

压缩方程评价不同孔体积微丸的压缩特性

陈盛君^{1*}, 朱家璧², 祁小乐²

(1. 江阴天江药业有限公司, 江苏 江阴 214434; 2. 中国药科大学药物制剂研究所, 江苏 南京 210009)

摘要: 采用 Kawakita 压缩方程评价不同孔体积微丸的压缩特性, 为微丸压片工艺的研究提供科学依据。采用不同体积比例的乙醇/水混合液作黏合剂, 以微晶纤维素 (MCC)、磷酸二氢钙 (DCP)/MCC (4:1, w/w)、乳糖 (Lac)/MCC (4:1) 为填充剂, 挤出-滚圆工艺分别制备不同孔体积微丸。以 Kawakita 压缩方程评价前述微丸的压缩特性, 结果表明高孔体积 MCC 微丸可压性最好, 而 3 种孔体积的 DCP/MCC (4:1) 微丸和 Lac/MCC (4:1) 微丸没有显著差别, 这与微丸压缩过程中发生的压缩机制有关, MCC 微丸主要发生了塑性变形, 另外两类辅料制成的微丸则主要发生破碎, 扫描电镜图直观说明了这一现象。研究结果提示微丸压片工艺发生的机制复杂, 选用不同辅料制备微丸的压缩特性各异, 而高孔体积 MCC 微丸和不同孔体积的 DCP/MCC 微丸和 Lac/MCC 微丸可作为微丸压片过程中的缓冲颗粒, 以保护含药微丸使之在压片过程中保持原有的形态和释放行为。

关键词: 压缩方程; Kawakita 方程; 微丸压片; 孔体积; 压缩机制

中图分类号: R943.4

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 04-0412-05

Evaluation with compression equations of compression behavior of pellets with different intragranular pore volumes

CHEN Sheng-jun^{1*}, ZHU Jia-bi², QI Xiao-le²

(1. Jiangyin Tianjiang Pharmaceutical Ltd. Company, Jiangyin 214434, China; 2. Pharmaceutical Research Institute, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Microcrystalline cellulose (MCC), calcium phosphate (DCP)/MCC (4:1, w/w) and lactose (Lac)/MCC (4:1) pellets with different intragranular porosity were prepared in an extrusion-spheronizator and three volume ratios of ethanol/water were used as binder agents to prepare pellets. The compression behaviors of these pellets with different intragranular pore volume were evaluated with the parameters of Kawakita model. The results showed that high pore volume of pellets made up of MCC had the best compressibility and low pore volume of pellets had a poor compactibility. However, the compressibility of different porosity of pellets made up of DCP/MCC (4:1) or Lac/MCC (4:1) was good, but they were not significantly different. The reason might be the main compression mechanism of high porosity of MCC pellets was plastic deformation and that of DCP/MCC pellets or Lac/MCC pellets was not plastic deformation but fragmentation. These results can be observed directly by the SEM photographs. According to these results, the conclusion could be drawn that high porosity MCC pellets and different porosity DCP/MCC pellets and Lac/MCC pellets can be used as cushion granules to maintain the original shape and release characteristics of drug pellets when pellets were tableted.

Key words: compression model; Kawakita equation; compression of pellet; intragranular pore volume; compression mechanism

多单元型制剂具有很多优点^[1], 现有上市的多单元

型制剂的最终剂型多以小单元填充胶囊为主, 而多单元型片剂可降低填充胶囊的高成本并解决胶囊剂无法分剂量问题, 故逐渐成为研究热点^[2,3]。多单元型片剂中研究较多的是微丸作为剂量分散单元, 但

收稿日期: 2008-10-10.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672549).

*通讯作者 Tel: 86-510-86408091, E-mail: chensj1123@sohu.com

因微丸压片工艺难度较大, 目前仅有少数品种上市, 分别为阿斯利康公司开发的酒石酸美托洛尔缓释多单元片剂 (Beloc® Zok)^[3]和奥美拉唑多单元微丸系统 (Autra® MUPS)^[4]。国内对微丸压片研究的文献较少^[5], 微丸压片工艺技术难点在于如何控制微丸在压片前后的完整性以维持原有释药行为, 这不仅与含药微丸压缩成形性有关, 还与所采用辅料的粉体学和可压缩性有关。本研究以常用辅料制备的微丸为模型, 分别对其压缩行为进行研究, 以期对微丸压片工艺过程中含药微丸和缓冲微丸的选择提供实验依据。

本文以常用辅料微晶纤维素 (MCC)、磷酸二氢钙 (DCP)/MCC (4:1, w/w)、乳糖 (Lac)/MCC (4:1) 为填充剂, 以不同体积比例的乙醇/水溶液为黏合剂分别制备了不同孔体积的微丸, 并采用压缩方程 Kawakita 方程^[6]对其压缩特性进行评价, 以扫描电镜照片直观说明不同微丸压缩过程中形态学特征。

材料与方法

仪器 智能压片机 (Mini Press-II SF, 印度 Karnavati Engineering Ltd.); 比表面积孔隙率测定仪 (美国 Beckerman&Coulter 公司); 挤出-滚圆机 (沈阳药科大学制药厂); 扫描电镜仪 (S-3000N 型, 日本 HITACHI 公司)。

药品与试剂 微晶纤维素 (Avicel® PH101, 美国 ISP 公司); 乳糖 (Granulac® 200, 德国 Meggle 辅料公司); 磷酸二氢钙 (上海化学试剂厂); 无水乙醇 (南京化学试剂有限公司)。

不同孔体积微丸的制备 以 MCC、DCP/MCC (4:1)、Lac/MCC (4:1) 为填充剂, 每批投料 100 g, 以适量乙醇/水溶液为黏合剂 (0:100、50:50、80:20, v/v) 分别制软材, 在挤出-滚圆机中以工艺参数分别为挤出速度 20 r·min⁻¹、滚圆速度 12 r·min⁻¹ 条件下制备不同孔体积的微丸, 选择粒径约 0.8~1.0 mm 微丸作模型微丸。微丸的孔体积采用比表面积孔隙率测定仪测定, 采用高纯度氮气 (纯度 99.99%) 吸附原理测定微丸内部孔隙体积。

微丸压缩特性评价 将不同微丸以 50~700 MPa 压力压制成片, 记录压片力, 并测定片剂的尺寸, 对所得系列数据采用 Kawakita 方程进行拟合, 采用方程中的参数对不同微丸压缩特性评价。

Kawakita 方程 该方程描述的是粉体压缩时压力与体积之关系, 可表示为:

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{abP}{1 + bP} \quad (1)$$

$$\text{即: } \frac{P}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a} \quad (2)$$

式中 C 代表体积减小的程度; V_0 表示粉体的最初表观体积; V 是粉体在一定压力 (P) 下的体积; a 、 b 是常数, 用来描述粉体的压缩特性。

如果压片力无限大, 则方程 (1) 中的分母项则可以简化为 bP , a 可用方程 (3) 表示:

$$a = C_\infty = \frac{V_0 - V_\infty}{V_0} \quad (3)$$

其中 V_∞ 是压片力无限大时的体积。常数 a 的物理意义可以解释为一定压力下, 粒子最终被压缩的程度。根据方程 (2) 和 (3), $1/b$ 可用方程 (4) 表示:

$$\frac{1}{b} = \frac{P(V - V_\infty)}{V_0 - V} \quad (4)$$

根据方程 (4) 可知, $1/b$ 是一种力的反映, 是将粉体压缩到所能压缩的最大体积一半时所需的压力。 $1/b$ 越大, 即压缩到最大体积一半时需要的压力越大, 说明粉体的塑性变形性越不好。因此, 常数 a 和 b 都有一定的物理意义, 可用来定性描述压缩粒子的特性。通过绘制 P/C - P 曲线, 可直接求出 a 与 b 。

不同微丸压制片形态学观察 分别将不同孔体积微丸压片后片剂断面喷金制备样品 (时间 80 s, 电流 15 μ A), 将制备好的样品置于扫描电镜下 (加速电压 5~15 kV) 拍照, 观察微丸粒子受压后的粒子形态。由于低孔体积 MCC 微丸压片时基本不成形, 故未对其压片断面进行拍照。

结果与讨论

1 不同孔体积微丸的制备

采用不同体积比例的乙醇/水作黏合剂, 制备不同孔体积微丸, 以比表面积孔隙率测定仪测定微丸内部孔体积, 结果如表 1 所示。由表中数据可知, 随着黏合剂中乙醇用量的增加, 微丸内部孔体积逐渐变大, 这与微丸干燥速率有关^[7], 以 3 种辅料或辅料混合物作填充剂制备微丸均有相同的结果。但辅料类别不同, 尽管采用相同的黏合剂, 所制得微丸的孔体积也不同, 其中 DCP/MCC (4:1) 微丸孔体积最大, Lac/MCC (4:1) 次之, MCC 微丸孔体积最小。

2 Kawakita 方程评价微丸的压缩特性

采用 Kawakita 方程对压缩数据进行拟合, 结果如表 2 所示。根据相关系数 R 值可知, P/C 和 P 之间

Table 1 Intragranular pore volume of different types of pellets

Filler	Intragranular pore volume	Granulation liquid (water/ethanol, v/v)	Pore volume (mean±SD)/mL·mg ⁻¹
MCC	Low	100 : 0	5.0 ± 0.2
	Middle	50 : 50	7.0 ± 0.8
	High	20 : 80	9.8 ± 0.1
Lac/MCC (4 : 1, w/w)	Low	100 : 0	6.1 ± 0.9
	Middle	50 : 50	7.4 ± 0.1
	High	20 : 80	9.2 ± 0.3
DCP/MCC (4 : 1, w/w)	Low	100 : 0	6.2 ± 0.2
	Middle	50 : 50	11.2 ± 0.9
	High	20 : 80	14.8 ± 0.2

存在良好的线性关系, 计算不同压力下高、中和低孔体积微丸 (MCC 低孔体积微丸压缩不成形, 故未得到参数值) 压缩后的参数 a 和 $1/b$ 。

Kawakita 方程中 a 值越大, 表明粉体越易被压缩成较小体积, 即可压缩性越好, $1/b$ 值的大小则说明粉体发生塑性变形的难易。由表 2 可知, 不同孔体积的 Lac/MCC (4 : 1) 微丸 a 值接近, 说明其可压性较接近, 而 $1/b$ 值随孔体积降低而增加, 说明微丸内孔体积越高, 越易发生塑性变形; 不同孔体积的 DCP/MCC (4 : 1) 微丸 a 值随孔体积的降低差别较小, 说明其可压性接近, 且 $1/b$ 值较接近, 说明该类微丸易发生永久性变形, 高孔体积微丸可压性最好; 而比较不同孔体积 MCC 微丸可压性可知, 低孔体积 MCC 微丸在任何压力下都不能压制成形, 可压性极差, 而高孔体积 MCC 微丸 a 值较中孔体积 MCC 微丸大, 前者相当于后者的两倍, 说明高孔体积 MCC 微丸可压性更强, 而中孔体积 MCC 微丸 $1/b$ 值更小, 说明其易于发生永久性变形。

比较不同辅料所制得的高孔体积 MCC 微丸、3 种孔体积 DCP/MCC 微丸和 Lac/MCC 微丸, 前两类微丸有更低的 $1/b$ 值, 说明高孔体积 MCC 微丸和 DCP/MCC 微丸更易于发生永久性变形, 而 Lac/MCC 微丸稍差, 具有一定的永久变形能力, 抵抗外力作用

的能力较差。中孔体积 MCC 微丸可能更多发生塑性变形, 低孔体积 MCC 微丸变形能力最差。

Johansson 等^[8]对两种机械性质 MCC 微丸的压缩行为进行研究, 结果也表明微丸的变形程度随孔隙率的增加而增加, 对于同一种辅料制成的不同孔隙率微丸而言, 与本文研究结果一致。而本文研究表明, 微丸的变形程度和压缩行为还与微丸所选用辅料的种类有关, 对于易碎裂辅料如 DCP/MCC 制成的微丸, 即使孔隙率不同, 其压缩行为也可能较接近。

3 微丸压制片形态学观察

高、中孔体积 MCC 微丸、DCP/MCC 微丸、Lac/MCC 微丸压片后分别对片面和断面在数码相机和扫描电镜下拍照, 见图 1~3 所示。由于低孔体积 MCC 微丸压片时成形性很差, 故未对其压片断面进行拍照。

由图 1 可知, 相同压力下高孔体积 MCC 微丸压缩后片剂表面比中孔体积 MCC 微丸压制片更光滑; 由片剂断面可以看出, 中孔体积 MCC 微丸在 600 MPa 下压制片中仍可看到完整微丸, 说明微丸受压过程中主要发生整体塑性变形, 而较少发生碎裂; 而高孔体积 MCC 微丸在 100 MPa 压力下制成的片剂中能看到完整微丸, 主要发生塑性变形, 可较清楚看到纤维状结构, 压力为 600 MPa 时微丸变形程度增大。上述现象说明 MCC 微丸受压后主要发生塑性变形, 较难发生碎裂, 其原因可能是组成微丸的 MCC 小粒子是纤维状结构, 受压后很难发生断裂。

而图 2 可知, Lac/MCC 高孔体积微丸在 100 MPa 压力下制成片剂断面可见部分发生碎裂; 当压力增加到 600 MPa 时, 片剂断面中几乎看不到完整微丸, 说明微丸以碎裂为主。Lac/MCC 中孔体积微丸在 100 MPa 下压制成片剂的断面可见变形的微丸, 尽管微丸表面有裂痕, 但与高孔体积微丸相比较少微丸发

Table 2 Kawakita equations of different pore volume of pellets

Filler	Pellet pore volume	Kawakita equation	R^2	a	$1/b$
MCC	Middle	$P/C = 2.7878P + 21.841$	0.996 6	0.358 7	7.834 5
	High	$P/C = 1.563P + 39.653$	0.999 9	0.638 0	25.200 0
Lac/MCC (4 : 1, w/w)	Low	$P/C = 2.0553P + 109.480$	0.999 1	0.486 5	53.267 2
	Middle	$P/C = 1.9729P + 93.960$	0.999 5	0.506 9	47.625 3
	High	$P/C = 1.9907P + 81.208$	0.998 9	0.502 3	40.793 7
DCP/MCC (4 : 1, w/w)	Low	$P/C = 1.8251P + 44.115$	0.999 9	0.547 9	24.171 2
	Middle	$P/C = 1.6234P + 42.033$	0.992 4	0.616 0	25.892 0
	High	$P/C = 1.5076P + 40.389$	0.995 9	0.663 3	26.127 0

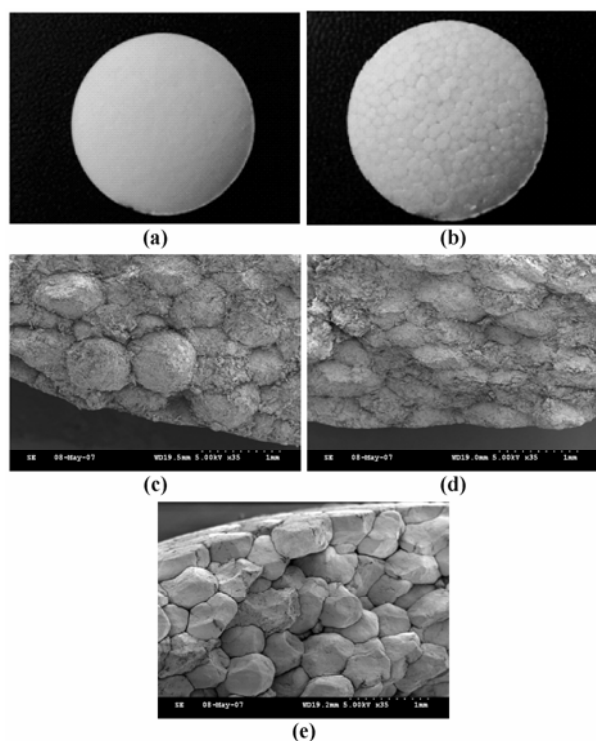


Figure 1 Digital and SEM photographs of surfaces and cross-sections of tablets prepared of high, middle pore volume of MCC pellets ($\times 35$). (a) Surface of tablet formed from high pore volume ($9.8 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of MCC pellets; (b) Surface of tablet formed from middle pore volume ($7.0 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of MCC pellets; (c) High pore volume of MCC pellets at 100 MPa; (d) High pore volume of MCC pellets at 600 MPa; (e) Middle pore volume of MCC pellets at 600 MPa

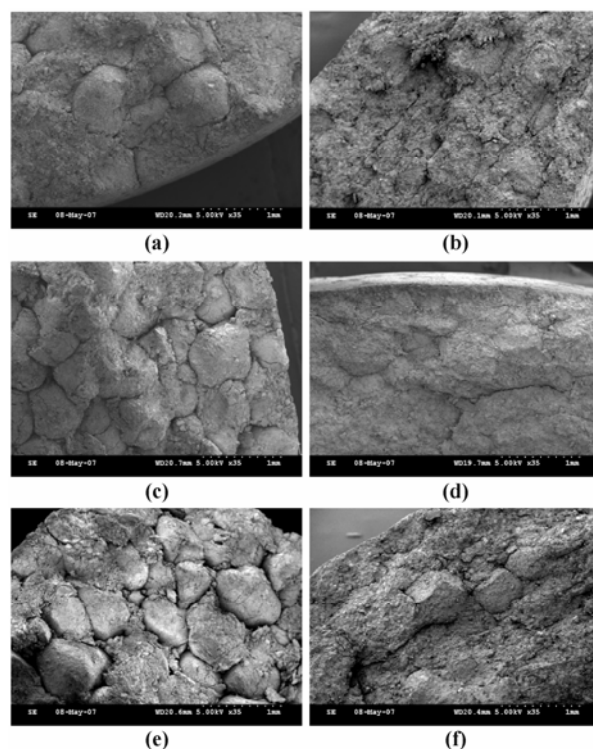


Figure 2 SEM photographs of cross-sections of tablets prepared of high, middle and low pore volume Lac/MCC (4:1, w/w) pellets ($\times 35$). (a) High pore volume ($9.2 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of Lac/MCC pellets at 100 MPa; (b) High pore volume ($9.2 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of Lac/MCC pellets at 600 MPa; (c) Middle pore volume ($7.4 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of Lac/MCC pellets at 100 MPa; (d) Middle pore volume ($7.4 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of Lac/MCC pellets at 600 MPa; (e) Low pore volume ($6.1 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of Lac/MCC pellets at 100 MPa; (f) Low pore volume ($6.1 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of Lac/MCC pellets at 600 MPa

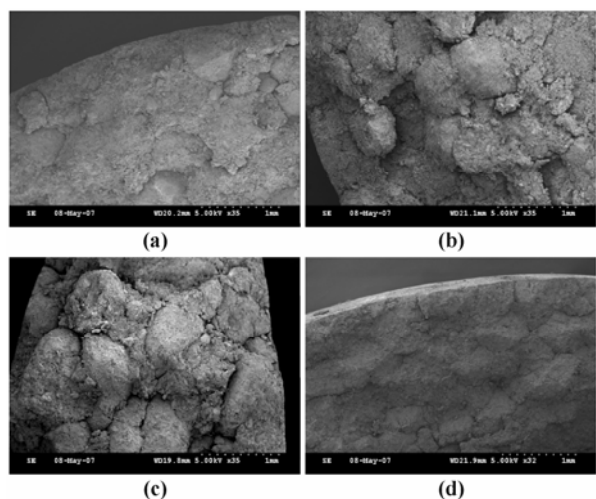


Figure 3 SEM photographs of cross-sections of tablets prepared of high, middle and low pore volume DCP/MCC (4:1, w/w) pellets ($\times 35$). (a) high pore volume ($14.8 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of DCP/MCC pellets at 100 MPa; (b) middle pore volume ($11.2 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of DCP/MCC pellets at 100 MPa; (c) low pore volume ($6.2 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) of DCP/MCC pellets at 100 MPa; (d) low pore volume ($6.2 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}$) DCP/MCC pellets at 600 MPa

生碎裂; 当压力增加到 600 MPa 时, 片剂断面中几乎看不到完整微丸形态, 说明微丸多数发生碎裂。Lac/MCC 低孔体积微丸在 100 MPa 压力下制得的片剂断面中可见完整微丸, 较少微丸发生碎裂; 当压力为 600 MPa 时, 尽管微丸多数发生碎裂, 但仍可在片剂断面中看到少数发生塑性变形的微丸, 这说明低孔体积微丸比高、中孔体积 Lac/MCC 微丸抵抗外来压力的能力稍强。这些结论与前述压缩方程解析结果基本一致。

由 DCP/MCC (4:1) 制备的 3 种孔体积微丸受压后, 片剂断面图如图 3 所示。DCP/MCC 高孔体积微丸在 100 MPa 压力下制成的片剂断面中几乎看不到完整微丸, 说明微丸以碎裂为主。DCP/MCC 中孔体积微丸在 100 MPa 压力下制成的片剂断面中可看到大部分微丸发生碎裂, 但仍可见部分微丸形态。而低孔体积 DCP/MCC 微丸受压后因压力大小不同, 而发生不同程度碎裂。

结论

本文对 MCC、Lac/MCC (4:1) 和 DCP/MCC (4:1) 3 种填充剂制备成微丸的压缩成形性进行了研究, 结果表明高孔体积 MCC 微丸及 3 种孔体积 DCP/MCC 微丸和 Lac/MCC 微丸受压后易发生永久性变形, 在微丸压片时可作为缓冲微丸, 以吸收所施加外力带来的能量, 保护其他微丸不被破坏。而低孔体积 MCC 微丸不易发生永久性变形, 抵抗外力能力较强, 而中孔体积 MCC 微丸虽发生塑性变形, 但不易发生碎裂, 故此两类微丸适合作含药微丸, 有利于在微丸压片过程中保持原有形态以及原有释药特征, 从而为微丸压制片剂的提供试验依据。

References

- [1] Chen SJ, Zhu JB. Research development of sustained-release and controlled-release pellets preparations [J]. Foreign Med Sci (Sec Pharm) (国外医学药学分册), 2004, 31: 177–181.
- [2] Lundqvist ÅEK, Podezeck F, Newton JM. Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1998, 46: 369–379.
- [3] Dashevsky A, Koher K, Bodmeier R. Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions [J]. Int J Pharm, 2004, 279: 19–26.
- [4] Sandberg A, Blomquist I, Jonsson UE, et al. Design of a new multiple unit controlled release formulation of metoprolol—Metoprolol® CR [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1988, 33: 3–7.
- [5] Qi XL, Zhu JB, Chen SJ. Preparation of tablets containing enteric-coated diclofenac sodium pellets [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 97–101.
- [6] Kawakita K, Lüdde KH. Some considerations on powder compression equations [J]. Powder Technol, 1970/71, 4: 61–68.
- [7] Berggren J, Alderborn G. Effect of drying rate on porosity and tableting behavior of cellulose pellets [J]. Int J Pharm, 2001, 227: 81–96.
- [8] Johansson B, Wikberg M, Ek R, et al. Compression behavior and compactability of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties [J]. Int J Pharm, 1995, 117: 5773.

2009 中国药学会学术年会暨第九届中国药师周 10 月在广东省珠海市召开

经研究协商, 由中国药学会主办, 丽珠集团股份有限公司协办的 2009 中国药学会学术年会暨第九届中国药师周定于 2009 年 10 月 16 日~19 日在广东省珠海市举行, 届时将有千名以上药学及相关学科科技工作者参加本次大会。

本次大会是深入贯彻落实党的十七大和“两会”精神的一次会议, 大会主题: 药学科技创新与医药卫生体制改革。大会将回顾建国 60 年来, 特别是改革开放三十年来, 我国药学事业发展历程, 所取得的巨大成就, 对中药和天然药物、医院药学等十九个药学专业领域进行交流, 分析研讨药学各分支学科发展现状和前景, 展望我国药学科技辉煌未来, 为创新型国家建设和构建和谐社会贡献力量。