

干法制粒中粘合剂的比较

王如意¹，刘怡¹，Thomas Durig²

(¹ 亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233；² Ashland Inc.，wilmington，USA)

摘要

目的

比较干法制粒压片工艺中粘合剂的表现。

方法

以盐酸二甲双胍和扑热息痛为模型药，分别以羟丙纤维素（hydroxypropyl cellulose, HPC），共聚维酮（copovidone, PVP/VA），羟丙甲纤维素（hypromellose, HPMC），聚维酮（povidone, PVP）和乙基纤维素（ethyl cellulose, EC）为粘合剂干法制粒并压片，测定颗粒密度，流动性和粒径分布，片剂硬度、脆碎度和体外溶出度等。

结果

对于盐酸二甲双胍和扑热息痛这两种药物，羟丙纤维素均能制得机械性能最佳的片剂，共聚维酮也表现较好。

结论

羟丙纤维素是较适合干法制粒压片工艺的优异粘合剂。

关键词

干法制粒；硬度；脆碎度；羟丙纤维素；共聚维酮

前言

干法制粒是除湿法制粒外改善处方流动性的另一种经济实用的制粒工艺，整个制粒过程不需要加湿加热，相比湿法制粒能耗更少。一些对湿热敏感，可压性又差而不宜采用直接压片的处方可以通过干法制粒来改善流动性和堆密度^[1-3]。但是由于干法制粒压片整个工艺过程需要经历

二次压制，故可压性和脆碎度是该工艺面临的两大挑战，粘合剂是干法制粒压片工艺的重要功能性辅料，对可压性和脆碎度起着极其重要的作用。本研究以流动性和可压性均较差的盐酸二甲双胍和扑热息痛为模型药，比较了羟丙纤维素（HPC），共聚维酮（PVP/VA），羟丙甲纤维素（HPMC），聚维酮（PVP）和乙基纤维素（EC）这 5 种粘合剂在干法制粒压片中的表现，以优选最适合的粘合剂。

一、材料与仪器

盐酸二甲双胍（寿光富康制药有限公司，中国），扑热息痛（河北冀衡（集团）药业有限公司，中国）。羟丙纤维素（HPC，Klucel EXF）、共聚维酮（PVP/VA，Plasdone S-630）、交联聚维酮（PVPP，Polyplasdone XL）、羟丙甲纤维素（HPMC，Benecel E5）、聚维酮（PVP，Plasdone K-29/32）和乙基纤维素（EC，Aqualon T10）均由美国亚什兰公司提供，甘露醇（Pearlitol SD200，罗盖特，法国）。

干法制粒机（TFG LAB Micro，Freund-Vector 公司，日本），颗粒密度测定仪（SVM 202，Erweka 公司，德国），粒径分析仪（HAVER EML 数字筛振仪，haver&boecker 公司，德国），8 冲旋转压片机（Mini press II，Karnavati 公司，印度），片剂硬度仪（300MD，Erweka 公司，德国），片剂脆碎度测定仪（Tar 200，Erweka 公司，德国），溶出度测定仪（DT800，Erweka 公司，德国）。质构分析仪（Brookfield，德国）。

二、方法

2.1 粘合剂的韧性测定

韧性是表示材料在塑性变形和断裂过程中吸收能量的能力，是承受应力时折断的抵抗。本研究参照文献方法^[4]进行类似的韧性测定。将各纯粘合剂粉末压制成片重 250mg，直径 7mm，硬度 7kgf 的圆形片剂，用质构分析仪的探头 TA11/1000 径向施压，测得负荷（g）与距离（mm）曲线图（图 1），最大负荷点处表明片剂在该压力下已经发生破裂。计算起点至最大负荷点处的曲线下面积，面积越大，表明粘合剂韧性越好。

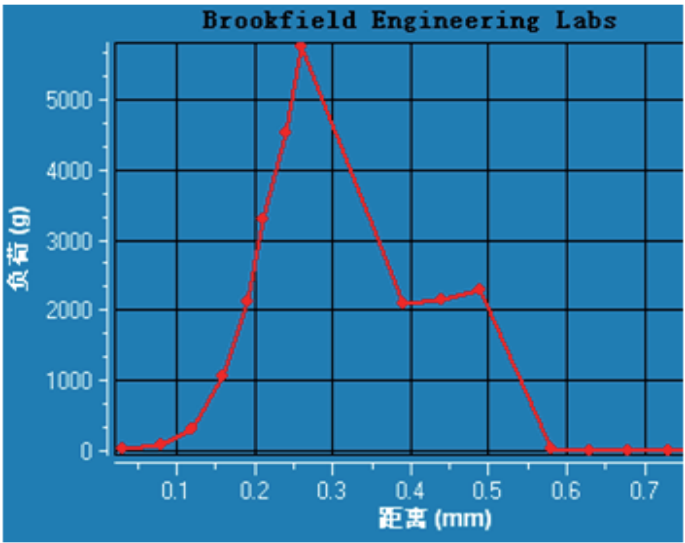


图 1. 质构分析仪测得的负荷 - 距离曲线图

2.2 片剂制备方法

盐酸二甲双胍和扑热息痛片的组分比例如表 1 示。

组分	盐酸二甲双胍片 /%	扑热息痛片 /%
API	75.8	60.0
甘露醇	23.8 或 17.8	32.8 或 26.8
粘合剂	0 或 6	0 或 6
PVPP	/	3.0
微粉硅胶	/	0.6
滑石粉	/	2.0
硬脂酸镁	0.4	0.8
共	100	100

表 1. 盐酸二甲双胍和扑热息痛处方

将处方比例的盐酸二甲双胍，粘合剂和甘露醇的混合粉末加入干法制粒机制粒（滚轮压力 60 bar）。然后过筛制粒，加入硬脂酸镁，混合，在 8 冲旋转压片机上压制成直径 11mm，重量 660mg 的浅弧圆形片，比较不同压片力（10kN, 15kN, 20kN 和 25kN）的影响。

将处方比例的扑热息痛，粘合剂，甘露醇，PVPP XL 和一半量的微粉硅胶的混合粉末加入干法制粒机制粒（滚轮压力 60 bar）。然后过筛制粒，加入剩余二氧化硅，滑石粉和硬脂酸镁，混合，压制成直径 10mm，重量 500mg 的浅弧圆形片，比较不同压片力（10kN, 15kN, 20kN 和 25kN）的影响。同时比较干法制粒中不同滚轮压力对含 6% Klucel EXF HPC 和 6% Plasodne S - 630 PVP/VA 的扑热息痛处方的影响。

2.3 流动性测定

以 Brookfield PFT 粉体流动性测定仪测定各处方干法制粒后的颗粒流动性，以流动性函数值（FF）表示，FF<1 表示粉体基本不具流动性，1<FF<2 表示粉体很粘，2<FF<4 表示粉体粘，4<FF<10 表示粉体流动性较好，FF>10 表示粉体具自由流动性。

2.4 硬度测定

不同粘合剂处方的片剂硬度由 TBH 300MD 片剂硬度仪测定，取 10 片的平均值。

2.5 片剂脆碎度

按照《中国药典》2015 年版四部片剂脆碎度检查法（通则 0923），采用片剂脆碎度测定仪 Tar200 测定。

2.6 溶出度测定

取各处方下以 20kN 压片力制备的片剂 6 片测定溶出度。盐酸二甲双胍片的溶出度以 1000ml pH6.8 的磷酸盐缓冲液为溶出介质，采用桨法，50rpm。扑热息痛片的溶出度以 1000ml pH5.8 的磷酸盐缓冲液为溶出介质，采用桨法，50rpm。分别于 5min, 10min, 15min, 30min 和 45min 取样，以紫外分光光度法测定。

三、结果与讨论

3.1 粘合剂韧性测定结果

粘合剂	HPC	PVP/VA	HPMC	PVP	EC
AUC(n=3)	4581	1102	388	652	725

表 2. 纯粘合剂片剂负荷 - 距离曲线下面积

韧性测定结果表明，HPC 的韧性最好，其次是 PVP/VA，也就是说 HPC 片更加能承受外界应力，易发生塑性形变而不易发生脆性断裂。

3.2 不同粘合剂在盐酸二甲双胍片和扑热息痛片制备过程中的表现

含粘合剂		0%	6% HPC	6% PVP/VA	6% HPMC	6% PVP	6% EC
盐酸二甲双胍颗粒	松密度 g/ml	0.586	0.568	0.581	0.618	0.6	0.603
	振实密度 g/ml	0.733	0.738	0.745	0.773	0.759	0.749
	卡尔指数 %	20	23	22	20	21	19
	FF 值	4.5	4.3	5.6	5.3	5.0	5.3
扑热息痛颗粒	松密度 g/ml	0.544	0.529	0.539	0.542	0.531	0.544
	振实密度 g/ml	0.706	0.678	0.695	0.704	0.698	0.697
	卡尔指数 %	23	22	22	23	24	22
	FF 值	5.5	5.0	5.8	5.5	6.1	5.9

表 3. 不同粘合剂制得颗粒的密度和流动性

由结果可知，粘合剂对颗粒密度和卡尔指数的影响比较小。颗粒的密度主要与干法制粒得到的大片的密度有关，而在设备工艺参数一定时，大片的密度主要由单位时间内流入滚轮间隙的物料的量决定，也就是与原辅料的堆密度和流动性有关，当粘合剂用量不大时，其对处方的颗粒密度和卡尔指数影响较小。各处方的流动性函数值（FF）均在 4-10 之间，表示流动性均较好。

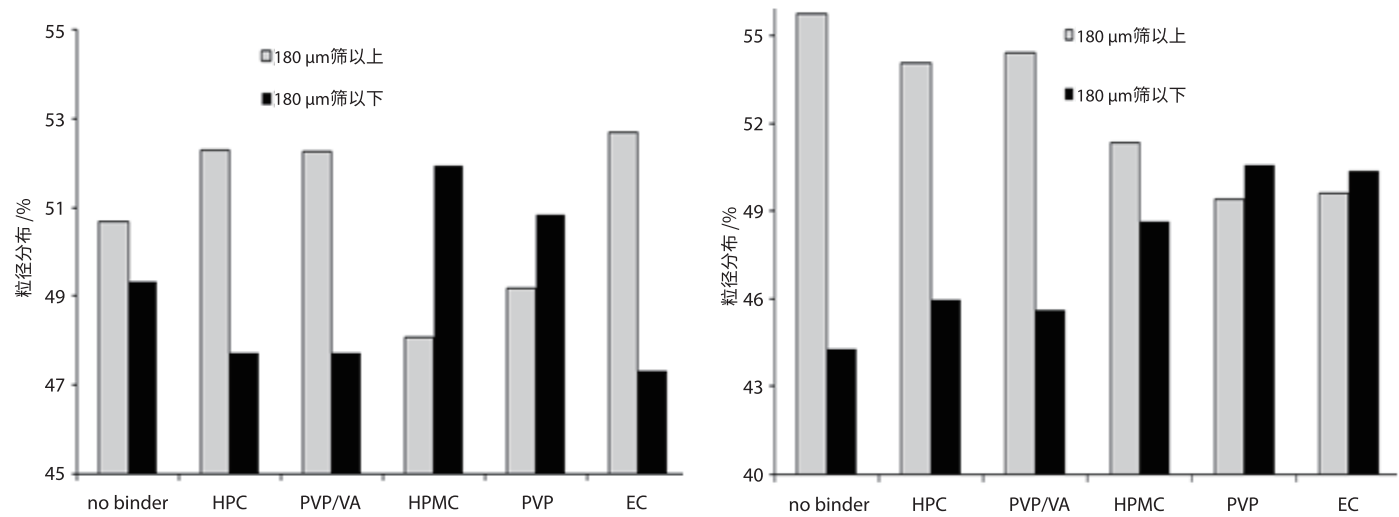


图 2. 盐酸二甲双胍颗粒（左）和扑热息痛颗粒（右）的粒径

由图可知，不论是对于针状结晶的盐酸二甲双胍，还是脆性较强的扑热息痛，以 HPC 和 PVP/VA 为粘合剂时细粉均较少。

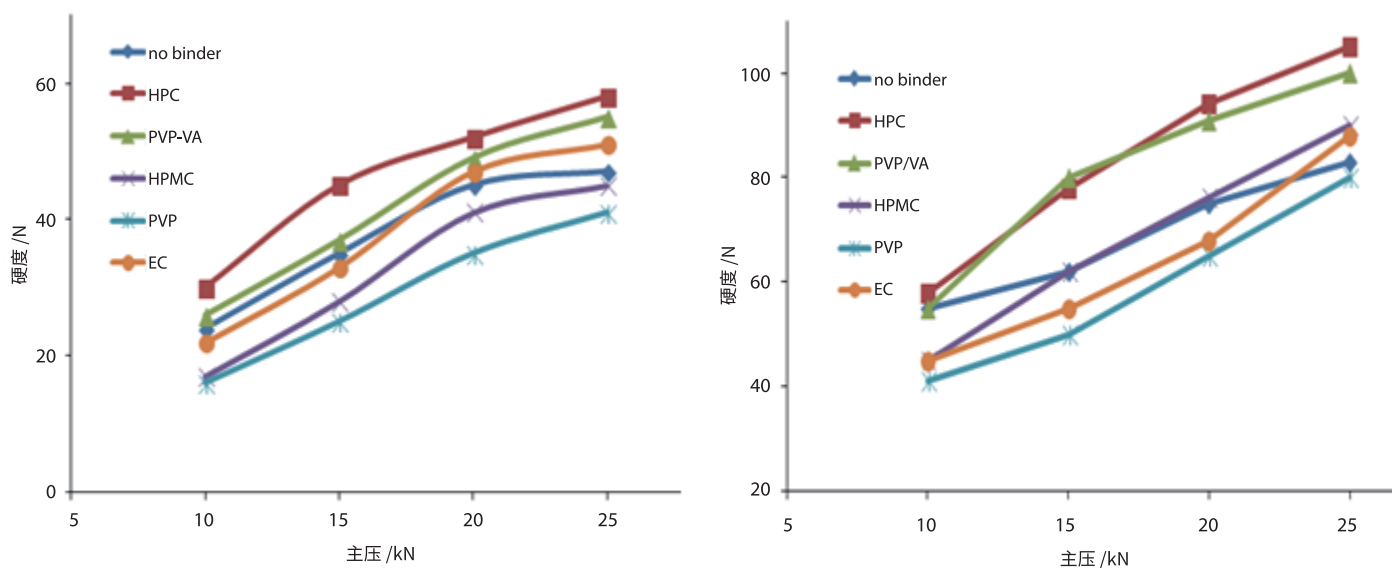


图 3. 不同粘合剂盐酸二甲双胍片（左）和扑热息痛片片（右）的片剂硬度

由图可知，在不同主压力下，不论是盐酸二甲双胍还是扑热息痛处方，HPC 均赋予了片剂最好的可压性，得到硬度最高的片剂。对于扑热息痛，PVP/VA 表现也较好。

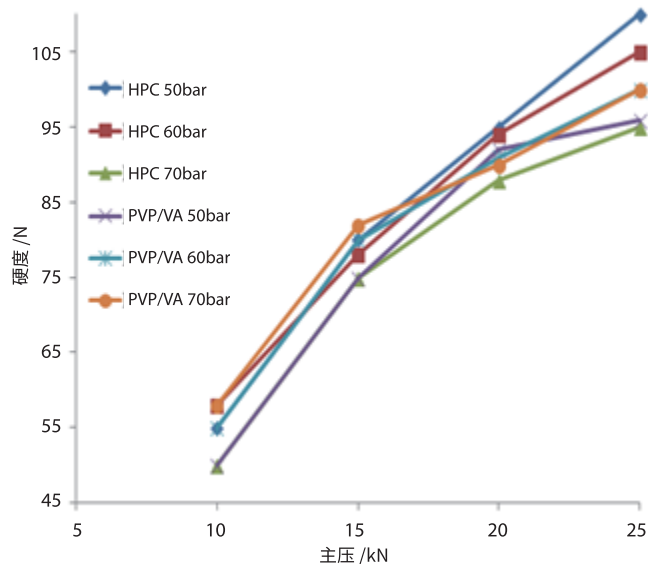


图 4. 不同滚轮压力对含 HPC 和 PVP/VA 扑热息痛片剂硬度的影响

干法制粒压片的一个巨大挑战就是因为二次压制过程带来的可压性损失，这里比较了不同滚轮压力（50 Bar，60 Bar 和 70Bar）对含 HPC 和 PVP/VA 粘合剂的扑热息痛处方的影响。PVP/VA 处方在不同滚轮压力下可压性曲线接近。而对于 HPC 处方，滚轮压力越大，处方可压性越差。这是由于塑性较强的 HPC 在干法制粒过程中发生较大的形变而影响了后续片剂的可压性。因此，对于 HPC 处方而言，干法制粒过程中的滚轮压力不宜太高，以防造成压片时可压性的较大损失。

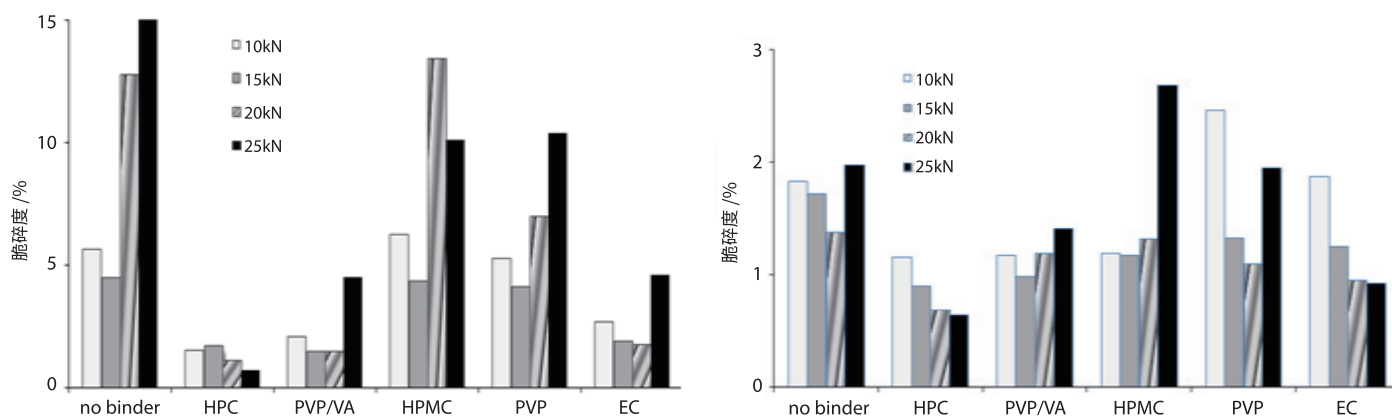


图 5. 不同粘合剂盐酸二甲双胍片（左）和扑热息痛片（右）的片剂脆碎度

由图可知，片剂的硬度与脆碎度并不一定具有相关性。脆碎度更多的是跟片剂整体的韧性呈现相关性。对于盐酸二甲双胍片，只有 Klucel EXF HPC 可以在测试的各压片力下均得到脆碎度小于 1% 的片剂。

和盐酸二甲双胍片一样，含 Klucel EXF HPC 的扑热息痛片具有最低的脆碎度。不论是盐酸二甲双胍片还是扑热息痛片，除了 Klucel EXF HPC 处方，其余粘合剂处方会在低压片力（5kN）或高压片力（15kN 或 20kN）下得到高脆碎度的片剂。低压片力易得到脆碎度较差的片剂主要是由于两个处方的粉末可压性均较差，较低压片力下粉体不易发生脆性形变或塑性形变产生粘结力，故片剂脆碎度差。较高压力下出现脆碎度差的现象主要是由于压力较大时，粉体之间的排斥力已经大于所产生的粘结力，这些片剂会在脆碎度测定过程中出现裂片。Klucel EXF HPC 是粘结性和塑性非常好的聚合物，可以提高整个处方的韧性，是解决药物干法制粒压片中裂片问题的优异粘合剂。

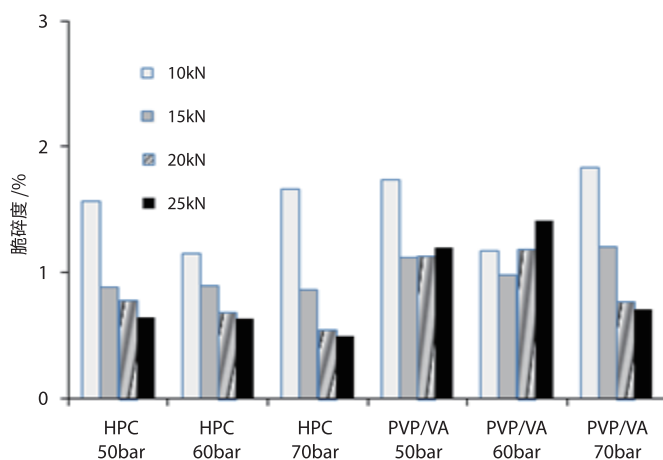


图 6. 不同滚轮压力对扑热息痛片脆碎度的影响

由上图可知，对含 HPC 和 PVP/VA 粘合剂的热息痛片，滚轮压力对脆碎度影响较小。

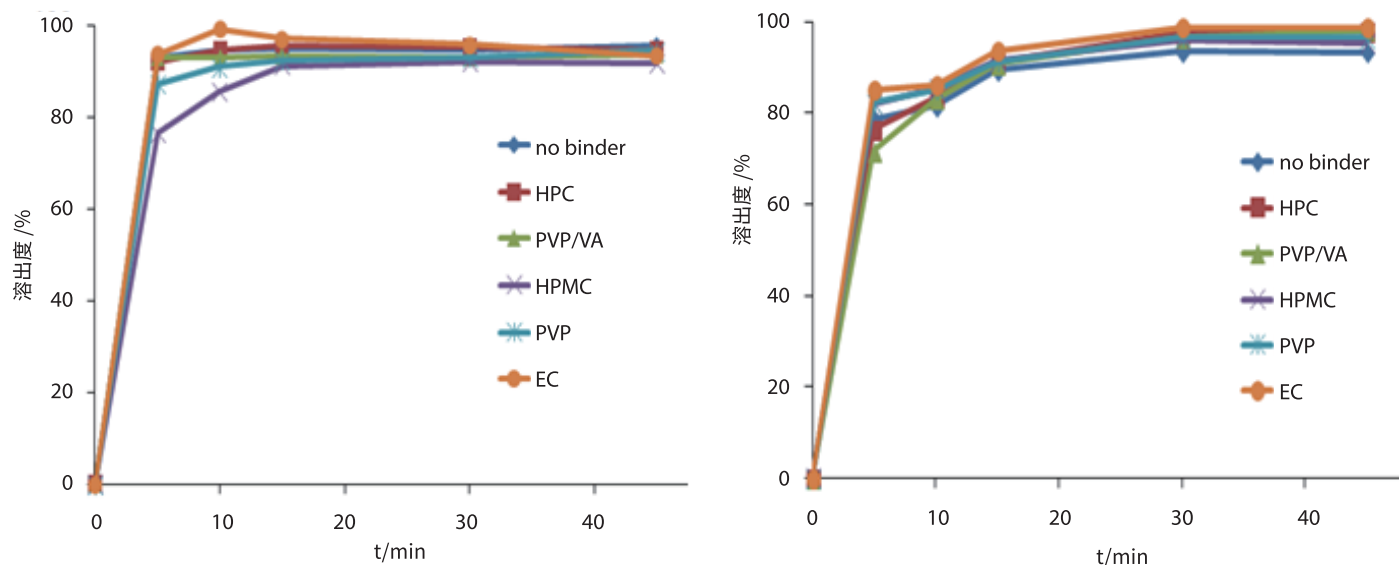


图 7. 不同粘合剂盐酸二甲双胍片（左）和扑热息痛片（右）的溶出度

由图可知，各粘合剂制备的盐酸二甲双胍片和扑热息痛片均具有较好的溶出度。其中 Benecel E5 HPMC 制备的盐酸二甲双胍片前 15min 的溶出度略慢，这可能是由于 HPMC 水化形成凝胶所致。而含 Aqualon T10 EC 的盐酸二甲双胍片和扑热息痛片均表现出较快的溶出度，可能是因其不溶于水，与溶出介质接触后不会形成凝胶所致。

四、结论

Klucel EXF HPC 是韧性较强的聚合物，可以赋予片剂较好的可压性，且在压片和脆碎度测定过程中不易出现裂片现象，是适合可压性较差、脆性大而易裂片处方的干法制粒压片粘合剂。

参考文献

1. HU J, YU H ZH, CHEN Y, et al. The tablet production contrast application of dry and wet granulation[J]. Qilu Pharm Affairs (齐鲁药事), 2009, 28(4):249.
2. Inghelbrecht S, Remon J P. Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process[J]. Int. J. Pharm. 1998, 171(2):195-196.
3. Bacher, C., Olsen, P M., Bertelsen, P., et al. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation[J]. Int J Pharm. 2008, 358(1-2):69-74.
4. Joneja S K., Harcum WW., Skinner G. W., et al. Investigating the Fundamental Effects of Binders on Pharmaceutical Tablet Performance[J]. Drug Dev. Ind. Pharm, 1999, 25(10):1129-1135.