

超级崩解剂功能性指标研究

毕勇, 武蛟, 叶永超, 夏叶青, 徐玉勋

(安徽山河药用辅料股份有限公司, 安徽, 淮南 232007)

摘要: 介绍了超级崩解剂立崩(超级羧甲淀粉钠)、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(SL,SL-10)的功能性指标测定方法,以及对片剂崩解和溶出的影响。

Abstract: Present functionality related characteristics For a series of superdisintegrants such as Libeng (super sodium Starch Glycolate)、Croscarmellose Sodium、Crospovidone(SL,SL-10) and the influence on disintegration and dissolution of pills.

关键词: 超级崩解剂; 立崩; 羧甲淀粉钠; 交联羧甲基纤维素钠; 交联聚维酮; 功能性指标

Key words: superdisintegrants ;Libeng; sodium Starch Glycolate; Croscarmellose Sodium
Crospovidone; functionality related characteristics

1 前言

崩解剂常用于片剂和某些硬胶囊处方中,用以促进水分的渗透以及制剂在溶出介质中基质的分散。近年来,开了了一些新型的崩解剂,通常称之为超级崩解剂,在用量比淀粉少,只占整个处方的一小部分,因此对片剂流动性和可压性的负面影响可以减小。^[1]羧甲淀粉钠是一种常用的崩解剂,一般为球状,因此具有很好的流动性。其吸水膨胀能力是影响崩解的主要功能性指标,部分产品有粘性。粘度过高会影响到崩解剂性能。交联羧甲基纤维素钠是羧甲基纤维素钠在一定条件下进行交联反应而成的一种不溶于水而在水中溶胀至原体积4-8倍的交联聚合物,有一定的引湿性,具有良好的崩解作用和可压性,常用作片剂、胶囊剂的崩解剂^[3]吸水溶胀作用和毛细管作用较强,其主要的功能性指标为吸水倍率。交联聚维酮是乙烯基吡咯烷酮的高分子量交联聚合物,在水和各种溶剂中均不溶。粒子是由相互熔融的粒子聚集体组成,呈现海绵样多孔结构,有强烈的毛细管作用。减小交联聚维酮的粒径将会增加其单位质量的表面积,但是会降低粒子内的孔隙率和偏离海绵样外观。^[1-2]所以其粒径分布对崩解性能影响较大。本文主要介绍超级崩解剂的溶胀、粘度、吸水、粒径等简单易行的检测方法,并验证超级崩解剂功能性指标差别对片剂崩解和溶出中的差异。

2 方法和结果

2.1 仪器与试剂

S-520 型扫描电镜(日本日立公司); IB-3 型离子溅射仪(EikoA 公司); DV-I PIIME 型数显粘度计(美国 BROOK FIELD); 智能溶出仪(天津天大天发科技); ZPS-8 压片机(上海天祥制药机械厂); 崩解仪(上海科晓仪器);

2.2 表面形态

用离子溅射仪喷金后,在加速电压(5.0KV)下扫描并进行显微照相,可见各种崩解剂的表面形态见图 1。



a 羧甲淀粉钠^[2] b 交联羧甲基纤维素钠 c 交联聚维酮^[2]

图 1 崩解剂扫描电镜照片

2.3 溶胀和粘度测定

2.3.1 溶胀性能测定

精密称取干燥恒重过的立崩样品（安徽山河药用辅料公司）、样品 A（国产厂家样品）、样品 B（国产厂家样品）2.0g，共三份，分别加入同样经过干燥恒重过的 50ml 洁净烧杯中（经过校验），使样品均匀分布在烧杯底部，依次沿杯壁缓慢匀速加入 PH=1.0 盐酸，蒸馏水及 PH6.8 磷酸盐缓冲液 50ml，置于 37℃ 恒温水浴锅中静置，在 5min，10min，15min，20min 时中观察烧杯中样品的膨胀体积，同样的操作方法测定样品 A 和样品 B 在相同温度不同介质中的溶胀体积，记录数据见下表 1。

表 1 溶胀体积对比结果

时间（min）	溶胀体积/ml		
	立崩	样品 A	样品 B
5	38/37/37	25/25/27	20/21/21
10	39/40/40	28/27/29	25/25/23
15	45/44/45	29/30/30	27/29/26
20	50/50/49	32/33/32	31/33/29

从表中可以看出立崩在相同介质及温度条件下，5min，10min，15min，20min 时吸水后溶胀的体积明显大于样品 A 和样品 B。表中也可以看出介质对崩解剂溶胀性能影响不大。

2.3.2 粘度测定

精密称定干燥恒重的样品 2.0g,4.0g,6.0g,8.0g,10.0g 置已称定重量的 250ml 烧杯（含玻璃棒）中，加纯化水使烧杯内容物为 200g,搅拌至溶液均匀无结团，静置排出溶液气泡后将烧杯放入 25℃ 恒温水浴中保温 2h 后用 DV- I PIIME 型数显粘度计进行测定，始终保持溶液温度与相对应水浴温度相同。测定的结果见下表 2。

表 2 粘度对比结果

样品含量/g	粘度 mpa · s		
	立崩	样品 A	样品 B
2	17	20	24
4	25	34	37

6	38	45	47
8	49	58	66
10	57	70	70

从表中可以看出，立崩与样品 A 和样品 B 相比较，粘度显著偏低，随着用量增加粘度上升较快，所以在崩解剂使用时候不是浓度越高越好，越高后包粘效应越强，反而抑制崩解。

2.3.3 崩解时限对比

以处方：微晶纤维素 102 50%，预胶化淀粉 35%，糖粉 10%，硬脂酸镁 1%，立崩（样品 A，样品 B）4% 进行粉末直接压片，制备片重 350mg、硬度范围在 6~7Kg 的片剂。分别以 PH=1.0 盐酸、蒸馏水及 PH=6.8 磷酸盐缓冲液为介质，按照中国药典 2010 年版二部附录 XA 法测定崩解时间，结果见表 3。

表 2 崩解时限对比结果

	崩解时间/S
立崩	480/420/450
样品 A	610/590/630
样品 B	640/630/670

从表中可见，处方中使用立崩作为崩解剂所制得的片剂的崩解时间明显短于使用其他样品的片剂。羧甲淀粉钠主要是通过吸水溶胀来达到促进药物崩解的作用，一定时间及范围内吸水后溶胀体积越大，崩解效果就越好；其溶液粘度影响药物的崩解效果，在一定范围内一定浓度崩解剂的水溶液的粘度越低崩解剂的崩解效果就越好，反之粘度越高崩解效果就越差。

2.4.1 吸水倍率测定

称取干燥至恒重的交联羧甲基纤维素钠（样品 1、2、3 为通过工艺控制不同的吸水倍率样品）约 3g，精密称定，分别加入纯化水、PH1.0HCL 及 PH6.8 磷酸盐缓冲液各 200ml，搅拌，再分别于 25℃、37℃、60℃水浴中放置 30min，经过真空抽滤至无水滴滴出。通过下式计算吸水倍率，结果见表 4。

$$\frac{M_{\text{吸水}} - M_{\text{滤纸}} - M_{\text{干品}}}{M_{\text{干品}}}$$

计算公式：Q=

M 吸水=抽滤后样品质量（含滤纸称量） g

M 滤纸=干滤纸质量 g

M 干品=称取样品质量 g

表 4 吸水倍率比较结果¹⁾

温度/℃	吸水倍率		
	样品 1	样品 2	样品 3
25	7.21/7.18/7.19	6.11/6.03/6.04	5.66/5.56/5.60
37	7.05/7.02/6.92	6.32/6.26/6.32	5.52/5.20/5.60
60	6.98/6.98/6.96	6.30/6.22/6.27	5.44/5.26/5.31

注：1) 表内数据分别为各样品依次在纯化水、PH1.0HCL 及 PH6.8 磷酸盐缓冲液 3 种介质中的吸水倍率。

2.4.2 崩解时限对比

按照 2.3.3 方法进行压片对比，测定崩解时间，见表 5。

表 5 崩解时限对比结果

	崩解时间/S
样品 1	280/320/290
样品 2	370/390/380
样品 3	430/440/470

从表中可以判断同样条件下交联羧甲基纤维素钠吸水倍率值较高，崩解时间越小，此可见吸水倍率可作为衡量交联羧甲基纤维素钠崩解效果的重要指标。在生产应用中，也可以通过沉降体积变化来判断交联羧甲基纤维素钠的功能性波动。

2.5 粒径分布对交联聚维酮性能的影响

2010 版《中国药典》收录了三种测定粒径的方法，即第一法（显微镜法）、第二法（筛分法）、第三法（光散射法），其中第一法、第二法用于测定药物制剂和辅料的粒子大小或限度，第三法用于测定原料药、辅料和药物制剂的粒度分布。交联聚维酮以第二法中的机械筛分法来筛分所需粒径。在这里就不详细叙述检测细节。

交联聚维酮粒度的大小影响其崩解，张金英、叶虹等人在交联聚维酮粒度对尼莫地平溶出的影响中通过实验发现粒度在 125-74um 范围的交联聚维酮生产出的尼莫地平片体外溶出度最高^[4]。参照张金英、叶虹等人的实验方法，用山河生产的交联聚维酮 SL（粒度 180um-125um）、交联聚维酮 SL-10(粒度 125-74um)两种规格崩解剂生产的尼莫地平片所做的溶出度比较，见表 6

表 6 2 批尼莫地平片的溶出度比较

PVPP 样	累计溶出率 (%)						
品	5min	10min	15min	20min	25min	30min	45min
SL	64.67	81.28	84.57	85.73	86.81	90.01	91.32
SL-10	75.86	89.97	90.5	93.21	93.97	95.43	96.01

发现交联聚维酮 SL-10 溶出度好，验证了张金英、叶虹等人的实验结果。可见不同粒度的交联聚维酮的性能有着很大的差别，这对交联聚维酮的研究有很大启发。

3 小结

药用辅料作为药物的重要组成部分，直接影响到药品的质量，其功能性指标越来越被重视和关注，特别是崩解剂作为功能性要求高的辅料，通过一定的方法来考察其性能指标，对生产出合格稳定的药品有重要帮助。

参考文献

- [1] James Swarbrick,JamesC.Boylan.Encyclopedia of Pharmaceutical Technology:38-47.
- [2] R.C.罗, P.J.舍斯基, P.J.韦勒 Handbook of Pharmaceutical Excipients:212-215,667-670.
- [3]毕殿洲.药剂学(第四版)[M].北京:人民卫生出版社. 1999.321-323
- [4]张金英,仇永跃,叶虹,交联聚维酮粒度对尼莫地平片溶出度的影响[J],齐鲁药事, 2010,29(3):173-174.