

直压羟丙甲纤维素在缓释骨架片商业规模生产中的评价

Zhuoyang “John” Lian, Adam Bell, Divya Tewari, Thomas Dürig
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

简介

本研究在商业规模片剂生产中，比较了相同分子量和相同粒径的全新直压规格Benecel™ HPMC和标准CR规格Benecel™ HPMC。含量均匀性和流动性的双重挑战，限制了直接压片工艺的应用。本文研究了低剂量和高剂量（5%和50%）的盐酸二甲双胍（流动性差和可压性差）缓释配方的这两个挑战。

方法

含盐酸二甲双胍，Benecel™ K100M PH CR或PH DC规格HPMC，微晶纤维素（仅在低剂量处方中作为填充剂）和硬脂酸镁的处方，详见表1。使用商业规模38冲，Elizabeth Hata HT-CTX-MS -U旋转压片机以30RPM转速（68400片/小时）和50%饲料速度将干混物料压片。预压为2kN，主压设置为15kN。使用标准凹面，7/16"圆形冲压压制500mg片剂。检测压片力，片重，片厚，破碎强度和脆碎度。按照USP/NF药典方法来评价含量均匀性（接受值，AV）和溶出度。

流动性：使用Johansen Indicizer测量流速指数来评价粉末流动性。

片剂脆碎度：使用Key International FT400脆碎度测定仪检测片剂脆碎度（n=10）。

片剂硬度：使用Key International HT500S硬度仪检测片剂硬度（n=10）。

片剂溶出度：按照USP 装置I（篮法），100rpm，在37°C的pH 6.8的磷酸盐缓冲液中检测溶出度（n=6）。在0.25，

0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18, 20和24小时的时间点取样并使用紫外-分光光度计在233nm测定。

片剂含量均匀性：单个片剂在研钵中磨碎，并转移到装有pH 6.8磷酸盐缓冲液的溶出杯中使它完全溶解。使用紫外-分光光度计在233nm检测药物含量。

结果与讨论

使用Benecel K100M PH CR HPMC的低剂量处方生产中会发生架桥。而使用Benecel K100M PH DC HPMC时没有架桥的现象，生产中无需操作工人干预（通过压缩空气）。

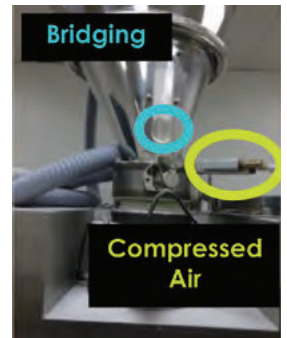


图1: 压片过程中流经储料器

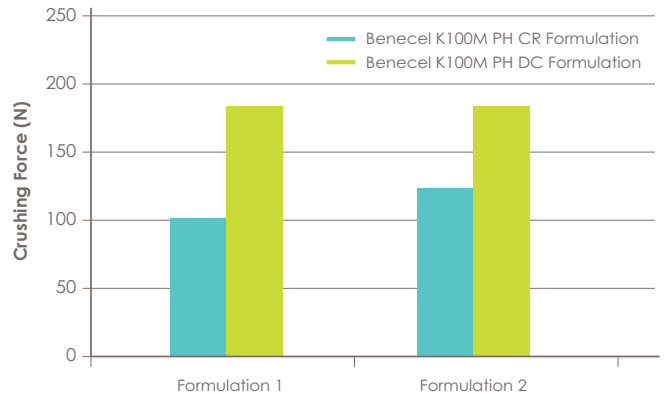


图2: Johanson流速指数

成分	处方1A	处方1B	处方2A	处方2B
	低剂量处方		高剂量处方	
盐酸二甲双胍	5.0%	5.0%	50.0%	50.0%
Benecel K100M PH CR HPMC	60.0%	0%	49.5%	0%
Benecel K100M PH DC HPMC	0%	60.0%	0%	49.5%
微晶纤维素	34.5%	34.5%	0%	0%
硬脂酸镁	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
总计	100%	100%	100%	100%

表1: 实验处方

含有Benecel K100M PH DC HPMC的处方具有更高的Johanson 流速指数值, 这表明具有更好的流动性。生产过程中的检测又进一步验证了这一结论。

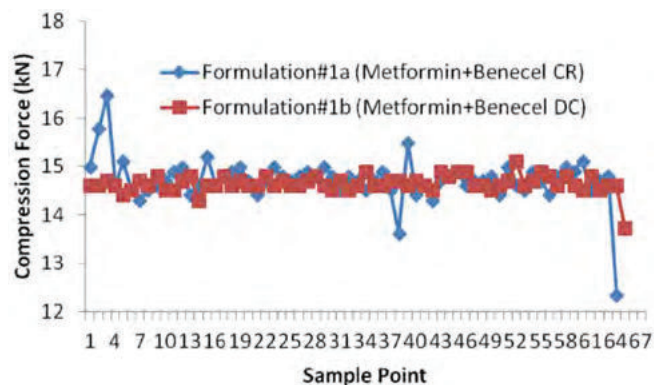
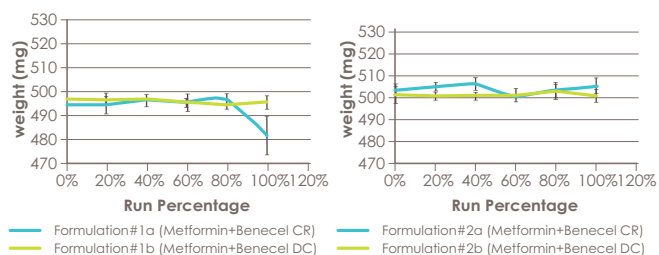


图3: 主压力动态图

每分钟记录平均压片力。整个运行过程中, 含有Benecel K100M PH DC HPMC的处方具有更好的压力控制和更小的变异。

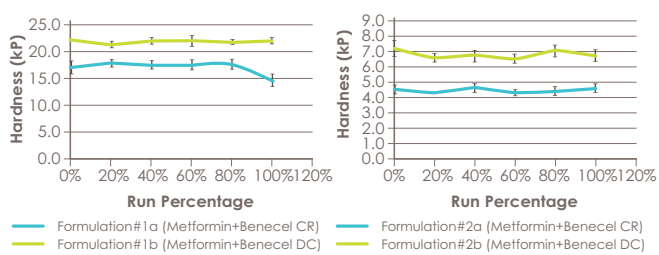


左图: 处方#1 (低剂量)

右图: 处方#2 (高剂量)

图4: 片重差异性动态图

整个压片过程中, 对于低剂量和高剂量的处方, 含有Benecel K100M PH DC HPMC的处方具有更好的流动性和更小的片重差异。



左图: 处方#1 (低剂量)

右图: 处方#2 (高剂量)

图5: 片剂破碎强度动态图

整个压片过程中, 对于低剂量和高剂量的处方, 含有Benecel K100M PH DC HPMC的处方具有更高的破碎强度和更低的片剂脆碎度 (脆碎度数据未显示)。

含Benecel K100M PH DC HPMC的处方具有更低的样本标准偏差和接受值 (AV), 这表明更好的含量均匀性。即使对于含有高用量HPMC (50%用量) 的处方#1 (含有K100M PH DC规格), 也具有更低的AV值。

Acceptance Criterion: AVs15.0

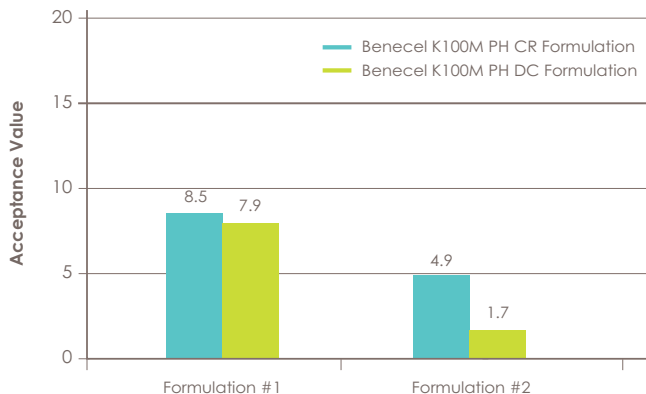


图6: 含量均匀性

成分	处方1A	处方1B	处方2A	处方2B
标准偏差 (%)	2.4	1.6	2.1	0.5
AV值	8.5	7.9	4.9	1.7

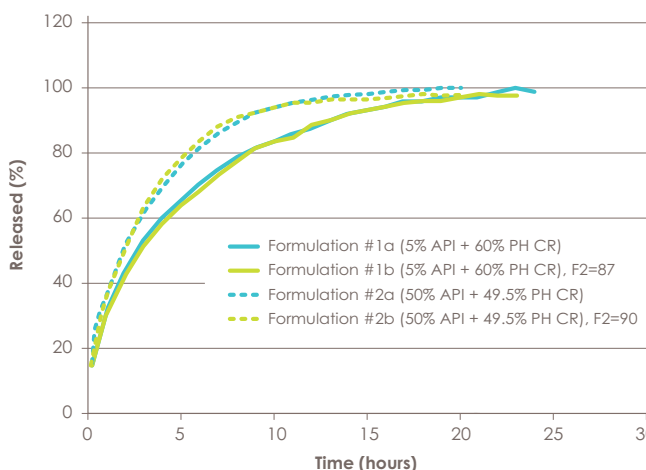


图7: 溶出曲线

含有Benecel K100M PH DC HPMC的处方和含有Benecel K100M PH CR HPMC的处方具有相似的溶出曲线 (F2≥50)。

结论

对于直接压片缓释配方的开发, 新的直压规格的Benecel K100M PH DC HPMC是一个非常具有前景的工具。在商业规模的生产中能达到更好的流动性, 更小的片重差异和良好的含量均匀性, 并同时能提高片剂强度, 且不影响溶出行为。这种提高是归因于改进的微粒形态。