

## 善达™ (Starch 1500®) 在直接压片配方中的乳糖替代

### 前言

乳糖是固体剂型配方中最为常用的赋形剂之一，可生产出具有高机械强度的片剂。然而，近来的一些担心削弱了它的应用，例如牛海绵样脑病(BSE)、新型克-雅氏病(vCJD)和乳糖耐受不良症。这些问题使得配方工程师开始评价其它赋形剂在配方中的应用。此外，乳糖的磨损性使得片剂或胶囊冲压设备被过度磨损，从而缩短了设备的使用寿命。克服这种摩擦需要使用润滑剂，但是高用量的润滑剂会使片剂的机械强度降低并影响崩解和溶出特性。

### 实验目的

本研究的目的是验证作为直接压片配方中乳糖的替代品，善达™ (Starch 1500®) 是否为适宜的赋形剂选择。善达是一种多功能辅料，特别适用于药用口服固体剂型配方。善达的配方优势表现在粘合能力、改善片剂的崩解特性、增强的流动性和润滑性。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。除硬脂酸镁外的所有材料在V形混合器中混和10分钟。使用时加入硬脂酸镁再混和2分钟。使用9 mm标准浅凹冲在Piccola (Riva) 10 旋转式压片机上压片，转速为20和50RPM。检测片剂的硬度、推片力、重量、厚度、脆碎度和崩解时间。片剂置于敞口盘上放入恒温恒湿箱中，以50°C/ 75% RH 储存1个月，之后进行检测。

表1-处方

成份及供应商	处方1		处方2		处方3		处方4	
	%	Mg/tab	%	Mg/tab	%	Mg/tab	%	Mg/tab
一水乳糖[Fast Flo®, Foremost]	50.00	175.00	-	-	49.75	174.13	-	-
预胶化淀粉[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

对不含润滑剂的配方进行实验可以直接比较材料的特性。不幸的是，配方1由于在最低压缩力下产生过高的推片力而无法继续进行。这表明任何乳糖配方均需添加润滑剂。片剂配方2仅含微晶纤维素和善达是有可能的。

图1 显示每种配方在20 RPM 压制速度下压制出的片剂的推片力。使用相同用量的润滑剂，配方3 的推片力比含有善达的配方4高三倍。50 RPM 与20RPM压制速度得到相似的推片力。含乳糖的配方3比含善达的配

方4生产的片剂硬度高（见图2）。对于9mm、350mg的片剂来说，没有必要使其硬度超过20kP以经受更多的操作过程如薄膜包衣、印刷和包装的力。润滑配方与非润滑配方相比，添加硬脂酸镁仅使硬度轻微降低。图2a 显示压片速度对片剂硬度的影响。每种配方仅有轻微的硬度降低。

图1-在20RPM转速下的出片力

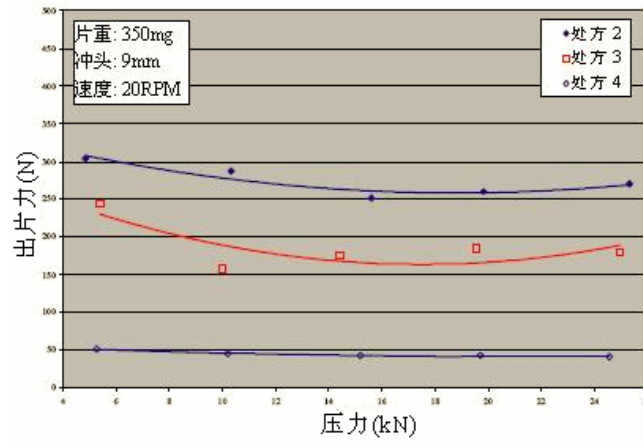


图2-在20RPM转速下的片剂硬度-初始

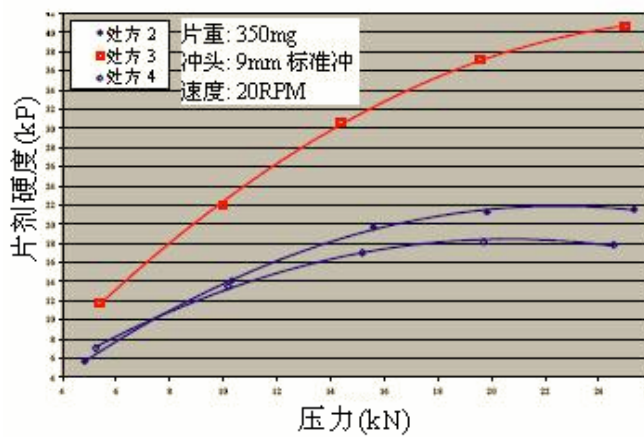
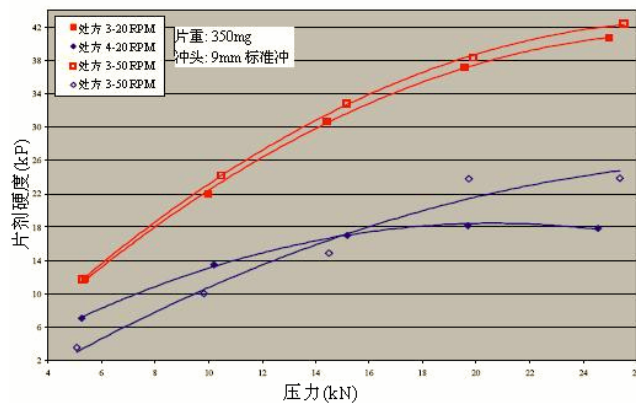


图2a-转速对片剂硬度的影响



善达和微晶纤维素均为可塑性变形材料。可塑性变形材料显示出对压缩有某种程度的时间依赖性，乳糖则相反，具有脆碎性。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%。图3 显示片剂脆碎度值。以10kN及以上的压力生产的片剂均为零脆碎度。如图4 所示，在大于20kN压力下生产的善达片剂的崩解时间明显短于乳糖片剂。这些结果说明在直接压片中，善达有作为稀释剂和崩解剂的双重功能。

图3-片剂的脆碎度-初始

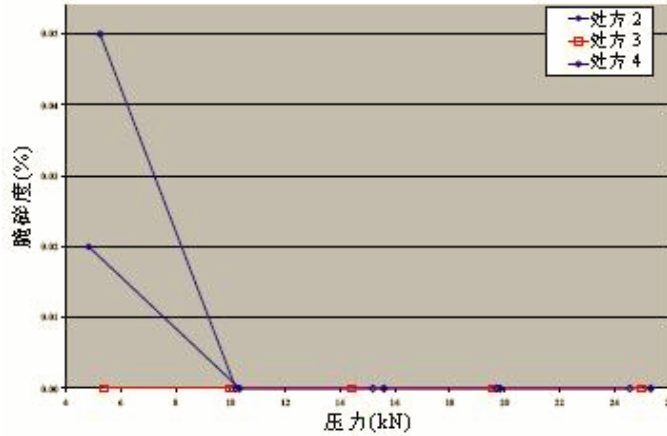
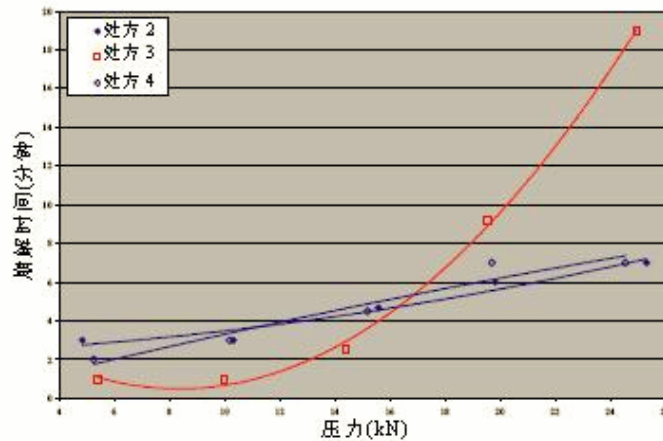


图4-片剂的崩解时间-初始



应该特别注意直接压片生产的片剂的物理稳定性，因为一些填充剂/粘合剂使得片剂在储存时会软化或硬化。Fast Flo<sup>®</sup> 乳糖具有高的可压性、良好的流动性以及没有焦化反应。然而其物理稳定性很局限，特别是储存在潮湿环境中时，一些产品会软化。喷雾干燥乳糖（SDL）含有无定形乳糖，有轻微的吸湿性。由喷雾干燥乳糖压制的片剂在正常储存状态下会增加硬度。在本研究中，乳糖片剂，配方3，放入敞口盘中置于 50°C/ 75% RH环境中，硬度（见图5）和脆碎度（见图6）显著降低。善达的这些参数几乎保持不变。乳糖片剂也表现出片剂崩解时间的明显延长（见图7）。

图5-片剂的硬度-1个月

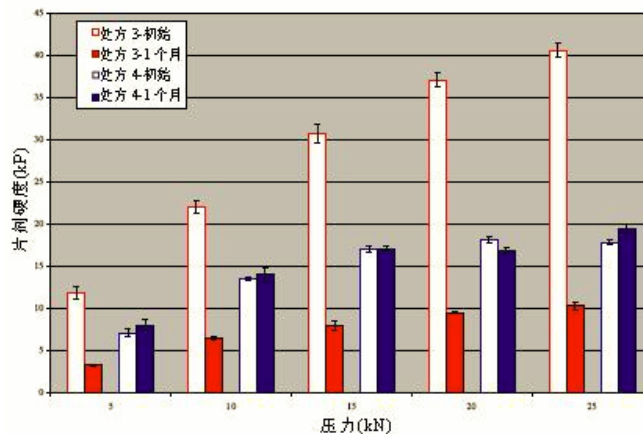


图6-片剂的脆碎度-1个月

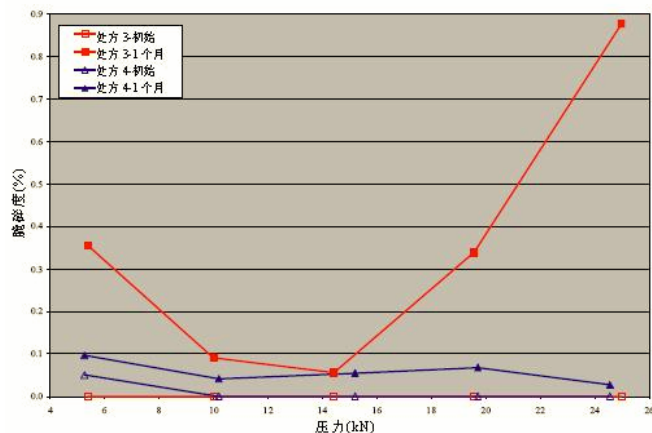
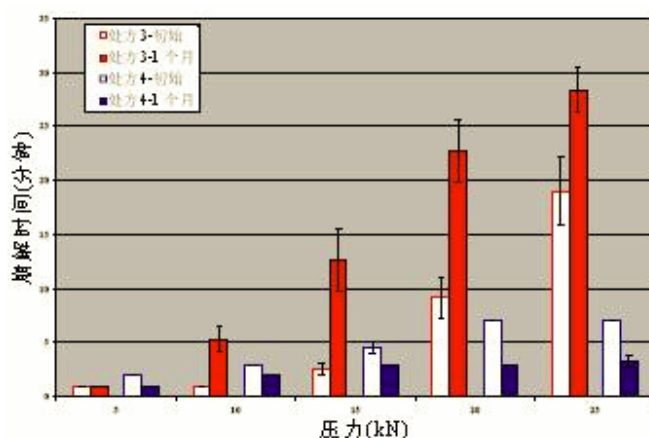


图7-片剂的崩解时间-1个月



## 结论

本研究显示善达替代乳糖用作赋形剂对直接压片剂配方有很多益处。有自身润滑作用的善达产生的推片力低于乳糖，可以防止机器过早老化和设备磨损。乳糖配方的片剂硬度较高，但含善达配方的片剂硬度更高。压片速度对这些配方的影响很小。在较高压片力时，善达基质配方的崩解时间显著低于乳糖配方。本研究也调查了在加速贮存条件下的片剂行为。尽管在初始试验中，善达配方片剂的硬度低于乳糖配方，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。配方中以善达代替乳糖不但有助于降低对模具的磨损，也通过改善粘合能力、崩解特性和增强流动性和润滑性而使配方得到改良。

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

lac\_placebo2\_ver1\_CHN\_02\_2010