

## 采用不含乳糖的直接压片工艺生产氯雷他定(10 mg)片

### 前言

氯雷他定是一种常用的非处方药，为非镇静性抗组胺药，用于暂时缓解花粉热或其它上呼吸道变态反应疾病引起的症状。氯雷他定通过阻断组胺的活性而发挥作用，组胺是变态反应时机体免疫系统分泌的一种天然物质。很多市售氯雷他定产品均以乳糖作为主要的填充剂。

乳糖是固体制剂配方中最常用的填充剂之一，生产出的片剂有很高的机械强度。然而近期受关注的一些问题削弱了它的应用，例如牛海绵状脑病(疯牛病)、变异型克-雅氏病和乳糖不耐受症。这些问题使得配方设计人员开始评估在配方中应用其它的辅料。另外，乳糖对片剂或胶囊填充设备的磨损会使模具的寿命缩短。为了克服这种磨损，必须使用润滑剂，但高用量的润滑剂会降低片剂的机械强度并影响崩解和溶出。

### 实验目的

本研究旨在确定氯雷他定产品中使用善达™ (Starch 1500®) 可能带来的优点。研究目的是研制一种不含有乳糖但有良好的片剂特性,采用直接压片工艺的氯雷他定处方。本研究也评估了两种不同的润滑剂，以了解它们在不含有乳糖的配方中对片剂特性的影响。

善达是一种多功能赋形剂，特别适用于口服固体制剂。善达在粘合能力、改善崩解以及增强流动性和润滑性等方面具有优势。专为全球制药市场生产的善达是一种药用级部分预胶化玉米淀粉。

### 材料和方法

选择微晶纤维素(MCC)和善达各半的基础处方。表1 列出了处方的组成和用量。微晶纤维素具有很好的可压性但崩解能力有限。添加了善达后增加了片剂的膨胀能力，改善了崩解性。两种处方分别使用了不同的润滑剂。

表 1 – 处方

成分[生产商]	处方1		处方2	
	百分比	mg / 片	百分比	mg / 片
氯雷他定USP [Tricon Enterprises]	6.67%	10.00	6.67%	10.00
预胶化淀粉 NF [善达®, Colorcon]	46.42%	69.63	46.29%	69.44
微晶纤维素NF [Emcocel® 90M, JRS Pharma]	46.42%	69.63	46.29%	69.43
微粉硅胶NF [Cab-o-sil® M-5P, Cabot]	0.25%	0.37	0.25%	0.38
硬脂酸镁 NF [Mallinckrodt]	0.25%	0.37	--	--
硬脂酸 NF [Oleotec]	--	--	0.50%	0.75
总计	100.00%	150.00	100.00%	150.00

对每种处方，使用多步混合过程以确保主药的分散均匀。首先，半量的善达和药物及微粉硅胶混和。该混合物在V形混合器中混和5分钟。然后取出混合物，手工过40目筛。这一步的目的不仅分散微粉硅胶，也使主药能够混合更均匀。过筛后的混合物重新放回混合器，加入其余的善达再混合5分钟，再加入微晶纤维素混合10分钟。

表2- 混合物特性 - 配方 2

干燥失重	6.8%
堆密度	0.50 g/cc
实密度	0.71 g/cc
几何平均粒径	73 微米
几何标准差	1.8

表 3 - 片剂特性

	配方 1	配方 2
重量	148 mg	147 mg
硬度	7.0 kp	8.6 kp
脆碎度	0.05%	0.07%
厚度	3.65 mm	3.59 mm
崩解时间	2.8 min	1.2 min
推片力	55 N	111 N
模具： 圆形 9/32"标准浅凹冲		
压力： 15 kN		

最后加入硬脂酸镁混合5分钟。在处方2中，硬脂酸和微晶纤维素一起加入，与硬脂酸镁不同，它对混和时间不敏感。在称重前，硬脂酸镁和硬脂酸均过60目筛。

含水量(干燥失重)的测定使用DenverIR-20水分分析天平，测定温度为105℃。粒度的分析使用ATM声频筛。测定条件：样品量10 g ± 0.1 g，测试时间5分钟，振幅4，筛一脉冲装置。堆密度和实密度按美国药典中方法1的规定测定。通过绘制大于给定直径(概率刻度表上的直径)的重量百分比与直径的对数，并对结果进行线性回归来测定几何平均粒径与标准差。使用Piccola (Riva) 10冲旋转式压片机，以20RPM的转速进行压片，压力介于3 到24 kN 之间。使用Erweka 多用测量仪测量药片的特性，如硬度、厚度和重量。以100次下落测量脆碎度，在去离子水中测量崩解时间。按照美国药典28版在0.1N 盐酸中测量溶出度。

## 结果和讨论

两个处方均表现出良好的特性：低重量差异、高片剂硬度和低脆碎度。低脆碎度是一个重要的片剂特性，特别是对于薄膜包衣产品。最终混合物的特性相似。处方2 的数据列于表2。处方1 中含有微粉硅胶以增强混合物的流动性。直接压片的处方要求有良好的流动性以保持合格的片重差异。在压片研究中，平均片重差异为0.75%。在处方2中，微粉硅胶也作为抗粘附剂使用。硬脂酸的抗粘附特性不佳，有时会引起冲头

粘附。当加入微粉硅胶(一般是硬脂酸用量的一半)后, 这些现象就会消失。处方2的片重差异为**0.81%**。硬脂酸镁和硬脂酸明显不同的润滑性能, 会影响塑性变形材料如预胶化淀粉和微晶纤维素的可压性。硬脂酸镁包裹在颗粒的表面。混和时间越长这种影响就越显著。对于那些在压缩时会破裂的物质, 新的未被包裹的部分露出来, 颗粒间的结合不会受到显著的影响。

硬脂酸颗粒在混合物中保持离散。混合物被挤压时, 润滑剂融化并挤压至模具壁和冲模的表面。因此评估每个处方中润滑剂的用量并确定它对压缩性和推片力的影响是非常重要的。硬脂酸镁是比硬脂酸更有效的润滑剂。通常, 硬脂酸必须使用更高的用量以获得相同的推片力。本研究中, 硬脂酸的用量是**0.5%**, 硬脂酸镁的用量是**0.25%**。含有硬脂酸镁的处方1 的推片力约为含硬脂酸的处方2 的一半。尽管含硬脂酸处方的推片力比较高, 也在可接受的范围内(见图1)。两种处方均使用了善达, 都表现出自身润滑性, 因此, 并不一定需要较高的润滑剂用量。润滑剂的选择依赖于设计人员的处方习惯或公司的喜好以及对片剂的最终要求。

图1 — 推片力的曲线

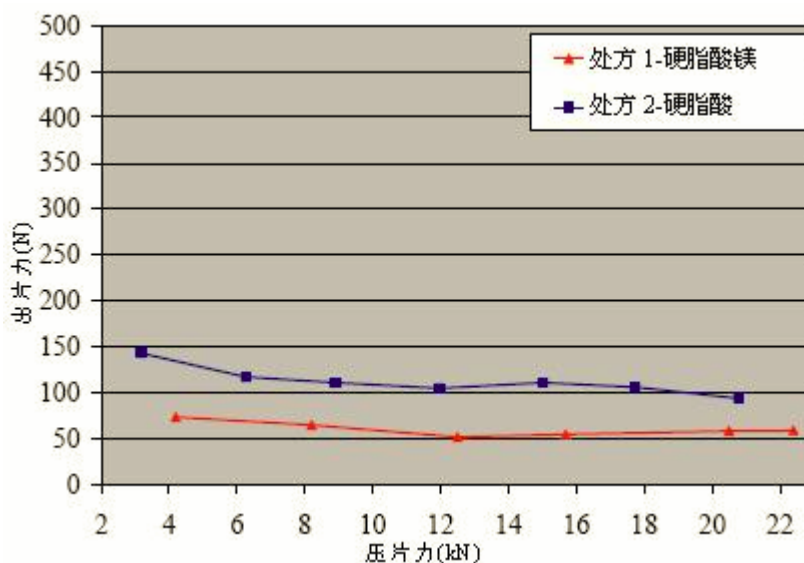


图2 — 压缩特性

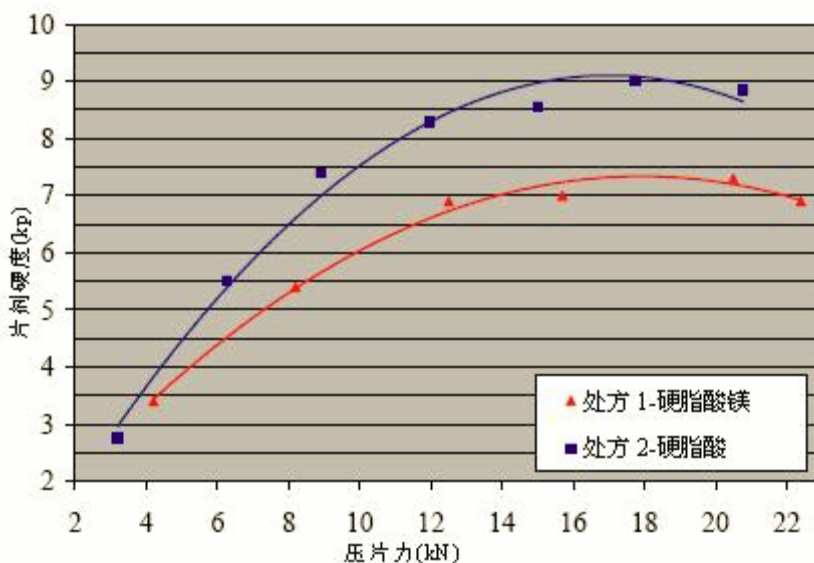
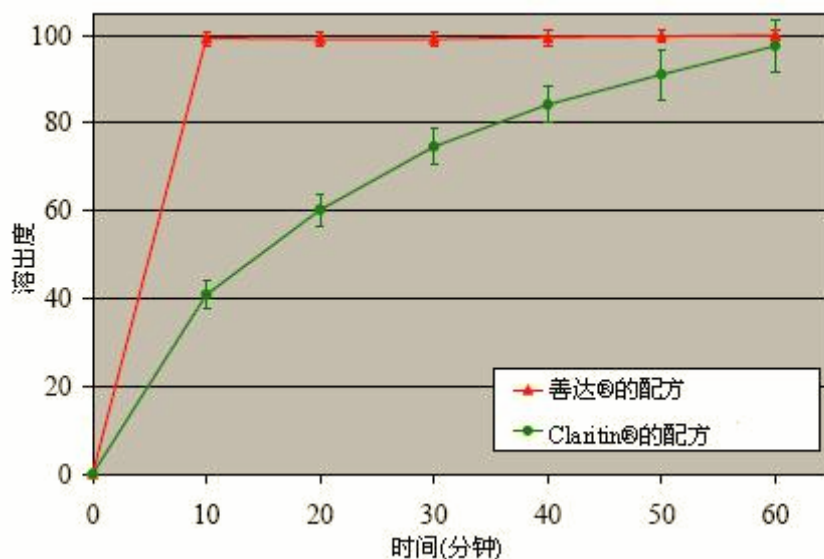


图3 – 溶出特性比较



润滑剂的作用方式不同，可以看到不同的片剂硬度。表3 列出了每个处方在压力为15kN时片剂的特性。两种处方在整个压力范围内的硬度非常相似，在大约18kN压力时显示最大硬度。图2 是两种处方的压力曲线，使用硬脂酸的处方硬度较高。两种处方的脆碎度值均很低。

表 4 – 产品比较

	崩解时间	溶出度
使用善达®的片剂	2.8 分钟	10分钟溶出99%
市售Claritin® 片	5.1 分钟	10分钟溶出41%

表 5 – Claritin® 定性配方

氯雷他定
乳糖
玉米淀粉
硬脂酸镁

表4 比较了产品的崩解时间和10分钟的药物释放量。市售Claritin 处方的崩解时间虽然可以接受，但是善达处方片剂的溶出度更高。在10分钟的时间内，善达处方的药物溶出达99%，而乳糖处方的药物的溶出只有41%。表5 列出了Claritin产品的成分。

## 结论

含有善达的处方在不含有乳糖作为稀释剂的情况下，具有良好的硬度和脆碎度。以硬脂酸作为润滑剂的处方具有较高的硬度。两种处方在使用低用量的润滑剂时均表现出低推片力，因而降低了模具和机器的磨损。善达的使用加速了片剂的崩解。尽管处方2 的硬度更高，在15kN压力下生产的处方2 的片剂的崩解时间仅为处方1 的一半。与市售含有乳糖的Claritin处方相比，含有善达的片剂中氯雷他定的溶出更迅速。

这些结果显示善达具有更强的崩解作用。除了这些优点，含有善达和微晶纤维素的处方比乳糖处方显示出更优良的物理稳定性，在卡乐康技术数据手册在直接压片处方中以善达替代乳糖一文中具体描述。两种处方的崩解时间均很短。含有硬脂酸的处方2比含有硬脂酸镁的处方1硬度更高，崩解更迅速，这可能是与硬脂酸镁的疏水性有关。图3是处方1与含有乳糖的市售 Claritin的溶出度的比较。善达不仅能提供的好的粘合特性，使得片剂具有良好的机械强度，同时也可以作为崩解剂促进药片崩解及药物溶出。

---

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@color.com](mailto: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](http://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\_loratadine2\_CHN\_02\_2010