

# 磷酸钙盐在直压工艺中的应用

优普惠 2019-05-29



多年来，磷酸钙已经在制药技术中使用。稳定的物理和化学性质，使其成为生产固体口服剂型的理想辅料。磷酸钙盐主要用作稀释剂以增加处方量，然而，磷酸钙的功能远远超过单纯的稀释剂，充分利用其全部功能可以支持实现预期的目标。

磷酸钙是矿物来源的无机物质，因此具有优异的化学稳定性。出于同样的原因，它们与大多数已知的药物相溶。但是会与吲哚美辛和四环素抗生素形成难以吸收的复合物。三元磷酸钙（USP）显示与生育酚乙酸酯不相溶，与其物质表面上的大量羟基相关。

正磷酸的钙盐不与水相互作用，因此可以用于以水作为增稠剂的制剂中。由于钙和磷含量非常高，它们经常用于膳食补充剂中。羟基磷灰石由于其钙磷比与人骨中存在的钙磷比相当，因此使用广泛。

基于磷酸钙的赋形剂具有许多功能特性，使其成为直压工艺制剂的首选。由于其粒度和形状，磷酸钙表现出优异的流动性。此外，磷酸钙能改善流动性差的物料的流动性，使其可以应用于直接压片制备工艺。磷酸钙具有非常高的密度，允许使用较大量的赋形剂而不增加制剂的大小或当使用相同量的赋形剂时降低其用量。



磷酸氢钙是一种坚硬的无机化合物，在压缩过程中主要发生脆性断裂。由于该性质，它们显示出非常好的压实性能，允许制备高硬度片剂。除了用磷酸氢钙制成的片剂在从模具中排出时不会出现弹性复原外，其他弹性或塑性材料减压后常会出现弹性复原。磷酸氢钙的另一个重要特征是它们对润滑剂敏感性低。增加润滑剂的量或混合时间加长不会显著影响含有磷酸钙的粉末混合物的压实性能。

制药市场上有许多不同类型的磷酸钙盐，包括粗颗粒等级以及用于湿法制粒的粉末级。本文概述了各种磷酸钙盐的最重要特性：

无水磷酸氢钙：DI-CAFOS®A150和DI-CAFOS®A60

二元磷酸氢钙二水合物：DI-CAFOS®D160

三碱基磷酸钙：TRI-CAFOS 500

由德国公司Chemische Fabrik Budenheim（称为Budenheim）制造，用于直接压片工艺，有利于更多的制剂处方的实现。

## 1 磷酸钙盐的功能特性

磷酸氢钙颗粒（DI-CAFOS®A150，DI-CAFOS®A60和DI-CAFOS®D160）是各种形状和大小的精细初级颗粒的聚集体。SEM照片显示了几乎球形的磷酸氢钙颗粒（图3）。同时表面均匀且

外形良好，有利于与其他成分均匀混合。

三碱基磷酸钙（TRI-CAFOS®500）的表面很大，其结构类似于海绵（图4）。由于这种非常特殊的结构，在混合过程中，包括API在内的其他物质的细颗粒可以很容易地粘附在较大的磷酸盐颗粒上，并提高混合的均匀性。

磷酸钙的特征在于具有非常高的体积质量密度，与颗粒的球形外观一起提供优异的流动性。最重要的是，高密度可以减少片剂或胶囊片重或内容物重量而不改变其用量。当使用在流动性差或可压缩性差的API并且克服这些困难时，是非常重要的。

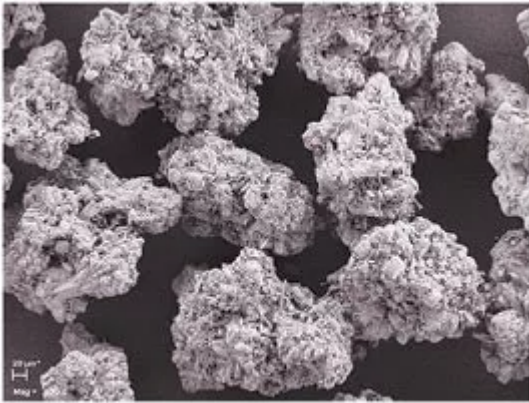


Fig. 1 | SEM picture of DI-CAFOS® D160

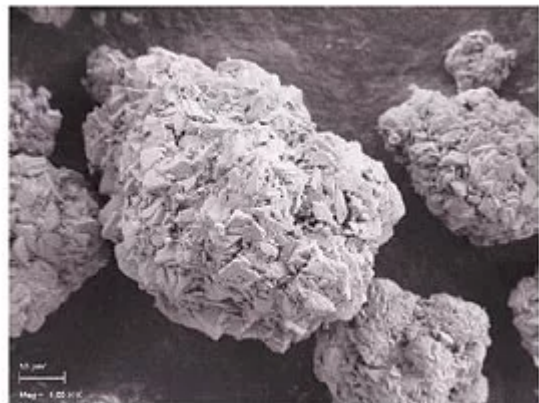


Fig. 3 | SEM picture of DI-CAFOS® A60

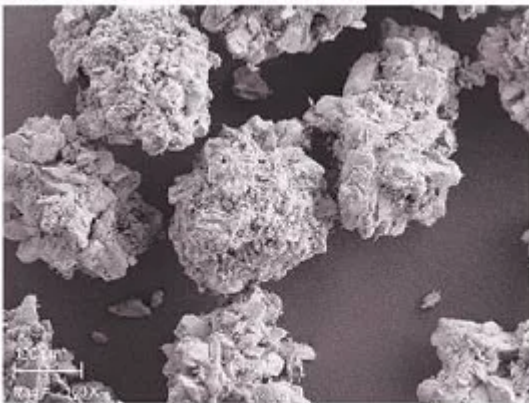


Fig. 2 | SEM picture of DI-CAFOS® A150

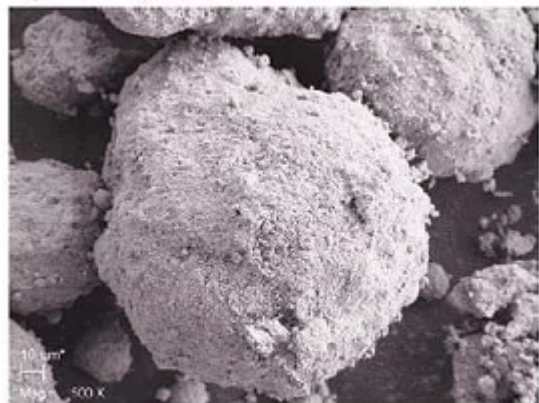


Fig. 4 | SEM picture of TRI-CAFOS® 500

另一个非常重要的方面是，磷酸钙在水环境中的性质可以影响药物功效。通常，磷酸钙在中性或碱性PH下不溶于水性介质。然而，它们可溶于稀释的酸，例如0.1 M盐酸。这意味着在胃的酸性环境中它们可完全溶解而不会将API包裹在片剂基质中。因此，溶解行为和胃肠道吸收没有被干扰。此外，与水或水溶液接触时，磷酸钙不会溶解或形成水凝胶，它们本身没有崩解作用。然而，当少量常用崩解剂（例如交联羧甲基纤维素钠或交联聚乙烯吡咯烷酮）加入时会获得崩解时间非常短的的片剂（图6）。

二元磷酸钙不具有吸湿性，并且在实验室或制造区域中普遍存在的条件下具有化学和物理稳定性。如果适当储存，含有这些物质的片剂不会发生片剂硬度的变化。

即使在空气中存在少量水蒸汽，无水有机赋形剂形成水合物的趋势也是众所周知的。在磷酸氢钙的情况下没有观察到这种负面影响。还应该提到的是，无水磷酸氢钙（DI-CAFOS®A60和DI-CAFOS®A150）即使长时间与水混合也不会形成水合物。

## 2 磷酸钙、磷酸氢钙赋形剂的压片性质

磷酸氢钙通过脆性断裂发生破碎。由于这种变形机制，颗粒的比表面积增加，因此粉末颗粒之间的潜在接触点的量增加。增强的粘合能力允许即使在相对低的压力下也能生产高硬度的片剂。

三碱基磷酸钙（TRI-CAFOS®500）表现不同，在压缩过程中主要发生塑性变形。其高结合能力源于较大的比表面积，因此产生大量潜在的接触点。

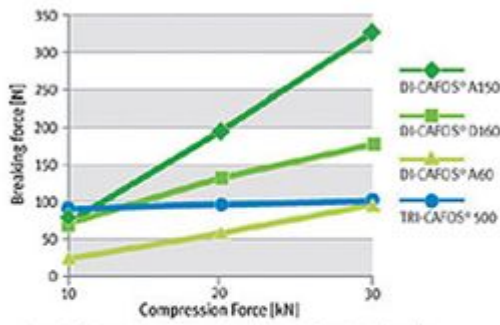


Fig. 5 | Calcium phosphate tablet hardness (breaking force)

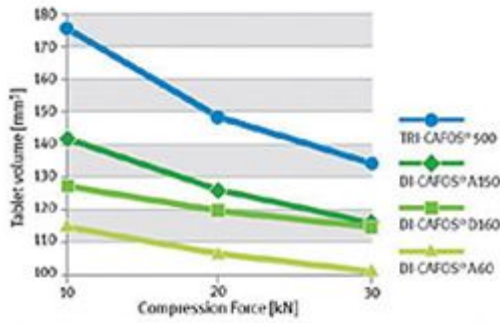


Fig. 6 | Comparison of size (volume) of the calcium phosphate tablets having the same mass

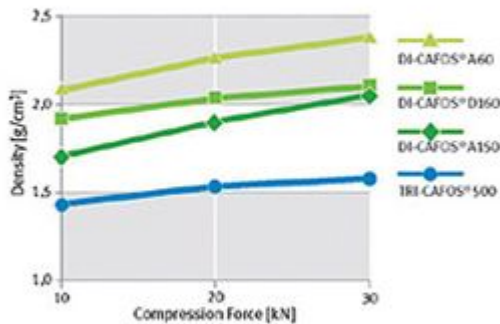


Fig. 7 | Comparison of density of the tablets containing calcium phosphates

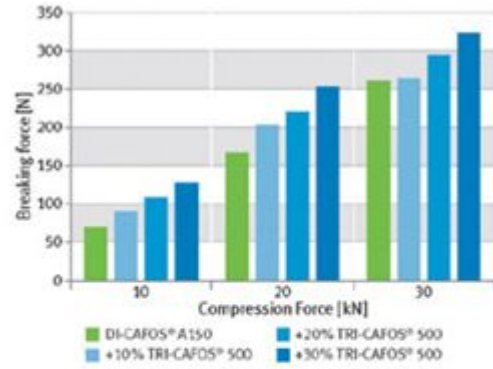


Fig. 8 | Effect of TRI-CAFOS® 500 admixture on tablet hardness

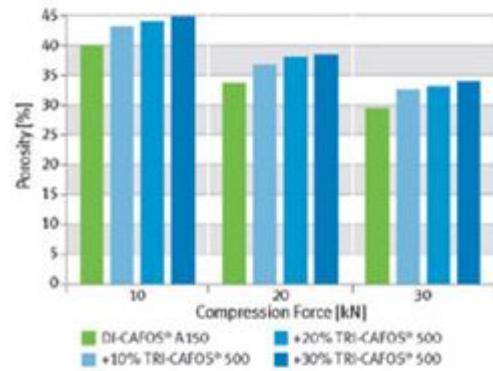


Fig. 9 | Effect of TRI-CAFOS® 500 admixture on tablet porosity

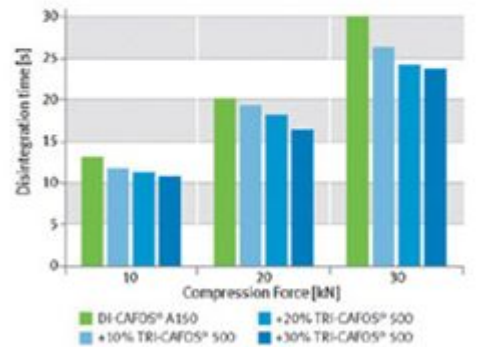


Fig. 10 | Impact of TRI-CAFOS® 500 admixture on tablet disintegration time

图5-7显示了使用由Budenheim制造的四种磷酸氢钙（DC）、磷酸钙获得的片剂的一些物理性质的比较 - 片剂硬度（断裂力）、孔隙率和片剂体积表示的尺寸。片剂含有99.5%的磷酸钙盐和0.5%的润滑剂（硬脂酸镁）。使用Fette 102i旋转式压片机（Fette Compacting, Scgwarzenbek, Germany）将粉末混合物压制成片剂，压缩力为3KN、20KN和30KN。图5中显示的结果表明无水磷酸氢钙（DI-CAFOS®A150）和二水合物（DI-CAFOS®D160）都具有非常好的压片性能，即使在相对低的压实力下，也可获得高硬度（断裂力）的片剂。还应注意，在DI-CAFOS®A150的情况下，压实力对片剂硬度具有非常显著的影响。

DI-CAFOS®A60是一种具有极高密度和极低孔隙率的材料。这些性质可用于获得较小尺寸的片剂或胶囊剂（图6）。较小的片重或胶囊增加了服用的舒适度，从而提高了患者的依从性，特别是在儿科或老年人中的应用。此外，DI-CAFOS®A60可用于设计高密度、高于胃液密度的剂型，其定位于胃窦的下部，从而影响胃滞留时间。另一方面，DI-CAFOS®A60的低比表面积需要更高的压实力来生产足够硬度的片剂。

TRI-CAFOS®500不是混合物中的唯一辅料，但是可以作为常用辅料在制剂中使用。当在片剂配方中使用的浓度为10-30%时，其大的比表面积增加了粉末混合物的粘合能力，同时促进了片剂硬度和孔隙率的增加（图8-9）。除磷酸氢钙（DI-CAFOS®A150和TRI-CAFOS®500）外，片剂还含有2%的交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂和0.5%的硬脂酸镁作为润滑剂。还应注意的是，除了增加片剂硬度外，含有TRI-CAFOS®500的混合物可以增加片剂基质的孔隙率，从而显著缩短崩解时间（图10）。

### 3 结语

磷酸钙的许多性质，例如优异的流动性或高度可压缩性使其成为直接压片过程中的理想候选者。由于在磷酸钙压缩过程中发生的主要变形机制是脆性断裂，因此这些材料对生产设备、压片速度或是否添加润滑剂的差异不太敏感。在工艺放大过程中，这种稳健性可以证明是有利的。本文侧重于磷酸盐直接压片的功能特性，但粗级磷酸钙也可应用于湿法或干法制粒过程中，使用它们的优点是易于处理。除了高堆积密度外，它们还含有较少部分的细颗粒。因此，在称重和筛分过程中会产生少量粉尘。直到最近，赋形剂仍然被认为是非活性成分，仅用于增加粉末重量或体积并促进其进一步加工。然而，现在众所周知，它们也可能对药物的长期稳定性及其功效产生至关重要的影响，值得我们更多关注。



点击“阅读原文”，申请样品

文章已于2019-05-30修改

阅读原文