

硅化微晶纤维素粉体流动性评价

韩 鹏¹, 陈方城², 涂家生^{2*}

(¹国家药典委员会化药标准处,北京 100061; ²中国药科大学药剂学教研室,南京 210009)

摘要 评价硅化微晶纤维素与其同源微晶纤维-微粉硅胶二元混合物的流动性能差异,考察硅化后造成流动性改变的原因,并初步研究其在直接压片工艺中对制剂特性的影响。以粉体流动性不同评价方法考察硅化微晶纤维素与其同源微晶纤维素-微粉硅胶二元混合物的休止角、豪森比、川北方程参数等指标,通过扫描电子显微镜和X线光电子能谱等方法分析引起流动性差异的原因,并选择模型药物考察两种粉体对片剂含量均匀度的影响。硅化微晶纤维素的流动性要略优于相应的物理混合物。硅化微晶纤维素的流动性能优化机制与其相应的物理混合物存在差异,相同条件下,硅化微晶纤维素能更好地控制低剂量药物的含量均匀度。结果表明,硅化微晶纤维素是一种优良的预混辅料,对促进和提高固体制剂工业水平有重要意义。

关键词 硅化微晶纤维素;微晶纤维素;粉体流动性

中图分类号 R94 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2013)05-0416-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20130506

Flowability evaluation of silicified microcrystalline cellulose

HAN Peng¹, CHEN Fangcheng², TU Jiasheng^{2*}

¹Chemical Drug Standards Agency, Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061;

²Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract The flowability of silicified microcrystalline cellulose was compared with a mixture of standard grade of microcrystalline cellulose and silicon dioxide in order to elucidate the flowability changes of materials due to the silicification process and effects on the preparation characteristics in the direct compression process. The flowability, angle of repose, Hausner ratio and parameters in Kawakita equation were determined. Flowability differences were analyzed using scanning electron microscopy and X-ray microanalysis. Also, model drug was selected to investigate the content uniformity under desirable compressing performance. The flowability of silicified microcrystalline cellulose was better than the corresponding physical mixture, and the mechanism of flowability improvement was different. Silicified microcrystalline cellulose had better ability to improve the content uniformity of low dosage formulations. In conclusion, silicified microcrystalline cellulose is an excellent co-processed excipient, helpful to promote and improve the tablet manufacturing level.

Key words silicified microcrystalline cellulose; microcrystalline cellulose; flowability

This work was supported by China National Key High-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2011ZX09501-001-06)

微晶纤维素(MCC)作为固体制剂填充剂和黏合剂,可用于湿法制粒、直接压片和胶囊填充。调查表明,微晶纤维素已经成为最为常用的粉末直压辅料^[1]。但由于粉末直接压片工艺对压片用物料的要求比较高,所有辅料必须具有较好的流动性、优良的可压性、较好的润滑性和较大的药物容纳能

力,还必须具有广泛的适应性和较好的重复性。普通型号微晶纤维素因为其堆密度低、润滑敏感高、流动性差和可压性易受含水量影响等原因,无法满足粉末直接压片工艺的所有要求^[2]。虽然辅料公司开发出一些新的微晶纤维素型号,通过提高微晶纤维素的堆密度和粒径来满足直接压片的需要,但

* 收稿日期 2013-01-28 *通信作者 Tel:025-83271305 E-mail:jiashengtu@yahoo.com.cn

基金项目 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No. 2011ZX09501-001-06)

这些新型号的微晶纤维素仍无法解决所有问题。

预混型辅料是指将两种(含)以上的单一辅料按一定的比例,以一定的生产工艺(如共同干燥、热熔挤出、冷冻干燥、共沉淀等)预先均匀混合在一起,成为一种兼具多功能或特定功能的表观均一的新辅料^[3],其在粉末直接压片工艺中显示了较好的优越性。硅化微晶纤维素(SMCC)由微晶纤维素和二氧化硅以质量比98:2混合,经过喷雾干燥制成,具有更好的流动性能,可用于直接压片^[4]。

本研究对硅化微晶纤维素的粉体流动性质进行考察与评价,研究其流动性提高机制,并初步探讨其对低剂量制剂含量均匀度影响,为其在粉末直接压片工艺中的应用提供理论基础,为国内预混辅料的研发提供参考。

1 材 料

1.1 辅料与试剂

微晶纤维素 VIVAPUR® 101 (批号:6610194222)、硅化微晶纤维素 PROSOLV SMCC 50 (批号:P9B0K44) (德国 JRS 公司);微粉硅胶 AEROSIL® 200 (批号:3151113014,德国德固赛公司);甲氧氯普胺(批号:20120303,济南德诚和牧医药科技有限公司)。

1.2 仪 器

BT-1000 粉体综合特性测定仪、BT-2002 型激光粒径测定仪(丹东百特仪器有限公司);AR402 多功能一体混合器(德国 Erweka 公司);Rimek 旋转式压片机(印度 Karnawati Engineering 公司);UltiMate 3000 高效液相色谱仪(美国戴安公司);SSX550 扫描电子显微镜(日本岛津公司);PHI550 型多功能电子能谱仪(美国 PHI 公司)。

2 方法与结果

2.1 二元混合物混合方法

为避免混合时间和混合方式对物理混合物流动性影响^[5],使用固定的混合条件,以 VIVAPUR-

101 混合二氧化硅为例:称取 VIVAPUR® 101 50 g,加入微粉硅胶 2 g,搅拌混合,经孔径 0.45 mm 筛网预筛分,再加入 VIVAPUR® 101 48 g,搅拌混合,经孔径 0.8 mm 筛网筛分后,置于 Y 型混合器混合 20 min。多功能一体混合器 Y 型容器型号为 YB-5,翻转速率为 50 r/min。

2.2 流动性评价

2.2.1 休止角 样品粉末振摇过 1 000 μm 孔筛,打散在储存过程中形成的团聚结块,经漏斗缓慢均匀流至直径 8.0 cm 的静止基座上,形成底部为单层粉末的对称粉体锥,形成粉体堆的过程中,漏斗高度须保持在距粉体堆顶端 2~4 cm 的范围内。粉堆形成后,测定粉体休止角。

测定结果表明, VIVAPUR® 101 的休止角为 $43.7^\circ \pm 1.0^\circ (n=3)$, PROSOLV® SMCC 50 的休止角为 $38.3^\circ \pm 0.5^\circ (n=3)$,而物理混合物的休止角为 $41.3^\circ \pm 1.4^\circ (n=3)$,说明对比 PH-101, 预混辅料 PROSOLV® SMCC 50 和物理混合物的流动性均有一定改善,而 PROSOLV® SMCC 50 对流动性提高更明显。

2.2.2 豪森比率(Hausner ratio) 使用粉末综合特性测定仪测定,样品粉末振摇过 1 000 μm 孔筛,打散在储存过程中形成的团聚结块。取过量样品,缓慢倒入 100 mL 钢筒,使用刮板小心抹去多余样品,同时清除黏附在容器外壁的粉末,倒出粉末,精确称重,重复测定 3 次,求出堆密度。将上述装有一定体积粉末的钢筒,以每分钟 250 次,幅度为 $(3.0 \pm 0.2) \text{ mm}$,振动 5 min,记录振实后体积,若相对标准差大于 2%,加大振动次数,重新测定。重复测定 3 次,计出振实密度,并根据公式 Hausner ratio = $(\rho_{\text{tapped}}/\rho_{\text{bulk}})$ 算出豪森比率。式中 ρ_{tapped} 为振实密度, ρ_{bulk} 为松密度。

由表 1 可知,对比 VIVAPUR® 101, 预混辅料 PROSOLV® SMCC 50 和物理混合物的流动性均有一定改善,而 PROSOLV® SMCC 50 对流动性提高略高于物理混合物。

Table 1 Hausner ratio of silicified microcrystalline cellulose (PROSOLV® SMCC 50), microcrystalline cellulose (VIVAPUR® 101) and physical mixture of VIVAPUR® 101 and colloidal silicon dioxide (AEROSIL® 200) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Parameter	VIVAPUR® 101	PROSOLV® SMCC 50	Physical mixture
Bulk density/(g/cm ³)	0.307 ± 0.002	0.328 ± 0.002	0.350 ± 0.003
Tapped density/(g/cm ³)	0.445 ± 0.002	0.433 ± 0.001	0.469 ± 0.001
Hausner ratio	1.450 ± 0.003	1.319 ± 0.011	1.334 ± 0.015

2.2.3 川北方程 待测粉体如“2.2.2”项预处理,缓慢匀速注入称重的250 mL量筒中,至表观体积为150~200 mL。将装有粉末的量筒离水平桌面1 cm高度向桌面自由下落,记录落下的次数(*n*)及相应的体积数(*V_n*)。以川北方程(如下)进行数据处理。

$$\frac{n}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{n}{a}; a = \frac{V_0 - V_{inf}}{V_0}; C = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$$

式中C为粉体的相对体积减小分数(%);*n*为轻敲次数,即落下的次数;*V₀*为轻敲前的表观体积;*V_{inf}*为轻敲次数无穷大时粉体体积;*V_n*为轻敲次数为*n*时的粉体体积;*a*为流动性参数,是轻敲次数为无穷大时相对体积减小分数(最终体积减少数),*a*越小,表明粉体的流动性越好;*b*为充填性参数,即充填速度常数,*b*越大,则表明粉体充填性越好。以*n/C*对*n*作图,直线斜率为1/*a*,截距为1/*ab*,可以据此计算*a*及*b*。

根据川北方程作图,从图的斜率和截距计算VIVAPUR® 101、PROSOLV® SMCC 50 和物理混合物的流动性参数(*a*)和充填性参数(*b*),结果列于表2。由表可见,PROSOLV® SMCC 50 的流动性及充填性都略优于物理混合物。

Table 2 Parameters in Kawakita equation of PROSOLV® SMCC 50, VIVAPUR® 101 and physical mixture of VIVAPUR® 101 and AEROSIL® 200

Sample	Flowability index (a)	Packing index (b)
VIVAPUR® 101	0.338 6	0.026 2
PROSOLV® SMCC 50	0.294 1	0.029 0
Physical mixture	0.315 2	0.028 9

2.3 粒径和外观形态

使用激光粒度测定仪干法测定样品粒径。使用扫描电子显微镜(SEM)获得粉体样品外观形态。

激光粒度测定仪的测定结果显示:VIVAPUR® 101的*d₅₀*为61.21 μm,*d₉₀*为140.6 μm;PROSOLV® SMCC 50的*d₅₀*为57.38 μm,*d₉₀*为118.2 μm,不存在显著差异,粒径对流动性影响可以忽略。

硅化微晶纤维素和相应物理混合物SEM图如图1所示。图1中A、B分别为PROSOLV® SMCC 50,VIVAPUR® 101 放大150倍和200倍图像,图中VIVAPUR® 101 多呈细长薄片,而PROSOLV®

SMCC 50 则为细长薄片和类球形粗燥颗粒组成的混合物。类球形粗燥颗粒更有助于提高粉体的流动性。C、D为分别为PROSOLV® SMCC 50,VIVAPUR® 101 的代表性粉体颗粒分别放大700倍和800倍的图像,由此可更直观了解通过与微粉硅胶的喷雾干燥处理后,硅化的微晶纤维素的变化,即形成由堆叠的薄片结构组成的不规则结块。E、F分别为PROSOLV® SMCC 50、VIVAPUR® 101 添加2% AEROSIL® 200 的物理混合物放大8000倍后粉体颗粒表面图像,两种粉体均可观察到微粉硅胶以单个粒子或团聚的形式附聚在纤维素表面,PROSOLV® SMCC 50 颗粒表面对比相应的物理混合物,可观察到的附聚小颗粒微粉硅胶较少。

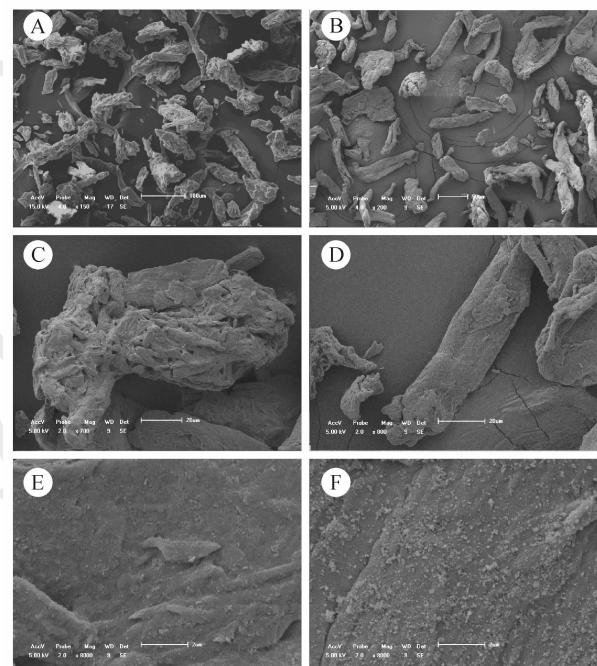


Figure 1 Scanning electron microscope of PROSOLV® SMCC 50 (A, $\times 150$), VIVAPUR® 101 (B, $\times 200$), PROSOLV® SMCC 50 (C, $\times 700$), VIVAPUR® 101 (D, $\times 800$), PROSOLV® SMCC 50 (E, $\times 8000$) and VIVAPUR® 101 up to 2% AEROSIL® 200 (F, $\times 8000$)

2.4 粉体表面特性

使用X线光电子能谱对粉体表面特性进行分析。根据获得的粉体表面元素的X线光电子精细能量扫描图,通过元素能谱图的峰面积计算出粉体表面各元素的相对质量分数。

表3为X线光电子能谱的定量测定结果。测定结果表明,硅化微晶纤维素和相应物理混合

物表面元素相对质量分数存在差异。物理混合物表面碳元素相对质量分数高于硅化微晶纤维素,表明其表面附着有更多的微粉硅胶颗粒。而物理混合物表面硅元素相对质量分数高于硅化微晶纤维素,表明其相对于硅化微晶纤维素,纤维素基底更为裸露。

Table 3 XPS-Spectra of PROSOLV® SMCC 50 and VIVAPUR® 101 up to 2% AEROSIL® 200

Sample	Relative mass fraction/%		
	C	O	Si
VIVAPUR® 101-AEROSIL® 200	53.72	38.93	7.35
PROSOLV® SMCC 50	45.99	49.96	4.05

2.5 样品辅料对模型药物含量均匀度影响

以甲氧氯普胺为模型药物,药物剂量为每片5 mg,药物与辅料混合方法同“2.1”中混合方法,采用Rimek小型旋转压片机直接压片制备片剂,控制片重为300 mg,单冲压片,冲模直径为9 mm,转速调节为每分钟20片,调节压力控制硬度为3~5 kg。

检查片剂的含量均匀度,随机抽取供试品10片,按《中华人民共和国药典》甲氧氯普胺片项下含量均匀度测定方法^[6],分别测定每片以标示量为100的相对含量,求其均值x和标准差s以及标示量与均值之差的绝对值A($A = |100 - x|$);如 $A + 1.80s < 15.0$,则供试品的含量均匀度符合规定;若 $A + s > 15.0$,则不符合规定。

将硅化微晶纤维素和相应物理混合物分别与模型药物混合均匀,在实现可良好压片的前提下,其对药物的分散能力如表4所示。

Table 4 Content uniformity of metoclopramide with PROSOLV® SMCC 50 and VIVAPUR® 101 up to 2% AEROSIL® 200

Parameter	VIVAPUR® 101 - AEROSIL® 200	PROSOLV® SMCC 50
x/%	90.52	97.04
s	14.19	5.76
A + 1.80s	35.01	13.33
A + s	23.66	8.72

$$A = |100 - x|$$

结果表明,硅化微晶纤维素与低剂量药物甲氧氯普胺混合后,能均匀分散药物,使低剂量药物的含量均匀度符合《中华人民共和国药典》规定。而物理混合物,无法与药物混合均匀,含量均匀度不符合要求。

3 讨论

3.1 粉体流动性

流动性是粉末直接压片工艺中的一个重要参数,直接与压片效率、片剂质量(如片重差异、含量均匀度)等密切相关。结果表明,制成硅化微晶纤维素和与微粉硅胶简单物理混合均能提高普通微晶纤维素101的流动性。与同源的普通微晶纤维素101和微粉硅胶的混合物相比,PROSOLV® SMCC 50流动性略优,表现在它具有更低的休止角、更低的豪森比率以及更适宜的流动性和充填性参数。这种良好的流动性对于直接压片工艺非常重要。

3.2 粉体表面特性

扫描电镜所显示的结果只能表现硅化后MCC在微观形态上的变化,以及与简单物理混合物微观形态上的差异,但无法清晰地表现出微粉硅胶在微晶纤维素表面分布状况的差异。而通过使用X线光电子能谱,则可获得更为丰富的粉体表面信息^[7]。比较Si元素在粉体表面的相对质量分数,物理混合物表面附着有更多的微粉硅胶颗粒,而这也验证了扫描电镜的结果。SMCC中微粉硅胶除了分布在纤维表面外,也可能在喷雾干燥过程中结合于粉末颗粒内部^[8]。且结合SEM图像,相比物理混合物,SMCC上附着的微粉硅胶团粒更小,对范德华力减小的作用更大,流动性更好^[9]。值得注意的是,物理混合物中微粉硅胶随着加入量增高,形成了稳定的团聚的形态^[10],通过氢键结合在微晶纤维素表面的-OH上^[11],但这种结合可能并不稳定,当过多的微粉硅胶存在时,摩擦和振荡都可能引起微粉硅胶从微晶纤维素表面的脱落。对比C元素在粉体表面的相对质量分数,硅化后的微晶纤维素相比简单的物理混合物,SiO₂在表面的分布更为均匀,使得纤维素基底更少的裸露,而简单的物理混合物在纤维素表面由于SiO₂粒子间作用力,更容易团聚,不能在表面均匀分布。

3.3 对模型药物含量均匀度影响

硅化微晶纤维素和物理混合物在流动性能的差异并不明显,而造成含量均匀度这一制剂特性显著差异,可能在于流动性优化方式的不同。硅化微晶纤维素对比同源VIVAPUR® 101,其流动性能的

提高在于通过喷雾干燥使粒子由短棒状变为更利于流动的类圆形颗粒,微粉硅胶一部分均匀分布在颗粒表面,一部分填充于颗粒内部,不会因为助流剂颗粒在表面过多而引起摩擦,降低流动性。而物理混合对流动性能的提高则在于微粉硅胶颗粒吸附于粉体颗粒表面,以降低颗粒表面的粗糙程度,但由于过多的微粉硅胶在粉体表面的吸附并不牢固,在压片和物料转移过程中,容易引起脱混分层现象,从而无法获得满意的含量均匀度。

4 结 论

硅化微晶纤维素是一种比较成熟的预混辅料,其特点是将填充剂和助流剂结合在一起,从而提高辅料流动性,无需外加助流剂。通过对硅化微晶纤维素和其对应物理混合物的粉体流动性比较评价,发现硅化微晶纤维素具有良好的流动性和对低剂量药物的均匀分散能力,可适用于粉末直压工艺。预混辅料的研究和生产在国内还是空白,通过对硅化微晶纤维素流动性能机制的研究,可以为预混辅料在国内的研发和生产提供一定的理论基础,促进辅料产业的发展。

参 考 文 献

- [1] Shangraw RF, Demarest DA. A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules [J]. *Pharm Tech*, 1993, **17**(1):32-33.
- [2] Bolhuis GK, Chowhan ZT. Materials for direct compaction [M]// Alderborn G, Nystrom C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York: Marcel Dekker, 1996:419.
- [3] Mirani AG, Patankar SP, Borole VS, et al. Direct compression high functionality excipient using coprocessing technique: a brief review [J]. *Curr Drug Deliv*, 2011, **8**(4):426-435.
- [4] Jivraj Mira, Martini LG, Thomson CM, et al. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets [J]. *Pharm Sci Technol Today*, 2000, **3**(2):58-63.
- [5] Pingali K, Mendez R, Lewis D, et al. Mixing order of glidant and lubricant-Influence on powder and tablet properties [J]. *Int J Pharm*, 2011, **409**(1):269-277.
- [6] Chinese Pharmacopoeia Commission. *Chinese Pharmacopoeia: Part 2(中华人民共和国药典:二部)* [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2010:148.
- [7] Van Eerdenbrugh B, Froyen L, Van Humbeeck J, et al. Alternative matrix formers for nanosuspension solidification: Dissolution performance and X-ray microanalysis as an evaluation tool for powder dispersion [J]. *Eur J Pharm Sci* 2008, **35**(4):344-353.
- [8] Edge S, Potter UJ, Steele DF, et al. The location of silicon dioxide in silicified microcrystalline cellulose [J]. *Pharm Pharmacol Commun*, 1999, **5**(6):371-376.
- [9] Jonat S, Hasenzahl S, Gray A, et al. Mechanism of glidants: investigation of the effect of different colloidal silicon dioxide types on powder flow by atomic force and scanning electron microscopy [J]. *J Pharm Sci*, 2004, **93**(10):2635-2644.
- [10] Jonat S, Hasenzahl S, Drechsler M, et al. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients [J]. *Powder Technol*, 2004, **141**(1/2):31-43.
- [11] Jonat S, Albers P, Gray A, et al. Investigation of the glidant properties of compacted colloidal silicon dioxide by angle of repose and X-ray photoelectron spectroscopy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **63**(3):356-359.