

◇医药工业◇

药用羧甲淀粉钠崩解性能影响因素的探讨

杨朝 尹正龙 吴懿

(淮南山河药用辅料有限公司,淮南 232007)

摘要 目的 研究提高合成药用辅料羧甲淀粉钠(CMSNa)产品的崩解性能。方法 淀粉适度交联后进行醚化反应,生成羧甲淀粉钠,并测定本品的取代度、黏度,平行条件下测定崩解时限。结果 取代度、黏度对产品的吸水速度和吸水膨胀性有显著的影响,决定其产品的崩解性能。结论 控制反应过程中氢氧化钠浓度和交联剂用量,可以使本品得较适宜的取代度、黏度,从而提高其崩解性能。

关键词 黏度;取代度;吸水膨胀性;崩解

目前羧甲淀粉钠作为崩解剂,在固体制剂生产中已经得到非常广泛的应用,国内该产品生产厂家很多,但质量控制指标不够精细,其崩解性能差异也较大。淀粉经过适度交联反应后,在适宜的碱性条件下与一氯乙酸进行醚化反应,控制其取代度、黏度,可以得到性能优良的产品。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 恒温水浴锅(上海实验仪器厂),强力搅拌机(上海实验仪器厂),单冲压机(上海天祥健台药用机械有限公司),崩解仪(上海第二分析仪器厂),NDJ-1 旋转黏度计(上海分析仪器厂)。

1.2 试剂 马铃薯淀粉(甘肃阿尔法淀粉厂),氢氧化钠(化学纯),交联剂(自配试剂),一氯乙酸(化学纯),磺胺嘧啶(上海三维药业有限公司,批号:99-11-0201)。

2 实验方法

取 50 g 马铃薯淀粉投入反应瓶中,加 95% 异丙醇 200 ml,50% 氢氧化钠溶液 2 ml,测定 pH 8~10,并搅拌,加 0.01 ml 交联剂,密闭容器,于 40℃ 水浴反应 5 h,补加 95% 异丙醇 250 ml,加一氯乙醇 20 g,50% 氢氧化钠溶液调 pH 9~10,52℃ 反应 7.5 h,盐酸中和 pH 7,抽滤,滤瓶用 95% 异丙醇洗涤,烘干,测产品的黏度和取代度。

2.1 黏度测定^[1] 取本品 2 g 溶于 100 ml 水中,于 60℃ 水浴 30 min,冷却至 20℃,用黏度计测定黏度。单位 $\text{mpa}\cdot\text{s}^{-1}$ 。NDJ-1 旋转黏度计。

2.2 取代度测定^[2] 用 CuSO_4 沉淀法测定取代度。

2.3 崩解时限测定^[3] 按磺胺嘧啶片处方^[4],配料、混合、压片,平行条件下测定崩解时限。

3 实验结果

本品按磺胺嘧啶片处方(加 1% 羧甲淀粉钠),压片,测定片剂崩解时限。实验发现不同的黏度与取代度对产品吸水速度和吸水膨胀性有明显的影响,提示黏度与取代度是重要的性能指标。黏度范围在 6~15 $\text{mpa}\cdot\text{s}^{-1}$ 取代度范围在 0.222~0.256 可达到较好的崩解效果。

4 讨论

4.1 交联反应

表 1 黏度与取代度对片剂崩解时限的影响

黏度($\text{mpa}\cdot\text{s}^{-1}$)	取代度(%)	崩解时限(s)
6~15	0.222~0.256	25~35
2~5	0.207~0.231	30~60
21~30	0.134~0.170	75~120

淀粉混悬液在交联反应前,加入少量碱液碱化,使其成为碱性混悬液,激活淀粉分子中的羧基,使之与交联剂反应。但其用量不宜过多,否则会引起后步反应糊化。

表 2 氢氧化钠用量对后步醚化反应的影响(温度 53℃)

NaOH 浓度($\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	pH	糊化情况
1	8~9	无
2	9.5	有糊化
3	10	糊化
4	12	糊化

交联反应的目的是适当增大淀粉分子间的氢键强度^[5],增强淀粉分子间的链结,并使糊化温度有所提高。

一般选用亲水性有机溶剂作为反应介质,体系中要有一定量的水存在;既要起到抑制淀粉颗粒膨胀作用,又要使其在后步较高的醚化温度反应时不糊化,还要提供一氯乙酸、氢氧化钠等极性溶剂。可尝试适用不同的浓度的乙醇、甲醇、异丙醇等,本实验使用 95% 异丙醇。

交联反应中交联剂的用量是关键因素。用量过少,交联不够,没有起到分子间的链结作用;用量过大,则淀粉分子过分束缚,大大地抑制了膨胀,降低黏度,也降低了吸水性。

本实验交联剂用量约在 0.04%~0.1% 变化,相应黏度由几到几十 $\text{mpa}\cdot\text{s}^{-1}$ 。

表 3 交联剂用量对黏度的影响

淀粉用量(g)	交联剂用量(ml)	黏度($\text{mpa}\cdot\text{s}^{-1}$)
50	0.04~0.05	6~15
50	0.08~0.5	2~5
50	0.02~0.03	21~35

水浴温度一般在 40℃ 左右,温度低,反应时间要加长,应在 10~20 h,温度过高会引起淀粉糊化;选择 40℃ 可以在较短时间,较好地完成反应。

交联时间长,交联反应完全,交联度大,黏度降低。综合考虑须交联程度及经济时间,本实验交联反应一般在 5~8 h。

4.2 醚化反应

醚化反应温度应尽可能接近淀粉糊化温度,使反应迅速、充分。因为,超过了淀粉的糊化温度就会引起淀粉的糊化,而且不同品种的淀粉其糊化温度也有差别^[6]。为了保证反应顺

复方番泻叶微丸赋形剂的选择

唐丽琴 刘 圣 陈礼明 陈象青 田 莉

(安徽省立医院药剂科,合肥 230031)

摘要 目的 选择复方番泻叶喷雾干燥粉末微丸成型工艺的赋形剂。方法 考察粉体的吸湿性、休止角,微丸的外观质量及溶散时限等因素。结果 微晶纤维素可改善该粉体的性质,增加制剂的成型性能。结论 微晶纤维素作为该工艺的赋形剂较为适宜。

关键词 复方番泻叶;喷雾干燥粉末;微丸;赋形剂

Selection of excipient on compound folium sennae pellets

TANG Li-Qin, LIU Sheng, CHEN Li-Ming, CHEN Xiang-Qing, TIAN Li

(Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001)

ABSTRACT **AIM** To select excipient of preparation technology of compound folium sennae spray drying powder. **METHODS** The moisture absorption and angle of repose of powder and qualities of pellets were studied. **RESULTS** Microcrystalline cellulose can improve the properties of powder and the formulation process of preparation. **CONCLUSION** It is feasible to use microcrystalline cellulose.

KEY WORDS compound folium sennae; spray drying powder; pellets; excipients

纯中药喷雾干燥剂粉末制备固体制剂,最大困难就是易于吸湿、流动性差、可塑性差,难以加工成型。为此,我们以复方番泻叶喷雾干燥粉末分别配比淀粉、微晶纤维素及等比例淀粉与微晶纤维素混合辅料为赋形剂,考察粉体的吸湿性、休止角等物理学性质,以及微丸制剂的外观性质及溶散时限等质量标准,优选复方番泻叶喷雾干燥粉末微丸制剂成型工艺中适宜的赋形剂。

1 仪器和试剂

1.1 仪器与设备 PC-3B 药物溶出仪(天津大学无线电厂);JN-50 型减压浓缩罐(江苏省常熟市第二化工机械厂);QZ-5 型移动式高速离心喷雾干燥机(江苏无锡县喷雾干燥机厂);RDB-4A 蠕动泵(江苏省张家港市仪表总厂);离心沉淀机(上海医械专机厂);BZJ-360M 型包衣造粒机(中国航天工业部十五研究所)。KJZ-10 型快速搅拌制粒机(上海信谊制药设备

公司)。

1.2 试药 微晶纤维素、玉米淀粉均为药用;聚乙烯吡咯烷酮 K-30(PVP,进口分装,上海化学试剂站分装厂);乙醇(药用)。复方番泻叶喷雾干燥粉末为自制。

2 方法与结果

2.1 赋形剂及其用量对微丸成型工艺及质量的影响 取复方番泻叶喷雾干燥粉末若干份,分别配比一定比例的淀粉、微晶纤维素和等比例淀粉与微晶纤维素的混合赋形剂,充分过筛混合,以 3% PVP 的 90% 乙醇溶液为润湿剂及黏合剂,充分湿润,以手握成团,手松即散为度,置快速搅拌锅内搅拌 10~15 min 后,迅速将湿颗粒置离心包衣造粒锅内,调节主机转速 100~120 $r \cdot min^{-1}$ 滚圆 30 min,以热风温度 50℃~60℃,鼓风流量 15×20 $L \cdot min^{-1}$ 干燥 5 h,取出过筛。结果见表 1。

2.1.1 不同赋形剂对微丸粒度大小分布的影响 按 2.1 工

利进行,本实验一般控温在 50℃~55℃。

氢氧化钠用量对反应亦有较大的影响,用量大,促进反应进行,但易引起淀粉糊化,尤其一次性加入,更易引起局部浓度过高。本实验一般控制 pH 9~10。

一氯乙酸用量的提高可使取代度增加,但取代度与吸水膨胀性并非线性关系,本实验在 0.1%~0.3% 的取代度有优良的崩解性能。

醚化反应时间的加长,取代度相应增加,本实验的经济时间在 6~8 h。

5 结论

在羧甲基淀粉钠合成中,交联剂、氢氧化钠用量与反应温度、时间等是交联反应的影响因素,决定了交联程度的大小,也决定了淀粉分子的抑制程度和吸水膨胀性;一氯乙酸、氢氧化钠,反应时间和温度是醚化反应的影响因素,决定了产品的

取代度,从而决定了产品的吸水速率。其中交联剂、氢氧化钠用量是重要的反应条件,恰当控制两项条件使产品黏度、取代度在适宜的范围,可以得到性能优良的崩解剂。

参考文献

- 1 中国药品生物制品检定所. 中国药品检验标准操作规程(2000 版). 北京:中国医药科技出版社,2000;12:266
- 2 赵桂英,时雨荃,张镜吾 *et al.* 快速测定羧甲基淀粉的官能团取代度. 天津化工,1990;(2):45
- 3 中国药典委员会. 中华人民共和国药典(二部). 北京:化学工业出版社,2000:附录 72
- 4 淮南山河药业有限公司. 片剂生产工艺规程
- 5 张本山,梁 勇,高大维 *et al.* 三氯氧磷交联马铃薯淀粉颗粒膨胀历程及溶胀机理研究. 食品与发酵工业,2000;27(8):1~4
- 6 张燕萍. 变性淀粉制造与应用. 北京:化学工业出版社,2001:48