

预混辅料直接压片的性质考察

任晓文¹, 王 维², 丁 一³, 施桐毓⁴

1. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193
2. 天津中医药大学 研究生部, 天津 300193
3. 天津药物研究院, 天津 300193
4. 国际药用辅料网, 上海 200090

摘要: 目的 考察几种预混辅料的性质。方法 以粒度分布、休止角、堆密度为指标, 考察预混辅料的粉体学性质, 并将预混辅料应用于粉末直接压片工艺中。结果 与普通辅料淀粉、微晶纤维素相比, 预混辅料直压淀粉、直压微晶纤维素的休止角、压缩度小, 流动性好。结论 预混辅料的粉体学性质优于普通辅料, 且粉末直接压片法所得片剂质量良好。

关键词: 预混辅料; 粉体学性质; 粉末直接压片

中图分类号: R944.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)02-0107-04

Property of direct compression on co-processed excipients

REN Xiao-wen¹, WANG Wei², DING Yi³, SHI Yong-jun⁴

1. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
2. Department of Graduate Student, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
4. Phexcom, Shanghai 200090, China

Abstract: Objective To investigate the properties of several co-processed excipients. **Methods** The characteristics of co-processed excipients were investigated by taking the size distribution, angle of repose, and bulk density as indexes, and excipients were applied to the direct compression. **Results** Compared with starch and microcrystalline cellulose, direct pressure starch and direct pressure microcrystalline cellulose had smaller repose angle and aerated bulk density, as well as excellent flow ability. **Conclusion** Compared with ordinary excipients, co-processed excipients show superior micromeritic characteristics, and we can obtain tablets of good quality by direct powder compression.

Key words: co-processed excipients; micromeritic characteristics; direct powder compression

粉末直接压片是指将药物的粉末与适宜的辅料分别过筛并混合后, 不经过制颗粒(湿法制粒或干法制粒)而直接压制成片的工艺。粉末直接压片与其他片剂生产工艺相比, 具有较明显的优势, 如工艺简单、提高产品的崩解与溶出性能、生产成本低、工艺适应性强等特点^[1-2]。目前国内片剂产品的生产仍然是以湿法制粒的工艺为主, 粉末直接压片工艺的使用率尚不足20%, 而药用辅料的研究制约着粉末直接压片工艺的普及应用。预混辅料就是将多种

单一辅料按一定比例, 以一定的生产工艺预先均匀混合在一起, 成为一种具有特定功能且外观均一的新辅料^[3], 该辅料使用方式属于符合我国辅料行业规模情形的新型辅料开发模式。本实验对预混辅料(直压淀粉、直压微晶纤维素)的粉体学性质进行了考察, 并对其粉末直接压片的性能进行了考察和探讨。

1 材料与仪器

直压微晶纤维素(批号20110802)、直压淀粉

收稿日期: 2011-10-13

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2010CB735602); 国家重大新药创制专项(2012ZX09201-101-19, 2012ZX09201-401-009); 天津市科技支撑项目(09ZCKP8H01200)

作者简介: 任晓文(1966—), 女, 研究员, 主要从事药物新剂型及药物分析研究。Tel: (022)23006953

(批号 20110802)(上海泛科史康医药科技有限公司);微晶纤维素 FLOCEL 101(GMW,批号 C0455);淀粉(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号 110701);优化型微晶纤维素 SMCC 50(JRS,批号 P5S0052);善达 Starch1500(卡乐康公司,批号 IN512060)。

粉体物性测定仪(天津药物研究院);DP-30A 单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);ZB-1C 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂);CS-A 脆碎度测定仪(天津药典标准仪器厂)。

2 实验方法

2.1 粒度分布的测定

采用《中国药典》2010 年版二部粒度和粒度分布测定法,即双筛分法。取待测定辅料,称定质量,置不同规格的药筛中,保持水平状态过筛,左右往返,边筛动边拍打 3 min。取不能通过小号筛和能通过大号筛的颗粒及粉末,称定质量,计算其所占比例。实验使用 16、22、30、50 目 4 种规格药筛,分为 5 组测定,即 16 目以下组、16~22 目组、22~30 目组、30~50 目组、50 目以上组。

2.2 休止角的测定

采用固定圆锥底法,即取一定量的待测粉末,在一定振动频率下使粉末通过漏斗均匀流出,直到

获得最高的圆锥体为止,测出粉末堆体的最高高度(h)和圆锥体底的半径(r);重复 3 次,按 $\tan \alpha = h/r$ 求出休止角(α),取其平均值。

2.3 粉体密度和压缩度的测定

给予一定强度的振动,使粉末均匀流入一个固定体积的杯子中,用刮片刮掉杯子上面多余的粉末,称定质量,计算松密度(ρ_0)。对上述装有粉体的杯子给予一定强度的撞击,用刮片刮掉杯子上面多余的粉末,称定质量,计算真实密度(ρ_T)。通过公式 $C = (\rho_T - \rho_0) / \rho_T \times 100\%$ 计算压缩度(C)。

2.4 片剂的制备

预混辅料(直压淀粉、直压微晶纤维素)的片剂采用粉末直接压片法制备,处方相同,除考察的辅料之外其余辅料均为国产。为了考察预混辅料的直接压片的性能,选择性质各异的两种模型药托拉塞米(低剂量,10 mg)和盐酸氨溴索(中剂量,30 mg)^[4]。

粉末直接压片工艺^[5]:按表 1 称取处方量的填充剂直压淀粉或直压微晶纤维素、润滑剂硬脂酸镁、黏合剂羟丙甲纤维素以及崩解剂羧甲基淀粉钠,混合均匀,然后加入主药,主药与各辅料过筛混合均匀,用直径为 7.5 mm 浅弧冲模压片,调节片质量和压力,压片机转速为 30 r/min。

表 1 片剂各处方组分量

Table 1 Usage of each prescription component in tablets

主药	主药/mg	硬脂酸镁/mg	羟丙甲纤维素/mg	预混辅料/mg	羧甲基淀粉钠/mg
托拉塞米	10	5	适量	140	10
盐酸氨溴索	30	5	适量	140	10

3 实验结果

3.1 粒度分布

粒度分布反映粉体的均匀程度,粒度分布均匀的粉体,压片时片质量差异小,这一点对小剂量药物尤为重要。实验结果见图 1。可知自制预混辅料(直压淀粉、直压微晶纤维素)在 50 目以上分布较多,而市售预混辅料(优化型微晶纤维素 SMCC 50、善达 Starch 1500)以及普通辅料(淀粉、微晶纤维素)分布均一、集中,均在 50 目以上。

3.2 休止角^[6]

休止角反映粉粒间动态的摩擦系数大小,休止角越大,摩擦系数越大,粉粒的流动性越差。一般认为 $\alpha \leq 30^\circ$ 时流动性好, $\alpha \leq 40^\circ$ 时可以满足生产

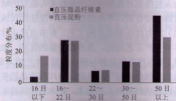


图 1 粒度分布示意图

Fig. 1 Schematic diagram of size distribution

过程中流动性的需求。结果见表 2。可知自制预混辅料(直压淀粉、直压微晶纤维素)以及市售预混辅料(优化型微晶纤维素 SMCC 50、善达 Starch

1500)的休止角均小于40°,而普通辅料(淀粉、微晶纤维素)的休止角均大于40°,故预混辅料及市售辅料的流动性优于普通辅料,且直压淀粉的流动性优于直压微晶纤维素。

表2 粉体学综合测定结果

Table 2 Determination of micromeritic characteristics

名称	休止角(°)	松密度(g·mL ⁻¹)	振实密度(g·mL ⁻¹)	压缩度/%
直压淀粉 16目以下	31.81	0.574 5	0.652 6	11.97
16~22目	33.30	0.541 6	0.637 3	15.02
22~30目	34.04	0.523 9	0.613 9	14.66
30~50目	33.68	0.493 7	0.592 5	16.68
50目以上	35.49	0.622 1	0.810 2	23.22
直压微晶纤维素				
16目以下	34.05	0.435 7	0.497 2	12.37
16~22目	36.53	0.443 7	0.519 5	14.59
22~30目	35.83	0.401 9	0.481 0	16.44
30~50目	35.13	0.393 7	0.462 3	14.84
50目以上	36.51	0.452 7	0.606 7	25.38
微晶纤维素	40.42	0.372 6	0.528 1	29.45
淀粉(50目以上)	48.01	0.493 8	0.667 8	26.06
优化型微晶纤维素 SMCC 50	37.52	0.311 9	0.438 3	28.82
善达 Starch 1500	32.57	0.595 5	0.795 4	25.13

3.3 粉体密度与压缩度

松密度、振实密度、压缩度反映粉体的可压性和填充性能,压缩度20%以下时流动性较好,压缩度越小,其填充性越强,即粉粒越易流动,当达到40%~50%时粉体很难从容器中自动流出。测定结果见表2。可见预混辅料(直压淀粉、直压微晶纤维素)的压缩度均小于25%,而普通辅料(淀粉、微晶纤维素)以及市售预混辅料(优化型微晶纤维素 SMCC 50、善达 Starch 1500)的压缩度均大于25%,故预混辅料的流动性优于普通辅料以及市售辅料,且直压淀粉的流动性优于直压微晶纤维素。

3.4 片剂的性质

崩解时限的测定:取供试品6片置于吊篮,投入盛有37℃水的1000 mL烧杯,调节吊篮位置,各片均应在15 min内全部崩解。

脆碎度的测定:片质量为0.65 g或以下者取若干片,使其总质量约为6.5 g。用吹风机吹去脱落的粉末,精密称定质量,置圆筒中,转动100次。取出,同法除去粉末,精密称定质量,减失量不得过1%,且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。

根据《中国药典》2010年版二部附录XA项下方法,测定片剂的指标,结果见表3。所有片剂的片质量差异均<7%,片剂硬度均>4,崩解时间<6 min。可见预混辅料显示了良好的直接压片特性^[7-8]。

表3 片剂质量的考察指标

Table 3 Indexes of tablet quality

模型药物	片面性状		平均片质量		片质量差异/%		脆碎度/%		硬度		崩解时间/min		
			a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
托拉	自制	光滑	光滑细腻,有光泽	162.6	165.9	3.2	2.1	0.7	1.2	4.4	4.5	0.25	0.10
塞米	市售	光滑	光滑细腻,有光泽	173.0	170.4	3.3	1.3	11.5	0.6	4.1	6.3	5.67	0.30
盐酸	自制	光滑	光滑细腻,有光泽	194.5	188.4	5.6	2.3	1.8	0.3	4.1	5.7	0.17	0.20
氯溴	市售	光滑	光滑细腻,有光泽	190.9	196.8	4.2	1.8	3.5	0.4	4.2	7.7	4.50	0.17

a-直压淀粉 b-直压微晶纤维素

a-direct pressure starch b-direct pressure microcrystalline cellulose

4 讨论

休止角、压缩度、粒度分布等参数只是从一个侧面反映了粉末的流动性能,只有将上述参数综合考虑,才能对粉末的流动性有一个全面客观的评价。

本实验通过对自制预混辅料(直压淀粉、直压微晶纤维素)、市售预混辅料(优化型微晶纤维素 SMCC 50、善达 Starch 1500)及普通辅料(淀粉、微晶纤维素)各参数进行综合评定,发现自制预混辅料粒度分布分散,而市售预混辅料以及普通辅料分布集中均匀;自制预混辅料压缩度小于市售预混辅料及普通辅料,综合比较预混辅料比普通辅料具备更好的粉体学性能。

另外,通过对粉末直接压片法工艺进行考察,得知无论是自制或市售预混辅料,均显示直压微晶纤维素的可压性优于直压淀粉,而流动性弱于直压淀粉。因此合理使用预混辅料,可简化处方筛选工作,缩短研发周期,简化生产,且其崩解快,利于药物溶出,对于促进和提高片剂的制造水平有重要意义。

参考文献

- [1] 邹 华. 粉末直接压片工艺的应用与推广 [J]. 泰州职业技术学院学报, 2008, 8(1): 60-63.
- [2] 岳鹏飞, 郑 琴, 胡鹏翼, 等. 浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2099-2101.
- [3] Gohel M C, Jogani P D. Functionality testing of a multifunctional directly compressible adjuvant containing lactose, polyvinylpyrrolidone, and croscarmellose sodium [J]. *Pharm Technol*, 2002, 3: 64-82.
- [4] 高春生, 王 玮, 黄 健, 等. 直接压片辅料 Cellulose80 的粉体学性能评价 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(2): 128-131.
- [5] 朱 涛, 赵全如, 张自强, 等. 粉末直接压片法制备格列本脲片剂及稳定性考察 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(1): 27-29.
- [6] 崔福德. 药剂学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [7] 高 松, 胡容峰, 白中稳, 等. 球晶技术制备可直压乙基纤维素的粉体学性能评价 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(10): 905-908.
- [8] 江亦川, 杨 敏. 乳糖粉体学性质的初步探讨 [J]. 广东药学, 2002, 12(4): 19-22.

... 直压淀粉、直压微晶纤维素、市售预混辅料(优化型微晶纤维素 SMCC 50、善达 Starch 1500)及普通辅料(淀粉、微晶纤维素)各参数进行综合评定,发现自制预混辅料粒度分布分散,而市售预混辅料以及普通辅料分布集中均匀;自制预混辅料压缩度小于市售预混辅料及普通辅料,综合比较预混辅料比普通辅料具备更好的粉体学性能。

另外,通过对粉末直接压片法工艺进行考察,得知无论是自制或市售预混辅料,均显示直压微晶纤维素的可压性优于直压淀粉,而流动性弱于直压淀粉。因此合理使用预混辅料,可简化处方筛选工作,缩短研发周期,简化生产,且其崩解快,利于药物溶出,对于促进和提高片剂的制造水平有重要意义。

... 直压淀粉、直压微晶纤维素、市售预混辅料(优化型微晶纤维素 SMCC 50、善达 Starch 1500)及普通辅料(淀粉、微晶纤维素)各参数进行综合评定,发现自制预混辅料粒度分布分散,而市售预混辅料以及普通辅料分布集中均匀;自制预混辅料压缩度小于市售预混辅料及普通辅料,综合比较预混辅料比普通辅料具备更好的粉体学性能。

另外,通过对粉末直接压片法工艺进行考察,得知无论是自制或市售预混辅料,均显示直压微晶纤维素的可压性优于直压淀粉,而流动性弱于直压淀粉。因此合理使用预混辅料,可简化处方筛选工作,缩短研发周期,简化生产,且其崩解快,利于药物溶出,对于促进和提高片剂的制造水平有重要意义。

... 直压淀粉、直压微晶纤维素、市售预混辅料(优化型微晶纤维素 SMCC 50、善达 Starch 1500)及普通辅料(淀粉、微晶纤维素)各参数进行综合评定,发现自制预混辅料粒度分布分散,而市售预混辅料以及普通辅料分布集中均匀;自制预混辅料压缩度小于市售预混辅料及普通辅料,综合比较预混辅料比普通辅料具备更好的粉体学性能。

另外,通过对粉末直接压片法工艺进行考察,得知无论是自制或市售预混辅料,均显示直压微晶纤维素的可压性优于直压淀粉,而流动性弱于直压淀粉。因此合理使用预混辅料,可简化处方筛选工作,缩短研发周期,简化生产,且其崩解快,利于药物溶出,对于促进和提高片剂的制造水平有重要意义。

... 直压淀粉、直压微晶纤维素、市售预混辅料(优化型微晶纤维素 SMCC 50、善达 Starch 1500)及普通辅料(淀粉、微晶纤维素)各参数进行综合评定,发现自制预混辅料粒度分布分散,而市售预混辅料以及普通辅料分布集中均匀;自制预混辅料压缩度小于市售预混辅料及普通辅料,综合比较预混辅料比普通辅料具备更好的粉体学性能。

另外,通过对粉末直接压片法工艺进行考察,得知无论是自制或市售预混辅料,均显示直压微晶纤维素的可压性优于直压淀粉,而流动性弱于直压淀粉。因此合理使用预混辅料,可简化处方筛选工作,缩短研发周期,简化生产,且其崩解快,利于药物溶出,对于促进和提高片剂的制造水平有重要意义。