

# 粘合剂的韧性和流变性

## 对药物片剂性能的影响

### 概要

本研究考察了粘合剂韧性和塑性流变对片剂硬度、脆碎度和顶裂的影响。使用四种不同的粘合剂，即羟丙纤维素（HPC）、甲基纤维素（MC）、聚维酮（PVP）和预胶化淀粉，以湿法制粒的方法制备对乙酰氨基酚片（圆形弧面，600mg）。使用3个压片速度在旋转压片机上进行压片。通过径向压缩测试检测纯粘合剂片和对乙酰氨基酚片的性质。使用荷载-形变曲线下的面积衡量韧性。HPC显示出最强的韧性。HPC和MC粘合剂片剂的破裂很光洁。PVP和淀粉片剂出现顶裂和中部随机的裂纹。即使在达到最大荷载的80-90%的情况下也未观察到片剂有微裂现象，说明大部分的破裂出现在接近断裂荷载的时候。这些结果同样表明，韧性强的粘合剂有着较大程度的塑性流变，可以降低片剂的脆碎度，并帮助改善生产速度和压片力。

### 前言和目的

使用材料科学的方法定性研究药用辅料特性有助于设计药物的处方，从而达到所期望的性能特点。对片剂而言，更好的理解物料本身以及与其它成分结合时的压缩特性有助于开发出更理想的处方和产品。基于这一思想，本文研究了粘合剂韧性和塑性流变对压片速度和片剂物理性能的影响。

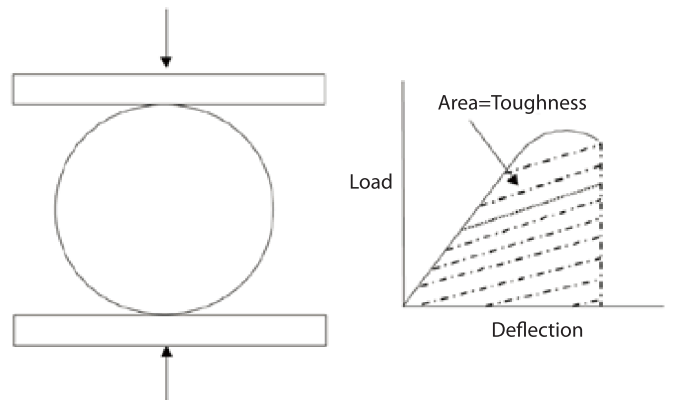
### 实验

使用4种不同的粘合剂制备对乙酰氨基酚，USP（APAP）片，即羟丙纤维素（Klucel™ EXF, Pharm, Ashland Inc.）；甲基纤维素，NF（Methocel® A15LV, Dow Chemical）；聚维酮，USP（Plasdone™ K29/32, ISP Incorporated）；淀粉（预胶化淀粉 Starch 1500\*, NF, Colorcon）。处方见表 I 和表 II。将原料药、粘合剂、乳糖和硫酸钙置于 Hobart 混合机中以低速混合3分钟，进行湿法制粒。湿颗粒置热风托盘干燥机中60°C下干燥至水分约为0.5%到1.0%，整粒之后将颗粒与崩解剂，交联

羧甲基纤维素钠，NF（Ac-Di-Sol, FMC Incorporated）和润滑剂，硬脂酸镁，NF（Witco Corporation）进行混合。

在16冲的 Manesty Betapress 压片机上，分别以37.5rpm、75rpm和86rpm的压片速度进行压片，压片压力为15kN，使用的模具为7/16英寸的标准凹冲。

以纯粘合剂制备平片，并考察其机械性能。在 Instron universal 检测设备上进行径向压缩测试（图1），夹头移动速率为0.05 in/min，记录荷载-形变行为，计算荷载-形变曲线下的面积，以之表征每一片剂的韧性。分析片剂的破裂模式。粘合剂的韧性与片剂的脆碎度以及压片过程的破裂相关。



韧性是指吸收能量但不破裂的能力

图 1. 径向压缩测试

## 结果与讨论

1. 以纯粘合剂制备的空白片的机械性能显示，与 MC、PVP 和淀粉样品比较，HPC 具有最强的韧性和最大程度的塑性流变。聚维酮或淀粉样品表现出很低的强度和韧性，具有很低或者几乎不具有塑性流变（图 2）。HPC 片受挤压并没有裂成碎片。

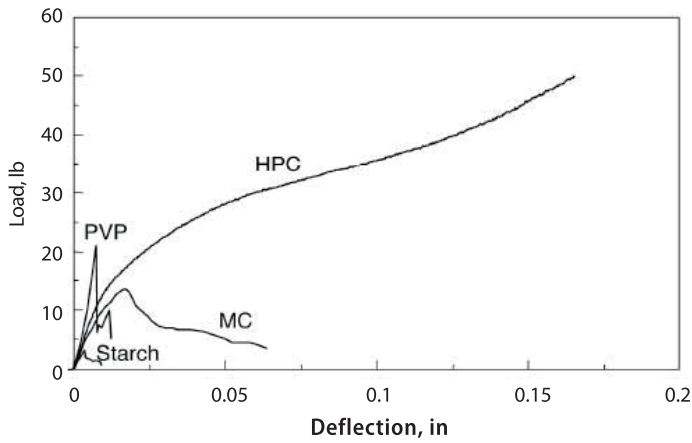


图 2. 纯粘合剂的荷载 - 形变曲线

2. 在第一部分的研究中，所有片剂中粘合剂的使用量保持在 6%。使用 HPC 和 MC 的片剂在所研究的压片速度下未发现顶裂或者其它明显的裂片。然而，使用 PVP 和淀粉的片剂在压片速度为 37.5 和 75rpm 下时出现大量的顶裂，在 86rpm 的速度时无法使用 6% 的 PVP 或者淀粉正常压片（图 3）。压片机中压缩即刻之后片剂的典型情况见图 4。

粘合剂 (6%)	压片速度, rpm		
	37.5	75	86
HPC	片剂质量佳	片剂质量佳	片剂质量佳
MC	片剂质量可接受	片剂质量可接受	片剂质量可接受
PVP	顶裂	顶裂	无可测片
淀粉	顶裂	顶裂	无可测片

图 3. 粘合剂类型 - 压片速度

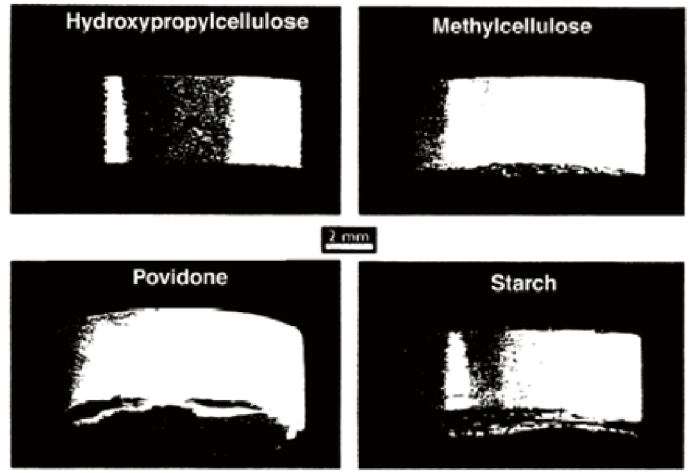


图 4. 压片速度 75 rpm 时制得片剂的状态

3. 在脆碎度方面，HPC 粘合剂制备的片剂展现出卓越的性能（图 5），至少是 MC 片剂的 10 倍，是 PVP 片剂和淀粉片剂的 80 倍。

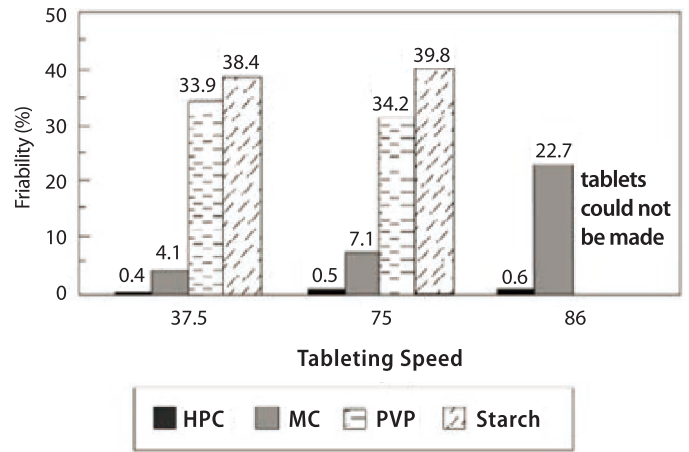


图 5. 脆碎度 - 压片速度 (含 6% 粘合剂片剂)

4. 粘合剂 HPC 制备的片剂韧性和强度最大 (图 6)。在压缩测试下的破裂模式见图 7。使用 PVP 和淀粉作粘合剂的片剂有大量的顶裂。然而, 使用 HPC 和 MC 制备的片剂即使破裂时也未出现顶裂。

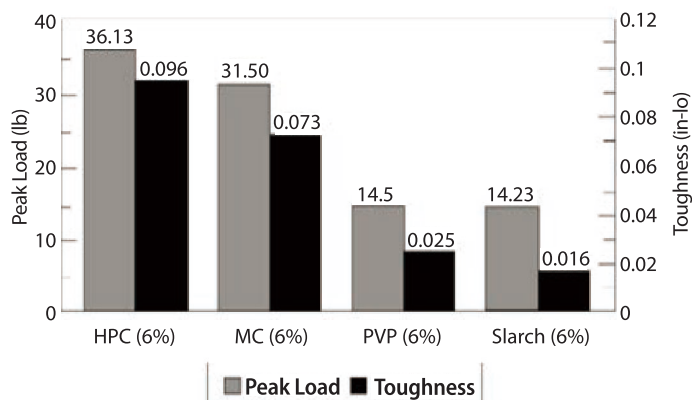


图 6. 对乙酰氨基酚片的强度与韧性 (在荷载峰值)

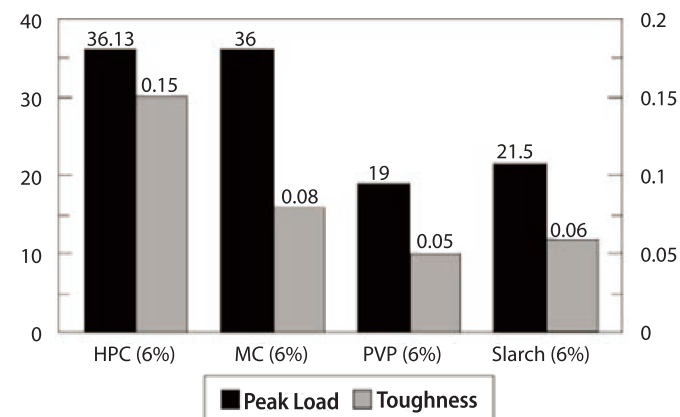


图 8. 不同粘合剂用量制得 APAP 片的强度与韧性

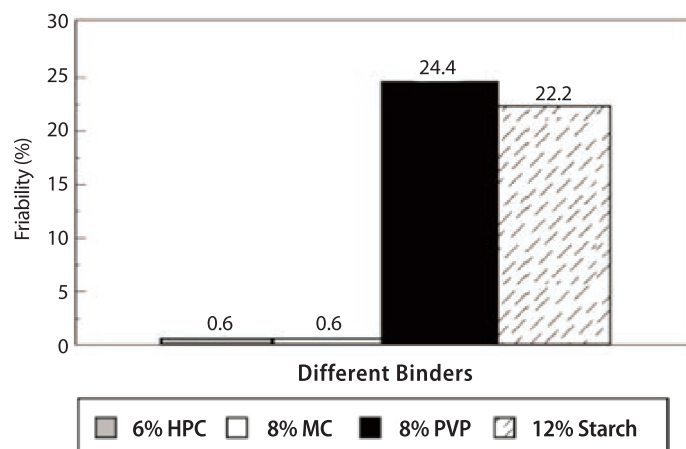


图 9. 片剂脆碎度

## 结论

韧性强的粘合剂有着更高层次的塑性流变, 可改善脆碎度。此外, 粘合剂的这个特性使压片过程得以在更快的压片速度下进行, 并不引起顶裂。

Klucel™ EXF 羟丙纤维素是所研究的物料中韧性最强的, 给片剂带来最高的强度和韧性, 并且可以提高压片速度。

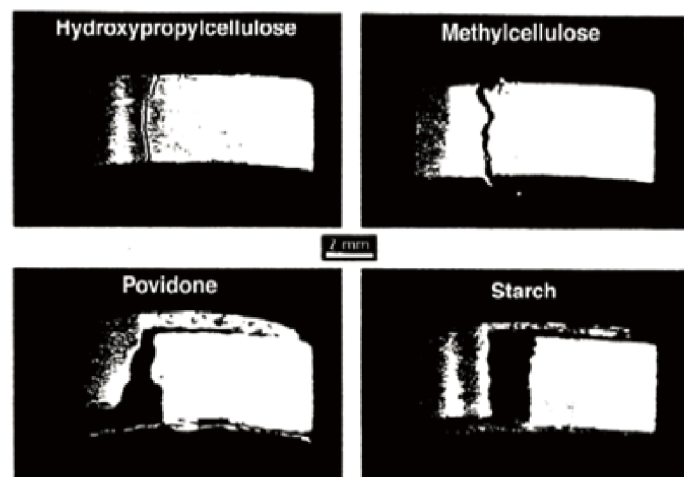


图 7. 压缩测试的破裂模式

- (a) HPC 片和 MC 片的拉伸模式破裂
- (b) PVP 片和淀粉片的剪切和顶裂破裂

5. 根据表 2 所列的处方, 制备另外一组片剂; 粘合剂 HPC 的用量为 6%, MC 和 PVP 用量为 8%, 淀粉用量为 12%。HPC 片剂再一次显现出卓越的性能, 有更强的韧性, 与其它粘合剂比较有同等或更高的荷载峰值 (图 8)。此外, HPC 片和 MC 片的脆碎度优于 PVP 片和淀粉片至少 40 倍 (图 9)。

成分	用量, mg	% 每片
对乙酰氨基酚, USP	500.0	83.3
乳糖, 常规碾磨, NF	21.5	3.6
硫酸钙, NF	21.5	3.6
粘合剂 (HPC、MC、PVP 或淀粉)	36.0	6.0
交联羧甲基纤维素钠, NF	18.0	3.0
硬脂酸镁, NF	3.0	0.5

表 I . 含 6% 粘合剂的处方

物料	HPC	MC	聚维酮	淀粉
对乙酰氨基酚粉末	83.3 <sup>1</sup>	83.3	83.3	83.3
乳糖, 常规碾磨	3.6	3.1	3.1	1.1
硫酸钙	3.6	3.1	3.1	1.1
交联羧甲基纤维素钠	3.0	2.0	2.0	2.0
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5
粘合剂	6.0	8.0	8.0	12.0

<sup>1</sup>% 每片

表 II . 使用不同粘合剂用量对乙酰氨基酚 600 mg 片处方