

# 如何把低剂量湿法制粒转化为直压工艺？

优普惠 2023-02-03 10:03 发表于广东

收录于合集

#填充剂/稀释剂 2 #布登海姆 24 #已有登记号 20 #无水磷酸氢钙 1 #直压 15



无水磷酸氢钙既可作为一种辅料，也可作为补钙营养剂，无吸湿性，在室温下稳定，高湿条件下不会被水化成二水合物，广泛应用于口服药物制剂、食品、牙膏等领域。

无水磷酸氢钙粗颗粒可压性和流动性好，适合作为填充剂用于直压工艺，细颗粒用于制粒工艺。值得注意的是，磷酸氢钙与四环素类抗生素有配伍禁忌，应用时需避免。

今天为大家介绍的是来自德国布登海姆公司（Budenheim）生产的无水磷酸氢钙DI-CAFOS® A12、A60。

## 无水磷酸氢钙产品档案

【名称】无水磷酸氢钙

【型号】DI-CAFOS® A12、A60

【性状】本品为白色或类白色粉末或无色结晶；无臭

【生产商】Budenheim布登海姆

【登记号】F20170000063 已激活

【标准】USP,Ph.Eur.,JP,CP

【CAS号】 7757-93-9

【贮存】 密封保存

【包装规格】 25 kg/袋

【有效期】 36个月

【应用】 片剂或胶囊剂的填充剂或稀释剂

【类别】 填充剂/稀释剂

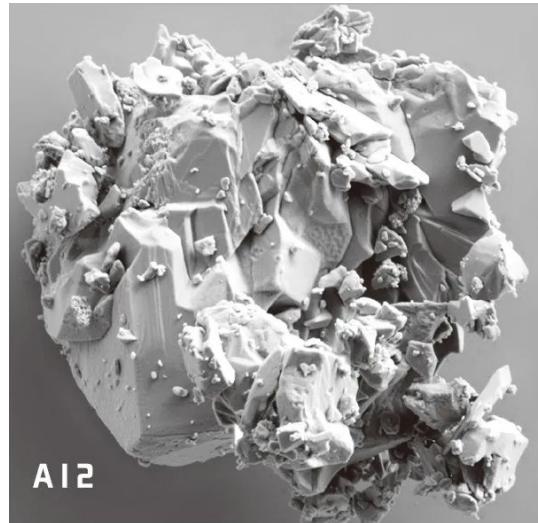
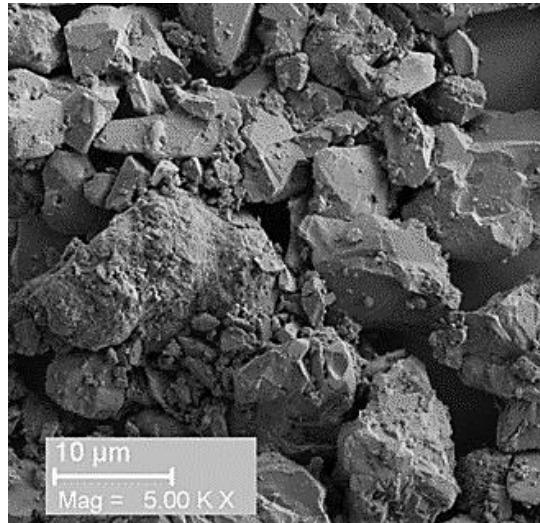
【性能】

型号	D50* ( $\mu\text{m}$ )	堆密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	10%混悬液 (pH)	登记号	特性
无水磷酸氢钙 DI-CAFOS®A60	60	1.33*	6.5-7.5	F20170000063 已激活	高堆密度，表面积小，低吸水性，是水分敏感的 API 的理想选择
无水磷酸氢钙 DI-CAFOS®A12	12	0.83	6.0-7.5*	F20170000063 已激活	高堆密度的粉末，是湿法或流化床制粒的理想选择；pH 中性

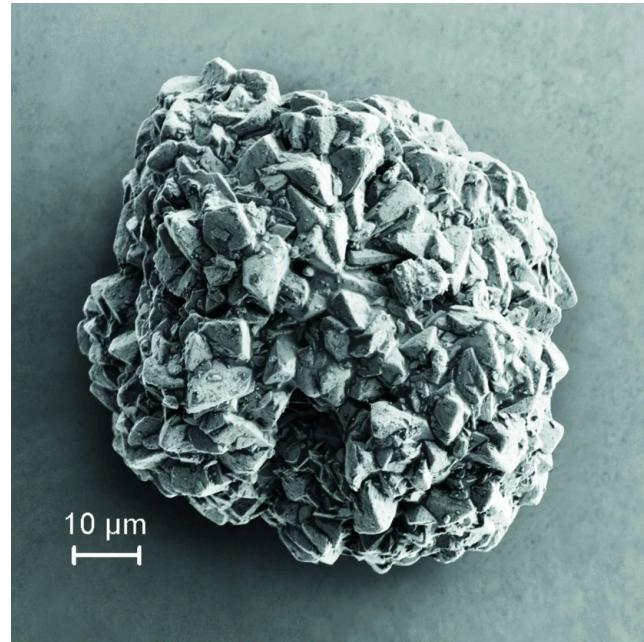
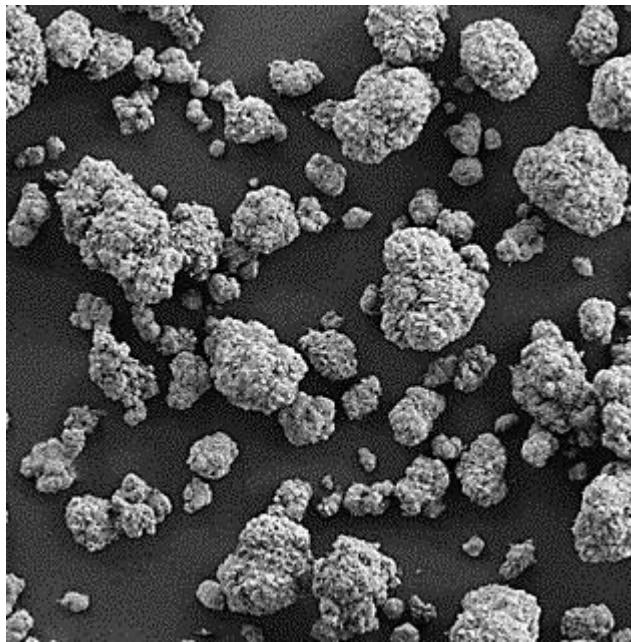
数据来自供应商资料

【电镜图】

DI-CAFOS® A12



DI-CAFOS® A60



## 富马酸比索洛尔速释片案例分析



### 材料及方法

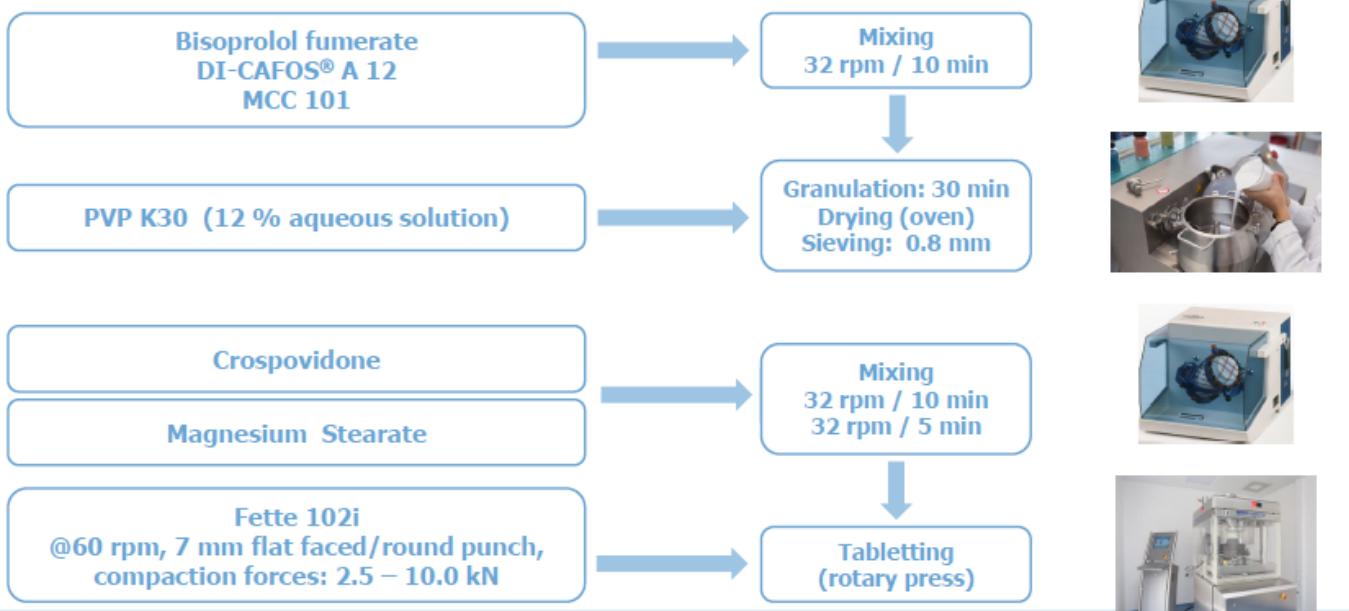
#### 湿法制粒

表1. 片剂处方

Ingredient	Formulation	Role
<b>Bisoprolol fumerate</b>	3 %	API
<b>Dibasic calcium phosphate: DI-CAFOS® A 12</b>	44.75 %	Filler / Diluent
<b>Microcrystalline cellulose 101</b>	44.75 %	Filler / Diluent
<b>Polyvinylpyrrolidon (PVP) K30</b>	5 %	Binder
<b>Crospovidon</b>	2 %	Disintegrant
<b>Magnesium stearate</b>	0.5 %	Lubricant

Tablet weight: 169.9 mg ± 1.5 mg

## High Shear Granulation



## Fluid Bed Granulation

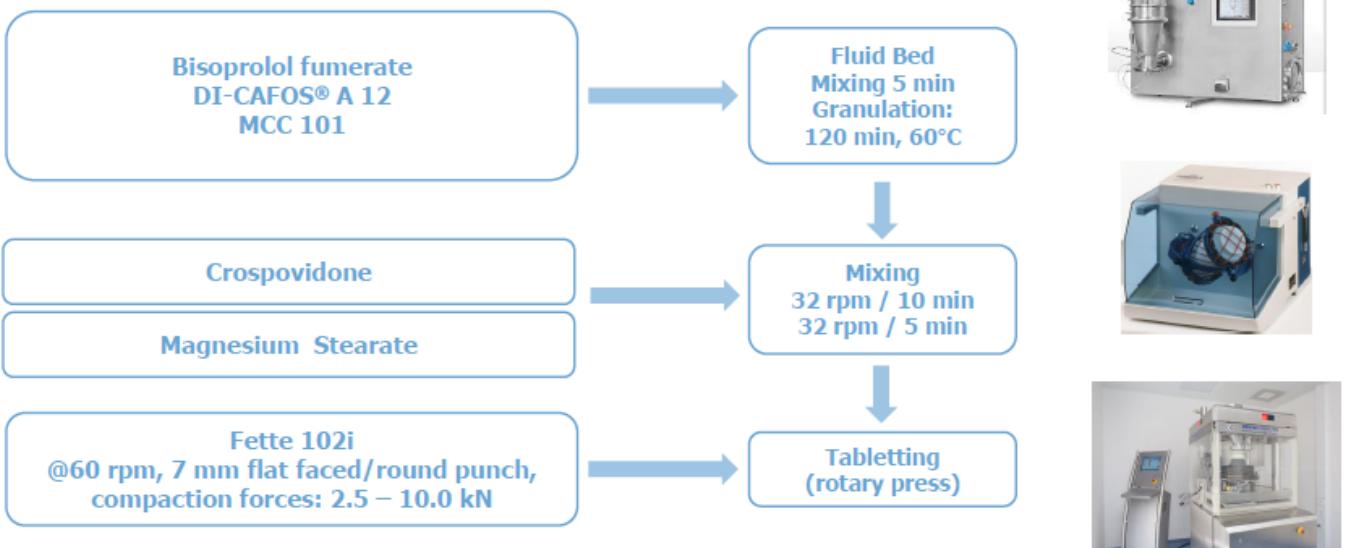
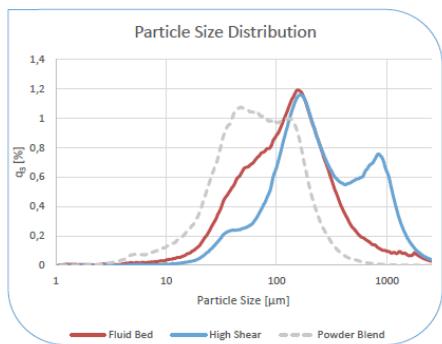


图1. 工艺流程



结果

## 粉末性能



Powder Type	D <sub>v</sub> 10 [μm]	D <sub>v</sub> 50 [μm]	D <sub>v</sub> 90 [μm]		
High-shear	49	156	713		
Fluid-bed	28	100	286		
Powder Blend	16	48	129		
Powder Type	Loss on Drying [%]	Angle of Repose [°]	Bulk Density [g/l]	Tapped Density [g/l]	Carr-Index [%]
High-shear	3.1	30.3	628	781	19.6
Fluid-bed	1.5	35.6	563	763	26.3
Powder Blend	2.3	39.9	538	813	33.8

图2.粒径分布及性能对比

高剪切制粒粗颗粒增加，流化床制粒含更多细粉，但粒径都大于单纯混合物。两种制粒颗粒的堆密度得到了一定提升、休止角优于单纯混合物、制粒后流动性都得到了增强；高剪切制粒颗粒流动性更好、水分更高。

## 片剂性能对比

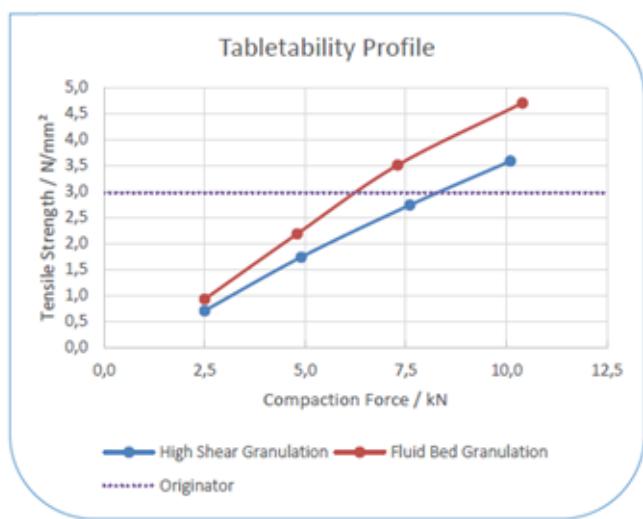
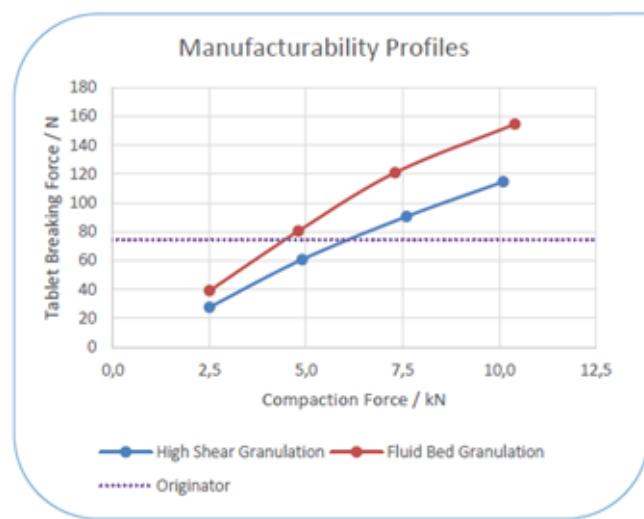


图3.硬度及抗张强度

上图可以看出不管是用高剪切还是流化床制粒，在5-7.5 kN的压力下均可达到原研的硬度水平，流化床制粒可压性更好。

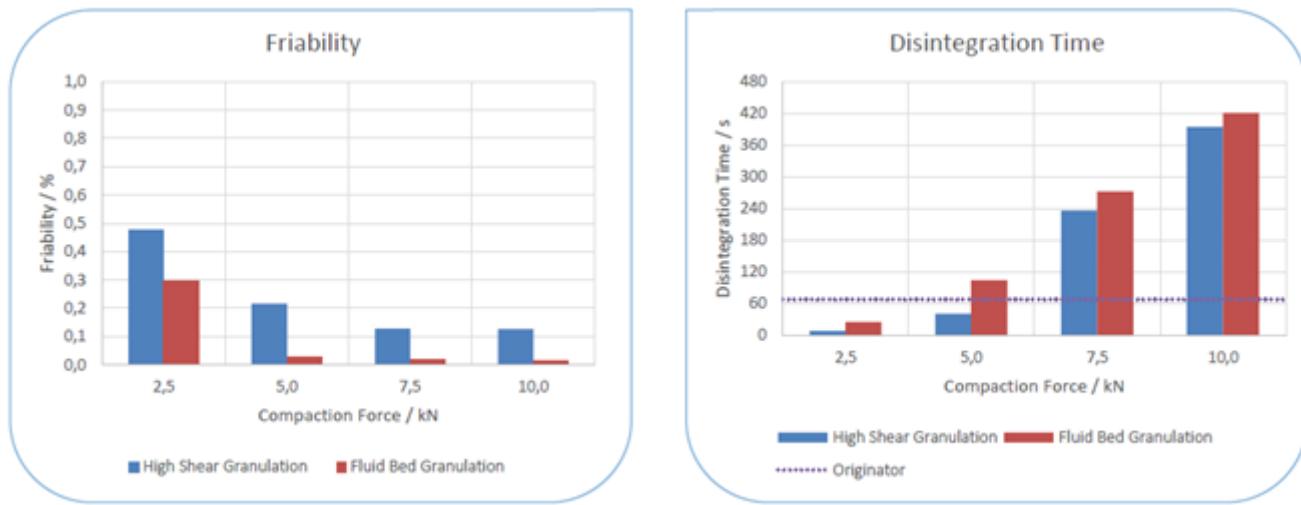


图4. 脆碎度及崩解时限

» 上图可以看出即使在很小的压片力（2.5 kN）下，两种制粒颗粒所得的片剂脆碎度依然可以达到标准要求（一般认为脆碎度 < 0.5% 都合格），且流化床制粒的表现更好些。随着压片力增大，二者脆碎度表现越来越好。

崩解方面：高剪切制粒比流化床制粒快，前者在≤5 kN 压片力下制得的片剂崩解比原研快。

表2. 片剂均一性

Sample Type	API content [mg]	Standard Deviation [mg]	relative API content [%]	Rel. St. Deviation [%]	Acceptance Value (USP)
High-shear	5.08	0.05	101.5	1.1	2.6
Fluid-bed	5.00	0.07	100.1	1.3	3.2
Originator	5.01	0.15	100.2	3.0	7.2

» 两种制粒工艺的均一性都优于原研，远低于USP规定的15，标准差和可接受值都优于原研。

(USP monograph tolerances for bisoprolol fumerate tablets : NLT 90.0% and NMT 105.0%; acceptance value < 15)

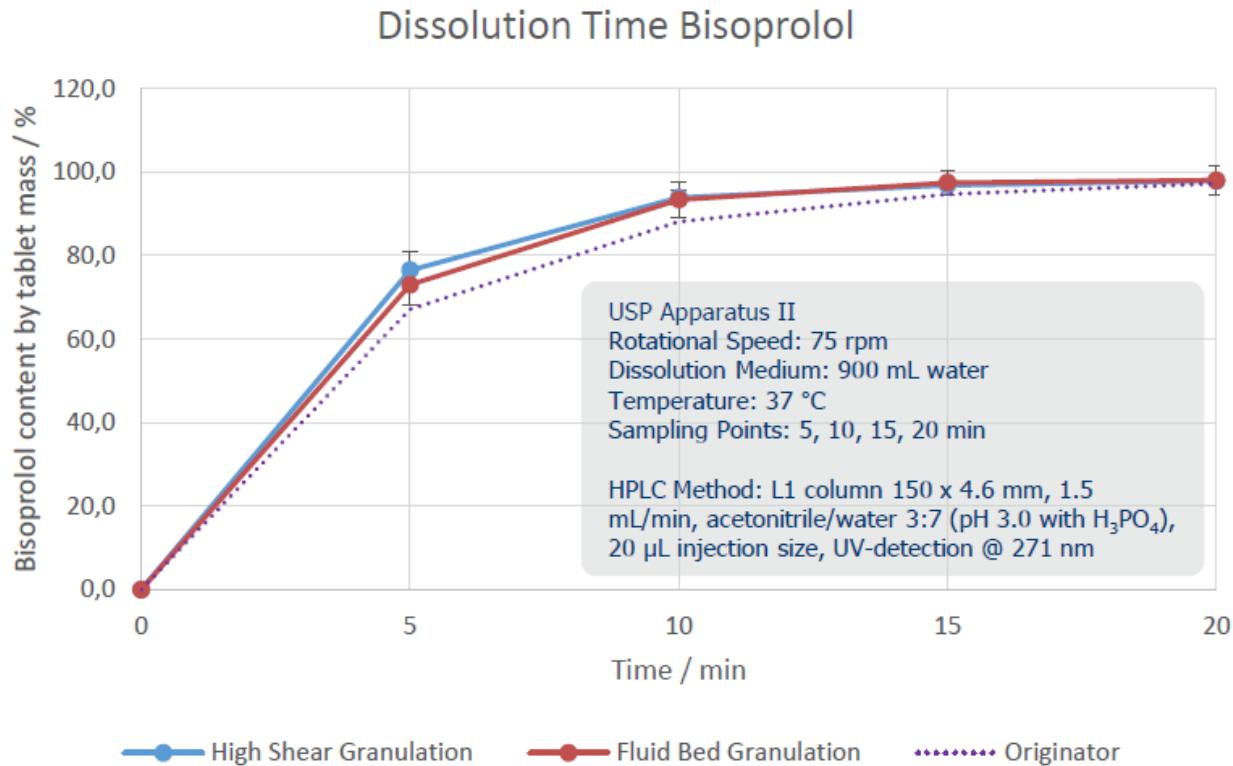


图5.溶出曲线

»»» 两种制粒工艺均在10分钟后溶解93%以上的富马酸比索洛尔，与原研的溶出情况非常相似，略优于原研，溶出结果的标准偏差小。



## 结论

1. 使用无水磷酸氢钙A12成功开发了富马酸比索洛尔的两种制粒工艺（高剪切制粒和流化床制粒）；
2. 使用两种制粒工艺制成的富马酸比索洛尔速释片的硬度、脆碎度均符合标准要求，均一性、溶出度优于原研；
3. 两种制粒工艺制得的颗粒性能优于单纯混合物，在流动性上表现更为优异。

## 富马酸比索洛尔制粒转为直压工艺



### 材料及方法

### 直压工艺

表3. 片剂处方

Ingredient	Formulation	Role
<b>Bisoprolol fumerate</b>	3 %	API
<b>Dibasic calcium phosphate: DI-CAFOS® A 60</b>	47.25 %	Filler / Diluent
<b>Microcrystalline cellulose 102</b>	47.25 %	Filler / Diluent
<b>Crospovidon</b>	2 %	Disintegrant
<b>Magnesium stearate</b>	0.5 %	Lubricant

Tablet weight: 171.7 mg ± 1.7 mg

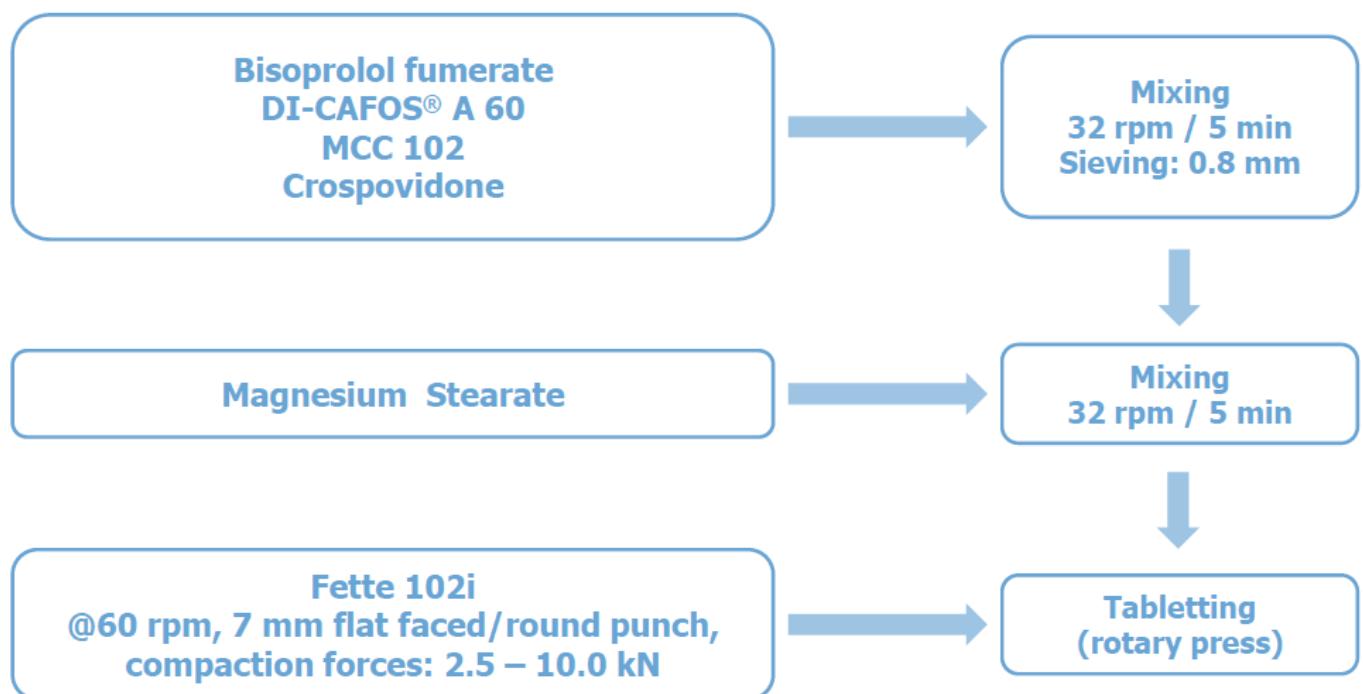
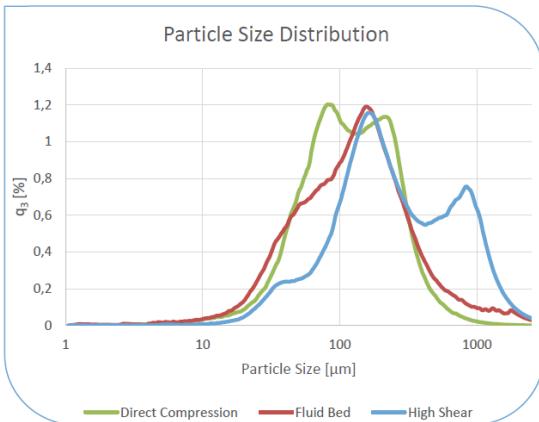


图6. 工艺流程



## 结果

### 粉末性能



Powder Type	D <sub>v</sub> 10 [ $\mu\text{m}$ ]	D <sub>v</sub> 50 [ $\mu\text{m}$ ]	D <sub>v</sub> 90 [ $\mu\text{m}$ ]		
Direct Compr.	34	84	209		
High-shear	49	156	713		
Fluid-bed	28	100	286		
Powder Type	Loss on Drying [%]	Angle of Repose [°]	Bulk Density [g/l]	Tapped Density [g/l]	Carr-Index [%]
Direct Compr.	2.3	34.0	549	713	22.9
High-shear	3.1	30.3	628	781	19.6
Fluid-bed	1.5	35.6	563	763	26.3

图7. 粒径分布及性能对比

与制粒颗粒相比，直压工艺粉体的D50小一些。从休止角等数据可以看到，直压工艺粉体的流动性居于高剪切制粒和流化床制粒之间，是可接受的范围。

### 片剂性能对比

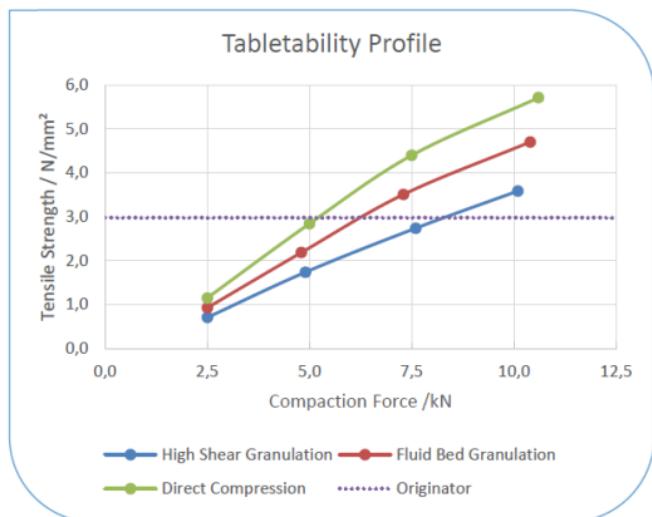
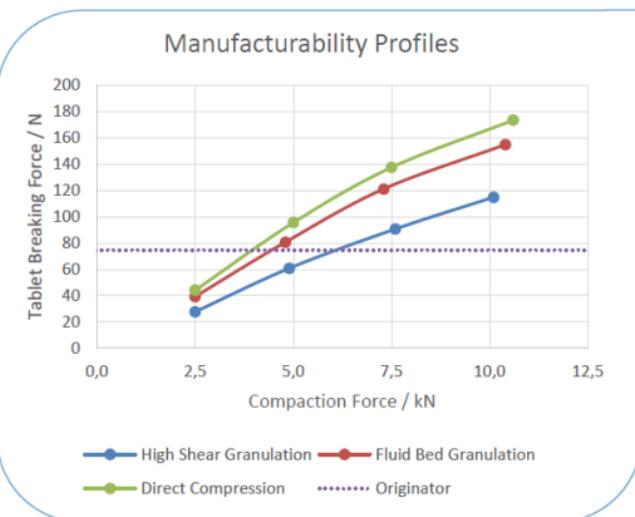


图8. 硬度及抗张强度

可以看出直压工艺的可压性优于制粒工艺。

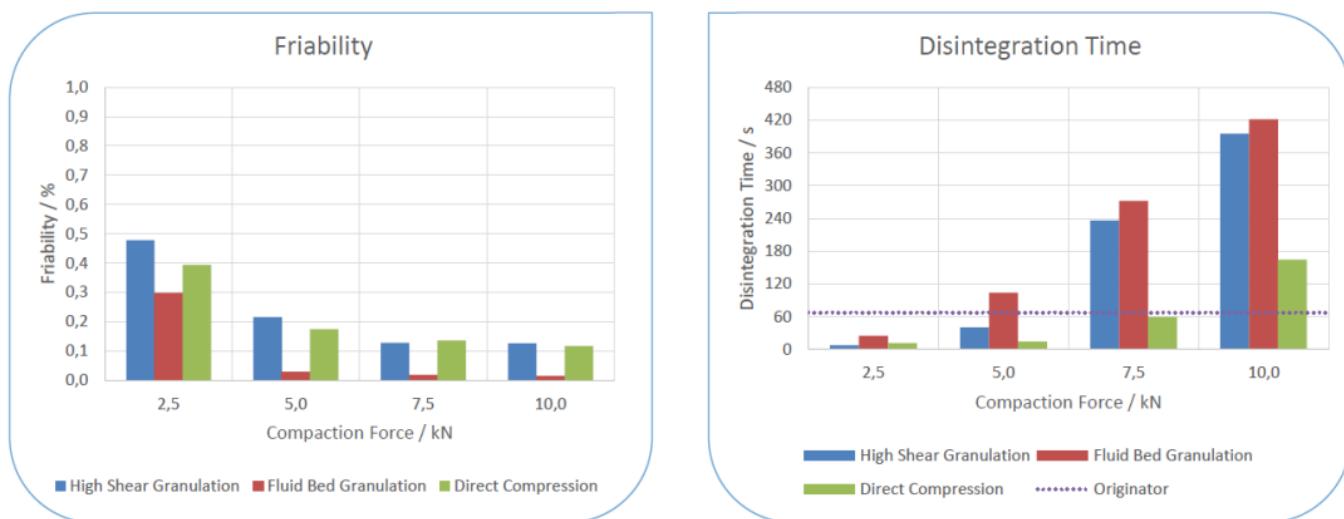


图9. 脆碎度及崩解时限

➤➤➤ 直压工艺的脆碎度符合标准，与高剪切制粒工艺相似，崩解时限比两种制粒工艺更快。

表4. 片剂均一性

Sample Type	API content [mg]	Standard Deviation [mg]	relative API content [%]	Rel. St. Deviation [%]	Acceptance Value (USP)
Direct Compression	5.06	0.07	101.2	1.5	3.5
High-shear	5.08	0.05	101.5	1.1	2.6
Fluid-bed	5.00	0.07	100.1	1.3	3.2
Originator	5.01	0.15	100.2	3.0	7.2

➤➤➤ 直压工艺的均一性满足要求，标准差和可接受值优于原研。

(USP monograph tolerances for bisoprolol fumerate tablets : NLT 90.0% and NMT 105.0%; acceptance value < 15)

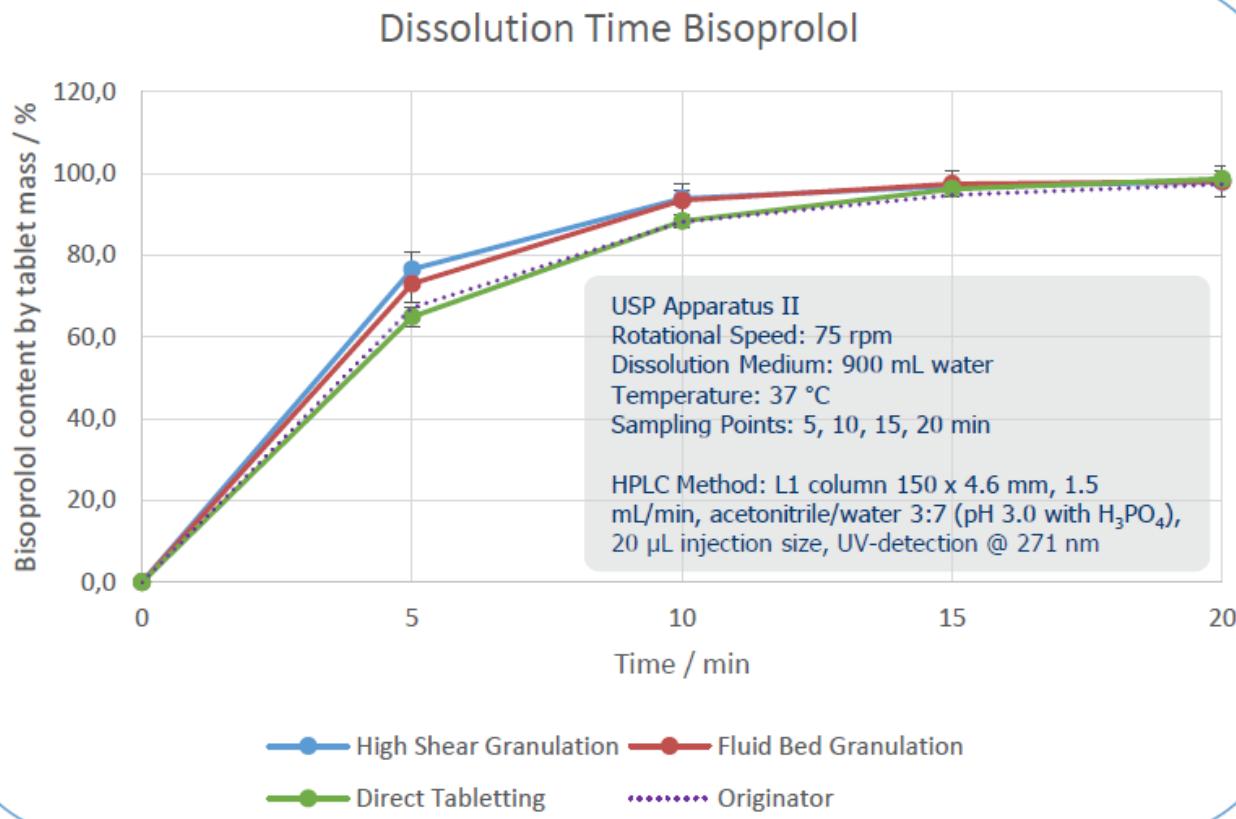


图10.溶出曲线

» 使用直压工艺制成的富马酸比索洛尔在10分钟后溶出超过88%，与原研和湿法制粒的基本一致，溶出结果的标准偏差小。



## 结论

1. 使用高流动性、高可压性的无水磷酸氢钙A60可成功让低剂量制剂由制粒工艺转为直压工艺，如案例所示富马酸比索洛尔；
2. 使用A60经直压工艺制得的低剂量制剂（如富马酸比索洛尔）的硬度、崩解、均一性和溶出均等均符合质量要求，部分性能优于原研；
3. 推荐使用无水磷酸氢钙A60作为直压工艺填充剂，可以有效简化处方、减少工艺流程，提高效率，降低成本。



点分享



点点赞 点在看

收录于合集 #填充剂/稀释剂 2

上一篇 · 磷酸钙T500对瑞舒伐他汀钙的稳定作用

喜欢此内容的人还喜欢

两篇研究发现，咖啡加奶，抗炎效果翻倍  
医诺维



事关科兴疫苗，最新研究结论出炉→  
笛扬新闻



氢气“控癌”：自然的伟力  
中臻健康管家

