

低分子量超细粒径羟丙纤维素： 粘合剂粒径对片剂性能的影响

Amol Batra, Ronald Deeter, Michael Kogan, Anthony Sosnowik, Vivian Bi, Thomas Dürig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808

目的

在直接压片和干法制粒工艺中，粘合剂在确保片剂硬度和降低脆碎度方面起着至关重要的作用。

在所有干性粘合剂中，低分子量羟丙纤维素

(HPC) 由于其出色的可塑性使其成为一种最有效的粘合剂。除了可塑性和分子量，粒径同样可对其粘合性能产生重大影响。较细的粉体会填入混合物的大颗粒之间的间隙而得到更硬的片剂。

目标

本研究的目的是评估不同规格和可塑性的聚合物粘合剂（包括HPC和微晶纤维素MCC）在直接压片和干法制粒工艺中对片剂强度的影响。

实验方法

- 低分子量细粒径Klucel™ EXF HPC和超细粒径Klucel™ EXF Ultra（由Ashland Specialty Ingredients, G.P., Wilmington, USA.生产）
- 微晶纤维素Avicel PH 102（MCC PH 102）（由DuPont Nutrition and Health, Kansas, USA生产）
- 竞品HPC

• 激光衍射粒径分析

使用Mastersizer 3000激光衍射粒径分析仪（Malvern Panalytical, 英国）进行粒径分析。

• 片剂断裂试验

通过Instron® 5965通用测试系统（Instron®, 美国马萨诸塞州），使用5kN的测力传感器，十字头速度为0.5英寸/分钟条件下检测得到纯聚合物片剂的受力-位移曲线。

• 直接压片

在V型混合器中对乙酰氨基酚（80%w/w）与MCC PH 102（18%w/w）和选定的粘合剂（1.5%w/w）混合10分钟，然后加入润滑剂硬脂酸镁（0.5%w/w）混合2分钟。使用STYL'One压缩模拟机（Medelpharm®, 法国）模拟Manesty Beta Press压片机，以67rpm，在四种不同压力下（10、15、20和25 kN）压制400 mg片剂。

• 滚压干法制粒

盐酸二甲双胍（75.8%w/w）、甘露醇（17.8%w/w）和粘合剂（6%w/w）在GMX-Lab Mini高剪切混合机（Freund-Vector®公司，美国）中混合10分钟。滚压干法制粒机使用的是TFC Lab

低分子量超细粒径羟丙纤维素： 粘合剂粒径对片剂性能的影响

Amol Batra, Ronald Deeter, Michael Kogan, Anthony Sosnowik, Vivian Bi, Thomas Dürig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808

Micro滚压干法制粒机 (Freund-Vector®, 美国), 进料螺杆速度30rpm, 滚轮转速2rpm, 滚轮压力30bar。将滚压成的胚片通过850µm筛粉碎成颗粒, 在压片前加入0.4%w/w的硬脂酸镁混合。在三个不同压力下压成片重为660 mg片。使用STYL'One压缩模拟机 (Medelpharm®, 法国) 模拟Manesty Beta Press压片机, 以37rpm, 在三种不同压力下压片, 片重约为660mg。在室温环境条件下储存48小时后测定片剂的硬度和脆碎度。

• 片剂硬度, 脆碎度和崩解时间

使用Key International (新泽西, USA) 的HT 500S直径硬度计和FT-400脆碎度仪, 按照USP <1216>法测量片剂的硬度和脆碎度。使用Agilent® Technologies (California, USA) 崩解仪, 按照USP <701>法在去离子水中测定崩解时间。

结果

竞品HPC和Klucel™ EXF Ultra HPC具有类似的粒径分布, 激光衍射法测得的中值粒径 (D₅₀) 是干粘合剂一个重要的特征参数, 其与比表面积有关。

粘合剂	D ₁₀ (µm)	D ₅₀ (µm)	D ₉₀ (µm)
Klucel™ EXF Ultra HPC	6	23	55
Klucel™ EXF HPC	23	68	200
竞品HPC	8	20	50
MCC PH 102	35	110	225

表1. 本研究所用粘合剂的粒径分布

使用Instron®机械检测单元进行片剂破裂测试, 获得受力-位移曲线。Klucel™ EXF Ultra HPC片剂形变且未破裂。



图1. 片剂破裂试验图

这些纯聚合物片剂的受力-位移曲线表明, 尽管竞品HPC和Klucel™ EXF Ultra HPC的粒径相当, 但Klucel™ EXF Ultra HPC有着更高的可塑性和韧性。

低分子量超细粒径羟丙纤维素： 粘合剂粒径对片剂性能的影响

Amol Batra, Ronald Deeter, Michael Kogan, Anthony Sosnowik, Vivian Bi, Thomas Dürig
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808

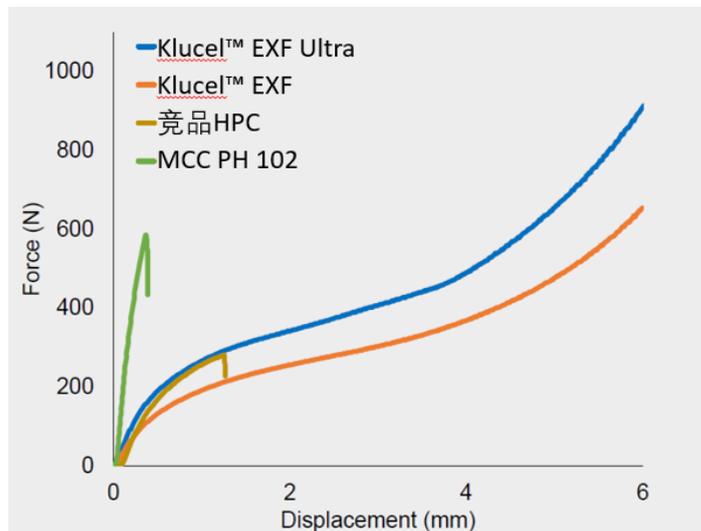


图2. 各粘合剂片剂的受力-位移曲线

在四个压片力下，Klucel™ EXF Ultra HPC提供了最高的片剂硬度。

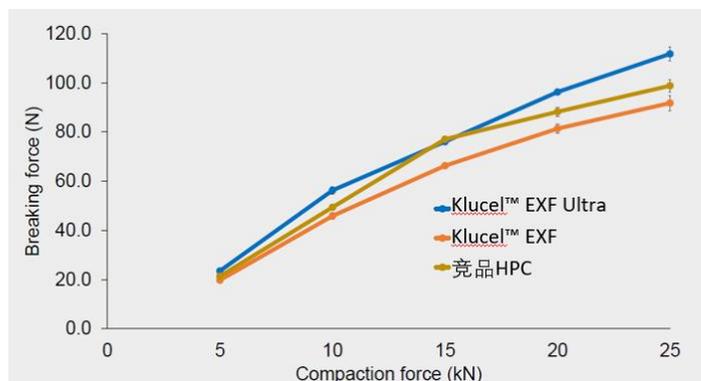


图3. 不同粒径纤维素聚合物的片剂硬度

Klucel™ EXF Ultra HPC 在所有四种压片力下的脆碎性最低。含有竞品HPC的片剂在所有压片力下均未达到脆碎度的要求。

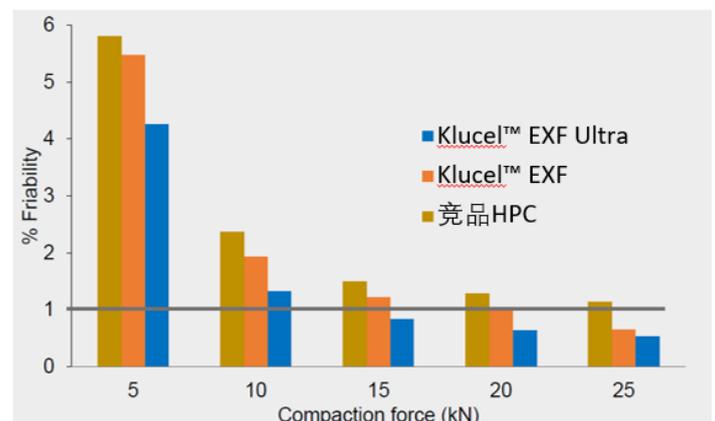


图4. 不同粒径纤维素聚合物片剂的脆碎度

Klucel™ EXF Ultra HPC片剂崩解时间明显低于竞品HPC片剂。

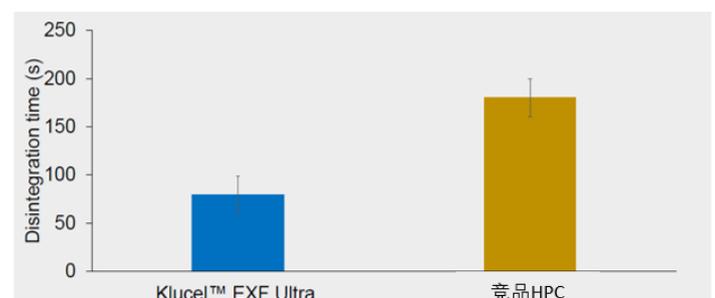


图5. 不同粒径纤维素聚合物片剂的崩解时间

低分子量超细粒径羟丙纤维素： 粘合剂粒径对片剂性能的影响

Amol Batra, Ronald Deeter, Michael Kogan, Anthony Sosnowik, Vivian Bi, Thomas Dürig
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808

Klucel™ EXF Ultra HPC显示最高的片剂硬度。

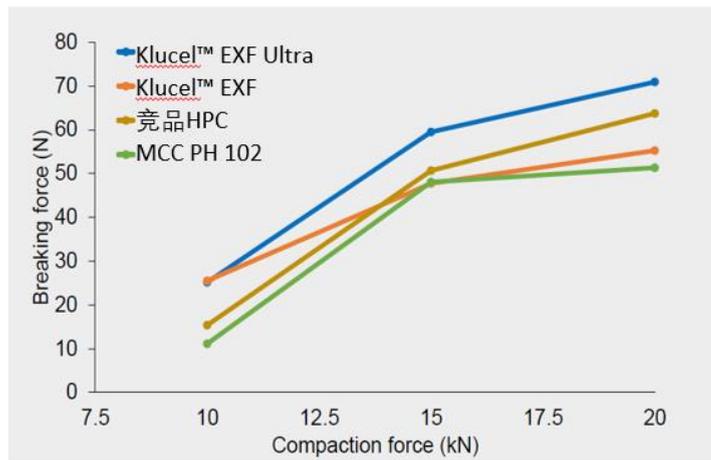


图6. 不同粘合剂干法制粒制得片剂硬度

结论

与其它纤维素干粘合剂相比, Klucel™ EXF Ultra HPC制得片剂的硬度更高, 脆碎度更低。
Klucel™ EXF Ultra HPC可以在较低的用量下使用, 能够制得更小、更容易吞咽的片剂。提高硬度和改善脆碎度, 也可以节省剔除废片的成本。

在所有压片力下, Klucel™ EXF Ultra HPC的片剂脆碎度最低

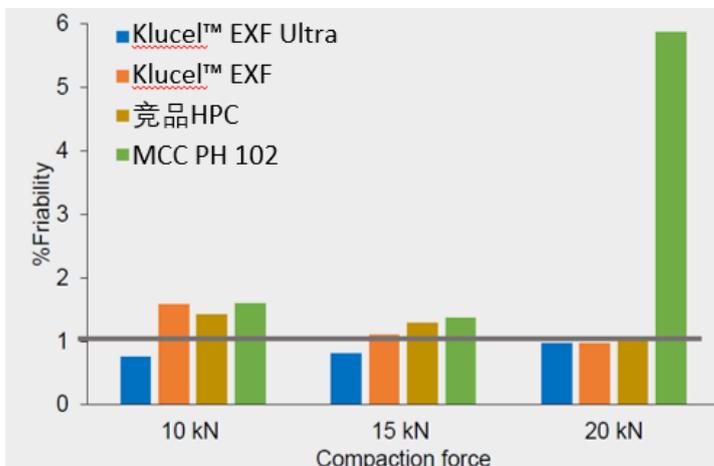


图7. 不同粘合剂干法制粒制得片剂脆碎度