

直压型淀粉善捷™(StarTab®)的粉末和压缩性能的特征

M. Rane¹, M. Roberts², J. Tran-Dinh¹, P. Smith³, and A. Rajabi-Siahboomi¹

¹Colorcon, Inc., Harleysville, PA 19438, USA, ²Liverpool John Moores University, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Liverpool L3 3AF, UK, ³Colorcon Ltd., Dartford DA2 6QD, UK

APS, 英国
海报重印 2019

简介

淀粉是药物固体制剂中应用最早和最为广泛的辅料之一。通常用作胶囊填充剂、崩解剂和湿法制粒的粘合剂。淀粉的种类很多, 可根据不同的植物来源、组成(直链淀粉和支链淀粉比例)、物理和化学修饰进行选择。尽管某些修饰能够带来一定的好处, 例如粘合性能或水分管理性能得到改善, 但是这些产品中并没有一种产品专门被设计用于直接压片。直压型淀粉善捷™(StarTab®)的设计可以填补这一空白, 它利用了淀粉的诸多有用的特性, 例如稳定惰性、吸湿性、良好的崩解性以及广泛的法规接受性。本项研究旨在研究和表征用于片剂生产的善捷的粉末和压缩性能。

方法

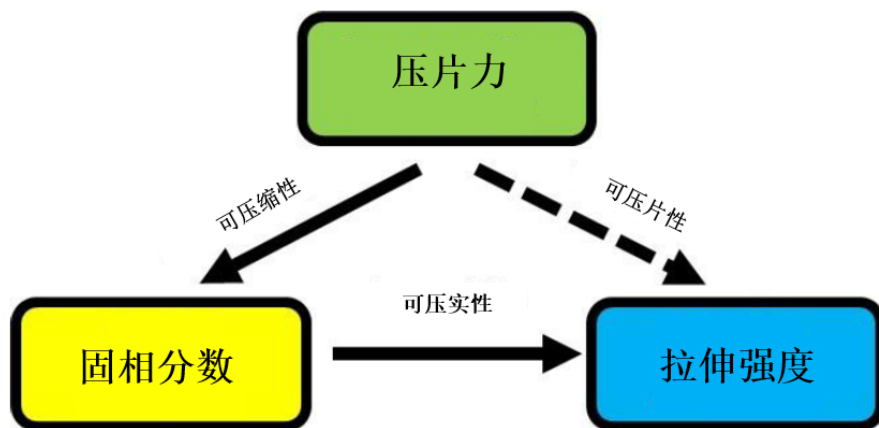
采用粉末流变仪(FT4, Freeman, 美国), 堆积密度和振实密度测定仪(Varian, 美国), 最小孔径和粉末流动性测试仪(Flodex, Hansen, 美国), 对天然玉米淀粉和善捷的粉末流动特性进行比较, 同时利用扫描电子显微镜(Phenom, 美国)对表面形态进行比较以及粒度分析仪(Malvern, 美国)比较它们的粒度分布。使用0.25%的硬脂酸镁做为润滑剂, 然后使用配置7mm圆形平面模具的Stylcam 100R旋转式压片机模拟器(Medel'Pharm, 法国)对压片性能进行评估, 片重为150mg。压片周期与通用的旋转式压片机相似, 保压时间为7.5–30毫秒。利用Analis软件测定冲头位移、压片力(常计算压片压力)以及推片力。利用氮比重仪(AccuPyc, Micromeritics, 美国)测定粉末真密度。分别采用公式1和2计算抗张强度和固相分数。采用拉伸强度、固相分数以及压片压力数据, 按照图1绘制可压缩性, 可压实性以及可压片性数据图。¹同时, 使用配置10mm圆形平面B型模具的旋转式压片机, 在50rpm转速以及10至30kN压片力下, 对添加润滑剂后的共混物进行压片(4 station Piccola, 美国)。转塔配置强制填料装置器。

$$\text{抗张强度 } (\sigma) = 2F/\pi DH \text{ (公式1)}$$

$$\text{固相分数 } (SF) = W/\rho.V \text{ (公式2)}$$

其中F、D、H、W 和 V分别代表片剂的硬度、直径、厚度、重量以及体积; ρ 代表真密度

图1. 压片术语¹



结果

粉末性能

图2显示的是直压型淀粉善捷的扫描电子显微镜图像。颗粒形态充分优化，外形几乎呈球形，从而获得卓越的流动性。善捷的平均粒度(d50)约为90微米；在大部分直压辅料可接受的范围内。基于可压缩指数、豪斯纳比以及休止角，善捷比天然玉米淀粉具有更为卓越的流动性能，如表1所示。²

善捷流动所需的Flodex最小孔直径为4mm(最小值)，表明从平台表面进入到模具腔隙的流动性十分卓越。³⁻⁴

FT4粉末流变仪的数据(表1)显示，天然玉米淀粉颗粒与颗粒，颗粒与表面以及颗粒与空气间的相互影响较高，从而导致聚集，如较高的壁摩擦角、粉末层的空气压降、曝气能量、比能和内聚力值。相反，善捷的这些测量值很低，表明几乎不会发生聚集。这就使得善捷在高应力环境下移动以及在316L不锈钢(用于制药设备的耐腐蚀等级的钢材，如料斗和搅拌机)中滑动得“更加轻松”。善捷具有极佳的空气渗透性，有助于粉末在转塔上移动并进入模具腔隙期间能够轻易快速地排出空气，从而确保均匀的冲模填充以及较低的片重差异。在可变流速的测试中，高稳定指数(表1)表明善捷不会发生分层现象。

图2. 利用Malvern分析仪分析善捷和天然玉米淀粉的粒径分布以及利用扫描电子显微镜扫描善捷和天然玉米淀粉的表面形态

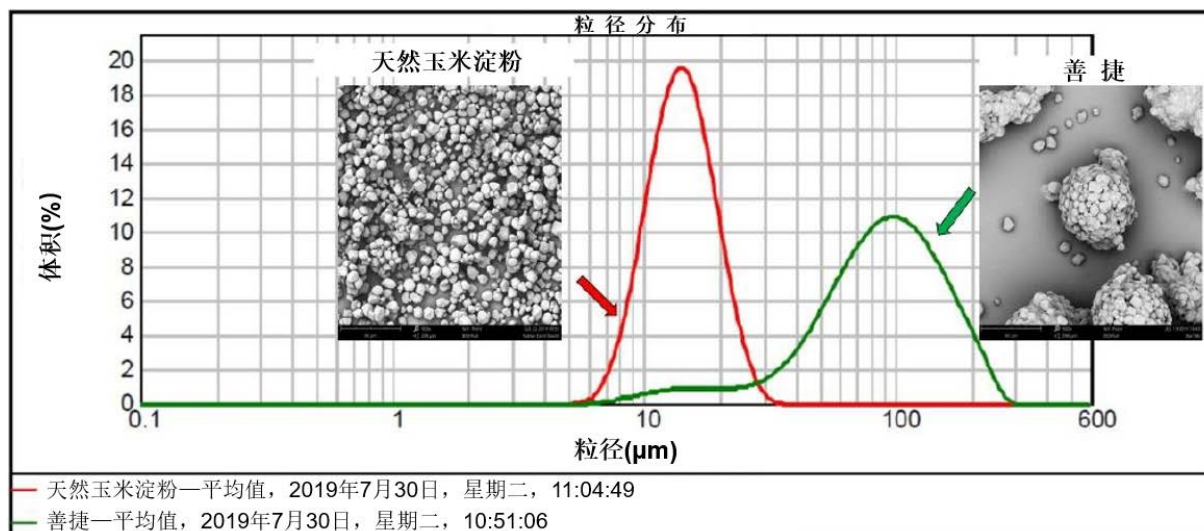


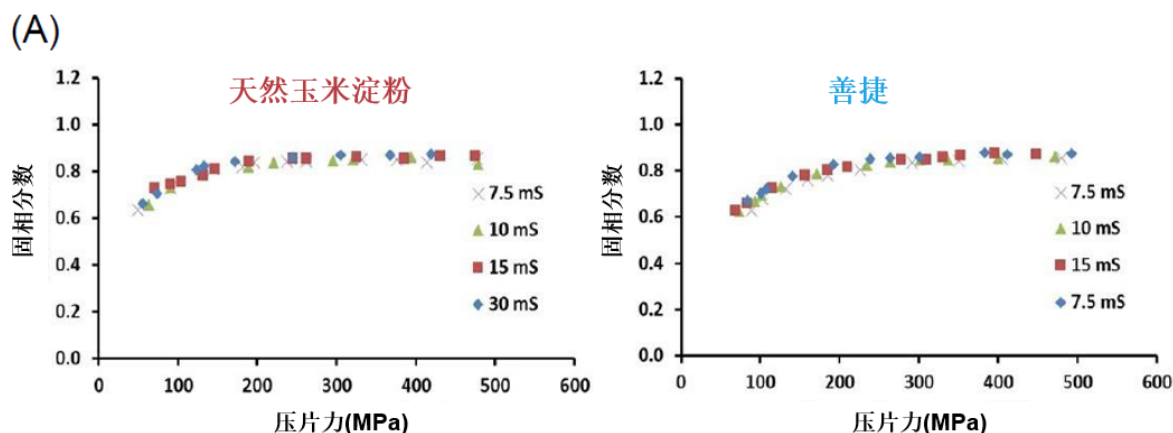
表1. 善捷与天然玉米淀粉粉末流动特性的比较

粉末流动测试	善捷	天然玉米淀粉
堆密度(g/mL)	0.57	0.51
实密度(g/mL)	0.70	0.84
豪斯纳比	1.22	1.65
可压缩指数(%)	18.00	40.00
休止角(°)	32.3	53.2
Flodex最小口直径(mm)	4	30
4mm口径流速(g/min)	37.58	No flow
粒径, d10(μm)	36.90	9.49
粒径, d50(μm)	89.77	14.01
粒径, d90(μm)	171.37	20.59
粒径, d4,3(μm)	97.74	14.62
内聚力(kPa)	0.01	0.53
壁摩擦角(WFA,°)	6.48	8.10
粉末层的空气压降(mBar) @ 15kPa	3.05	21.3
曝气能量(AE, mJ)	2.35	119.00
压缩百分比(CPS%)	2.76	8.56
基础自由流能(BFE, mJ)	1102	747
比能(SE, mJ/g)	4.96	7.94
稳定指数(SI)	1.02	1.10

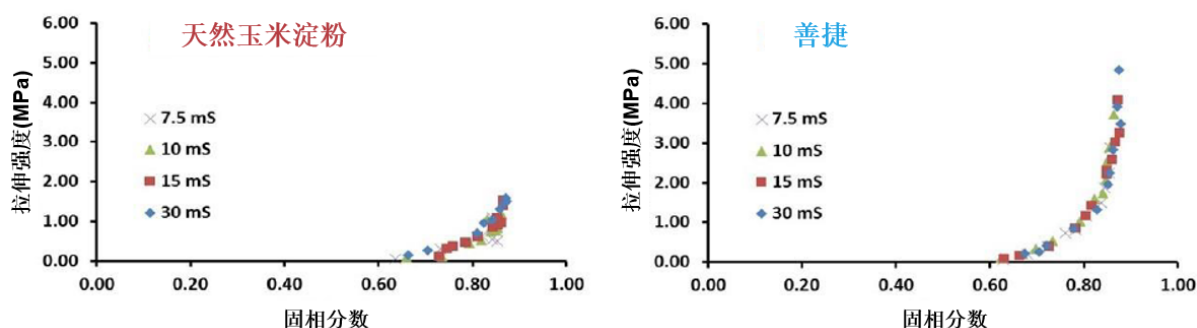
压片模拟

使用0.25%的硬脂酸镁对善捷和天然玉米淀粉进行润滑，然后进行压片模拟。天然玉米淀粉存在较为明显的粉末流动性问题，而善捷则具有卓越的流动性。模拟发现善捷和天然玉米淀粉均可被压缩，形成高达0.8(80%)固相分数的片剂。而善捷展示出更为卓越的可压实性和可压片性(图3A, 3B, 3C)。在压片模拟过程期间，天然玉米淀粉存在明显的粉末流动性问题，而善捷不存在流动性相关的问题。

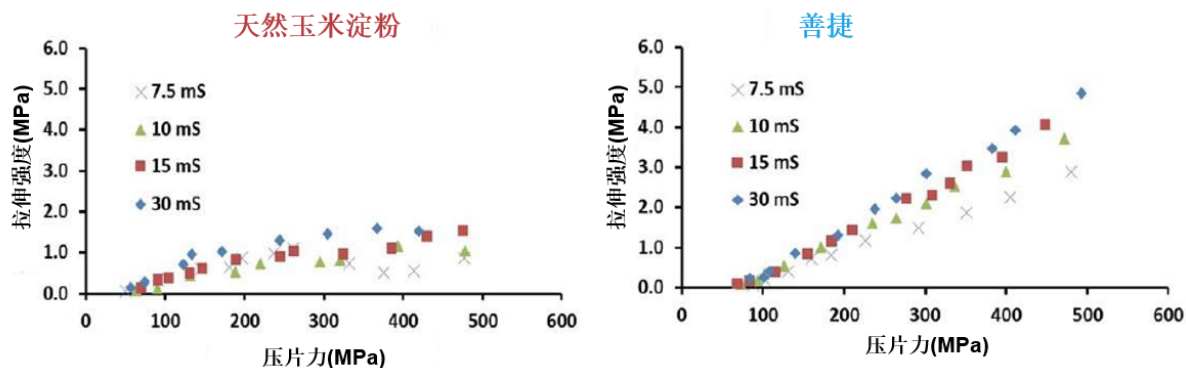
图3. 天然玉米淀粉和善捷的比较 (A)可压缩性, (B)可压实性和(C)可压片性



(B)



(C)



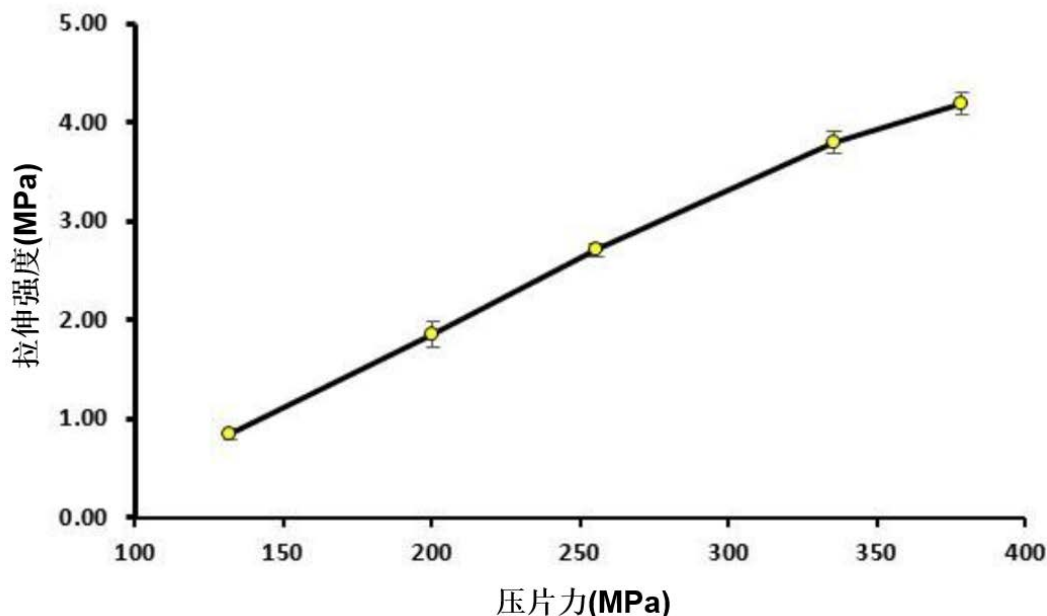
旋转压片

分别使用0.25%w/w的硬脂酸镁对善捷和天然玉米淀粉进行润滑，然后使用旋转式压片机，在50rpm的转塔速度下进行压片。利用粉末桨式填料器控制粉末流动。结果发现天然玉米淀粉没有从料斗中流出，无法压片，并且存在严重的鼠洞现象。尝试引发粉末的流动，例如使用橡胶锤敲击料斗或使用粉末强制填料器，均未成功。相反，善捷具有卓越的流动性，而且在不断提高的压片力下，空白片能够产生均匀一致的重量、硬度、厚度和推片力。所有空白片均在3分钟内崩解，脆碎度极低(表2)。善捷空白片剂的拉伸强度随着压片力的不断提高而增加(图4)。善捷空白片表现出与pH值无关的崩解现象(数据未给出)。

表2. 压片力对Piccola实验室规模旋转式压片机压制的善捷空白片性能的影响

善捷空白片性能	10kN	15kN	20kN	25kN	30kN
重量, mg*	397.32 ± 1.31	400.06 ± 2.48	402.76 ± 1.27	403.34 ± 0.86	403.39 ± 0.98
厚度, mm*	4.34 ± 0.01	4.09 ± 0.02	4.02 ± 0.02	3.97 ± 0.01	3.96 ± 0.01
硬度, kP*	5.84 ± 0.38	12.17 ± 0.84	17.43 ± 0.37	24.17 ± 0.75	26.55 ± 0.71
推片力, N	179.61	170.50	164.57	160.88	155.63
脆碎度, % (100转)	0.55	0.13	0.12	0.07	0.06
在水中的崩解时间, min	0.83	1.08	1.87	2.32	2.39

图4. 压片力对Piccola实验室规模旋转式压片机压制的善捷空白片拉伸强度的影响



结论

和天然玉米淀粉相比，直压型淀粉善捷表现出卓越的粉末流动性以及压片性能。这种新型辅料通过对颗粒的优化设计，更适合于高速直接压片。先前的试验表明，善捷能够简化片剂配方，同时提高片剂开发和生产效率。

参考文献

1. Tye, C., Sun, C. and Amidon, G. 2005. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. JPS, 94(3), pg. 465-474.
2. USP 42 General chapter <1174> Powder flow.
3. Zhou, D. and Qiu, Y. 2010. Understanding material properties in pharmaceutical product development and manufacturing: powder flow and mechanical properties. J. validation Tech., pg. 65-77.
4. Gioia, A.1980. Intrinsic flowability: a new technology for powder-flowability classification. Pharmaceutical Tech.

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。即不承担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 · 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



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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

APS_2019_Rane_StarTab_CN