

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

IRS VIVASOL 交联羧甲基纤维素钠

加速固体制剂的崩解

赵世洲
德国JRS公司
沈阳药科大学 2008.12.22

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

VIVASOL®

交联羧甲基纤维素钠

纤维素衍生物超级崩解剂



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

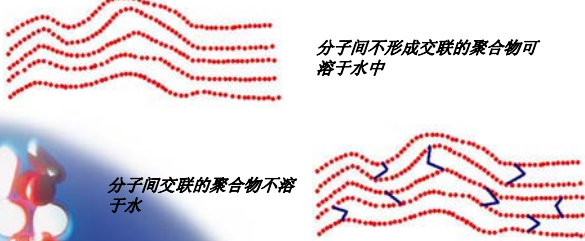
超级崩解剂

- 水中不溶
- 卓越的遇水膨胀性能
- 低使用量
- 不宜被微生物污染
- 良好的流动性

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

水中不溶解

因为聚合物的有机分子相互交联而使其不溶于水



分子间不形成交联的聚合物可溶于水

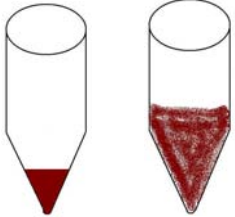
分子间交联的聚合物不溶于水

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

膨胀性

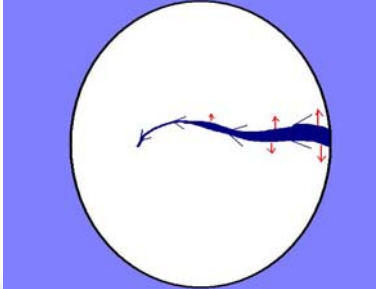
Modrzejewski法检测

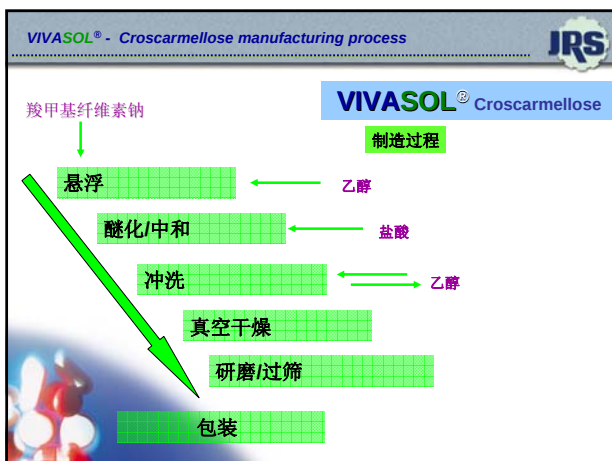
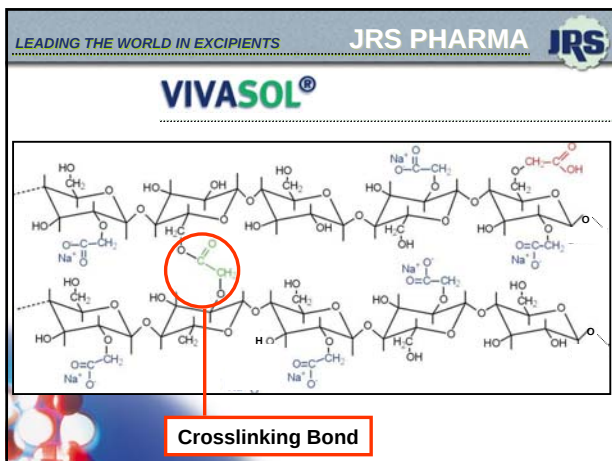
5 g 粉末
+ 水
20 分钟离心
at 2000 Upm



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

毛细管作用和膨胀作用





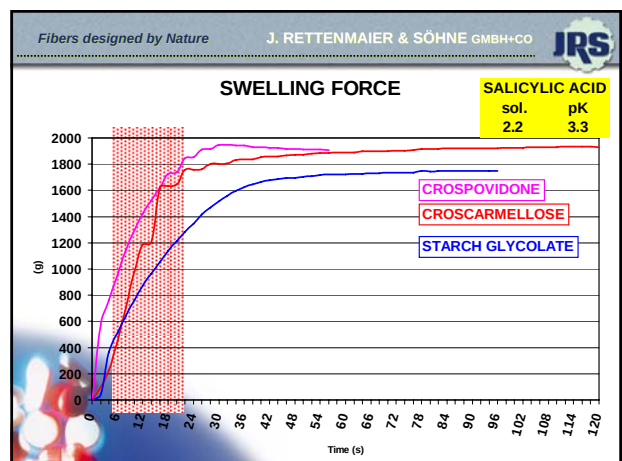
Fibers designed by Nature J. RETTENMAIER & SÖHNE GMBH+CO IRS

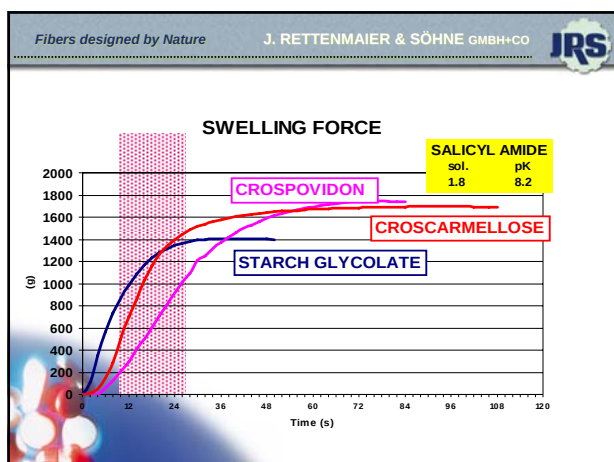
活性成分	50 %
MCC 102	45 %
崩解剂 (SSG, CrosCMC, CrosPVP)	4 %
硬脂酸镁	1 %

直径 13 mm

硬度 4 - 5 kgf

水杨酸酰胺	sol. 1.8	pH 8.2
水杨酸	2.2	3.3

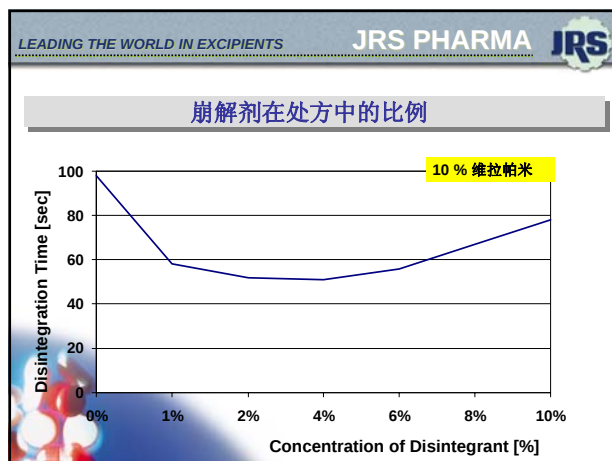
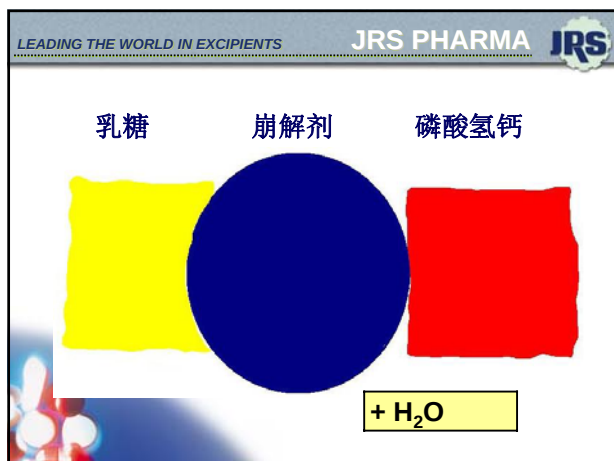




LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

如何设计一个快速崩解的处方

- * 选择水不溶性和弹性形变小的辅料
- * 加入适量的崩解剂
- * 适宜的片硬度



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

Successful Case I

Case Study:	血塞通分散片
Formulator:	Mr. Frank Zhao (Technical Manager)
Company:	JRS China, Pharma BU

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

参考配方 - critical active

	处方 A		处方 B	
	mg/tab	%	mg/tab	%
API 中药活性成分	350	70	350	70
微晶纤维素pH101	125	25		
交联PVP	15	3		
Prosolv 90 优化微晶纤维素			130	26
Vivasol 交联羧甲基纤维素钠			15	3
硬脂酸镁	10	2	5	1
Total	500	100	500	100

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

成本节约

比较 (生产工艺流程)

处方A	处方B
湿法制粒	直接压片
过筛	过筛
混合	混合
制粒	
干燥	
混合	
压片	压片

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

参考配方 - critical active

技术指标比较

片剂参数	单位	处方A	处方B
平均片重 (20片)	mg	502	501
直径	mm	11	11
硬度	kgf	2.6	4.2
脆碎度	%	0.08	0.03
崩解时间	min	3	1.5

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

超级崩解剂的比较

	崩解机理	价格	特点
羧甲基淀粉钠 VIVASTAR	膨胀作用	低	改善片剂的成型性和硬度,适合疏水性酸性活性成分.用量1-6%
交联CMC钠 VIVASOL	毛细管作用/膨胀作用	中	崩解效果佳,可压性好,适合面广,与SSG和用,效果更好.用量0.5-3%
交联PVP	毛细管作用	高	崩解效果好,分散性好,促进溶出,适合面广,但引湿性极强.用量0.5-3%

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

ARBOCEL®

粉状纤维素

在固体制剂中应用相对乳糖的优势

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

乳糖

问题:

减少乳糖,与活性成分反应

易破碎,没有塑性形变,高的脆碎度比率

乳糖的不耐受性

贮存期间硬度增加,较差的崩解性能

直接压片等级非常细,含量均匀性

优势:

水溶性

便宜

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

乳糖不耐受性

国家	乳糖不耐受性
北欧	3 - 5 %
德国	15 %
法国北部	17 %
法国南部	65 %
意大利北部	20 %
意大利南部	70 %
印度北部	30 %
中亚	80 %
东亚	90 - 100 %

摘自: Michael de Vreese et al.
American Journal of Clinical Nutrition, 73 (2), 421-429, 2001

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

乳糖

哪一种选择是可能的？

磷酸氢钙

粉状纤维素

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

ARBOCEL®

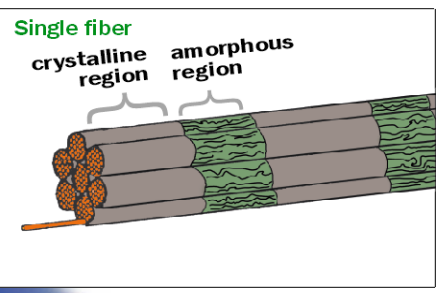
原料来自于可再生资源

不是来源于动物



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

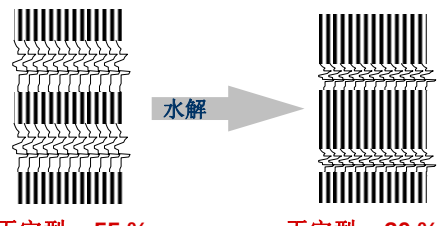
粉状纤维素和微晶纤维素的不同



Single fiber
crystalline region amorphous region

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

水解



无定型: 55 %
结晶型: 45 %

无定型: 30 %
结晶型: 70 %

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

ARBOCEL (PC) and VIVAPUR (MCC)

纤维素

机械粉碎

水解 + 干燥

机械粉碎

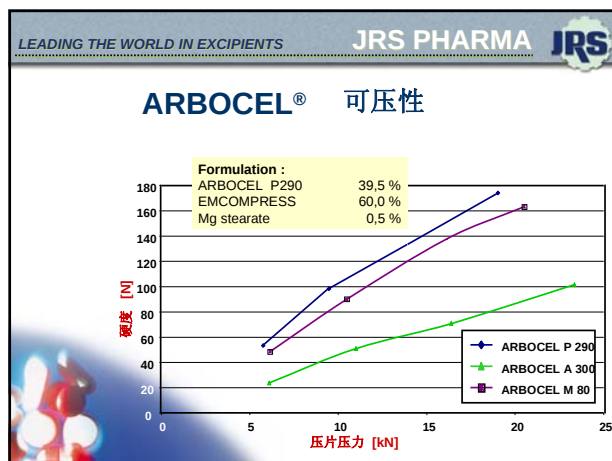
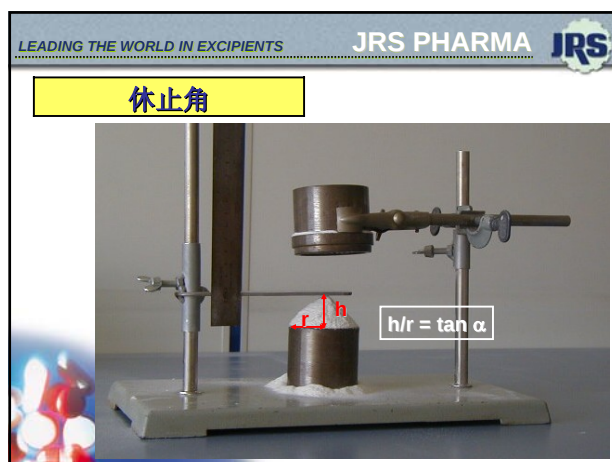
ARBOCEL®
粉状纤维素

VIVAPUR®
微晶纤维素

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

ARBOCEL®

	M 80	P 290	A 300
形态	粉末状	粉末状	颗粒状
粒径	60 μm	80 μm	150 μm
堆密度	0.22 g/ml	0.30 g/ml	0.35 g/ml



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

片剂硬度的对比

ARBOCEL P 290

混合 (微晶纤维素 + 粉状纤维素)				
混合	100% V 102	70% V 102 30% P 290	60% V 102 40% P 290	50% V 102 50% P 290
片剂硬度 [N]	96.78	86.73	78.35	74.92

压片压力 4.2 kN

混合 (微晶纤维素 + 乳糖)				
混合	100% V 102	70% V 102 30% Lact	60% V 102 40% Lact	50% V 102 50% Lact
片剂硬度 [N]	94.89	79.54	78.37	75.18

压片压力 5.5 kN

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

比较：粉状纤维素 / 乳糖

抗坏血酸维生素C	50,0 %	50,0 %
微晶纤维素 102	24,5 %	24,5 %
粉状纤维素 P 290	24,5 %	
乳糖, DC		24,5 %
硬脂酸镁	1,0 %	1,0 %

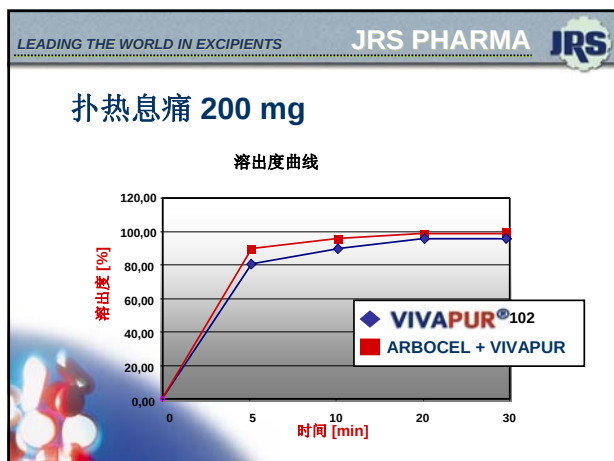
直径	mm	13	13
压片压力	kN	11,0	11,4
硬度	kp	10,8	10,7
崩解时间	sec	50	62

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

实例：扑热息痛

扑热息痛	200 mg
微晶纤维素 102 (MCC)	35 mg
粉状纤维素 P 290 (PC)	35 mg
羧甲基淀粉钠 (SSG)	8 mg
硬脂酸镁	2 mg

片重	280 mg
硬度	5,9 kp
崩解时间	32 sec



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

ARBOCEL[®]

粉状纤维素
在湿法制粒中的应用

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

一些处方实例

乳糖	30	乳糖	80
马铃薯淀粉	70	马铃薯淀粉	20
明胶溶液 4%	q.s.	明胶溶液 4%	q.s.

乳糖	50	乳糖	50
马铃薯淀粉	50	玉米淀粉	50
PVP溶液 6%	q.s.	淀粉浆 2%	q.s.

乳糖	80	乳糖	70
玉米淀粉	20	玉米淀粉	30
淀粉浆 5%	q.s.	L- HPC	3.5
(德国典型处方)		(water)	q.s.

日本标准处方

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

试验设置 I

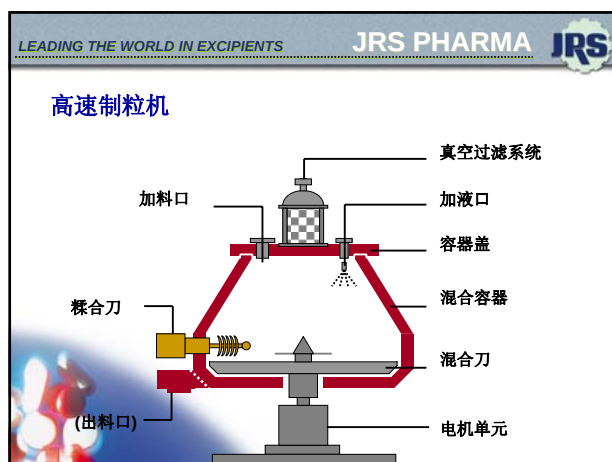
	Lac + Sta 7:3	Lac + PC 7:3	Lac + PC 5:5	Lac + PC 3:7	Sta + PC 7:3	Sta + PC 5:5	Sta + PC 3:7
乳糖	504	504	360	316			
淀粉	216				504	360	216
粉状纤维素		216	360	504	216	360	504
L- HPC	26.3	26.3					
Water	q.s.	q.s.					

J.S.F. (参考)

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

制粒: 工艺过程

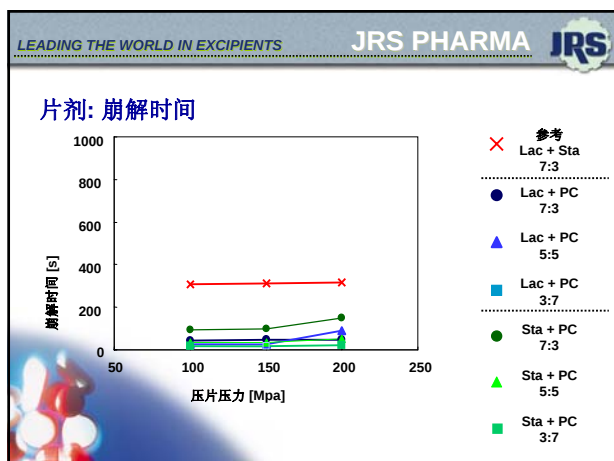
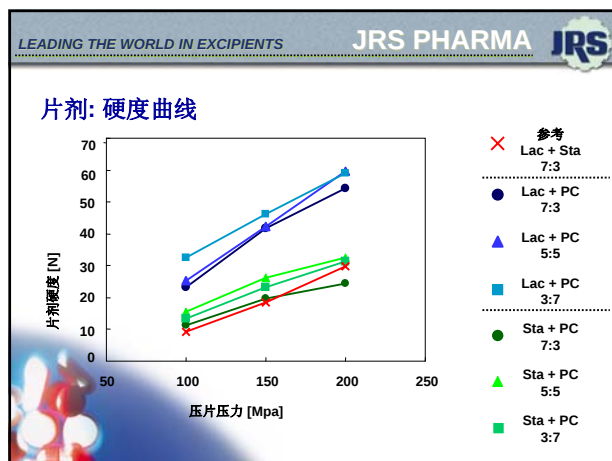
- 湿颗粒机: Fuji Powdal SPG 2
- 混合: 240转(混合刀)和3000转(揉合刀) 3分钟
- 在7分钟内不断的喷水
- 60° C 干燥2小时
- 粉碎过筛(710 μm resp. 25 目)



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

压片: 工艺过程

- 混合机: Fuji Powdal VM-5 (V- Mixer)
- 混合: 加 0.5% 硬脂酸镁 在42 转混合5分钟
- 压片机: Kikusai Seisakusho 12HUK-AW (旋转压片)
- 片剂直径/ 重量: 8 mm, 150 mg
- 压片速度: 32 rpm



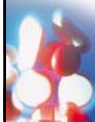
LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA IRS

与粉状纤维素结合应用: 结果

- 粉状纤维素产生更多有孔的 / 较少致密的颗粒
 - 片剂硬度 (可压性) 得到改善
- 粉状纤维素在片剂中增加一种纤维性组分: 毛细管效果, 更大毛孔
 - 片剂崩解时间得到改善

ARBOCEL®

粉状纤维素 –
替代乳糖的最佳选择！



Thank you for your attention!

