

羟丙纤维素

在制粒工艺中做为片剂干性粘合剂的评价

Jurij Holinej, Joseph L. Johnson, Linda J. Miller

简介

羟丙纤维素（HPC）是一种水溶性纤维素醚，有不同分子量和不同粒径的规格⁽¹⁾。HPC 能够用于湿法制粒工艺中作为片剂粘合剂⁽²⁾。传统以来，粘合剂的使用是将粘合剂先溶于水或有机溶剂，然后将配制的溶液用于制粒⁽³⁾。

粘合剂也可以采用干粉形式加入处方中，然后用水或有机溶剂来诱发其粘性⁽³⁾。使用干粘合剂的主要优点是去除了粘合剂溶液配制的步骤，节省了时间。不利之处是制得的颗粒比较软，粘合剂用量会相对更大。

目的

在对乙酰氨基酚（APAP）为模型药物的处方中将 HPC 作为干性粘合剂，研究粘合剂用量，粘合剂加入方式，粘合剂粒径和分子量对 HPC 粘合力影响。

实验方法

以含有 APAP 作为活性成份的模型处方来评价粘合剂的性能（表 1）

成份	重量 (mg)	片 (%)
对乙酰氨基酚, USP	325.0	50.00
乳糖, NF	144.6	22.25
硫酸钙, NF	144.6	22.25
粘合剂, NF	19.5	3.00
交联羧甲基纤维素钠, A 型, NF	13.0	2.00
硬脂酸镁, NF	3.3	0.50
合计	650.0	100.00

表 1. APAP 模型处方

实验中用于比较的粘合剂：羟丙纤维素（HPC）；羟丙甲纤维素（HPMC），2910，15cps；聚维酮，k 值为 29-32。

还有多种规格的 HPC 用于研究。具体的分子量、粘度和粒径见表 2。

规格	分子量	2% 溶液粘度 (cps)	粒径
A-1	80,000	5	84% 通过 30 目筛 (600 微米)
B-1	95,000	10	84% 通过 30 目筛 (600 微米)
C-1	1,150,000	15,000	84% 通过 30 目筛 (600 微米)
A-2	80,000	5	99% 通过 60 目筛 (250 微米)
B-2	95,000	10	99% 通过 60 目筛 (250 微米)
C-2	1,150,000	15,000	99% 通过 60 目筛 (250 微米)

表 2. HPC 不同规格的物理性质

APAP 和稀释剂在行星式低剪切搅拌机中混合。粘合剂如果是干粉形式加入的，则与 APAP 和稀释剂一起混合。如果是粘合剂溶液加入，则先配制粘合剂水溶液。干混合物中加入水或粘合剂溶液制粒，干燥，整粒，再外加其它辅料后压片。压片使用的是用可监测压力的旋转式压片机。

溶出度检测按照美国药典 (USP) II 法。溶出介质为 37°C pH 5.8 磷酸盐缓冲液。桨转速为 50rpm。分别在 5、10、30、45 和 60 分钟时取样并用紫外分光光度计检测。所有溶出度检测用的片剂硬度均为 13kP。USP 对 APAP 片的溶出度要求为 30 分钟不低于 80%。

实验结果

图 1 显示的是 HPC 用量对片剂硬度的影响。在这三个实验中用的是粗粒径的 HPC，都是以粘合剂溶液的形式加入。三种用量中，2% HPC 用量在各压片力条件下都不能达到合格的片剂硬度。因此，最低的 HPC 用量为 3%。

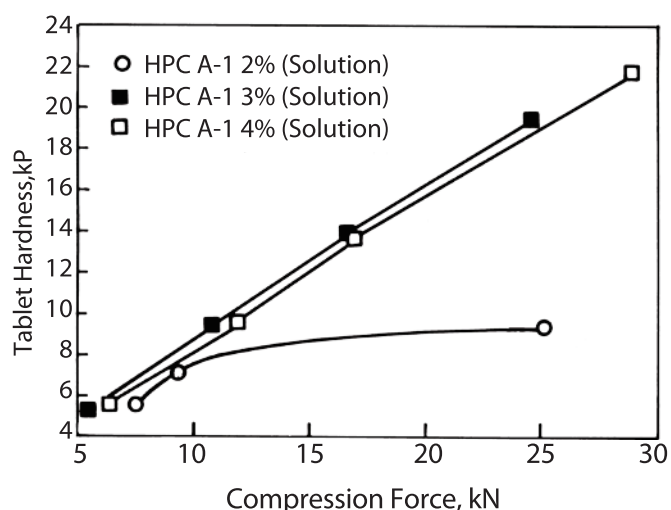


图 1. HPC 用量对于片剂硬度的影响

HPC 用量对溶出度的影响见图 2。两条溶出曲线中，只有 3% 的 HPC 用量能够符合 USP 对于溶出度的相求。因此，基于压片和溶出的结果，处方优化的 HPC 用量是 3%。

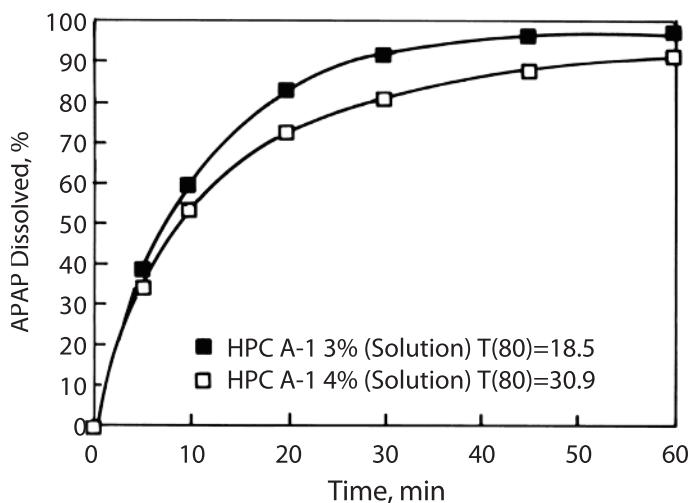


图 2. HPC 用量对溶出度的影响

图 3 显示的是不同粘合剂对片剂硬度的影响。HPC 和聚维酮都有比较好的可压性，但聚维酮需要比 HPC 更高的用量。然而，HPMC 可压性低于 HPC 或聚维酮。

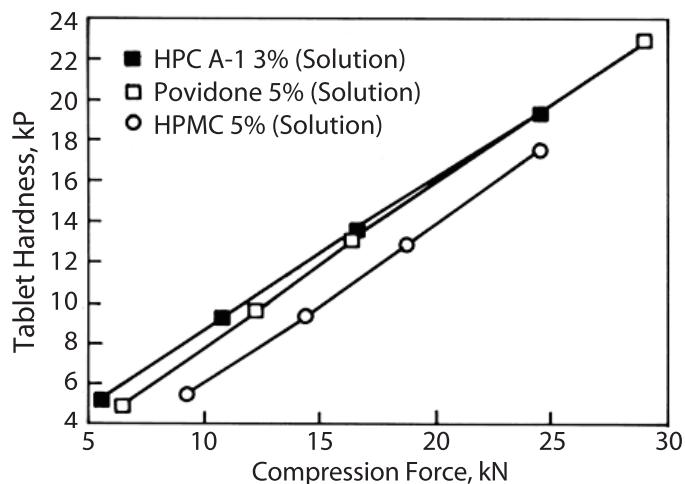


图 3. 粘合剂及其用量对片剂硬度的影响

不同粘合剂制得片剂的溶出曲线见图 4。HPC 和聚维酮的溶出相似，都符合 USP 的要求。而 HPMC 未能达到这一要求。

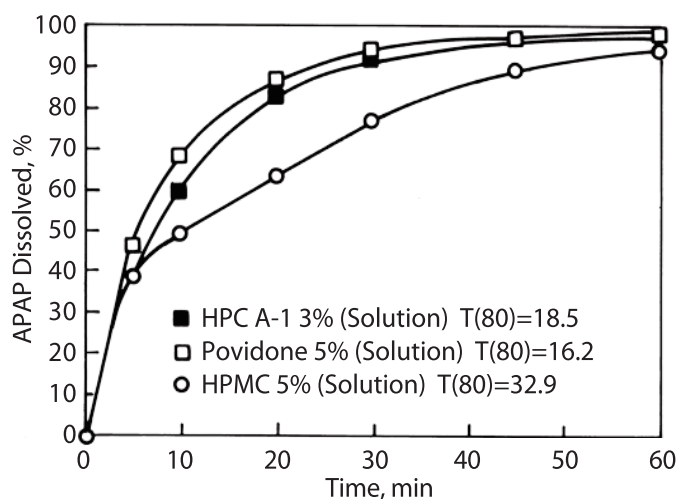


图 4. 粘合剂及其用量对溶出的影响

HPC 的加入方式和粒径对片剂硬度的影响结果见图 5。尽管硬度曲线相似，HPC 干粉加入方式略优于溶液加入方式。粗粒径 HPC 干粉加入方式的可压性较差，结果未显示。因此细粒径规格对于 HPC 做为片剂干性粘合剂非常重要。

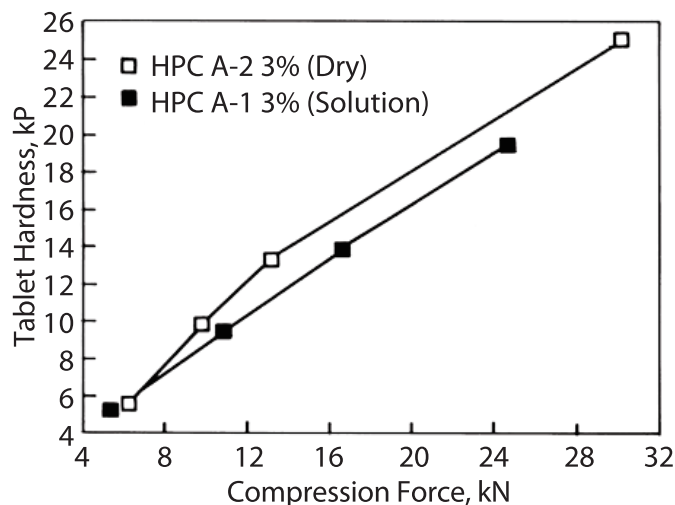


图 5. HPC 加入方式对片剂硬度的影响

图 6 显示 HPC 加入方式对溶出的影响。两条曲线都符合 USP 的要求。然而，HPC 干粉加入的片剂溶出会略快一些。

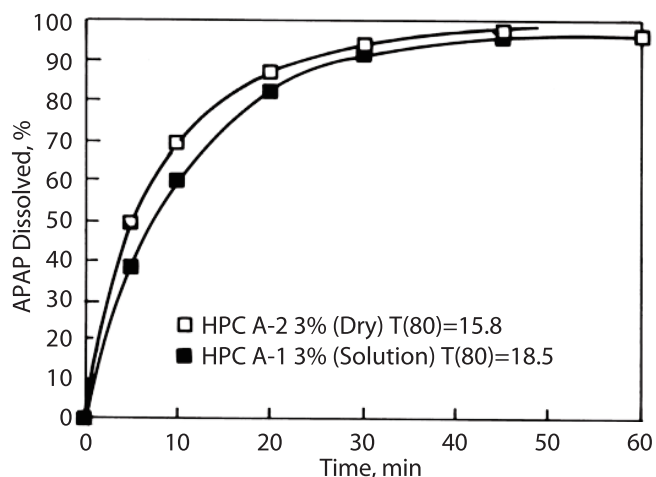


图 6. HPC 加入方式对溶出的影响

图 7 显示 HPMC 和 PVP 的加入方式对片剂硬度的影响。两种粘合剂的干粉加入方式都不如溶液加入方式好。PVP 和 HPMC 作为干粉加入所压成片剂的硬度都不能达到 10kP 以上。HPC 分子量对片剂硬度的影响见图 8。所有三个规格的 HPC 都是以干粉形式加入。HPC 的分子量与粘合能力的呈反比，随着 HPC 分子量的升高，粘合能力能随之下降。

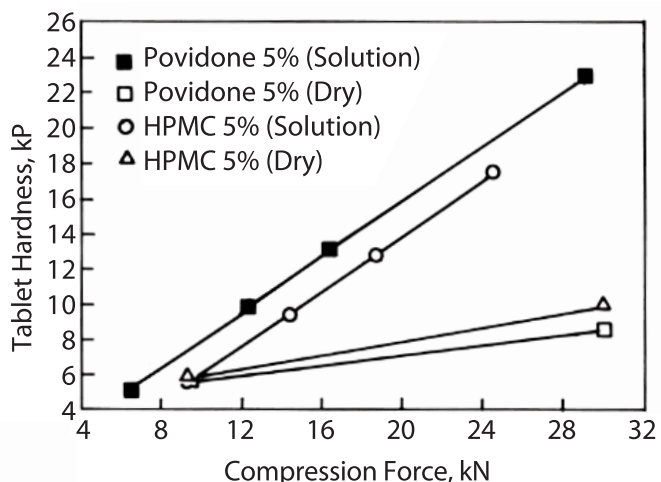


图 7. HPMC 和聚维酮加入方式对片剂硬度的影响

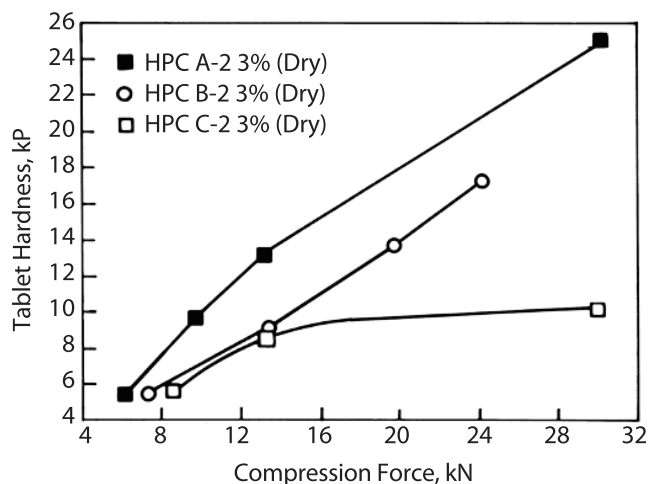


图 8. HPC 分子量对片剂硬度的影响

结论

1. 基于硬度和溶出度结果，处方优化的聚维酮用量为 5%，HPMC 不是合适的粘合剂。处方优化的 HPC 用量为 3%。因此，HPC 是最有效的粘合剂。
2. HPC 是一种有效的干粉粘合剂，这是基于可压性数据和溶出曲线结果得来的。与这相反，聚维酮和 HPMC 作为粘合剂以干粉方式加入效果较差，可压性较低。
3. HPC 的粘合能力与其粒径有关，细粒径的 HPC 作为干粉加入，比粗粒径的 HPC 更有效。这与 Nystrom 和 Glazer 的结论一致⁽⁴⁾。
4. HPC 的粘合能力与分子量有关。低分子量 HPC 做为干粘合剂，效果优于高分子量 HPC。

参考文献

1. "Klucel™Hydropropylcellulose: Physical and Chemical Properties," Booklet 250-2F, p.5, Ashland Specialty Ingredients, 2001.
2. Lieberman, H.A., L.Lachman, and J.B. Schwartz, eds. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, 2nd ed., p. 107, Marcel Dekker, Inc., New York, 1989.
3. Ibid., p.160.
4. Nystrom, C., and M. Glazer."studies on direct compression of tablets, XIII. The effect of some dry binders on the tablet strength of compounds with different fragmentation propensity." International J. Pharmaceutics, Vol.23(1985), 255-263.