

使用粘合剂优化

直接压片制备二甲双胍缓释片片芯质量

E. Stoyanov, B. Tafliloglu, G. Dere, G. Altunok, Z. Oren
Ashland Specialty Ingredients, Istanbul, 34810, Turkey

前言

直接压片（直压）是开发缓释骨架片首选的技术之一。它并不需要复杂的工艺或专业的设备，是最为经济的生产方法。另外，直压并不适用于活性成分流动性和可压性差的案例，顶裂、粘冲和片重差异大是这种案例中出现的一些主要问题。在缓释配方中，当是高剂量（50%）药物时，且药物的水溶性好和/或可压性差，由于需要加入 25-30% 的缓释聚合物而留下的其它辅料空间很小，这些挑战显得尤为突出。因此，粘合剂的正确选择对于工艺开发是非常重要的。本研究的目的是考察粘合剂（在本案例中同时也是填充剂）在一个直压盐酸二甲双胍配方中对于粉体和片剂性质（流动性，可压性，脆碎度和药物溶出）的作用。药物溶出曲线与一个市售的有着相同硬度的参照片作比较。

方法

本研究所用配方设计为含有 500mg 常规剂量（50%）的盐酸二甲双胍和 30% 的 Benecel K 100 M CR HPMC 用作缓释聚合物（骨架片的标准用量）。考察了不同性质和不同成型机理的粘合剂：微晶纤维素（MCC，非化学修饰，塑性，水不溶和亲水），Klucel 羟丙基纤维素（HPC，纤维素醚类，水溶，疏水性），Plasdone S-630 共聚维酮（PVP/VA 聚合物，水溶，略疏水）。最终配方见表 1。通过过筛并在 ERWEKA 自由落体混合器中混合制备压片前粉体；粉体流动性使用卡尔指数评价。使用 Riva Piccola RGB 1690 旋转压片机制备片剂。使用标准片剂硬度测定仪和 Roche Friabilator Pharma Test 脆碎度仪分别检测制备片剂的硬度和脆碎度。采用 USP I 法，在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中检测药物溶出。

物料	mg / 片	%
盐酸二甲双胍	500.0	50.00
Benecel™ K100M CR HPMC	300.0	30.00
粘合剂（MCC 102/Klucel™ HPC/ Plasdone™ S-630 共聚维酮）	190.0	19.00
微粉硅胶	5.0	0.50
硬脂酸镁	5.0	0.50
总计	1000.0	100.00

表 1. 盐酸二甲双胍直压配方

结果与讨论

粉体流动性比较

盐酸二甲双胍是一种针状结晶，流动性较差的粉末，不适合于直压。考虑到它在混合物中占有较高的比例，必须使用一种带额外“助流”性质的粘合剂。从这三个所用的粘合剂来看，喷雾干燥的基于聚乙烯吡咯烷酮/ 乙烯醋酸酯的 Plasdone S-630 共聚维酮显示了优越的流动性。它圆整粒子形态以及光滑的表面（图 1）减少了颗粒间的摩擦并有助于粉体的流动，没有观察到架桥，结块或鼠洞现象。

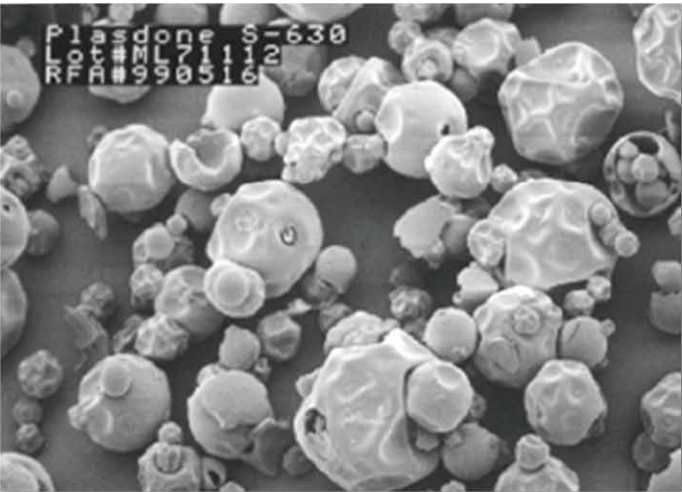


图 1. Plasdone S-630 共聚维酮的颗粒电镜照片

卡尔指数 = (振实密度 - 推密度) × 100 / 振实密度

粘合剂	压片前粉体卡尔指数
Plasdone™ S-630	13
Klucel™ EXF HPC	16
MCC 102	19

可压性比较

通过在 15、20、25 和 30kN 的压力下压制片剂获得压力曲线。微晶纤维素配方在较高压力时出现腰裂和顶裂的现象。Klucel EXF HPC 达到了最高片剂硬度。

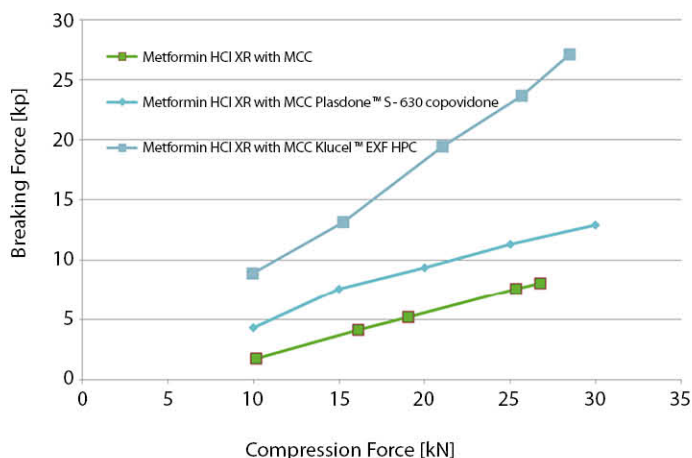


图 2. 盐酸二甲双胍配方的可压性

片剂脆碎度比较

脆碎度最小的是 Klucel EXF HPC 配方，其次是 Plasdone S-630 共聚维酮。与 HPC 片和共聚维酮片相比，微晶纤维素片更软，脆碎度更高。Klucel HPC 片剂显示了最好的脆碎度结果，其片剂表面与微晶纤维素配方相比更为光亮。

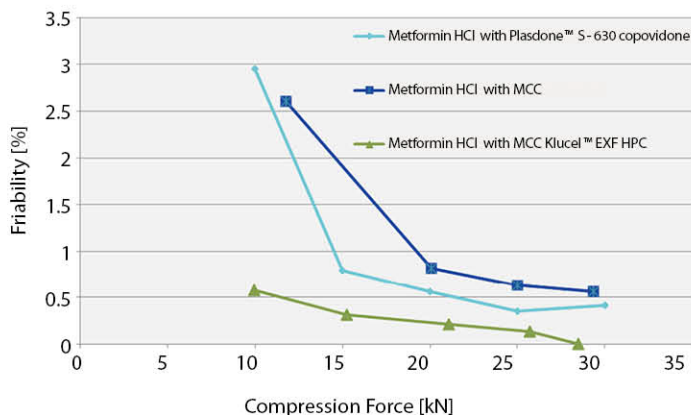


图 3. 盐酸二甲双胍配方的脆碎度比较

溶出曲线比较

三种配方片剂的溶出曲线与 Sanovel Ilac 生产并在土耳其上市的 Matofin 500 XR 比较。

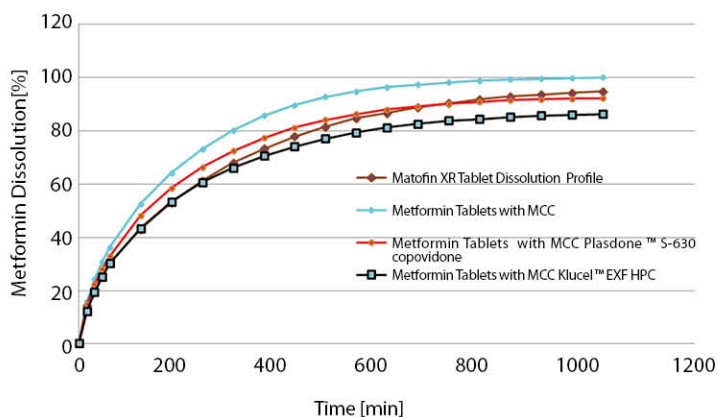


图 4. 盐酸二甲双胍配方的溶出曲线

Klucel HPC 配方达到了最慢的溶出速率。Plasdone S-630 共聚维酮配方显示了与市售片几乎一致的溶出曲线。微晶纤维素配方显示了最快的溶出速率。

结论

与微晶纤维素相比，作为干性粘合剂的 HPC 和共聚维酮在盐酸二甲双胍缓释骨架片中改善了片剂硬度，脆碎度和物理外观，显著地减小了顶裂和腰裂的风险以及额外的药物释放的延缓。