

直接压片配方中用善达™(Starch 1500®)替代磷酸氢钙的研究

前言

磷酸氢钙(DCP)是片剂配方中常用的赋形剂。该辅料的粗颗粒级别有良好的流动性和可压性。然而，磷酸氢钙不溶于水并有强摩擦性，在片剂生产过程中可引起设备磨损从而减少模具的使用寿命。使用高用量的润滑剂可以克服这种摩擦，但是疏水性润滑剂用量的增加会影响片剂的硬度和崩解/溶出特性。因此有必要研究其它材料在片剂研发中的应用。

实验目的

本研究的目的是验证善达™(Starch 1500®)是否可作为适宜的赋形剂，在直接压片配方中替代二水磷酸氢钙。善达是一种多功能辅料，特别适用于口服固体剂型配方。它可以改善包括崩解和润滑等片剂特性。善达是药用级的部分预胶化玉米淀粉，特别为全球药用市场制造生产。

材料和方法

本研究评价了4种配方（见表1）。最初评价这些混合物时没有添加润滑剂，是为了考察每种配方的磨损性（配方1和2）。除硬脂酸镁外的所有材料在V形混合器中混和10分钟，再加入硬脂酸镁混和2分钟。使用9 mm 标准浅凹冲在Piccola (Riva) 10冲旋转压片机上压片，转速分别为20和50RPM。初始评价包括片剂的推片力、重量、硬度、厚度、脆碎度和崩解性。片剂置于敞口盘上放入恒温恒湿箱中，在40°C/ 75% RH 条件下储存2个月，之后测定并记录片剂的物理特性。

表1 – 配方

成份(供应商)	不含润滑剂的配方				含润滑剂的配方			
	处方1		处方2		处方3		处方4	
	%	mg/片	%	mg/片	%	mg/片	%	mg/片
二水DCP [Emcompress®,JRS]	50.00	175.00	-	-	49.75	174.13	-	-
善达® (卡乐康)	-	-	50.00	175.00	-	-	49.75	174.13
MCC [Avicel® PH102, FMC]	50.00	175.00	50.00	175.00	50.00	175.00	50.00	175.00
硬脂酸镁[Peter Greven]	-	-	-	-	0.25	0.87	0.25	0.87
Total	100.00	350.00	100.00	350.00	100.00	350.00	100.00	350.00

结果和讨论

片剂推片力

图1 显示在20 RPM 压片速度下压制出的片剂的推片力，50RPM 压片速度时有相类似的推片力。含善达和润滑剂的配方4比含磷酸氢钙和润滑剂的配方3 的推片力显著降低。还有一点也非常重要，由磷酸氢钙和微晶纤维素混和而不含润滑剂的配方1 也得出较高的推片力。经过使用配方1 的两次压片试验后，设备磨损严重。

图1—20RPM转速时的片剂推片力

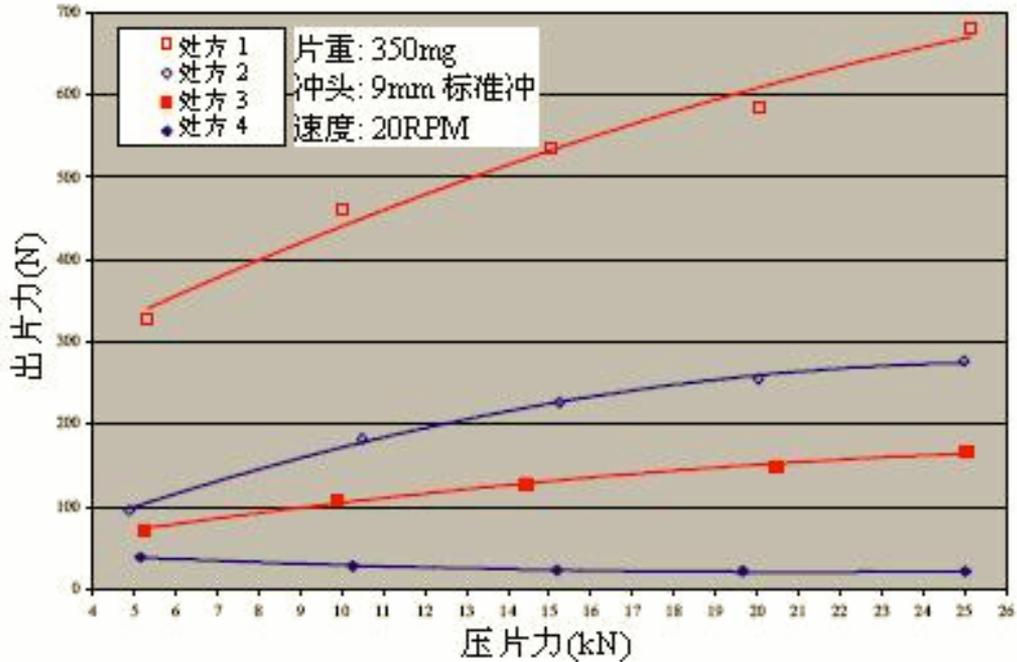
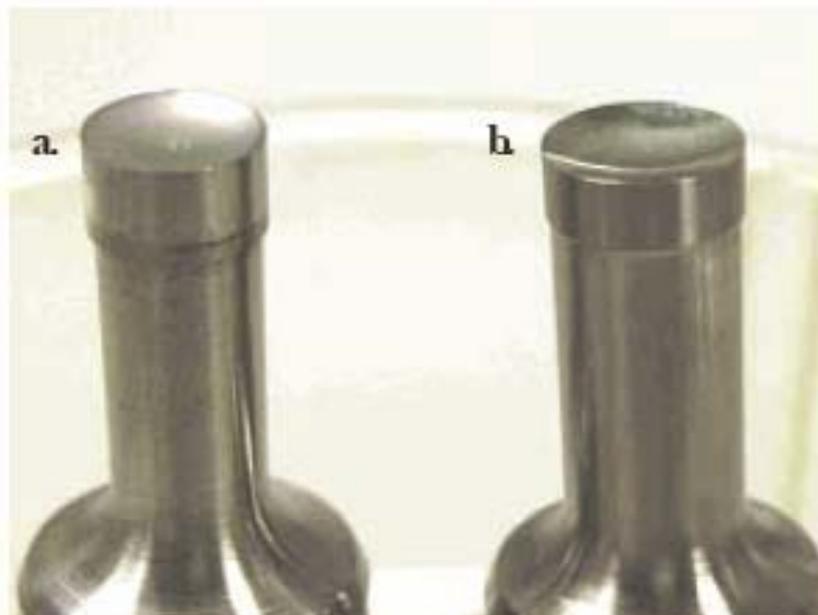


图2显示由于磷酸氢钙颗粒微磨擦造成冲头失去光泽的表面。这表明使用脆碎性的材料时，与配方中使用自身润滑材料如善达[®]相比，模具的使用寿命更为明显地缩短。

图2—压片后冲头的状况



- (a) 磷酸氢钙颗粒微摩擦造成冲头磨损。
- (b) 配方中不含磷酸氢钙时没有磨损。

片重+硬度试验

本研究中所有配方在20和50 RPM转速时生产的片剂的片重差异均不超过1%。磷酸氢钙混合物比善达生产的片剂具有更高的机械强度（图3和4）。对于9mm、350mg的片剂来说，没有必要为了经受下一步的工艺操作强度如包衣、印刷和包装而将硬度超过20kp。与不含润滑剂的配方1和2相比，带有润滑剂的配方3和4由于添加了硬脂酸镁，仅使硬度轻微降低。图4 显示压片速度对含有润滑剂的配方3和4片剂硬度的影响。每种配方仅有轻微的硬度降低。与脆性的磷酸氢钙相比，塑性变形材料显示出可压性与时间的依赖性。

图3— 20 RPM 转速时的片剂硬度—初始

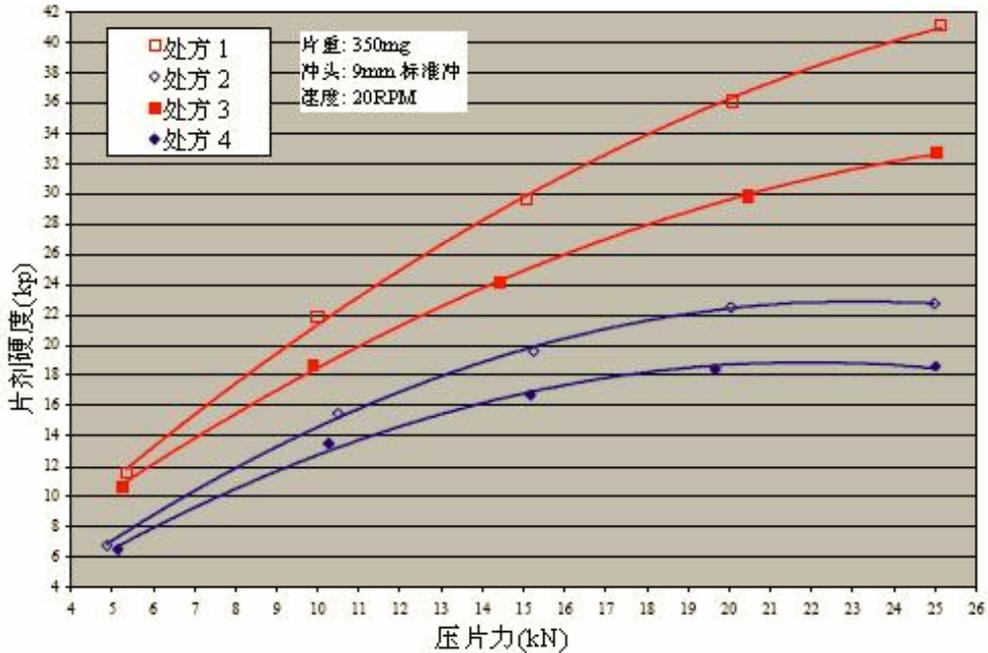
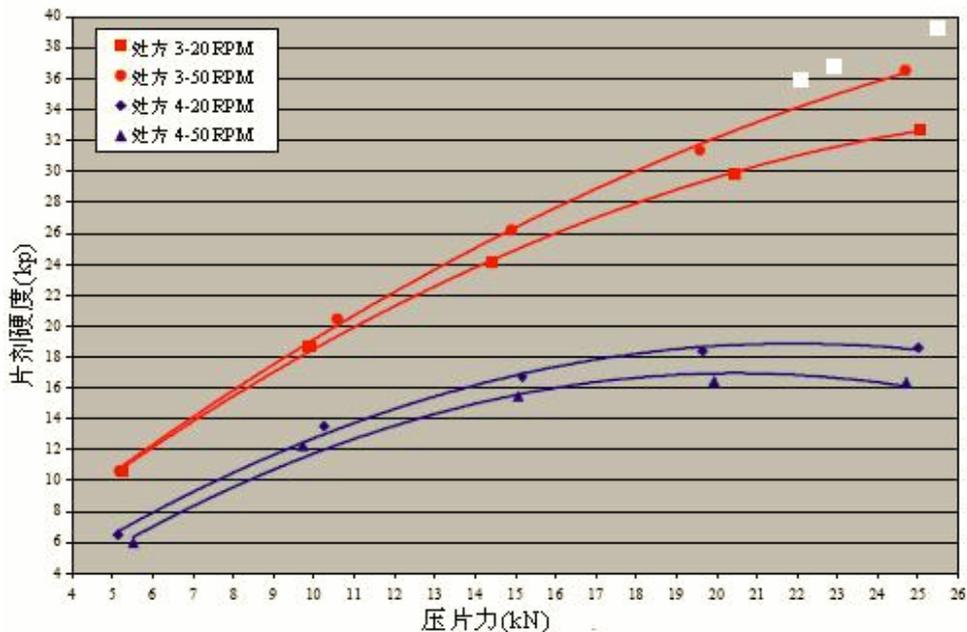


图4— 压片速度对片剂硬度的影响



片剂脆碎度+崩解试验

所生产的片剂的脆碎度值均很低，见图5。

图5—片剂脆碎度—初始

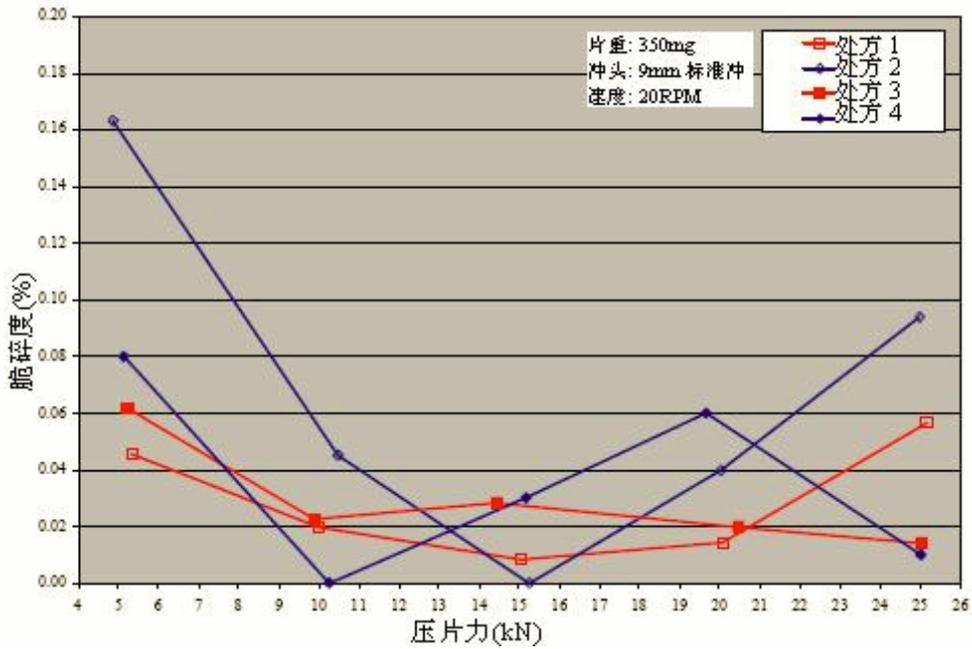
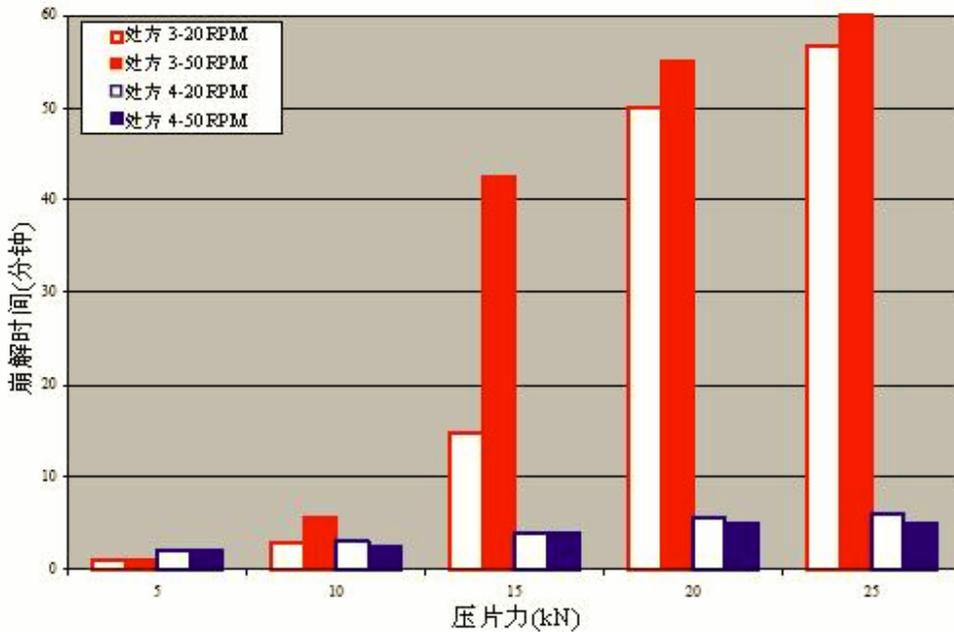


图6 显示以上限压力生产的片剂的崩解时间，善达配方(4-6 分钟)明显低于磷酸氢钙配方(超过30分钟)。一些磷酸氢钙片剂在水浴中崩解超过60分钟，这些片剂在图中显示值为60分钟，但实际上超出该值。这些结果显示：在直接压片中，善达有作为稀释剂和崩解剂的双重功能。

图6—片剂崩解时间—初始



加速条件试验

应该特别注意采用直接压片生产的片剂的物理稳定性，因为有些填充剂/粘合剂在储存时会软化或硬化。二水磷酸氢钙在温度升高时会失去结晶水，使片剂软化。尽管该材料在环境条件下稳定，这仍然可能会对加速稳定性试验造成影响。本研究中，磷酸氢钙片剂放在敞口盘中置于40°C/ 75%RH环境，其机械强度和崩解性发生改变。图7 显示储存对50RPM转速生产的含有润滑剂配方的影响。与磷酸氢钙相比，善达配方片剂的硬度随时间的变化较小。

图7—片剂硬度—2周

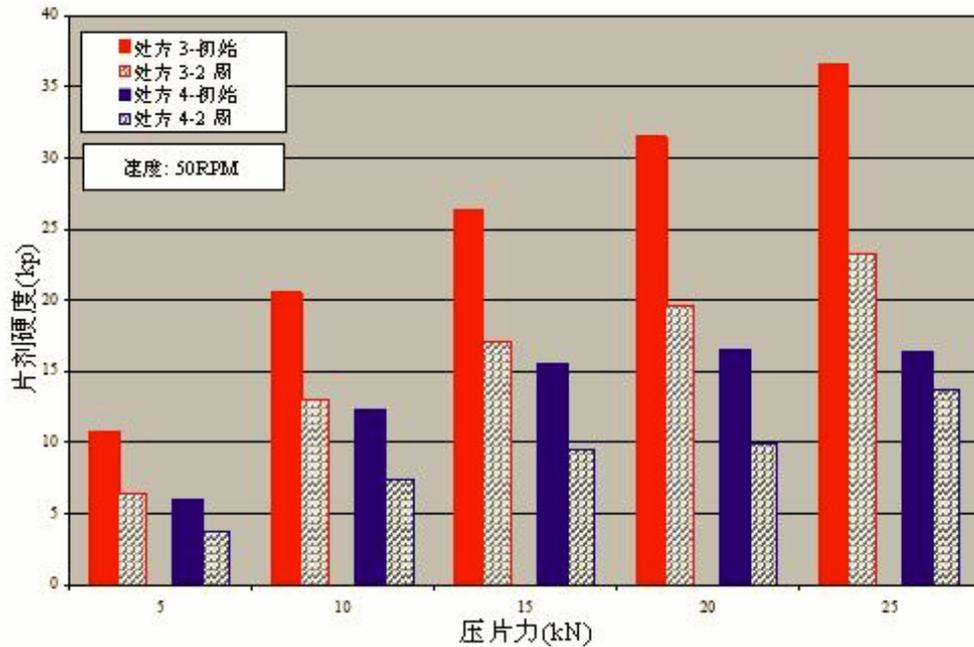
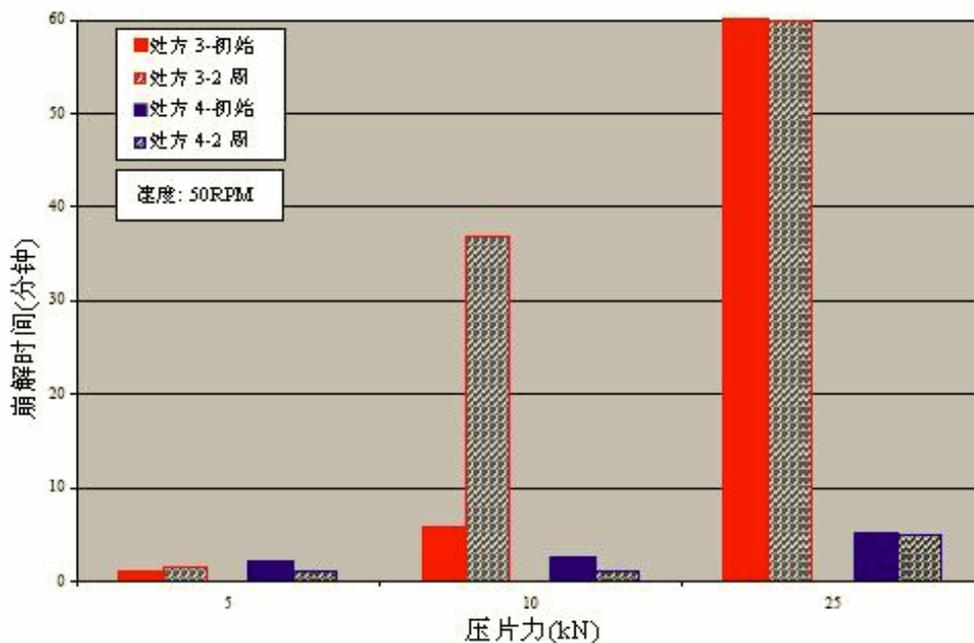


图8显示经过储存后，磷酸氢钙配方的崩解时间延长，而善达配方保持恒定不变。

图8—片剂崩解时间—2周



结论

本研究显示善达代替磷酸氢钙用作赋形剂对直接压片配方有很多益处。有自身润滑作用的善达产生的推片力显著低于磷酸氢钙。保持低推片力非常重要，因为高推片力使机器过早老化和模具磨损。含善达配方的片剂硬度已经足够。压片速度对这些配方的影响很小。

在较高压片力时，含善达®配方的崩解时间显著低于磷酸氢钙配方。磷酸氢钙在15–25 kN压力下生产的片剂的崩解时间（超过30分钟）显著高于预胶化淀粉配方（4–6分钟）。

本研究也调查了在加速储存条件下的片剂行为。尽管在初始试验中，善达配方片剂的机械强度低于磷酸氢钙配方，但这些配方在高温和高湿度环境下更为稳定。

这些结果清楚地显示含有预胶化淀粉的配方随时间和环境的变化能更好地保持稳定。配方中以善达替代磷酸氢钙不但有助于降低对模具的摩擦，也通过改善崩解特性和增加润滑而使配方得到改良。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798+86-21-54422222.传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI, 2010. 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 实公司所有

ex_td_starch_DCP_placebo2_CHN_02_2010