

湿法或干法制粒工艺中

常用粘合剂的物理性质

Edmont Stoyanov¹, Brad Beissner², Thomas Dürig²

1. Ashland Specialty Ingredients, Düsseldorf, Germany,

2. Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE, USA

目的

对于片剂处方，更好地理解粘合剂的基本性质有助于开发出更加稳健的配方。本文的目的就是研究和表征各种广泛使用的片剂粘合剂在受压过程中的物理机械行为。

前言

传统上，粘合剂的选择都是经验性的，常常基于处方开发者的喜好和经验。对于固体制剂处方，更好的了解粘合剂的基本性质有助于开发更加稳健的配方。

粘合剂的基本功能是将处方中的粉体粘结在一起，从而保证颗粒的强度与密度，并且在进一步的处理与工艺过程中保持完整。另外，对于要压制成片剂的颗粒，粘合剂有着必要的热塑性和韧性以提高处方的可压性，同时不影响片剂的溶出和崩解，这一点也非常重要^[1]。因此，理想的片剂和颗粒粘合剂需要具有良好的热塑性来克服处方本身不利的机械性质，在最小的压片力下将片剂压实。本研究的目的就是比较和评价广泛使用的药用粘合剂的物理机械性能，为合理选择制粒用粘合剂提供基本的理解和指导。研究了七种粘合剂(聚维酮 K-29/32 和 K-90，共聚维酮，羟丙甲纤维素 E15，甲基纤维素 A15LV，乙基纤维素 T10 以及羟丙纤维素 EXF)。

本研究是一个更大项目的一部分，而这个项目是研究基于 API 性质和不同的生产技术合理选择粘合剂。

方法

测试了以下粘合剂：羟丙纤维素 (Klucel™ EXF HPC)，羟丙甲纤维素 (Benecel™ E15 HPMC)，甲基纤维素 (Benecel™ A15LV MC)，聚维酮(Plasdane™ K-29/32 与 K-90)，共聚维酮(Plasdane™ S-630 PVP/VA)，乙基纤维素 (Aqualon™ T-10 EC)。99.5% 粘合剂和 0.5% 硬脂酸镁作为润滑剂在自由落体混合器中混合后，使用装有 11mm 冲头的 Stylcam 200R 压片模拟机压制 400mg 的平面圆形片。Analys 数据采集和分析软件记录压片参数。使用标准的片剂硬度仪和游标卡尺测定片剂的物理参数。

使用真空氮气瓶测量纯粘合剂的真密度。片剂相对密度计算公式如下：

$$D_{rel} = W_t / V_t / D_{real}$$

D_{rel} = 片剂的相对密度

W_t = 片重 (mg)

V_t = 片剂体积 (mm³)

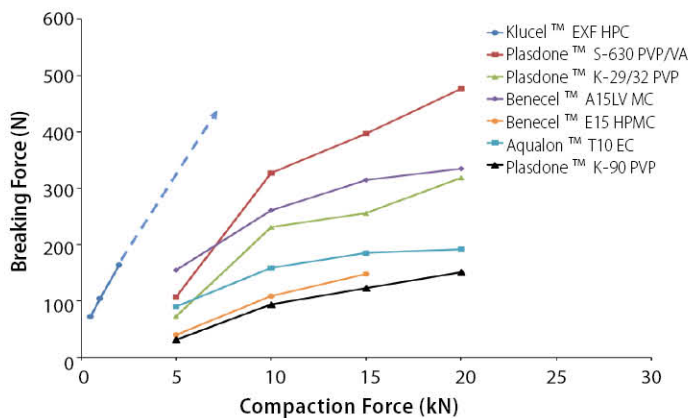


图 1. 聚合物粘合剂可压性

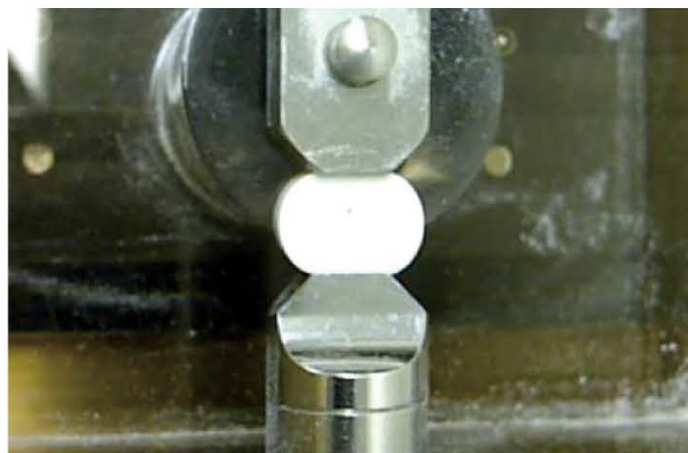


图 2. 羟丙纤维素 Klucel™ EXF 片剂破碎测试

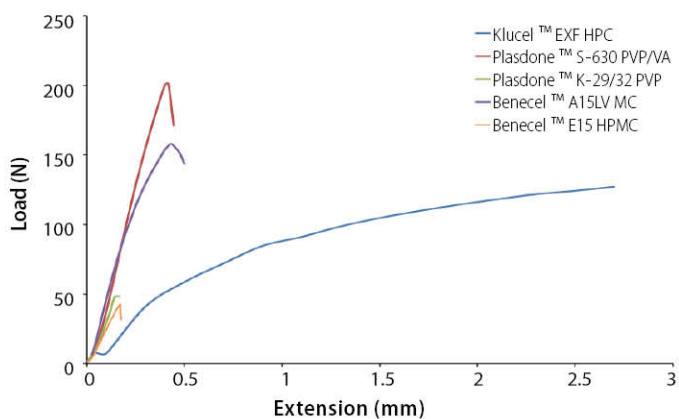


图 3. 不同聚合物片在径向受压时的形变曲线

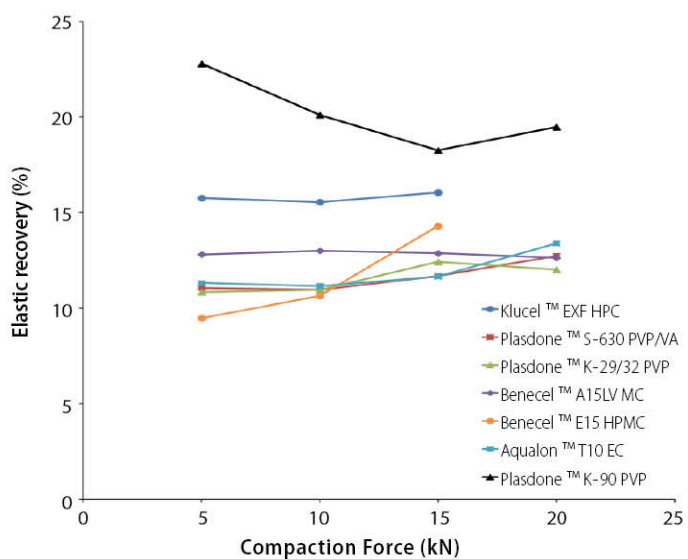


图 4. 聚合物粘合剂的弹性回复

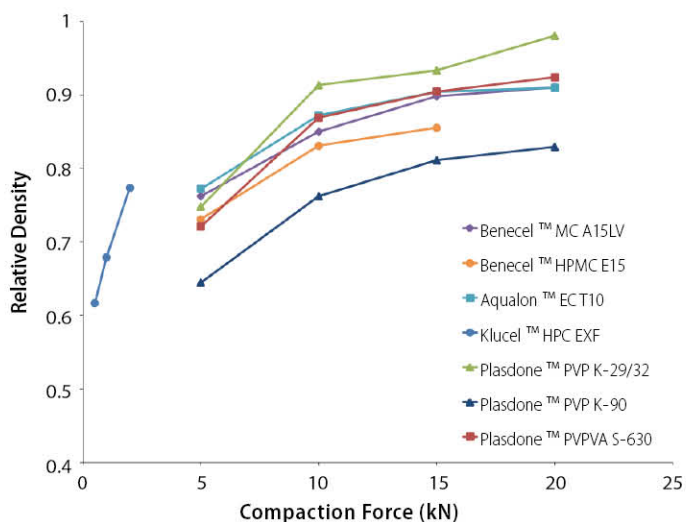


图 5. 粘合剂压缩性: 相对密度对比压片力

结果与讨论

可压性

在不同压片力下压制粘合剂片。计算并比较片剂抗张强度（图 1）。

Klucel™ HPC 相对其它粘合剂表现出更为优异的可压性。它的高热塑性导致高强度的片剂，在径向压缩测试中只是形变而没有破裂^[2]（图 2 和 3）。共聚维酮 Plasdane™ S-630 和甲基纤维素 Benecel™ 也表现出良好的可压性，制得高硬度的片剂（图 1）。

弹性回复

在压缩的瞬间，Stylcam 记录冲头的间距；压片后手工测量片剂厚度，这两个数据之间的差异提供了片剂复原的信息。

所有的粘合剂除了聚维酮 Plasdane™ K-90 外都表现出相似的弹性回复。数据位于 10-15% 表明不是一个理想的用作干性粘合剂的聚合物（见图 4）。

聚维酮 Plasdane™ K-90 表现出相对较高的弹性回复，并且有较低的可压性。这可能是由于其较高的分子量。这与实验中所观察到的一致，高粘度规格的 PVP 并不适合干法工艺。

压缩性

相对密度给出了片剂孔隙率的相关信息。从图 5 可以看到，在非常低的压力条件下可以达到羟丙纤维素 Klucel™ 片较高的孔隙率，这有利于液体渗透进片芯，从而导致更快的崩解和药物溶出。

结论

结果表明，由于较低的玻璃化温度和优异的可塑性^[2]，使得 Klucel™ HPC 有着非常高的可压性，使其成为所有干法工艺（直接压片或干法制粒）中粘合剂的首选。甲基纤维素 Benecel™ 和共聚维酮 Plasdane™ S-630 同样具有很好的可压性。由于有利的热塑性，选择这些粘合剂能够降低片剂生产时的压片力，为提高压片速度达到更高的产量降低安全风险。

参考文献

1. T.Dürrig. Binders in Pharmaceutical Granulation, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology 3rd edition 1,(2009)
2. K.M. Picker-Freyer and T.Dürrig, Physical Mechanical and Tablet Formation Properties of Hydroxypropylcellulose: In Pure Form and in Mixtures, AAPS PharmSciTech 2007,8(4), article 92.