

粘合剂羟丙纤维素

在湿法制粒中的基本性质

K. M. Lusvardi, T. Dürig, G.W. Skinner W. W. Harcum

目的

以低水溶性活性成分为模型，研究湿法制粒工艺中羟丙纤维素（HPC）溶液的润湿性。

引言

近年来，越来越多的活性成分表现出较低的水溶性。这类疏水系统除了生物利用度的问题外，制粒过程中活性成分的润湿也是一个重要的方面。底物的润湿性差往往会导致颗粒强度差，颗粒多孔，以及粘合剂分布不均匀，最终影响颗粒的流动性和片剂的机械性能（1，2）。在本研究中，我们考察了一个方法，测量不同粘合剂溶液在两个低水溶性活性成分布洛芬和萘普生多孔底物上的润湿动力学，并评价这些活性成分的表面能。本研究讨论了在这些模型处方中润湿粘合剂的性能。

方法

布洛芬和乳糖（分别占整个处方的83.3%和9.9%）的混合物或者萘普生（93%处方量）置低剪切行星式混合机中，加入粘合剂溶液制粒。配制合适的粘合剂溶液使其在最后的颗粒中用量为4%。将颗粒干燥至水分0.5%，使用0.065" FitMill筛网整粒。0.25%的微粉硅胶和2%的交联羧甲基纤维素钠手工过筛（20目）后，与颗粒混合5分钟，再加入通过20目筛的0.5%硬脂酸镁，混合2分钟。使用TSI Incorporated公司的AeroFlow粉体流动性分析仪检测平均崩塌时间（MTA）以评价粉体的流动性。自由流动粉体的平均崩塌时间短，而流动性差粉体的平均崩塌时间较长。使用检测多孔固

体物的Krüss tensiometer系统来研究活性成分的表面能和制粒溶液的润湿性，以对多孔固体物进行测量。使用Brookfield粘度计，选用超低转子检测粘合剂溶液的粘度。在旋转压片机上使用7/16"标准凹冲，制备600mg的片剂。再采用前面所详细描述的方法（3）检测片剂的破碎强度（径向压缩）、脆碎度和片重均一性。

材料

1. HPC: Klucel™ EF Pharm 羟丙纤维素, Ashland Specialty Ingredients, Ashland Inc., Wilmington, DE.
2. HPMC: Methocel® E5 Premium 羟丙基甲基纤维素 Type 2910, USP, Dow Chemical Company, Midland, MI.
3. PVP: Plasdone® K29/32 聚维酮, USP, Ashland Specialty Ingredients, Ashland Inc., Wilmington, DE.
4. IBU: 布洛芬, USP, BASF Corporation, Mount Olive, NJ.
5. NAP: 萘普生, USP Spectrum Chemicals, New Brunswick, NJ.
6. Ac-Di-Sol® 交联羧甲基纤维素钠, NF, FMC Corporation, Philadelphia, PA.
7. Cab-O-Sil® 胶态二氧化硅, NF, Cabot Corporation, Tuscola, IL.
8. 乳糖, 常规碾磨, NF, Formost Farms USA, Rothschild, WI.
9. 硬脂酸镁, NF, Crompton Corporation (formerly Witco Chemical Corporation), Middlebury, CT.

结果

• 润湿性研究

Washburn理论描述了以下现象：当固体与液体接触时，液体通过毛细管作用进入粉体底物的空隙中（4，5）。以下方程式描述了该现象：

$$t = Am^2$$
$$A = \eta / Cp^2 \sigma \cos \theta$$

其中

t为固体和液体接触之后的时间

m为液体被吸收进固体的质量

A为取决于液体特性（粘度η，密度ρ和表面张力σ）和固/液接触角θ的常数

C为取决于粉体底物孔隙结构的物料常数

在Washburn实验中，测量随着时间吸收进多孔固体底物的液体质量。液体的密度、粘度和表面张力很容易测得，但C和θ是两个未知数。为了测得C值，可以使用正己烷进行润湿实验，因为正己烷的表面张力非常低，因此θ在很多情况下等于0。一旦得到了某一固体物料的C值，则可测量一系列其它液体对该物料的润湿性，从而计算出接触角。本研究考察了浓度为0.5%的几种粘合剂溶液对两种活性成分（布洛芬和萘普生）的润湿性，这两个活性成分都几乎不溶于水，很难制粒。

图1显示了正己烷分别被布洛芬和萘普生粉末底物吸收的曲线，各实验操作2次，显示出良好的重现性。正如Washburn方程所预测的一样，质量平方对时间作图呈线性，最后达到一个平台提示底物已经饱和。假设cosθ=1，通过吸附图的斜率（1/A），布洛芬和萘普生的物料常数就可以分别计算得到：
CIBU=1.28e-5cm⁵和 CNAP=7.71e-6cm⁵。

图2为不同粘合剂溶液被布洛芬底物吸收的质量。取决于各粘合剂溶液润湿布洛芬底物能力的不同，表现出一系列的吸收行为。例如，水并没有随着时间被吸收，所以水根本就不能润湿布洛芬。在另一个极端，HPC溶液快速的吸收速率表明其能迅速地润湿布洛芬。

HPMC溶液的吸收速率介于中间，而PVP溶液仅比水好一些，粘合剂溶液逐渐被吸收到粉体底物中。

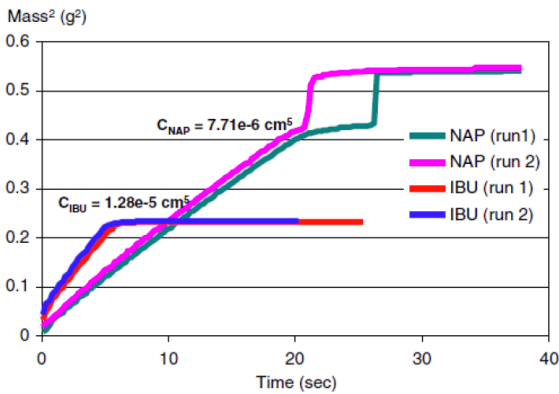


图1正己烷被布洛芬和萘普生底物吸收的质量平方-时间图和物料常数的测定

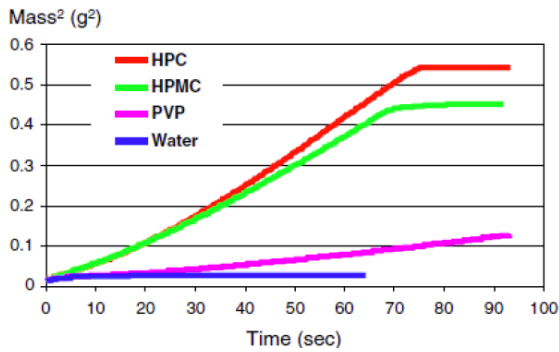


图2不同粘合剂溶液被吸收到多孔布洛芬底物的质量平方-时间图

通过这些吸收曲线的斜率以及测得的溶液粘度、表面张力和密度，可以计算不同粘合剂溶液的润湿接触角。表1描述了HPC以最小的接触角润湿布洛芬表面，其次是HPMC和PVP。

润湿溶液	表面张力 (mN/m)	粘度 (cP)	接触角 (°)
正己烷	18.4	0.3	0°
HPC	40.0	2.3	68°
HPMC	48.4	1.9	81°
PVP	53.6	1.5	88°
水	72.1	1.0	不润湿, >90°

表1以布洛芬为底物的润湿特征

根据接触角数据，使用Zisman方法可以评估固体的表面能（6，7）。在杨氏方程中， $\sigma_s - \sigma_{SL} = \sigma \cos \theta$ ，Zisman将固体的表面能定义为液体的表面张力，而该液体具有可以0°的接触角润湿固体表面的最大可能的表面张力。接触角的余弦值（ $\cos \theta$ ）对液体的表面张力作图，外推到1（ $\cos 0^\circ$ ），由此推算表面能，如图3所示。图中数据显示，布洛芬的表面能为~19mN/m，与它的低润湿性一致。外推到0（ $\cos 90^\circ$ ），数据显示液体表面张力大于~57mN/m时接触角大于90°，表明液体不会自发润湿或者渗透到粉体底物中去。水的表面张力为72mN/m，而不具有润湿性，这可以作为这个观点的验证。

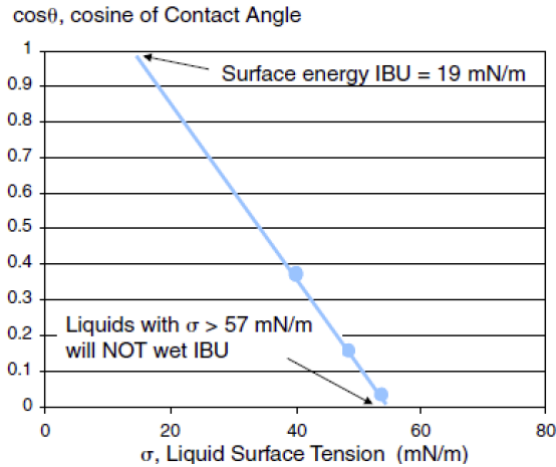


图3布洛芬的Zisman表面能

图4和5显示了第二个活性成分萘普生的类似数据。相比其它粘合剂溶液，HPC粘合剂溶液再次展现出对这个活性成分最高的润湿性。Zisman图显示萘普生的表面能为~40mN/m，这个结果与表2中HPC溶液以0°的接触角润湿萘普生的数据一致。

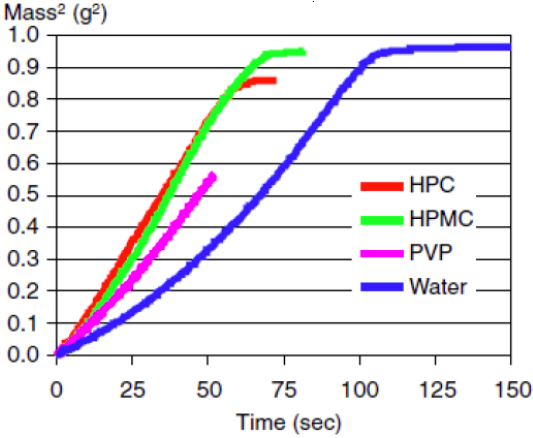


图4不同粘合剂溶液被吸收到多孔萘普生底物的质量平方-时间图

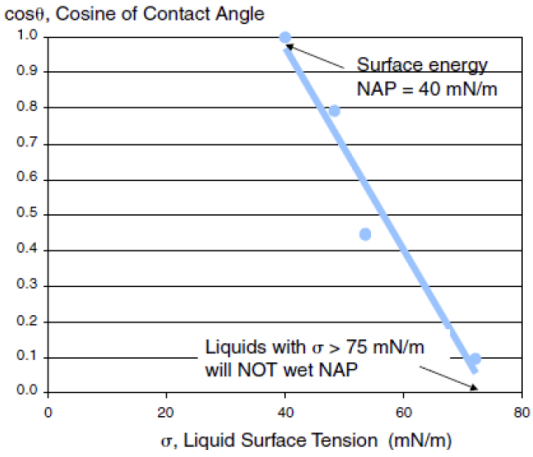


图5萘普生Zisman表面能

润湿溶液	表面张力 (mN/m)	粘度 (cP)	接触角 (°)
正己烷	18.4	0.3	0°
HPC	40.0	2.3	0°
HPMC	48.4	1.9	37°
PVP	53.6	1.5	63°
水	72.1	1.0	85°

表2 萘普生的润湿特征

• 在模型处方中粘合剂的性能

为了建立粘合剂润湿性和粘合性能的相关性，使用了HPC、HPMC或PVP粘合剂溶液对布洛芬和萘普生进行制粒，并检测颗粒的流动性和片剂的性质。图6和7显示了粘合剂在不同压片力下分别制得布洛芬片和萘普生片的硬度。对于这两种低水溶性的活性成分而言，片剂的强度随粘合剂润湿性的增加而提高。图7和表4显示了在萘普生处方中对比使用HPC（润湿性最好）和 PVP（润湿性最差）制得片剂硬度和脆碎度的显著差异。使用PVP的颗粒流动性差，并且由于堆密度低导致填充量小，这也是制粒过程中润湿性差的表现。HPMC粘合剂的性能介于中间。如表3和4所示，HPC的两个处方都表现了卓越的片物理性质和良好的颗粒流动性。优良的热塑性加上良好的润湿性，使HPC成为湿法制粒粘合剂最佳的选择。

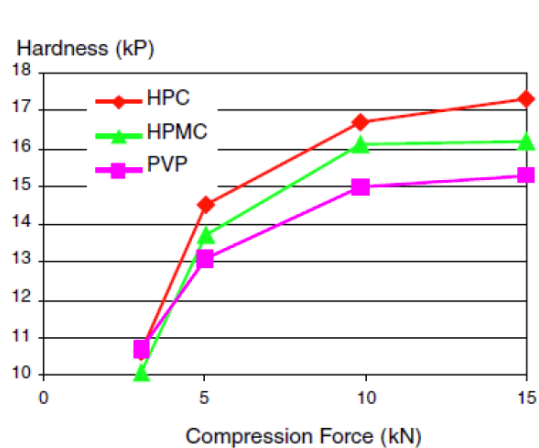


图6 4 Wt%粘合剂制得布洛芬片硬度

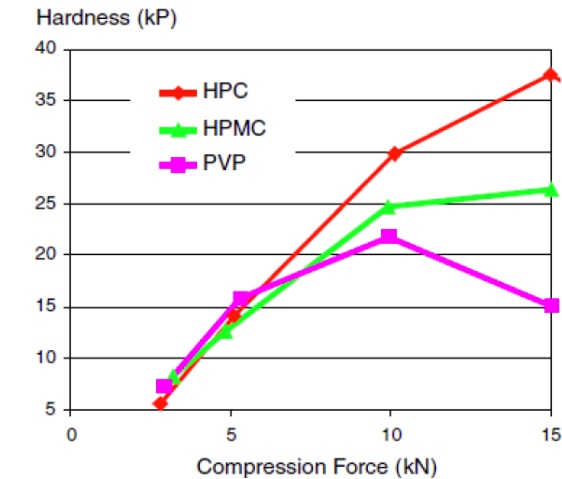


图7 4 Wt%粘合剂制得萘普生片的硬度

粘合剂 4 Wt %	MTA (sec)	堆密度 (g/ml)	压片力 (kN)	片重 (mg)	片厚 (英寸)	片剂硬度 (kP)	脆碎度 (%)
HPC	4.9	0.52	3	601	0.272	10.6	0.6
HPC			5	600	0.265	14.5	0.6
HPC			10	598	0.261	16.7	1.0
HPC			15	598	0.250	17.3	1.1
HPMC	7.4	0.48	3	600	0.275	10.1	0.7
HPMC			5	600	0.268	13.7	0.6
HPMC			10	598	0.262	16.1	0.9
HPMC			15	601	0.262	16.2	1.1
PVP	4.2	0.49	3	600	0.271	10.7	0.7
PVP			5	593	0.263	13.1	0.7
PVP			10	601	0.262	15.0	1.1
PVP			15	598	0.261	15.3	1.4

表3布洛芬颗粒和片剂的物理性质

粘合剂 4 Wt %	MTA (sec)	堆密度 (g/ml)	压片压力 (kN)	片重 (mg)	片厚 (英寸)	片剂硬度 (kP)	脆碎度 (%)
HPC	9.8	0.38	3	605	0.318	5.7	2.0
HPC			5	596	0.282	14.1	0.9
HPC			10	596	0.259	29.9	0.5
HPC			15	596	0.249	37.5	0.8
HPMC	9.3	0.39	3	602	0.308	8.3	2.2
HPMC			5	601	0.290	12.7	1.4
HPMC			10	601	0.260	24.7	0.7
HPMC			15	600	0.251	26.4	0.9
PVP	14.5	0.34 ⁽¹⁾	3	564*	0.297	7.3	3.3
PVP			5	569*	0.269	15.8	2.0
PVP			10	567*	0.248	21.8	1.5
PVP			15	564*	0.239	15.1	23.4

表4蔡普生颗粒和片剂的物理性质
(1) 低堆密度，低填充重量

结论

1. Washburn方法是研究粘合剂溶液在低水溶性、疏水性活性成分上润湿行为的一种简单可靠的技术。
2. 通过接触角的测量可以评估活性物质的表面能。
3. HPC粘合剂溶液与其它常用的粘合剂如PVP和HPMC相比，具有更好的润湿性。
4. 良好的热塑性，加上卓越的润湿行为，使HPC成为粘合剂最佳的选择

参考文献：

1. Rowe, R.C., Inter. J of Pharmaceutics, 58, 209 (1990).
2. D. Zhand et al, Colloidal & Surfaces, 206, 547 (2002).
3. Skinner, G.W. et al, Drug Dev Ind pharm 25, 1121 (1999).
4. Washburn, E.W., Phys. Rev. 17,374(1921).
5. Hiemenz, P.C., Principles of Colloid & Surface Chemistry, 3rd Edition, ISBN 0-8247-9397-8.
6. Fox, H.W. and Zisman, W.A., J. Colloid Sci., 5, 514(1950).
7. Zisman, W.A., ACS Advances in Chem. Series, 43, (1964).