

# 评价在可压性差的药物处方 中低分子量聚合物作为高剪切制粒粘合剂的作用

## 总结

该实验使用高剪切制粒比较研究了几种低粘度聚合物作为片剂粘合剂的表现。选用可压性和流动性差的对乙酰氨基酚 (APAP) 作为模型药, 研究的聚合物包括: 羟丙纤维素 (HPC)、羟丙甲纤维素 (HPMC)、聚维酮 (PVP) 和预胶化淀粉 (PGS)。

使用 Collette Gral 25 高剪切制粒机制粒, 处方中含有 50% 的 APAP。粘合剂的用量从 1% 到 14% 不等, 所使用的压片机是 Manesty Beta-Press, 使用紫外分光光度计检测药物溶出度。

HPC 在用量达 2% 时就有很显著的粘合效果。在 3% 的用量下, HPC (EXF) 和 HPC (EF) 溶液能使片剂有低的脆碎度和高的硬度。在所考察的粘合剂中, HPC 表现出最佳的综合效果, 可以使片剂的硬度 >13 Kp (15kN), 脆碎度 < 0.75%。

本实验中其它粘合剂的用量为: 1) 5% HPMC, 2) 6% 聚维酮 (干粉加) 和 3) 12% 预胶化淀粉。按各粘合剂以上的用量得到的片剂性质为: 硬度 <13 Kp (15kN), 脆碎度 >1%, 并有顶裂发生。在压片力高的时候顶裂情况出现较多。

综上所述, HPC 是所考察的聚合物中最有效的粘合剂, 具有卓越的成型性, 并且用量较低。

## 引言和目的

高剪切制粒操作时间短, 在制药行业被广泛使用, 而粘合剂在高速混合的时候必须快速发挥其特性。

本实验考察了四种粘合剂聚合物, 分别是羟丙纤维素 (HPC)、羟丙甲纤维素 (HPMC)、聚维酮 (PVP) 和预胶化淀粉 (PGS)。HPC 和 PVP 即以干粉形式加入, 也以溶液形式加入; 而 HPMC 和 PGS 只考察了干粉形式加入的效果。

本实验所使用的设备是 Collette Gral 25 升的高剪切制粒机, 工艺参数为主刀 (280RPM), 切刀 (1500RPM)。

本实验使用对乙酰氨基酚 (APAP) 为模型药。APAP 在处方中的含量是 50%。

本实验的目的是使用高剪切制粒比较常用的水溶性聚合物作为粘合剂的功能, 衡量指标是压片性能 (硬度和脆碎度) 和溶出时间。

## 实验

### 处方

处方的活性成分是对乙酰氨基酚 USP, 所考察的粘合剂的用量从 1%- 14% 不等。如下所示的处方中含有 3% 的粘合剂用量。如果处方中粘合剂用量改变, 则需要改变稀释剂 (乳糖和硫酸钙) 的用量来调整, 使片重保持一致。

湿法制粒物料	% 重量	mg/ 片
对乙酰氨基酚粉, USP <sup>1</sup>	50.0	325.0
乳糖, 常规碾磨, NF <sup>2</sup>	22.2	144.6
硫酸钙水合物, NF <sup>3</sup>	22.2	144.6
聚合物粘合剂 <sup>4</sup>	3.0	19.5

总混物料	% 重量	mg/ 片
整粒后的颗粒	97.4	633.7
交联羧甲基纤维素钠, NF <sup>5</sup>	2.0	13.0
硬脂酸镁, NF <sup>6</sup>	0.5	3.3
总重	99.9	650.0

<sup>1</sup> Rhone-Poulenc, Inc., Cranbury, NJ.

<sup>2</sup> Wisconsin Dairies, Baraboo, WI.

<sup>3</sup> United States Gypsum Company, Chicago, IL.

<sup>4</sup> 聚合物粘合剂:

Klucel™ EF, 羟丙纤维素, Ashland Specialty Ingredients, Ashland Inc., Wilmington, DE.

Klucel™ EXF, 羟丙纤维素, Ashland Specialty Ingredients, Ashland Inc., Wilmington, DE.

Benecel™ M021 羟丙甲纤维素, Ashland Specialty Ingredients, Ashland Inc., Wilmington, DE.

聚维酮, USP, Plasdone K29/32, Ashland Specialty Ingredients, Ashland Inc., Wilmington, DE.

预胶化淀粉, NF, Starch 1500, Colorcon, Inc., West Point, PA.

<sup>5</sup> FMC Corporation, Philadelphia, PA.

<sup>6</sup> Witco Chemical Corp., Chicago, IL.

## 操作方法

所有的批次都按如下方法进行操作。当粘合剂是以溶液形式加入的话，就不加干粉的粘合剂在混合物中。使用去离子水配置粘合剂溶液。

- 将 APAP，乳糖、硫酸钙和粘合剂粉末置于 Gral 25 的高剪切机中混合 3 分钟。
- 以 225 毫升 / 分钟的速度加入粘合剂溶液或者水进行制粒，直到达到合适的终点。
- 将颗粒置于托盘上放入烘箱，以 60°C 烘至水分小于 1%。
- 使用装有 0.065 英寸筛网的 Fizmll，以中等速度粉碎颗粒，刀片向前。
- 将崩解剂过 20 目筛后，加入到颗粒物料中，使用 V 型混合机混合 2 分钟。
- 将硬脂酸镁过 20 目筛后，加入 V 型混合机中混合 2 分钟。
- 使用 Betapress 7/16 英寸的标准浅凹冲模进行压片。

## 溶出度检测

使用 15kN 压片力下得到的片剂进行溶出度检测。

USP2 法：浆法

搅拌速度：50RPM

溶出介质体积：900ml

温度：37°C

溶出介质：pH5.8 的磷酸盐缓冲液

结果：T80（溶出 80% 的时间）

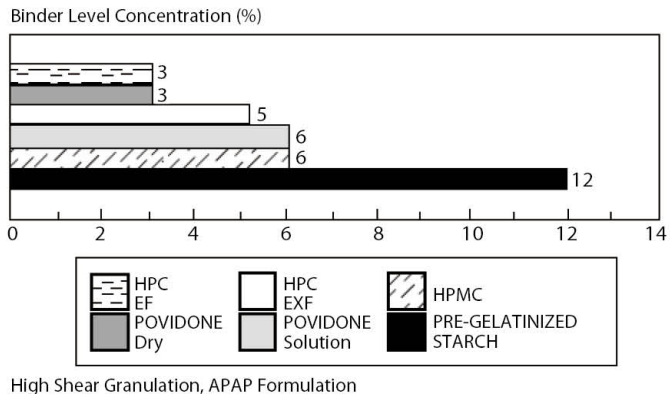
检测方法：全自动二极管阵列紫外检测器

## 结果与讨论

本实验使用的粘合剂用量如表 1 和图 1 所示

粘合剂用量	
HPC, EF	3% (溶液加)
HPC, EXF	3% (干粉加)
HPMC	5% (干粉加)
聚维酮 K29/32	6% (溶液加)
聚维酮 K29/32	6% (干粉加)
预胶化淀粉	12% (干粉加)

表 1. 粘合剂用量



High Shear Granulation, APAP Formulation

图 1. 粘合剂用量

各个处方的压片成型性能有较大的差异，各粘合剂系统的成型性结果如图 2 所示。

### 硬度 VS 压片压力

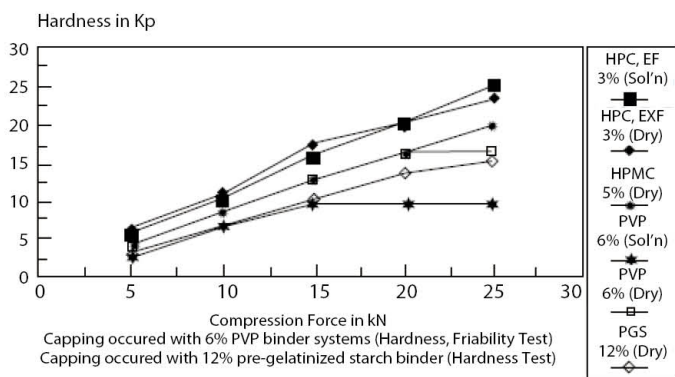
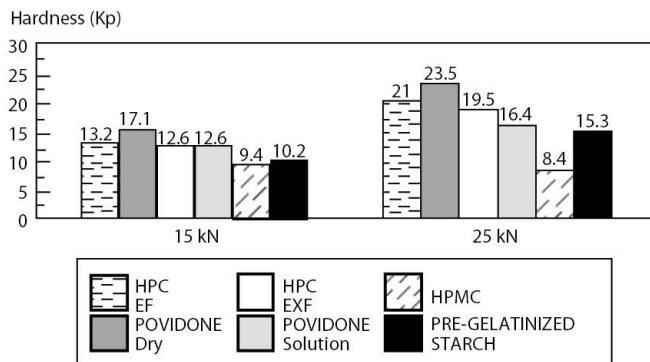


图 2. 对乙酰氨基酚高剪切制粒粘合剂的对比结果

在 15kN 和 25kN 压片力下的可压性对比结果如图 3 所示。在 15kN 下，分别以 6% 的 PVP 溶液和 12% 的 PGS 粉末作为粘合剂得到的片剂硬度最低。分别以 6% PVP 粉末、5%HPMC 粉末和 3%HPC EF 溶液作为粘合剂得到的片剂有相似的片剂硬度，均比 6% 的 PVP 溶液或 12% 的预胶化淀粉得到的片剂硬度高。其中可压性最好的处方是以 3% HPC EXF (干粉加) 为粘合剂高剪切制粒得到的片剂。

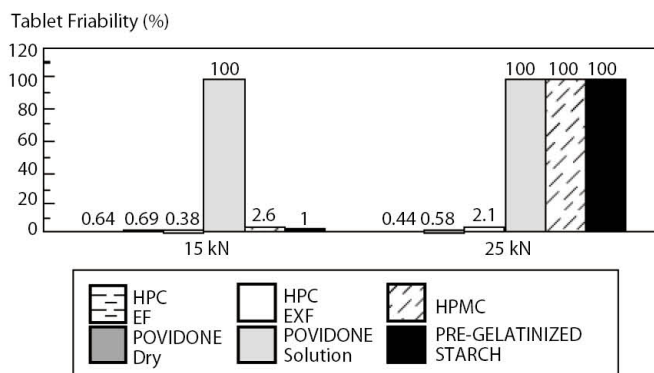
在压片力为 25kN 时，HPC EF 和 EXF 得到的片剂性能比其它粘合剂得到的片剂性能好。



High Shear Granulation, APAP Formulation

图 3. 片剂性能：硬度 (kP)

各粘合剂的片剂脆碎度性能的比较结果见图 4。使用 3% HPC EF 或 3% HPC EXF 作为制粒粘合剂在 25kN 的压片力下得到的片剂脆碎度最低。6% 的 PVP 得到的片剂出现了顶裂，12% 的预胶化淀粉得到的片剂也出现顶裂。



High Shear Granulation, APAP Formulation

图 4. 片剂性质：脆碎度 (%)

各粘合剂得到的片剂都通过对乙酰氨基酚溶出度 T80 (30 分钟内的溶出不少于 80%) 的检测。和预期的一样，HPC、PVP 和 HPMC 得到的 T80 比预胶化淀粉的长，但仍符合药物溶出度的质量标准。

## 结论

本实验得到的结果显示了各水溶性粘合剂不同的粘合效果，粘合剂的合理选择对片剂的性能有显著的影响。3% 的 HPC (Klucel EF Pharm 或 Klucel EXF Pharm) 是所研究的粘合剂中用量最低、最有效的粘合剂。在如此低的粘合剂用量下，HPC 得到的片剂的硬度和脆碎度优于所评估的其它粘合剂。