

# 使用羟丙纤维素

## 提高干法制粒的可压性

T. During, K. M. Lusvardi, W. W. Harcum

### 目的

对低分子量、细粒径的羟丙纤维素（HPC）作为干法制粒粘合剂进行评价。考察了其与众不同的粘机理。并在极具挑战性的高剂量布洛芬处方中，以 HPC 为参照，比较了其它常规的粘合剂。

### 前言

干法制粒正逐步取代湿法制粒用于颗粒制备，以改善粉体的流动性和密度<sup>[1]</sup>。干法制粒（滚压制粒）的优势在于它是一个连续的过程，通过两个滚轮压制预混的干粉得到压实的条带，然后粉碎过筛，最后压片，整个过程不需要制粒溶剂以及后续的干燥。

由于干法制粒压片要经过两次压缩，第一次是压制条带，另一次是粉碎条带后的压片，这对可压性和工艺稳定性有不良影响。相比于只经一次压缩制得的片剂，经过一次压缩制得的颗粒再经压缩制得的片剂机械性质较差<sup>[2]</sup>。此外，可压性的损失取决于第一次压缩的程度。可压性的损失和工艺稳定性的变差通常是由于“加工硬化”<sup>[3]</sup>。因此，如何减少由于第一次压缩导致的可压性损失和工艺稳定性的变差引起大家广泛的兴趣。

低分子量的 HPC，是一种具有表面活性，高热塑性的非离子型纤维素聚合物，常用作片剂高效粘合剂。文献<sup>[4,5]</sup>表明 HPC 在湿法制粒和直接压片中具有突出的可压性和粘性。HPC 在干法制粒中的应用在以前也曾讨论过<sup>[6]</sup>。

本研究主要是考察 HPC 在 (a) 模型药中通过各种固结作用和 (b) 一种富有挑战性的药物处方中改善干法制粒的颗粒。常用的磷酸氢钙 (DCP)，喷雾干燥乳糖和微晶纤维素 (MCC) 分别作为脆性破碎，脆性 / 塑性形变混合，和单一塑性形变的代表作为填充剂。对于药物处方，以布洛芬（众所周知，其可压性较差）和乳糖的混合物作为基础处方，比较了 HPC 与其它粘合剂。

### 过程

对 DCP，乳糖和 MCC 直接压片和干法制粒的可压性进行了评价。使用 Alexanderwerk WP120 干法制粒机（40mm 凸边压轮），进一步考察了压缩前混合物中加入 8% 羟丙纤维素 Klucel™

EXF Pharm 的影响，压力分别为 15bar 和 30bar，饲料螺杆转速为 30rpm，压轮转速为 10rpm。压缩后，颗粒连续通过 2.0mm 和 0.8mm 的筛网。所有的处方中，压片前加入 0.5% 的硬脂酸镁混合。在同样的条件下（饲料螺杆转速和压轮转速分别设为 28 和 7.5rpm）压制布洛芬，乳糖和滑石粉（处方量分别为 67%，20.5% 和 1.75%）的混合物。将含 8% 粘合剂，2% 交联羧甲基纤维素钠和 0.25% 微粉硅胶的混合物过 20 目筛，与干颗粒混合 5min，再加入 0.5% 硬脂酸镁后过 20 目筛，最后混合 2min。比较含 HPC 的颗粒与含其他普通粘合剂，如聚维酮（PVP），羟丙甲纤维素（HPMC），甲基纤维素（MC）和微晶纤维素（MCC）的相似颗粒的可压性。

片剂（400mg）在旋转压片机上采用 .375 的标准凹冲压制而成，并测定径向硬度，脆碎度和片重均匀性。溶出度试验按照 USP 对布洛芬的要求采用篮法在 100rpm 下测得。

### 材料

1. HPC: Klucel EXF 药用羟丙纤维素，亚什兰特种添加剂，亚什兰公司，Wilmington, DE。
2. HPMC: Methocel E5 Premium，羟丙甲纤维素 2910，USP，陶氏化学，Midland, MI。
3. MC: Methocel A15LV Premium，甲基纤维素，NF，陶氏化学，Midland, MI。
4. PVP: Plasdone K29/32，聚维酮，USP，国际特品，Wayne, NJ。
5. MCC: Avicel PH-101，微晶纤维素，NF，FMC 公司，Philadelphia, PA。
6. Fast Flo 喷雾干燥乳糖，NF，美国 Foremost Farms 公司，Rothschild, WI。
7. DCP: DiTab 二水磷酸氢钙，USP，Rhodia 公司，Cranbury, NJ。
8. 布洛芬：USP，BASF 公司，Mount Olive, NJ。
9. 滑石粉：USP，Spectrum 化学制造公司，New Brunswick, NJ。
10. Ac-Di-Sol: 交联羧甲基纤维素钠，NF，FMC 公司，Philadelphia, PA。
11. Cab-O-Sil: 微粉硅胶，NF，Cabot 公司，Tuscola, IL。
12. 硬脂酸镁：NF，Crompton 公司（原 Witco Chemical 公司），Middlebury, CT。

## 结果

### 各填充剂的干法制粒压片

图 1 至 3 表明干法制粒填充剂的可压性与它们的粘固机理密切相关。相对于直接压片，干法制粒压片的磷酸氢钙片剂在硬度上的损失最小，压轮压力对其没有显著影响。干法制粒的颗粒中加入 8% Klucel EXF HPC 可以弥补 DCP 片剂硬度的损失并显示超过直接压片的改善。脆性可以促进压片过程的稳定性，而颗粒间较强的粘结强度又需要系统具有一定的塑性<sup>[7]</sup>。所以在优化工艺稳定性和片剂硬度同时，需要平衡物料脆性和塑性<sup>[8]</sup>。

喷雾干燥乳糖是脆性和塑性综合体的代表，图 2 表明相对于直接压片，干法制粒使其片剂的硬度显著下降。不同压轮压力的影响较小。加入 8% Klucel EXF HPC 可以恢复相当一部分的片剂硬度。

高塑性的 MCC 经干法制粒后片剂硬度损失较大（图 3）。工艺稳定性差，预压 MCC 的可压性同样依赖压轮压力。这将使工艺放大和不同型号设备之间的工艺转移性不可预测并有较多问题。加入 8% Klucel EXF HPC 对工艺稳定性和片剂硬度无改善作用。

在第一次压缩时，高塑性的 MCC 会发生相当大的塑性形变，导致颗粒间的粘结，这会减少有效的粘结面积。因此，经压缩后的 MCC 产生进一步塑性形变的程度受之前压缩程度的影响，故相对于直接压片，干法制粒压片的片剂机械性质较差。相反，对于脆性破碎体系，瞬间的脆性破裂会导致新的结合面的不断产生。

这些研究表明，如果处方的整体粘结行为表现为脆性，那么在干法制粒处方中加入 Klucel EXF HPC 最有效，这些体系也会更稳定，对工艺参数的依赖性小于高塑性体系。相反，对于高塑性体系，因为塑性物质在两次压缩过程中被过度加工硬化，加入 Klucel EXF HPC 不会对工艺稳定性和片剂硬度损失起改善作用。

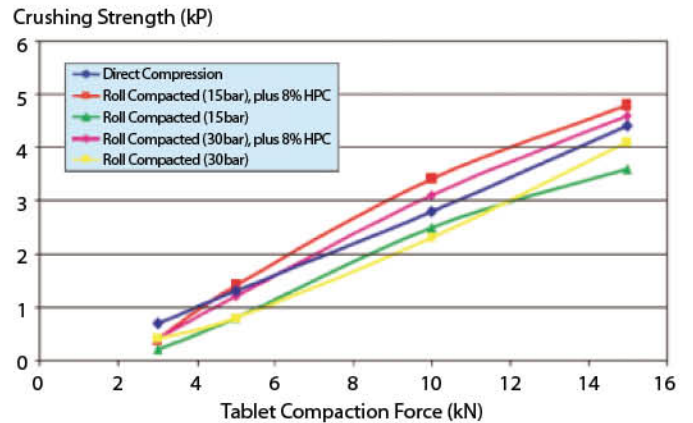


图 1 磷酸氢钙片的破碎强度（直接压片和干法制粒加入 8% Klucel EXF Pharm HPC 的效果）

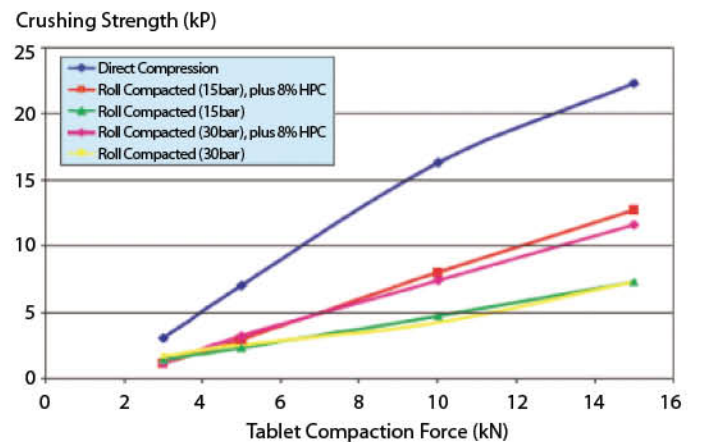


图 2 乳糖片的破碎强度（直接压片和干法制粒加入 8% Klucel EXF Pharm HPC 的效果）

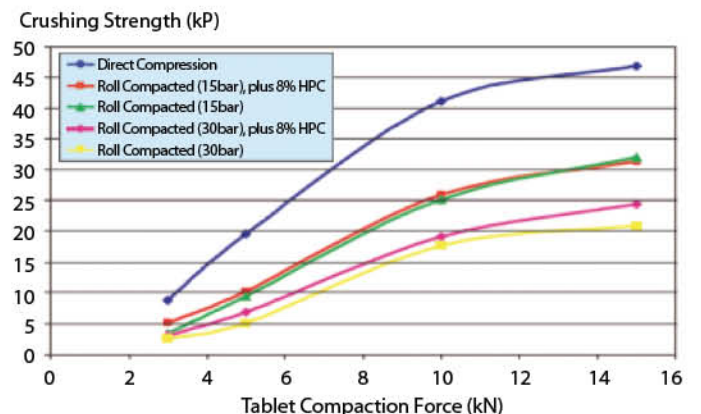


图 3 MCC 片的破碎强度（直接压片和干法制粒加入 8% Klucel EXF Pharm HPC 的效果）

## 布洛芬的干法制粒压片

图 4 和图 5 分别显示在干法制粒制得的颗粒中加入不同粘合剂（外加）的布洛芬片的破碎强度和脆碎度。作为对照，不含粘合剂的布洛芬片在破碎强度检测中发生裂片，并在极低压力（5KN）下制得的片剂脆碎度很差。对于 HPC，不论是干法制粒前加（内加）还是外加，片剂检测结果相似。加入 8% Klucel EXF HPC 能够改善片剂性质和整个压片力范围（3-15KN）内的工艺稳定性。对于 PVP，HPMC，MC 和 MCC，片剂物理性质在任何一个加入模式中均较差。

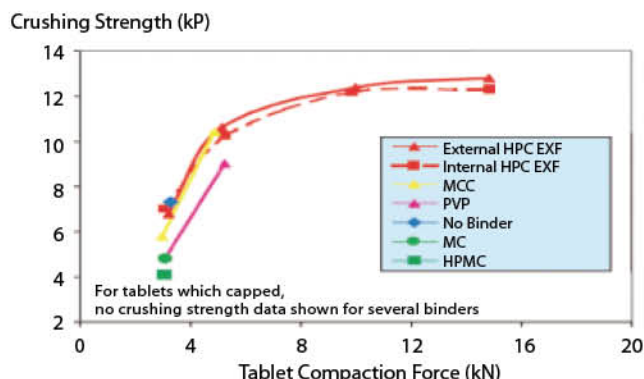


图 4 干法制粒布洛芬片的破碎强度（8% 粘合剂外加，同时 Klucel EXF Pharm HPC 内加）

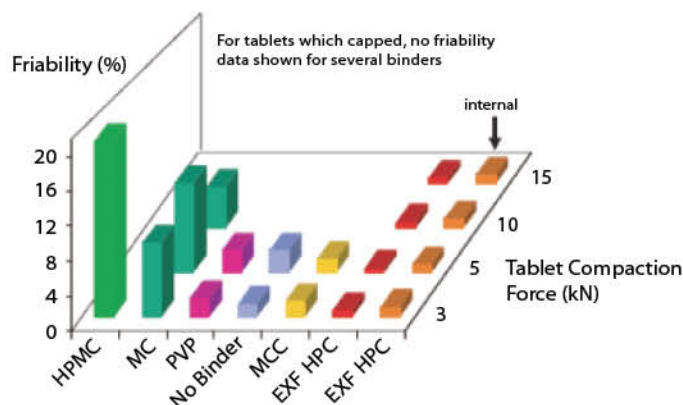


图 5 干法制粒压制的布洛芬片的脆碎度（8% 粘合剂外加，同时 Klucel EXF Pharm HPC 内加）

对于工艺放大和转移，要求处方在压片力和破碎强度方面保持稳定，为压片力提供充分的操作窗。表 1 和图 4 表明含其它粘合剂的颗粒在 5KN 至 10KN 压片力范围之外压制的片剂开始出现顶裂而不能很好地压制成型。商业化的处方不希望只有一个较窄的压片力范围。

## 结论

如果干法制粒处方表现出脆性，那么加入低分子量，细粒径的 HPC（Klucel™ EXF Pharm）作为干性粘合剂最有效。干法制粒制备的含 HPC 的布洛芬颗粒可压性较好，并且压片工艺稳定。

## 参考文献

1. Miller, R. et al, A survey of current industrial practices and preferences of roller compaction technology and excipients year 2000, Am pharma rev 4(1), 24-35, 2001
2. Makowaska, S, et al, Effect of re-compaction on the properties of tablets prepared by dry granulation. Drug Dev. ind. pharma. 9, 331-347, 1983
3. Miller, R, Roller compaction technology in handbook of pharmaceutical granulation technology, Marcel Dekker inc, NY, P113, 1997
4. Evaluation of hydroxypropylcellulose as a direct compression binder, Ashland specialty ingredients, pharmaceutical technology report PTR-025
5. Fundamentals of hydroxypropylcellulose binders in wet granulation, Ashland specialty ingredients, pharmaceutical technology report PTR-026
6. Binder evaluation of fine particle size hydroxypropylcellulose for roller compaction technology, Ashland specialty ingredients, pharmaceutical technology report PTR-007-1
7. Everett, N. Hiestand, mechanical properties of compacts and particles that control tablets success, J pharm Sci, 86, 895-990, 1997
8. Van der voort maarsschalk, K, and Bolhuis, G. K. Improving of materials for direct compaction. Part 1. pharma tech. Eur 31-35, 1998

表 1 含不同粘合剂的布洛芬片的物理性质

粘合剂 (8%)	压片力 (kN)	片重 (mg)	破碎强度 (kP)	脆碎度 (%)	T <sub>80%</sub> (min)	裂顶?
无粘合剂	3	401	7.3	1.6	10	无
	5	401	9.4	2.6		一些
	10	400	8.7	15.4		全部
	15	402	9.6	6.0		全部
HPC EXF	3	399	6.8	0.9	42	无
	5	400	10.6	0.6		无
	10	399	12.4	0.8		无
	15	401	12.8	0.7		无
HPC EXF (内加)	3	402	7.0	1.2	35	无
	5	402	10.2	1.0		无
	10	400	12.2	1.1		无
	15	401	12.3	1.1		无
PVP	3	401	4.9	2.3	55	无
	5	401	9.0	2.6		一些
	10	400	10.4	15.1		全部
	15	399	10.6	12.3		全部
HPMC	3	401	4.1	20.3	10	全部
	5	401	6.4	17.8		全部
	10	399	9.4	10.6		全部
	15	400	9.8	7.2		全部
MCC	3	402	5.8	1.9	10	无
	5	401	10.4	1.6		无
	10	401	10.4	12.3		全部
	15	399	11.2	5.1		全部
MC	3	402	4.8	8.6	10	无
	5	401	7.3	10.3		一些
	10	401	10.6	4.8		全部
	15	400	11.4	3.1		全部

与其他粘合剂相比，含 HPC 的布洛芬片破碎强度高，脆碎度低。只有 HPC 处方片的脆碎度低于 1% 并且在 15kN 压片力下仍无顶裂。其它粘合剂处方均在 10kN 下出现顶裂的趋向，甚至在很低的压片力下也出现部分顶裂。此外，不管 HPC 是干法制粒之前内加还是干法制粒后外加，得到的片剂均有相似的硬度和脆碎度。