

# 评估低粘度聚合物用于模型处方的

## 直接压片粘合剂

S. Porter<sup>1</sup>, K. Karan<sup>1</sup>, R. Hach<sup>1</sup>, Q. Schwing<sup>1</sup>, Jeffery Williamson<sup>1</sup>, Nicole Mendonsa<sup>2</sup>  
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE, 19808, USA 2. University of Mississippi

### 前言

水溶性低粘度聚合物作为湿法制粒的粘合剂被广泛应用于医药工业中。这些聚合物的加入能够提高最终片剂的强度。但是很少有报道研究这些聚合物用作直接压片的粘合剂。本实验目的就是研究HPC、MC、HPMC和PVP在直接压片处方中在提高片剂强度方面的表现。

### 实验

实验用物料包括：粉碎无水磷酸氢钙<sup>(1)</sup> (DCP)；羟丙纤维素<sup>(2)</sup> (HPC)；甲基纤维素<sup>(3)</sup> (MC)；羟丙甲纤维素<sup>(4)</sup> (HPMC)；聚维酮<sup>(5)</sup> (PVP)；微晶纤维素<sup>(6)</sup> (MCC)作为对照。

所有物料按接收状态检测其性质：粒径<sup>(7)</sup>、真密度<sup>(8)</sup>、水分<sup>(9)</sup>，每指标检测三次。

处方为DCP与聚合物，聚合物用量为20%，按接收状态使用。处方使用2oz玻璃罐在V型混合器上混合15分钟。

使用Betapress压片机压片，压片时监控预压力、主压力和推片力。通过Tablet Press Monitoring System (TPM)<sup>(10)</sup>每1毫秒采集一次数据。压片机的一个冲位装有7/16英寸的平冲。压片机转速设置为50rpm，并用数字式光学转速表监控。预压轮调低以消除其作用。模具在Betapress转台的填充位与压缩区设为180°以保证压片机在压片前能达到全速运转。

模具用10%硬脂酸镁丙酮液预处理，并手工填料前干燥。手工填料为575mg。采用4种压力10、15、20和26kN压片。压成的片剂装入高密度聚乙烯瓶 (HDPE) 中，在室温常湿条件下存放24小时后再测定其片重、厚度、直径和硬度。

为了消除聚合物粒径对压片的影响，所有物料都过200目 (74- $\mu$ m) 筛，使用筛过的部分。筛分后的聚合物混合按前述方法进行检测。本研究所用的压片力为：10，17和26kN。

检测了聚合物制得片剂的脆碎度。选用10kN压力压成的片剂，放置24小时后用Roche脆碎度仪测定10分钟。选用10kN压得的片剂是因为这个压片力在不同的粘合剂间有最大的区分力。

## 实验结果

DCP被选作稀释剂是因为其本身可压性较差。20%聚合物用量的确定来自于预实验，需要如此多的聚合物用量才能使得片剂硬度是纯DCP片剂硬度的两倍（10kN压片力）。

通过预实验验证了批量大小和混合时间，压制整个批（26片），测算了压片力和片剂硬度的偏差。压片力和片剂强度在每个处方内都没有显著变化。结果表明，聚合物与DCP达到了均匀的混合。

图1显示了各聚合物混合物的可压性曲线。结果表明如下硬度排列顺序： $MC \geq HPC \geq MCC \geq HPMC > PVP > DCP$ 。水溶性纤维素醚能够得到相似的可压性曲线。PVP未能达到与纤维素聚合物相似的片剂强度。

图2显示了过200目筛聚合物制得混合物的可压性曲线。研究结果表明各片剂强度的排列顺序为： $HPC > MC \geq MCC \geq PVP > HPMC > DCP$ 。排列顺序的变化表明粒径对片剂硬度确实有影响。

图3显示了聚合物片剂脆碎度结果。研究结果表明脆碎度从低到高排列如下： $HPC < PVP < HPMC < MC < MCC < DCP$ 。

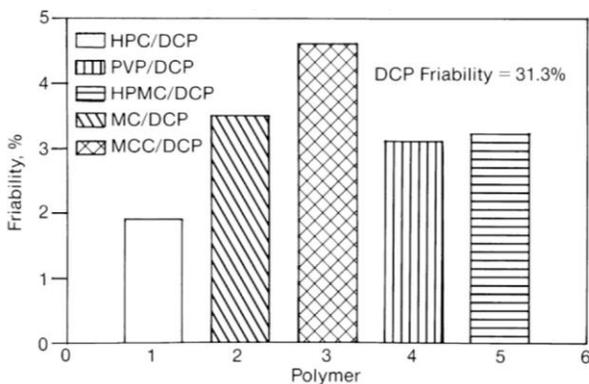


图3: 聚合物:DCP混合物片剂脆碎度（10kN主压力）

辅料	WMD (um)	真密度 (g/ml) <sup>a</sup>	水份 (%) <sup>b</sup>
DCP	<38	2.90	0.66(0.01)
HPC	63.7	1.29	3.02(0.06)
MC	84.0	1.38	3.63(0.11)
HPMC	58.4	1.34	2.56(0.17)
PVP	109.5	1.13	6.04(0.24)
MCC	93.9	1.57	4.57(0.09)

表1: 显示了本研究所用所有辅料的重量平均径 (WMD)、真密度和水份

<sup>a</sup> 所有密度的标准偏差0.00

<sup>b</sup> 所有水份标准偏差都标注在括号内

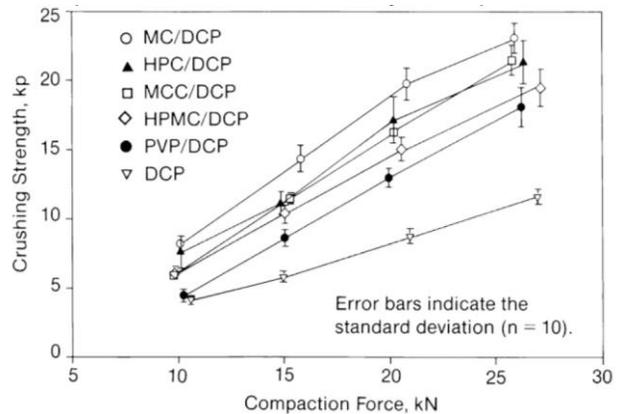


图1: 硬度-主压力曲线（聚合物:DCP混合物）

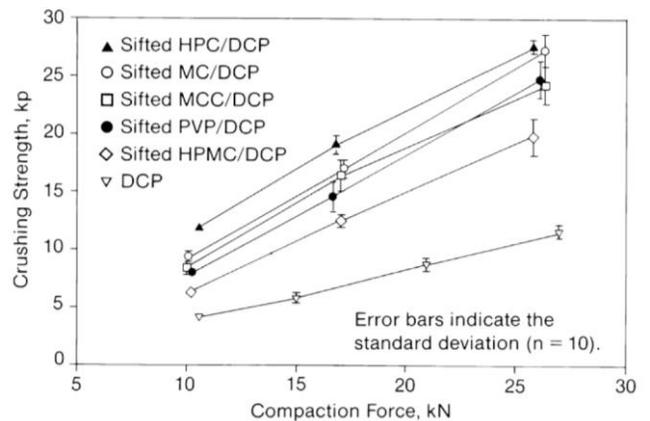


图2: 硬度-主压力曲线（筛分聚合物:DCP混合物）

由于脆碎度和硬度曲线给出了不同的粘合效率排序，找到一个方法，将这两个重要参数整合起来，在整体功能性上对这些聚合物粘合剂进行排序。强度总分计算公式为：

$$\text{强度总分} = \frac{\text{硬度, } kp}{\text{脆碎度, \%}}$$

选取了10kN下压制的片剂，表2通过强度总分对聚合物的粘合效率进行排序。总之，基于强度总分，HPC制得强度最高的片剂。

聚合物	强度总分kp/%
HPC	4.0
MC	2.3
HPMC	1.9
PVP	1.5
MCC	1.3
DCP	0.1

表1: 强度总分

## 结论

1. 纤维素醚类聚合物制得比PVP和MCC更高强度的片剂。
2. 减小聚合物粒径能够改善片剂可压性。
3. 基于硬度、脆碎度和强度总分，HPC制得强度最高的片剂。

### 注释

- (1) 无水磷酸氢钙, USP, Rhone-Poulenc Basic Chemicals, Shelton, Connecticut.
- (2) Klucel™ EXF 羟丙纤维素, Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, Delaware.
- (3) Methocel A15LV, Dow Chemical Company, Midland, Michigan.
- (4) Pharmacoat 606, Shin-Etsu Chemical Company Ltd., Japan.
- (5) Plasdone K29/32, Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, Delaware.
- (6) Avicel PH102, FMC Corporation, Philadelphia, Pennsylvania.
- (7) Alpine气动筛
- (8) Helium Pycnometer.
- (9) MA30水分测定仪.
- (10) Metropolitan Computing Corporation, West Orange, New Jersey.