变仪叶片前面的填充性得到了明显改善。

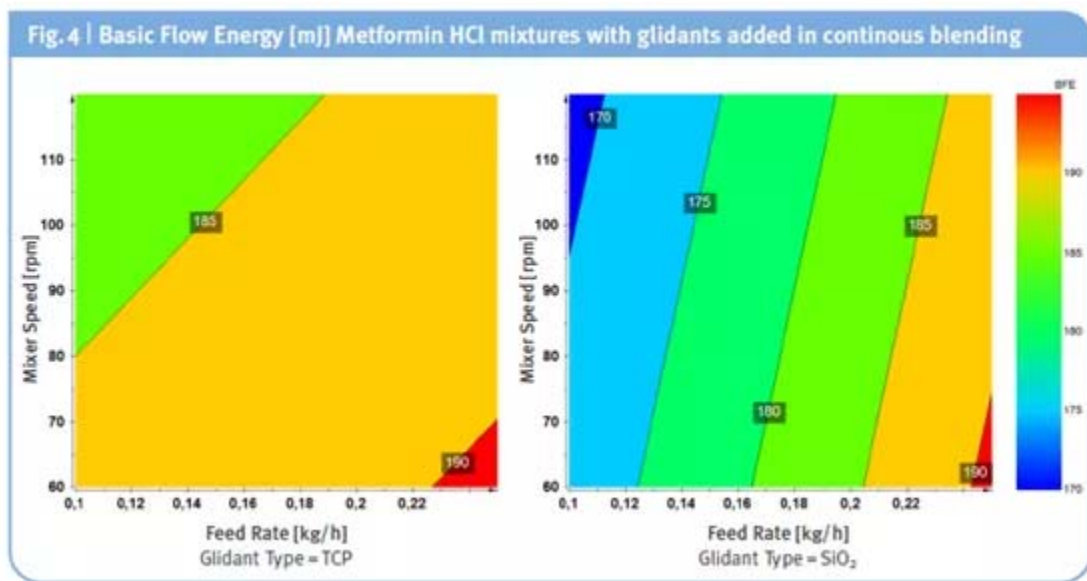


图4：在连续混合中添加有助流剂的盐酸二甲双胍混合物的基本流动能[mJ]

然后通过再次调整进料速度和螺杆速度，重新建立另外一个进料模式。这个例子表明，磷酸钙200-7更适合这种工艺。

图5和图6为连续生产线的进料器记录的典型数据。图5显示了磷酸钙200-7的进料特性。可以看出，在此工艺的其前半部分中的进料是稳定的。之后进料器内似乎发生了一次短暂

堵塞，含有磷酸钙200-7物料的进料速率显示出一个尖锐但非常短的峰值，在该峰值处有更多的物料进料到了搅拌器中。

图6显示了亲水性二氧化硅的进料特性。可以看出，含二氧化硅物料的进料速度波动较大，且进料量超出额定值(0.25kg/h)的四倍。该工艺中途也出现了进料器堵塞情况，因此进料控制时相应地提高了螺杆转度（图6中的蓝色图表）。然而，在这种情况下依然无法建立稳定的状态。

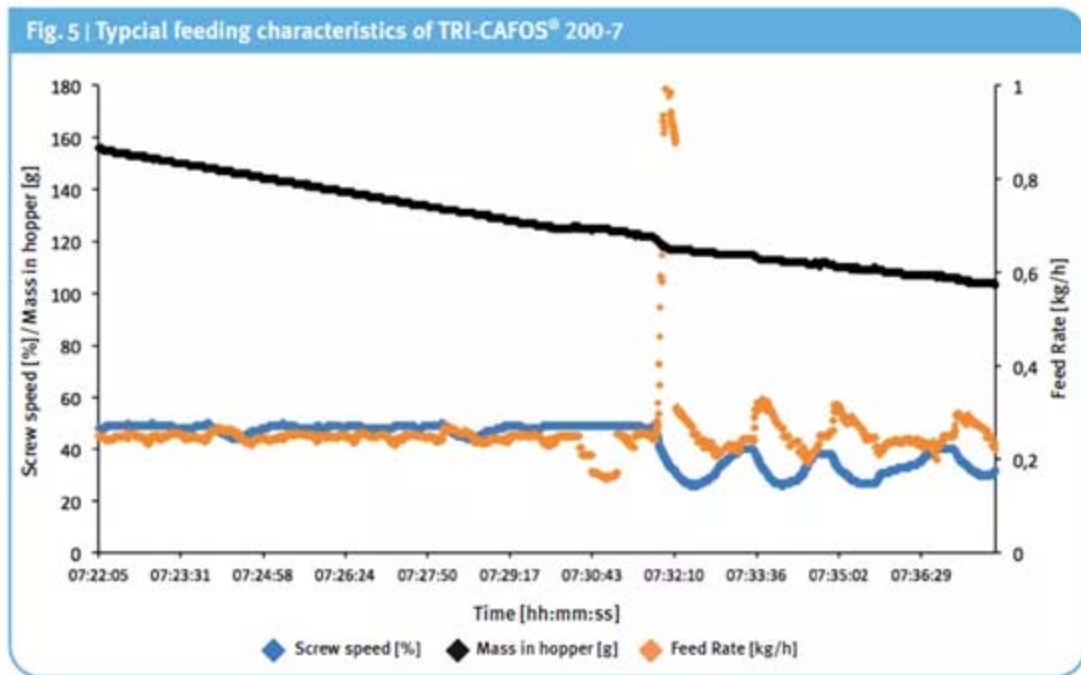


图5：磷酸钙200-7的典型进料特性

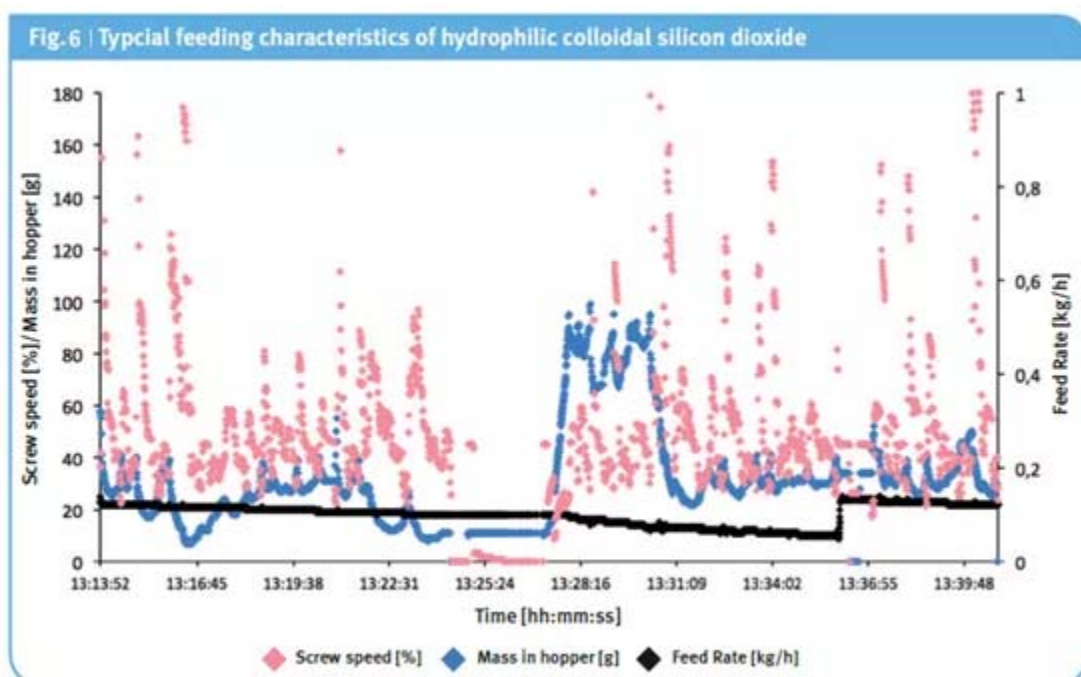


图6：亲水性胶体二氧化硅的典型进料特性

结论

不同助流剂的使用能明显改善二甲双胍粉末的流动性和可压性差的问题。助流剂的这些特性足以将这种具有挑战性的API转化为适合直压工艺的混合物。

结果表明，直压工艺可在批量生产或更高效益的连续生产过程中进行。由实验数据可以看出，尽管两种助流剂的功效相当，但磷酸钙200-7因其更合适的粒径和堆积密度，可以轻松用于连续进料和混合，在实际生产时更具优势。

-
- ◆ [微丸，制剂，辅料，看过来](#)
 - ◆ [微丸制剂空白丸芯的对比和选择](#)
 - ◆ [创新型微晶纤维素，国产MCC的突围之路](#)
 - ◆ [视频：MCC铵盐含量对制剂影响及其崩解测试](#)
 - ◆ [SPI甘露醇又添新登记号（附登记号）](#)
 - ◆ [已激活！胶态二氧化硅登记号及应用制剂](#)
 - ◆ [TRI-CAFOS® 200-7作为助流剂的性能研究](#)
 - ◆ [从布洛芬/咖啡因速释片的制备来看直压磷酸钙的应用](#)



点分享 点收藏



点点赞 点在看

喜欢此内容的人还喜欢

[【API回顾】以共赢，创未来](#)

优普惠