



低取代羟丙纤维素 美国国家处方集

L-HPC

功能性崩解剂





目录

简介	2
产品描述	3
一般性质	4
生产工艺	5
型号种类	6
膨胀特性	7
水分吸收	8
崩解性和可压性	9
与活性成分的相容性	10
抗顶裂	11
应用	12
产品信息	17
安全操作的防护措施	18

简介

1977年，日本首次批准L-HPC（低取代羟丙纤维素）用作药物制剂崩解剂。除了传统LH型号外，2011年新推出了具有改进的流动性和可压性的NBD型号。

近期调查显示，L-HPC被评选为日本制药企业的首选片剂崩解剂。

L-HPC的主要优点：

- 由于其非离子特性和低水活性而具有较高的稳定性
- 没有过氧化物从而提供更好的稳定性
- 崩解成细小颗粒，促使药物更好的溶出
- 压片过程中抗顶裂
- 适用于压片和微丸挤出
- 根据用途，有不同型号供选择

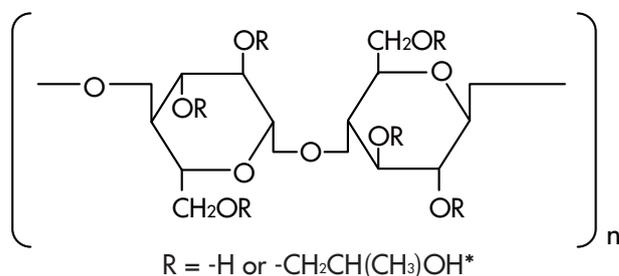
本手册主要描述了L-HPC的性质。如果你对我们的产品特性和应用感兴趣，或者有任何问题，请和我们联系。



产品描述

商品名	L-HPC
通用名	低取代羟丙纤维素
缩写	L-HPC
IUPAC名称	纤维素，2-羟丙基醚（低取代）
CAS注册号	9004-64-2
药典标准	NF（美国国家处方集） EP（欧洲药典） JP（日本药典） 21 CFR 172.870（联邦公报/食品添加剂规范）

结构式



*A¹³C-NMR研究显示大多数羟丙基连接在吡喃葡萄糖6位上（Alvarez-Lorenzo et al., 2000）。

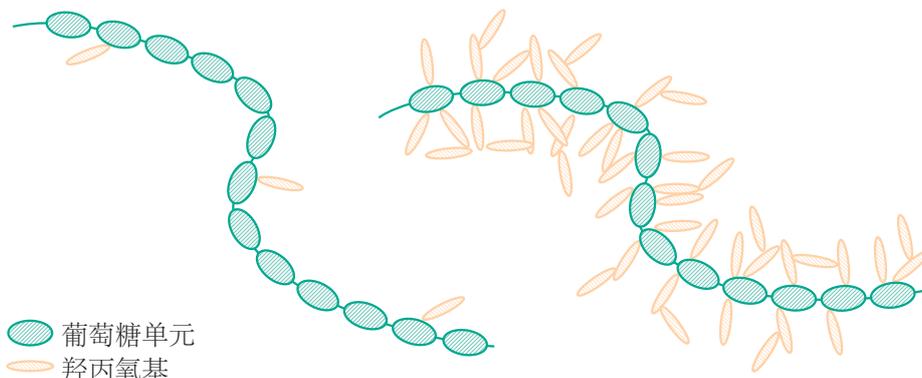
◆ L-HPC vs. HPC

尽管L-HPC和HPC的CAS号相同，但L-HPC不同于HPC。L-HPC与HPC的性质不同，HPC是一种广泛用于固体制剂的粘合剂。L-HPC和HPC在药典中分别有独立的章节介绍。常规的HPC在纤维素骨架上有大量的羟丙氧基，而L-HPC只有少量的羟丙氧基（见下图）。由于该化学性质差异，HPC可溶于水，但L-HPC不溶于水。HPC水溶液通常作为制粒的粘合剂，但L-HPC不能以这种方式使用。L-HPC由于在水中膨胀，是一种高效崩解剂，但HPC并非如此。

因为L-HPC同时具有良好的可压性，将该辅料干法混合可制备与微晶纤维素制备的片剂硬度相当的片剂。在该应用中，L-HPC起到“干粘合剂”的作用。

L-HPC（不溶于水）摩尔取代度* = 0.2

HPC（溶于水）摩尔取代度* = 3.5

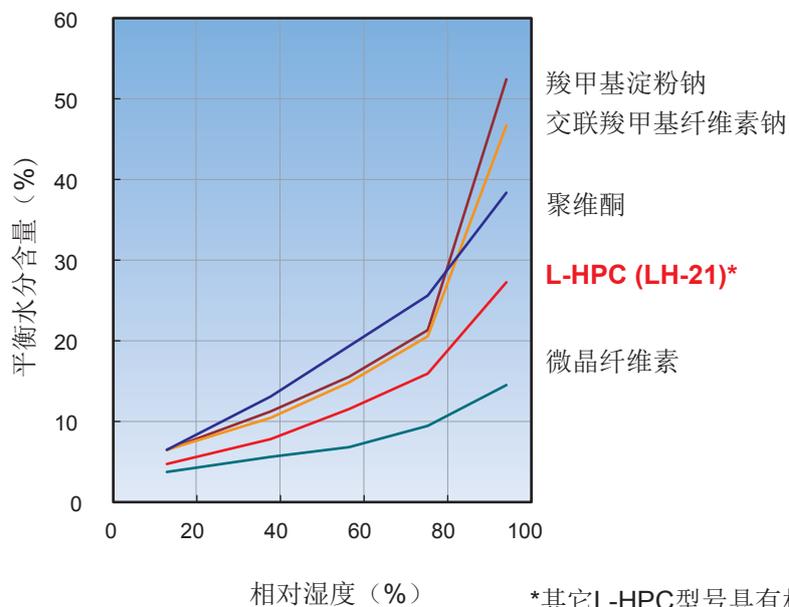


* 每个葡萄糖单元中羟丙氧基的平均数

一般性质

外观	白色略带微黄色粉末
真实密度	1.3 g/cm ³ (用氦比重计测得)
溶解性	不溶于水或常用有机溶剂。 在水中膨胀。 溶于10%氢氧化钠溶液，形成混浊的粘稠液体。
热分解温度	约290 °C

平衡水分含量
(25°C)



水溶性物质

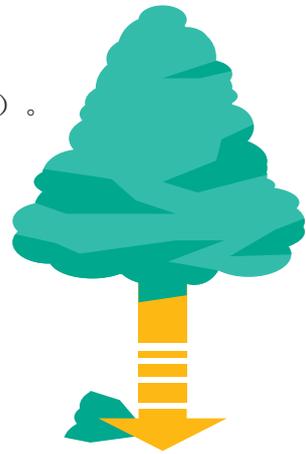
	25°C	50°C (%)
羧甲基淀粉钠	10	12
交联羧甲基纤维素钠	2.0	6.5
交聚维酮	0.8	1.3
L-HPC	1.9	1.8
微晶纤维素	0.4	0.5

生产工艺

L-HPC的原材料是高纯木浆。

L-HPC的生产符合GMP*（良好生产规范）。

*药用辅料GMP是根据IPEC（国际药用辅料委员会）提供的指导原则建立的。



木浆
(纯纤维素)

碱化

醚化

纯化

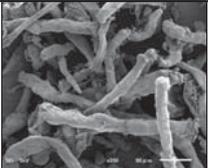
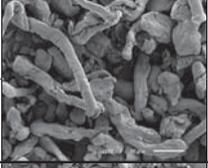
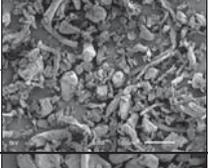
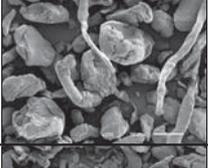
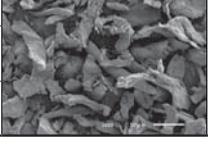
干燥

粉碎

L-HPC



型号种类

型号	粒径分布	
LH-11		长纤维
LH-21		中等纤维
LH-22		
LH-31		微粉化纤维
LH-32		
LH-B1		不含纤维
NBD-020		短颗粒
NBD-021		
NBD-022		

目前有9个型号可用。它们有不同的粒径/形状和化学取代度。它们根据批号、型号和检测方法不同存在差别。参照下面的表格。下面的数据仅为典型值和近似值，并非质量标准值。质量标准见本册17页。

平均粒径 (D50) μm	90%累计粒径 (D90) μm	D90/D50	松密度 (g/mL)	轻敲密度 (g/mL)	长径比	休止角 ($^{\circ}$)	羟丙氧基含量 (%)	典型应用
50	180	3.6	0.33	0.56	5	48	11	直接压片 (抗顶裂)
45	135	3.0	0.38	0.63	3.8	45	11	(常规型号) 直接压片 湿法制粒
45	135	3.0	0.37	0.63	3.8	46	8	直接压片 湿法制粒
20	80	4.0	0.28	0.59	3.6	49	11	湿法制粒 微丸挤出 药物涂层
20	80	4.0	0.21	0.55	3.6	50	8	湿法制粒 微丸挤出 药物涂层
50	125	2.5	0.48	0.70	2.5	40	11	直接压片 流化床制粒
45	100	2.2	0.32	0.52	2.2	43	14	湿法制粒
45	100	2.2	0.32	0.52	2.2	43	11	直接压片 湿法制粒
45	100	2.2	0.32	0.52	2.2	43	8	直接压片 口崩片

◆ 命名规则

LH-
NBD-0 **21**

粒径区别

- 1: 长纤维
- 2: 中等纤维
- 3: 微粉化纤维
- B: 高松密度

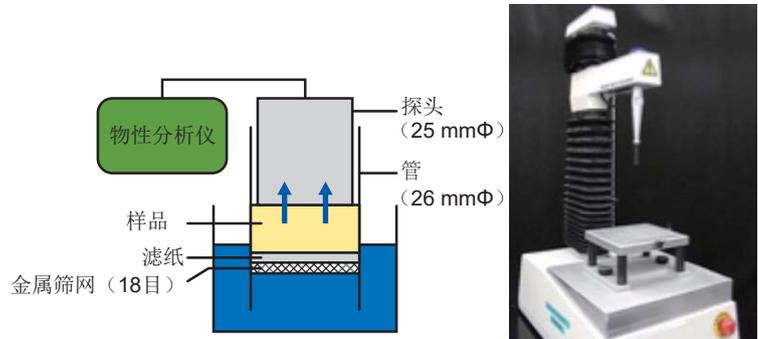
化学 (羟丙氧基含量)

- 0: 高含量 (14%)
- 1: 标准含量 (11%)
- 2: 低含量 (8%)

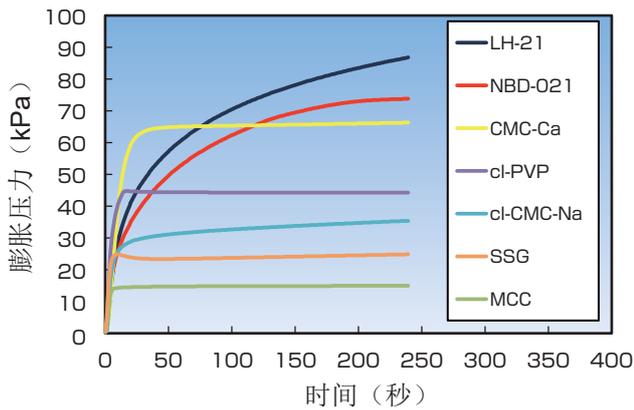
膨胀特性

L-HPC不溶于水，但是可吸收水分并且体积膨胀显著。这一膨胀特性可以使片剂快速崩解。膨胀体积受粒径和羟丙氧基含量影响，如下所示。使用右图所示物性分析仪进行实验。使用1g样品从底部吸收水分时，测得膨胀压力。

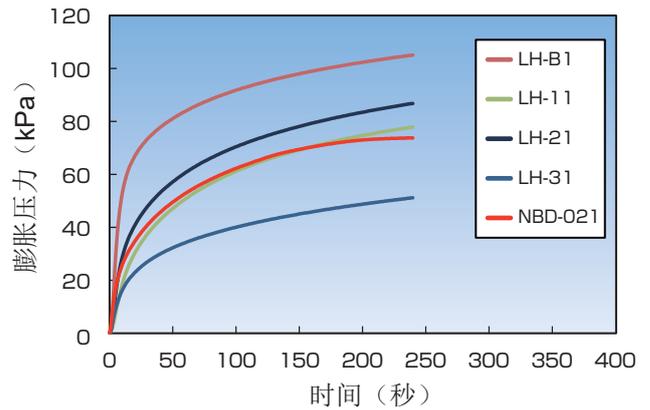
与其它辅料相比较，L-HPC膨胀和达到最大体积的速度更快。



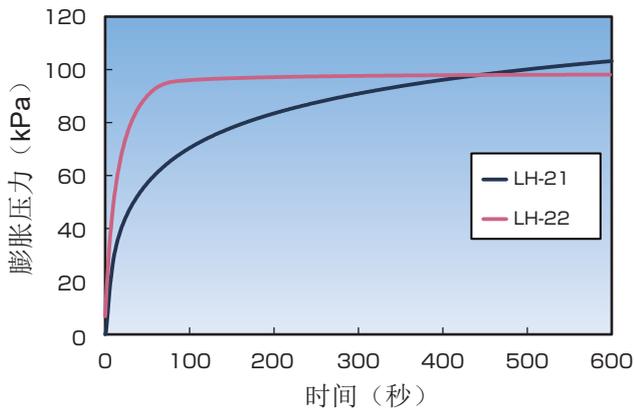
与其它辅料的比较



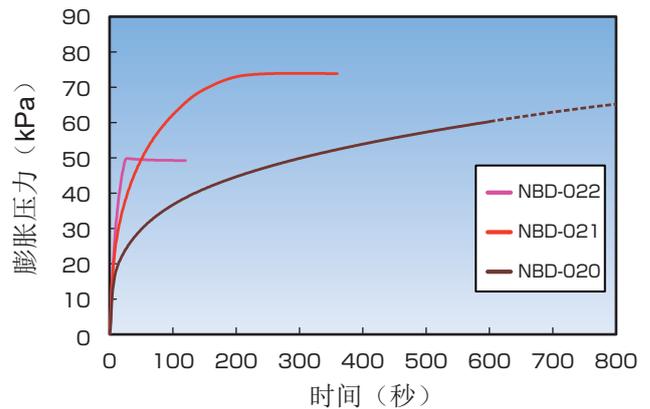
粒径的影响



羟丙氧基含量的影响



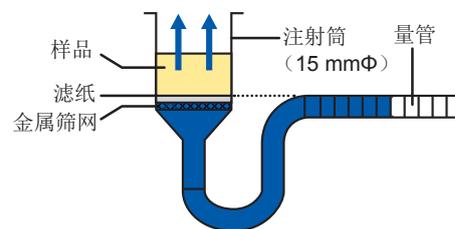
羟丙氧基含量的影响



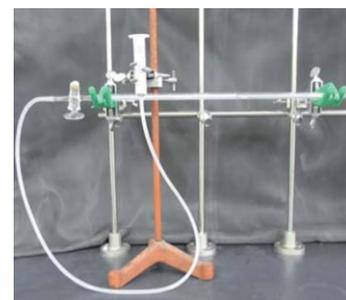
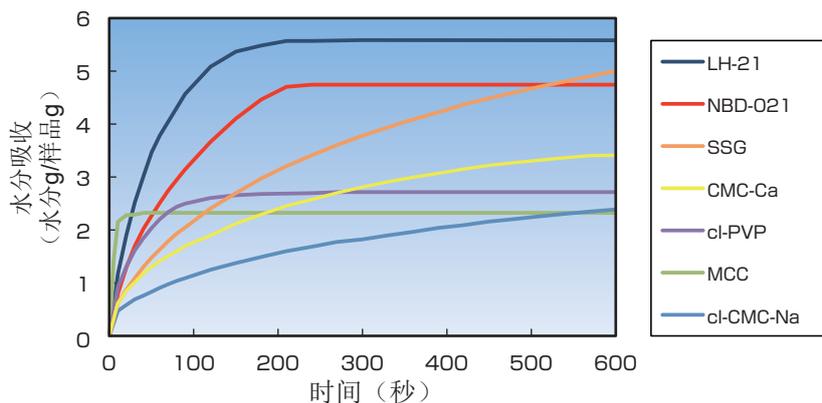
- cl-CMC-Na: 交联羧甲基纤维素钠
- cl-PVP: 交聚维酮
- SSG: 羧甲基淀粉钠
- MCC: 微晶纤维素PH-101
- CMC-Ca: 羧甲基纤维素钙

水分吸收

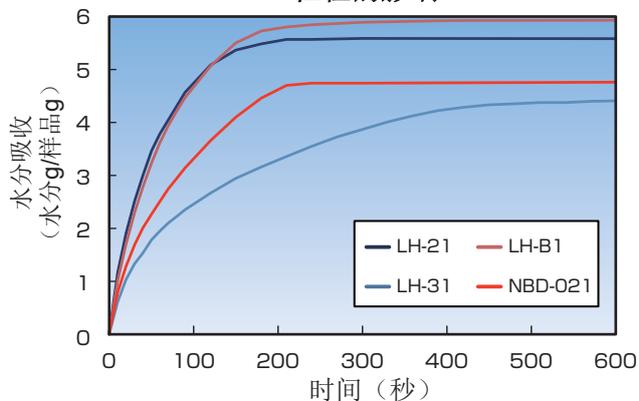
使用右图所示装置测得1g崩解剂粉末床层的水吸性，数据如下。与膨胀特性相似，吸水率与粒径和羟丙氧基含量有关。与其它超级崩解剂相比，L-HPC吸水率更大并在更短的时间内达到平衡。



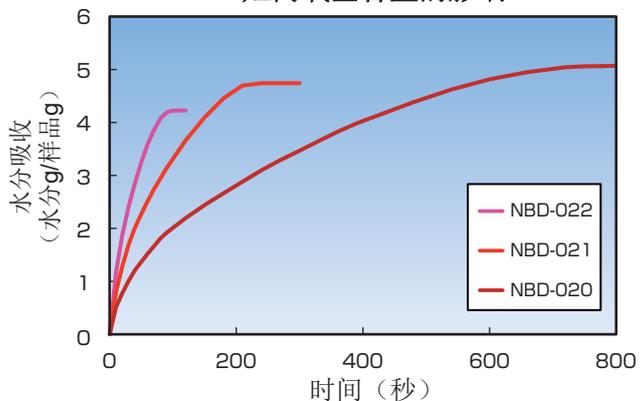
与其它辅料的比较



粒径的影响



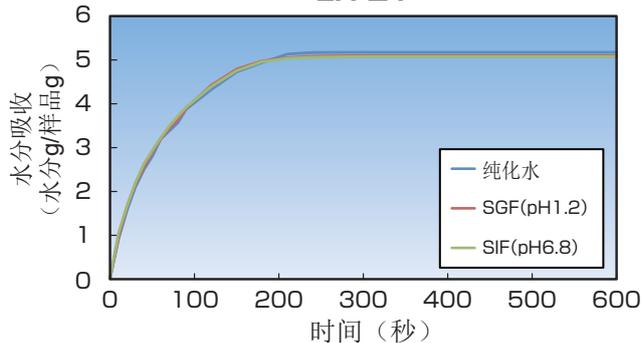
羟丙氧基含量的影响



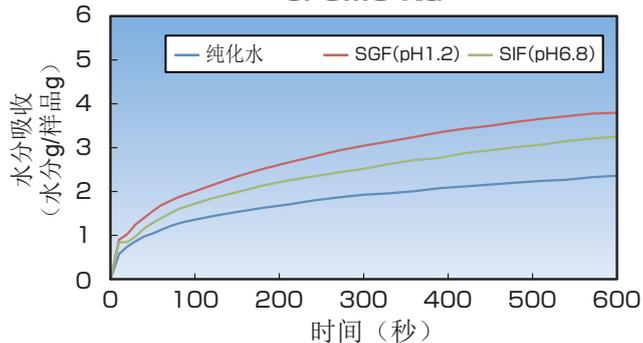
◆ 试验介质的影响

使用不同的试验介质测试吸水性。L-HPC显示非pH依赖性。相反，离子型崩解剂的水分吸收行为取决于试验介质。

LH-21



cl-CMC-Na

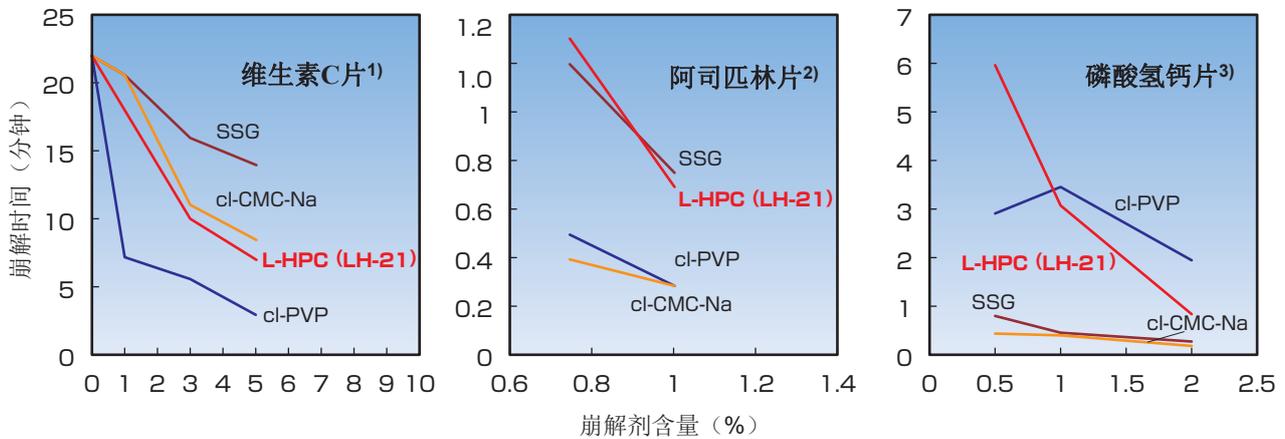


崩解性和可压性

比较各种崩解剂的崩解能力，其取决于活性成分和处方。见如下数据，L-HPC与其它“超级崩解剂”的崩解能力相似。L-HPC与其它崩解剂相比具有良好的可压性。

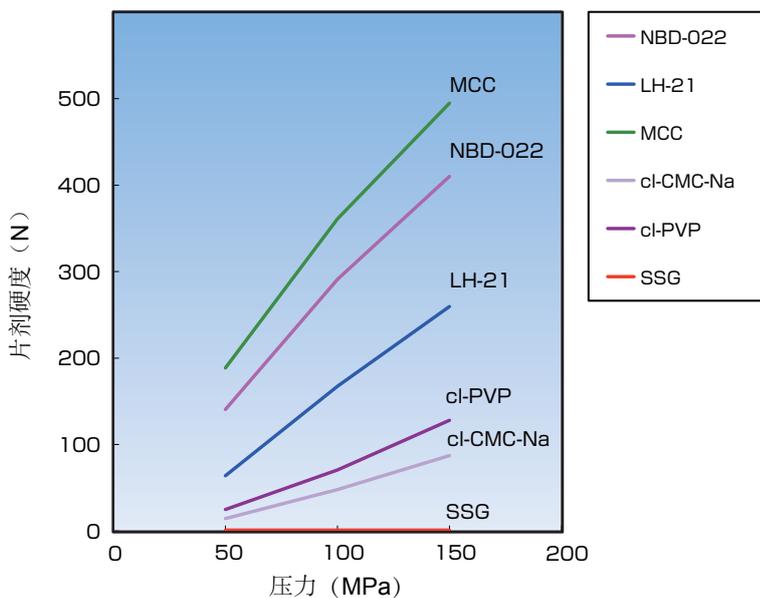


含有各种崩解剂的片剂崩解



- 1) VC-97 (用于直接压片的维生素C颗粒)，武田制药生产
- 2) 不含崩解剂的片剂，2小时内不崩解
- 3) 数据来自Gissinger和Stamm的报告（1980）

各种辅料的可压性



这些是空白对照剂（片重480mg，直径12mm）的数据。片剂是采用单冲压片机（日本，Sankyo Piotech）制备的。

cl-CMC-Na: 交联羧甲基纤维素钠
 cl-PVP: 交聚维酮
 SSG: 羧甲基淀粉钠
 MCC: 微晶纤维素PH-101

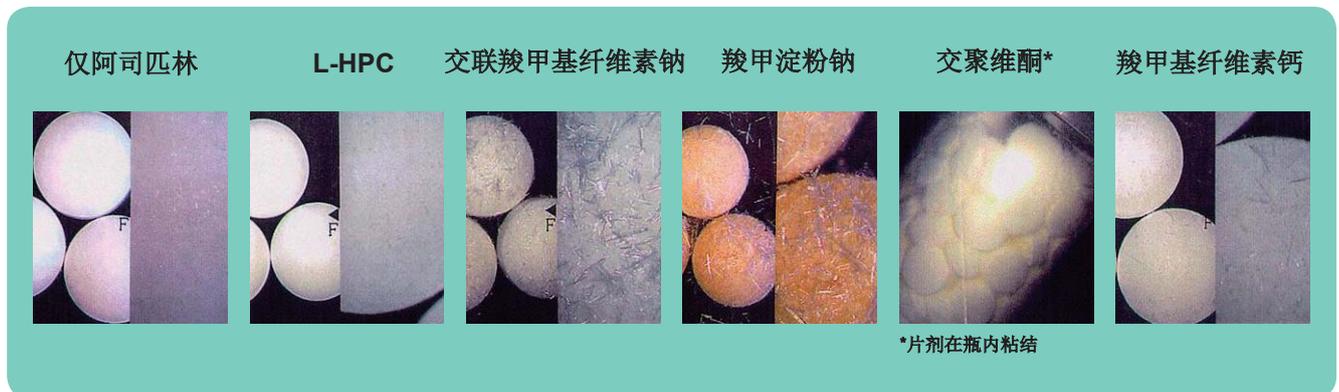
与活性成分的相容性

L-HPC是非离子型的，与其它离子型辅料相比，很少与活性组分反应。良好的药物相容性是日本制药企业首选L-HPC的主要原因。

例如，含有L-HPC的阿司匹林片在高温下稳定，然而，离子型药用辅料会使水杨酸因为水解而结晶（如下图）。

与添加离子型崩解剂的VC片相比，使用L-HPC的VC片不会产生相互作用。相同湿度条件下，其颜色稳定性甚至比微晶纤维素（另一种非离子型辅料）更好。进一步研究显示这是由于水分子被束缚在聚合物的无定形区域内，导致L-HPC的水分活度低。所有的片剂都采用直接压片。

阿司匹林片-辅料含量：20%，50℃储存于密闭容器内3个月。



维生素C片-辅料含量：20%，50℃储存于密闭容器内2个月。

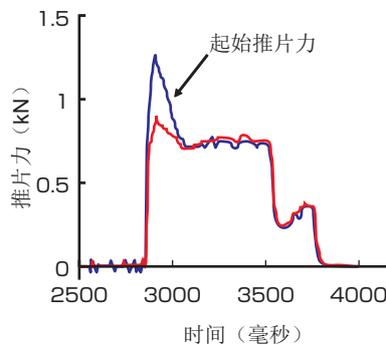
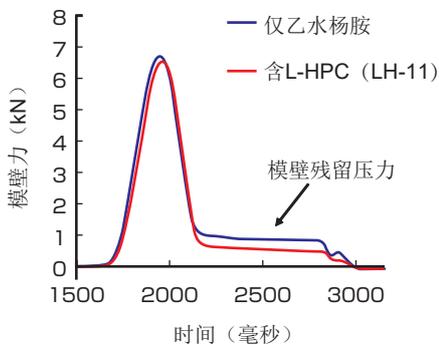
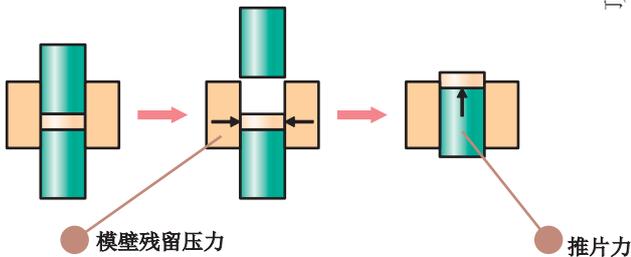


抗顶裂

L-HPC的优点之一是解决压片过程的典型问题——顶裂。许多报道指出顶裂是压片过程中高模壁残留压力引起的。在压片过程中，L-HPC降低模壁残留压力和推片力。

LH-11是长纤维型号，抗顶裂效果最好，因为纤维交缠在一起对防止顶裂非常重要。

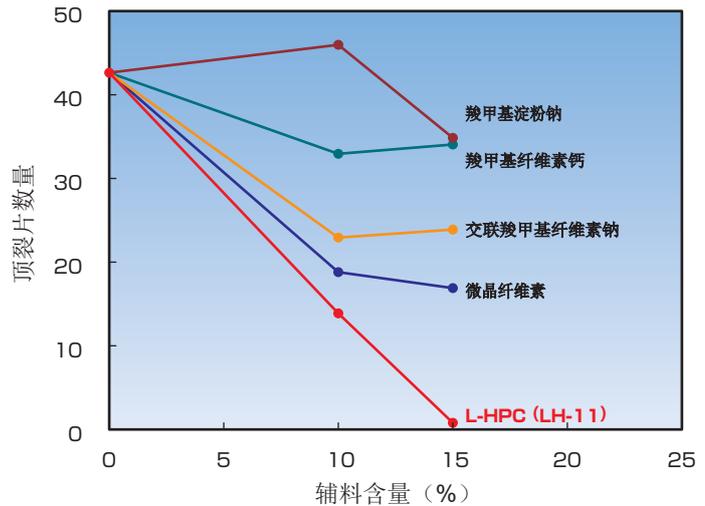
◆ 压片过程分析



L-HPC的抗顶裂作用

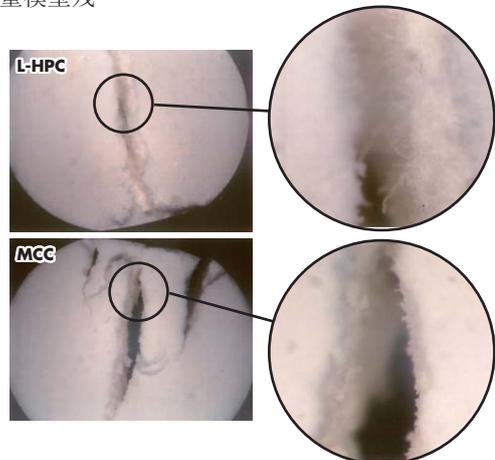
(乙水杨胺片)

采用直接压片法制片。在片剂中，辅料添加量为0%~15%。使用USP脆碎度测定仪对50片片剂进行测量。旋转750次，统计裂片数量。



用压片过程分析仪 (TabAll® Model N30-EX, Okada Seiko, 日本) 测量模壁残留压力和推片力。L-HPC含量: 20%。

以上结果表明L-HPC纤维的交缠有助于更好的可压性。与微晶纤维素 (MCC) 相比，可在L-HPC片的破裂处看到纤维结构 (见右图)。这种结构可以使片剂抵抗各个方向的破坏力。

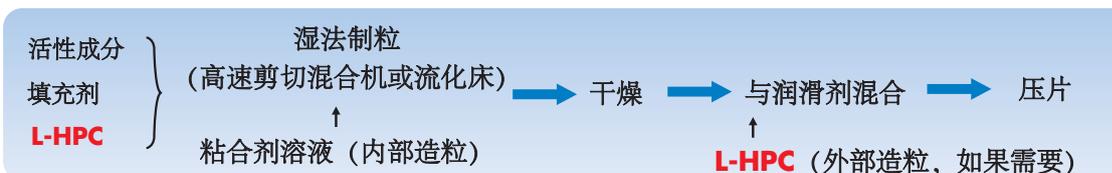


应用

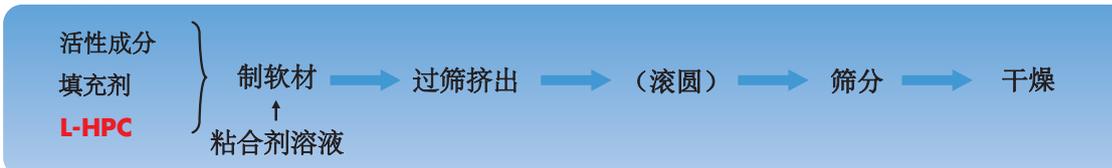
片剂 — 直接压片法



片剂 — 湿法制粒法



微丸挤出



药物层积



◆ L-HPC的应用

L-HPC根据物理和化学性质分为9种型号。通常，对于湿法造粒，推荐使用具有较好膨胀特性的LH型号，对于直接压片或外部造粒，推荐使用流动性较好的NBD型号。

标准型号分别是LH-21和NBD-021。根据下表选用合适的型号。

◎ 推荐 ○ 合适

型号	片剂						微丸		其它
	湿法制粒		直接压片	抗顶裂	干法造粒	口崩片	微丸挤出	药物层积	胶囊填充
	内部造粒	外部造粒							
LH-11	◎	○		◎	○				
LH-21	◎	○	○	○	○			○	
LH-22	○	◎	○	○	○			○	
LH-B1	◎	○	○					◎	
LH-31	○				◎	○	◎	◎	
LH-32	○				◎	○	◎	◎	
NBD-020	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎	
NBD-021	◎	◎	◎	○	◎	◎	○	○	
NBD-022	○	◎	◎	○	◎	◎	○	○	

直接压片

LH-21和NBD-021是直接压片的首选型号。如果有顶裂的特殊问题，请考虑使用LH-11。

如需添加大量L-HPC（多于25%），考虑使用流动性更好的LH-B1（高密度型号）。



使用L-HPC直接压片

处方:

	不含L-HPC	含L-HPC
银杏提取物	20	20%
喷雾干燥乳糖	80	75
L-HPC (LH-21)	-	5
硬脂酸镁	0.5	0.5

压片:

试验用旋转压片机（日本，Virgo®，Kikusui）。片剂尺寸：厚度8mm，半径6.5mm，片重200mg。压力：预压3kN，主压10kN。

结果:

	不含L-HPC	含L-HPC
片剂硬度 (N)	71	76
崩解时间 (min.)	35.5	8.6

使用NBD高速压片（口崩片处方）

NBD型因其粒径分布窄，流动性好，适用于直接压片。可以减少片重差异和药物含量差异。

处方

对乙酰氨基酚	20 %
颗粒型D-甘露醇 (Granutol® S)	69.5 %
L-HPC (NBD-022)	10 %
硬脂酸镁	0.5 %

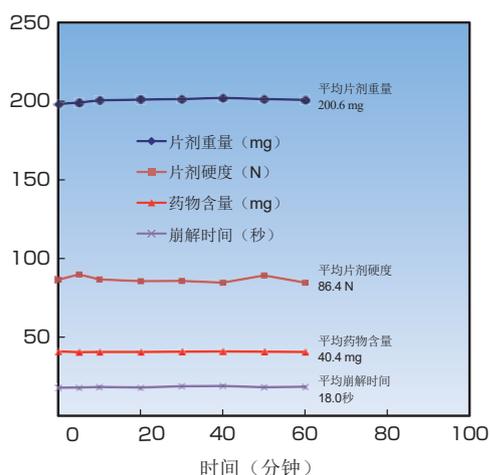
压片

将所有组分充分混合并压制直径8mm、片重200mg的片剂。

压力：预压3kN，主压10kN

转速：40转/分

每5-10分钟取10片，测量片剂重量、片剂硬度，进行水中崩解试验并且用紫外分光光度法分析药物含量。



请联系我们或当地代理商获取更多信息。

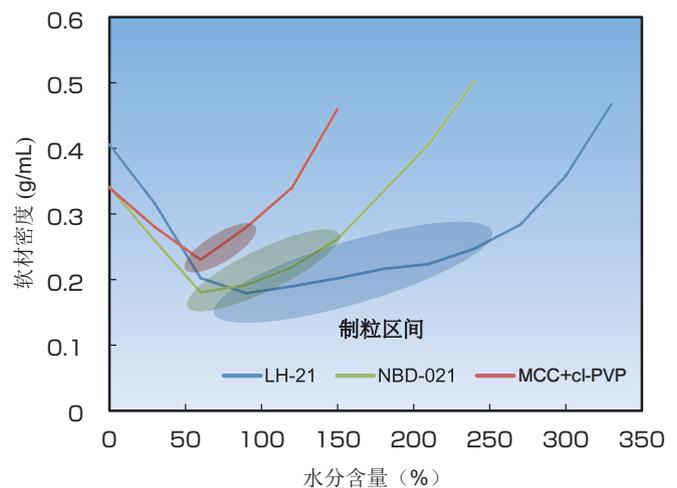
湿法制粒（高速剪切制粒）

在湿法制粒过程中，L-HPC具有“缓冲作用”，在较宽的含水量范围内，使得制软材工艺稳定进行。这也是LH-21的典型应用。特别是对于溶解性和润湿性差的活性成分，可以通过添加更多量的L-HPC来改善崩解。为此，片剂中L-HPC添加量可高达20-40%。尽管有如此高的添加量，但不同于其他离子型崩解剂，L-HPC不会出现稳定性的问题。在这种应用中，药片崩解成非常细小的单个颗粒，因此溶出很快完成。



L-HPC在软材中的“缓冲作用”

（单一材料在高速剪切混合机中）



片剂的崩解和溶出行为

工艺：制软材 → 筛分 → 干燥 → 压片

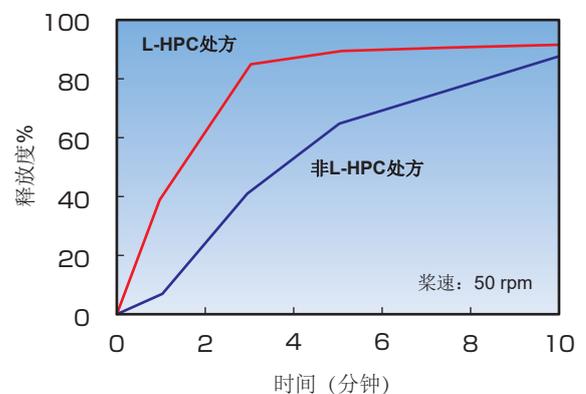


L-HPC 处方

非L-HPC处方

阿司匹林	30 %
乳糖	45
L-HPC (LH-21)	25

阿司匹林	30%
乳糖	45
微晶纤维素	20
交联羧甲基纤维素钠	5



请联系我们或当地代理商获取更多信息。

湿法制粒（流化床制粒）

L-HPC具有双重功能，是一种崩解剂和粘合剂。因此，它不仅适用于高速剪切造粒，而且也适用于流化床造粒。

采用L-HPC进行流化床造粒，即使是可压性差的药物，也能制备出高硬度、快速崩解的片剂。

处方

对乙酰氨基酚（细粉）	40%
乳糖(Pharmatose®200M)	55%
崩解剂(见下表)	5%
粘合剂溶液 (5%Pharmacoat®603水溶液)	40%



制粒工艺参数

设备	: Multiplex MP-01 (Powrex corp.)
喷雾位置	: 顶喷
投料量	: 400 g
进气温度	: 60 °C
出气温度	: 25-27 °C
空气流速	: 0.6 m ³ /min.
雾化空气压力	: 150 kPa
雾化风量	: 35 L/min.
喷雾进料速率	: 10 g/min.
干燥工艺	: 直至出气温度为45 °C

压片工艺参数

设备	: Virgo [®] , 旋转压片机 (Kikusui Seisakusho Ltd.)
片剂重量	: 200 mg
片剂尺寸	: 厚度8 mm, 半径12 mm
压力	: 预压 3 kN, 主压 7.5 kN
转速	: 40 rpm

结果

崩解剂	颗粒性质		片剂性质	
	松密度 (g/mL)	卡尔指数*1 (%)	片剂硬度 (N)	崩解时间 (秒)
L-HPC NBD-020	0.322	26.7	87.8	61.3
L-HPC LH-21	0.344	24.6	70.9	61.8
CI-CMC-Na	0.370	25.3	68.9	70.4

*1 (1-松密度/轻敲密度) × 100

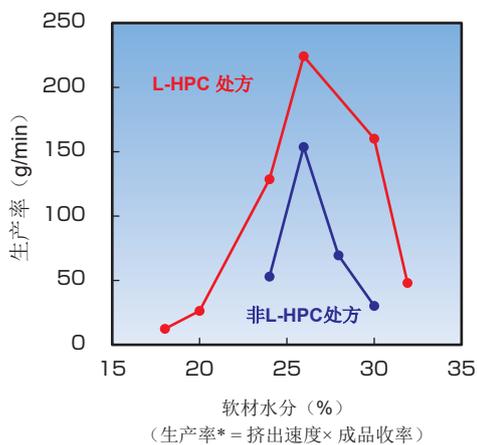
请联系我们或当地代理商获取更多信息。

微丸挤出

除了压片以外，L-HPC也可应用于微丸挤出。其中微粉化型号（特别是LH-31）最适用于该应用，因为其较小的颗粒容易通过网孔。L-HPC对软材湿度有缓冲作用，所以软材可承受较宽范围的水分含量。L-HPC可以塑化软材，并提高生产率（挤出速度和产量）。与非L-HPC处方相比，最终微丸崩解迅速且脆碎度良好。



生产率*与软材水分的关系



L-HPC处方:

阿司匹林	93 %
L-HPC (LH-31)	5
羟丙甲纤维素 (Pharmacoat® 603)	2

非L-HPC处方

阿司匹林	93 %
微晶纤维素	4
交联羧甲基纤维素钠	1
羟丙甲纤维素 (Pharmacoat® 603)	2

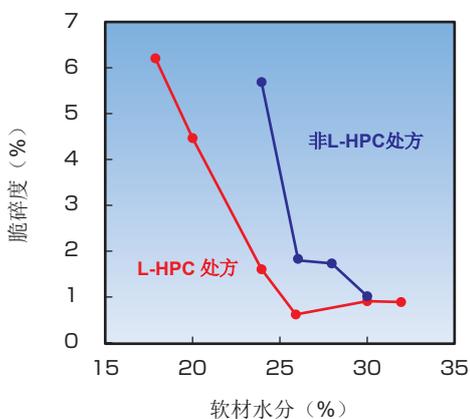
工艺:

制软材 → 挤出 (DomeGran®, Dalton, Japan, 1-mm网筛) → 滚圆 → 干燥 → 筛分 (0.85-1.7mm)

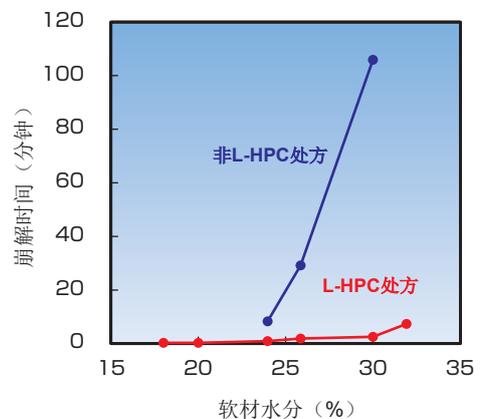
脆碎度试验: USP

崩解试验: USP

微丸脆碎度与软材水分的关系



微丸的崩解与软材水分的关系



请联系我们或当地代理商获取更多信息。

产品信息

型号	羟丙氧基含量 (%)	平均粒径* (μm)	90% 累计粒径* (μm)	轻敲密度	粒径比 (D90/D50)
LH-11	10.0 - 12.9	45 - 65	150 - 200	-	-
LH-21		35 - 55	100 - 150		
LH-22	7.0 - 9.9	45 - 65	100 - 150		
LH-B1	10.0 - 12.9	45 - 65	100 - 150	不低于 0.65 g/mL	-
LH-31		17 - 23	40 - 100		
LH-32	7.0 - 9.9	35 - 55	70 - 130	-	1.5 - 3.0
NBD-020	13.0 - 15.9				
NBD-021	10.0 - 12.9				
NBD-022	7.0 - 9.9				

* 信越激光衍射法测定

包装

50 kg - 纸板桶内衬双层聚乙烯袋

1 kg - 双层聚乙烯袋



安全操作的防护措施

警告：可形成易燃或易爆的粉尘-空气混合物。

操作时，避免空气中粉尘的积聚和悬浮。

远离热源，火花和火焰。禁止在此材料附近进行研磨，焊接或吸烟。

建议采用美国国家消防协会NFPA654《易燃颗粒物制造、加工和处理过程中防止火灾和粉尘爆炸标准》和NFPA 77《关于静电的推荐实施规程》中概述的一般预防措施。

L-HPC (LH-32) 的粉尘爆炸参数

• Kst ¹⁾	193 bar·m/s
• ST分级 ¹⁾	ST-1
• 最大爆炸压力 ¹⁾	8.4 bar
• 最大压力上升速度 ¹⁾	710 bar/s
• 最小爆炸浓度 ¹⁾	60-70 g/m ³
• 最小点火能 ¹⁾	10-25 mJ

1) 内部数据由Chilworth Technology Inc., New Jersey, U.S.A.测定。

注意：可能导致眼部刺激

避免接触到眼睛、皮肤和衣服。

操作后需要彻底的冲洗。

被污染的衣服在再次使用前应洗净。

仅在充分排气通风的情况下使用。

遵守有组织的清扫计划。

保持地面和设备清洁。

紧急情况 and 急救程序

如吸入：移至新鲜空气处。如果停止呼吸应立即做人工呼吸。并立即采取医疗措施。

如果眼睛接触：张开眼睑，用大量清水冲洗眼睛。并立即采取医疗措施。

如果皮肤接触：用流动的水清洗。

如果原料溢出或泄露

按以下步骤操作：

- 穿上适当的防尘口罩、橡胶手套、橡胶靴子和护目镜。
- 用吸尘器或清扫工具清扫溢出物。防止粉尘产生。将溢出物放在适当的容器中进行废物处理。
- 保持通风并清洗有溢出物的地点。
- 再次使用工作服前请清洗已被污染的衣服。

储存

保持干燥，远离热源和阳光。储存在密闭容器里。

处理

内容物：处理不能使用的内容物应依照适合的法律。更多信息可以咨询代理商。

容器：不要重复使用容器。处理空的容器应按照权威机构认可的程序。

使用前请仔细阅读和理解产品安全说明书（SDS）。

注意：

据我们所知，本册所有的信息和资料是准确可靠的，但是这些数据不作为保证和担保，仅作为推荐和建议。我们基于用户会自行检测我们的产品以决定其是否适合特定应用的理念来销售所有的产品。用户也应保证根据这些数据、推荐和建议来使用产品而不侵犯任何专利权，所以信越不承担类似侵权的责任。我们特此声明拒绝对特殊目的的适销性或适用性进行担保。

信越化学工业株式会社

纤维素 & 药用辅料部

日本东京都千代田区丸之内1-4-1, 邮编100-0005

电话: 81-3-6812-2441 传真: 81-3-6812-2443

<http://www.metolose.jp/e>

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department

4-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, 100-0005

Tel: 81-3-6812-2441 Fax: 81-3-6812-2443

<http://www.metolose.jp/e>

中国区域代理: 大连业建贸易有限公司

辽宁省大连市沙河口区黄河路677号天兴罗斯福大厦1801室

电话: 0411-8452-1177 传真: 0411-8452-1199/2288

<http://www.dalian-diligence.com>

Chinese Distributor: Dalian Diligence Trade Co., Ltd.

Room No.1801, Tianxing Roosevelt Center, No.677 Yellow River Road, Shahekou Dist., Dalian, China.

Tel: 0411-8452-1177 Fax: 0411-8452-1199/2288

<http://www.dalian-diligence.com>
