

硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用对颗粒流动性及溶出的影响

李慧芳¹,付清爽²,王敏杰³

(1. 内蒙古医科大学附属医院 药剂部, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 山东齐都药业有限公司; 3. 内蒙古医科大学 基础医学院)

摘要:目的:探究硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用对颗粒流动性以及溶出的影响。方法:设计四组硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠不同比例的实验,考察颗粒的流动性以及片剂溶出度,筛选出最优的硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠用量。结果:根据流动性、崩解时限、脆碎度、溶出度等因素综合考虑,硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用,效果明显好于单用硬脂酸镁或单用十二烷基硫酸钠。使用最优处方,进行3批样品制备,考察样品的颗粒流动性、片剂的崩解时限、溶出度、含量、有关物质。同时考察样品的稳定性。结论:经过多批试验证明,硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用,颗粒流动性及溶出度明显好于单用硬脂酸镁或单用十二烷基硫酸钠,且重现性及稳定性均较好。

关键词:硬脂酸镁;十二烷基硫酸钠;流动性;溶出度;稳定性

中图分类号: R912

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2021)05-0536-03

硬脂酸镁为润滑剂,广泛用于药物制剂中,在片剂的生产中,主要用作润滑剂,使用浓度为0.25%~5.0%,通常认为口服无毒^[1]。由于硬脂酸镁的疏水性能阻碍药物从固体制剂中溶出^[2],因此,在处方中使用尽可能低的浓度。混合硬脂酸镁和片剂颗粒时,增加混合的变异系数,会降低溶出速度。增加混合时间,会降低片剂的溶出速度和破碎强度,也会能增加片剂的脆碎度,因此应谨慎控制硬脂酸镁的混合时间^[3]。

十二烷基硫酸钠是一种典型的阴离子表面活性剂,它具有良好的增溶^[4]、去污^[5]、乳化^[6]、发泡性能^[7]等特点,可用作片剂和胶囊剂的润滑剂^[8]、润湿剂,广泛应用于化妆品、口服和局部用制剂处方中。

硬脂酸镁能够改善颗粒的流动性^[9],但是容易造成片剂脆碎度较高,崩解时间延长,影响片剂溶出。十二烷基硫酸钠作为阴离子表面活性剂,能够加快药物的溶出^[10]。本研究通过对硬脂酸镁及十二烷基硫酸钠用量进行对比,旨在证明硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用,颗粒流动性及溶出度明显好于单用硬脂酸镁或单用十二烷基硫酸钠,且重现性及稳定性均比较理想。现介绍如下:

1 仪器与试药

1.1 仪器

HLSG-30P 高效制粒混合机(浙江明天机械有限公司),202型电热恒温鼓风干燥箱(山东潍坊精鹰医疗器械有限公司),FZB-150粉碎整粒机(浙江小伦制药机械有限公司),DP30A单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),SY-3片剂多用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司),FADT-800自动溶出仪(上海富科思分析仪器有限公司),UV-2600紫外分光光度计(日本岛津)。

1.2 试药

替硝唑,微晶纤维素,预胶化淀粉,交联羧甲基纤维素钠,硬脂酸镁,十二烷基硫酸钠。

2 方法与结果

2.1 工艺介绍

2.1.1 制粒 使用HLSG-30P高效制粒混合机进行制粒,将替硝唑、微晶纤维素、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠投入制粒机中,低速搅拌、剪切3min,加入适量纯化水,继续低速搅拌、剪切5min,最后,高速搅拌、剪切1min。将颗粒取出,65℃干燥,整粒。

2.1.2 压片 将外加辅料加入干燥合格的颗粒,混合10min后压片,然后包衣,最后进行包装。

2.2 外加辅料的选择

2.2.1 外加辅料设计 采取四种不同的外加辅料设

收稿日期: 2021-07-20; 修回日期: 2021-09-19

作者简介: 李慧芳(1982-),女,内蒙古医科大学附属医院药剂部主管药师。

通讯作者: 王敏杰,副教授,硕士研究生导师,E-mail:wangminjie0@126.com 内蒙古医科大学基础医学院,010059

计,硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠在处方所占的比例不相同(见表1)。

表1 四种不同处方比例

外加组成	硬脂酸镁	十二烷基硫酸钠
处方一	—	0.5%
处方二	0.5%	—
处方三	0.25%	0.25%
处方四	0.1%	0.1%

2.2.2 处方筛选 (1)检测方法。以下检测方法均采用《中国药典》中相应的方法。①休止角测定方法:颗粒从一定高度的漏斗中自然下落到水平板上,直至漏斗中不再有颗粒落下,求所形成的圆锥和水平板间的角度 θ 。粉体自漏斗自由下落在圆盘上形成半径为 r 堆集体,堆集体高度固定为 h ,则 $\tan\theta=h/r^{[1]}$;②脆碎度检测方法:称取总重约为6.5g,片重为0.65g或以下者若干片;称取10片片重大于0.65g者。吹风机除去片剂脱落的粉末,精密称重,置于圆筒中,转动100次。取出,同法除去粉末,精密称重,减失重量不超过1%,且不得检出龟裂、断裂及粉碎的片。一般本试验仅作1次。若减失重量超过1%,应复测2次,3次的平均减失重量不超过1%,且不得检出龟裂、断裂及粉碎的片;③崩解时限检测:通过上端的不锈钢轴悬挂将吊篮置于支架上,并浸入1000mL烧杯中,降低吊篮位置至低点时使筛网距烧杯底部25mm,烧杯中盛有温度为 $(37\pm 1)^\circ\text{C}$ 的水,升高水位高度至高点时筛网在水面下15mm处,吊篮顶部不可浸没于溶液中;④溶出度检测:取本品,照溶出度与释放度测定法(通则0931第一法),以盐酸溶液(9—1000)900mL为溶出介质,转速为每分钟100转,依法操作,经3min时,取溶液10mL,滤过,精密量取续滤液2mL,置100mL量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,照紫外-可见分光光度法(通则0401),在317nm的波长处测定吸光度;另取替硝唑对照品适量,精密称定,加0.002mol/L的盐酸溶液溶解并定量稀释制成每1mL中约含12%的溶液,同法测定,计算每片的溶出量;(2)检测结果(见表2);(3)处方选择。根据检测结果分析,硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用(处方三和处方四)作为外加辅料时颗粒流动性及片剂溶出度明显优于单用硬脂酸镁(处方二)作为外加辅料或单用十二烷基硫酸钠(处方一)作为外加辅料。处方四的设计中外加辅料用量少于处方三,但效果依然优于处方二或处方一,故选择处方四。

表2 检测结果

检测项目	处方一	处方二	处方三	处方四
休止角	49	42	32	36
硬度	13kg	12kg	14kg	13kg
脆碎度	0.4%	0.8%	0.2%	0.2%
崩解时限	5min	7min	3min	3min
15min溶出度	85%	76%	98%	97%

2.3 稳定性考察

2.3.1 样品制备 按照处方四,进行三批样品制备,每批5000片。

2.3.2 稳定性考察条件 按照《中国药典》中影响因素考察要求进行试验。(1)高温试验。将样品开口置于温度 60°C ,湿度75%条件下的洁净容器中,放置10天,于第5天和第10天分别取样,检测性状、含量、有关物质、溶出度;(2)高湿试验。将样品开口置于 25°C 相对湿度为 $(90\pm 5)\%$ 条件下洁净容器中放置10天,于第5天和第10天取样,检测性状、含量、有关物质、溶出度,同时准密称量试验前后供试品的重量,用以考察供试品的吸湿潮解性能。若增重5%以上,则在相对湿度 $(75\pm 5)\%$ 条件下,同法进行试验;若增重5%以下,其他考察项目符合要求,则无需再进行此项试验。恒湿条件可在密闭容器中如干燥器下部放置饱和盐溶液,根据不同相对湿度的要求,可以选择NaCl饱和溶液 $[15.5\sim 60^\circ\text{C}$,相对湿度 $(75\pm 1)\%$], KNO_3 饱和溶液(25°C ,相对湿度92.5%);(3)光照试验。将样品开口置于装有日光灯的光照箱或其他适宜的光照装置内,调节照度为 $(4500\pm 500)\text{lx}$,放置10天,于第5天和第10天取样,检测性状、含量、有关物质、溶出度,特别要注意供试品的外观变化。

2.3.3 稳定性考察试验结果(见表3)

3 讨论

一般认为药品的原料、辅料、配方、工艺都会对药品的溶出行为产生影响,目前已有不少学者在从事这方面的研究^[12,13]。本研究对硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用作为外加辅料,进行了对比研究,按照《中国药典》对样品的休止角、脆碎度、崩解时限、溶出度等进行检测,对试验结果进行分析比较。结果表明,硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用作为外加辅料,效果明显好于单用硬脂酸镁或单用十二烷基硫酸钠。

表3 稳定性考察试验结果

样品	性状	含量	有关物质	15min 溶出度		
01 批 样 品	0天	正常	99.5%	符合《中国药典》要求	99%	
	5 天	高温	正常	99.6%	符合《中国药典》要求	99%
		高湿	正常	99.8%	符合《中国药典》要求	100%
		光照	正常	99.3%	符合《中国药典》要求	98%
	10 天	高温	正常	99.6%	符合《中国药典》要求	99%
		高湿	正常	99.3%	符合《中国药典》要求	99%
		光照	正常	99.3%	符合《中国药典》要求	99%
	02 批 样 品	0天	正常	100.2%	符合《中国药典》要求	100%
		5 天	高温	正常	100.8%	符合《中国药典》要求
高湿			正常	100.5%	符合《中国药典》要求	100%
光照			正常	99.6%	符合《中国药典》要求	99%
10 天		高温	正常	100.3%	符合《中国药典》要求	99%
		高湿	正常	99.5%	符合《中国药典》要求	99%
		光照	正常	99.4%	符合《中国药典》要求	98%
03 批 样 品		0天	正常	99.1%	符合《中国药典》要求	99%
		5 天	高温	正常	99.4%	符合《中国药典》要求
	高湿		正常	99.2%	符合《中国药典》要求	98%
	光照		正常	99.6%	符合《中国药典》要求	100%
	10 天	高温	正常	99.5%	符合《中国药典》要求	99%
		高湿	正常	98.9%	符合《中国药典》要求	99%
		光照	正常	98.6%	符合《中国药典》要求	98%

使用筛选出的最佳处方,进行三批样品制备,并按照《中国药典》要求进行稳定性考察。处方工艺重现性好,稳定性检测结果均符合《中国药典》要求。

一般情况下,粒径较小、比表面积大且表面粗糙、不规则的颗粒压缩成型性较好。但粒径小、表面粗糙、不规则等因素会增大粒子间的摩擦力和黏着力,降低粉体粒子的流动性,从而影响片剂的质量^[14]。硬脂酸镁因其优良的润滑性,能够明显改善粉体粒子的流动性,在固体制剂生产中被广泛应用。但由于硬脂酸镁呈疏水性,常会出现因过润滑效应而引起阻滞药物溶出及降低片剂硬度的不良现象。十二烷基硫酸钠与硬脂酸镁连用,一方面能够在保证润滑效果的前提下减少硬脂酸镁的用量,另一方面,十二烷基硫酸钠能够起到促进片剂崩解、加快溶出的作用^[15]。同时,硬脂酸镁与十二烷基

硫酸钠连用能够明显降低外加辅料的用量,降低生产成本。通过稳定性考察,表明硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用生产样品质量稳定,各项指标均符合《中国药典》要求。

所以硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠连用作为外加辅料,能够明显改善颗粒的流动性,降低硬脂酸镁的用量。有效解决硬脂酸镁用量增加带来的片剂脆碎度高、崩解延迟的问题。

参考文献

- [1]杨锐,孙会敏,于丽娜,等.药用辅料对药品安全性的影响[J].药物分析杂志,2012;32(07):1309-1314
- [2]黄淑萍,何华,吴青青,等.硬脂酸镁对盐酸特拉唑嗪胶囊溶出的影响[J].中国医院药学杂志,2018;38(3):254-257
- [3]罗明生,高天惠,宋民宪.中国药用辅料[M].北京:化学工业出版社,2006
- [4]李丽,夏书芹,李雪琦,等.基于SDS增溶的共聚物胶束中辅酶Q10含量分析[J].J食品与生物技术学报,2011;30(4):511
- [5]陈赤阳,张玉喜.SDS/正丁醇/癸烷/水微乳体系洗涤的研究[J].北京石油化工学院学报,2005;13(01):41
- [6]杜碧莹,唐渝,杨骏,等.温度对等摩尔CTAB-SDS复配体系表面张力及乳化性能的影响[J].精细化工,2006;23(01):25
- [7]高伟,孟庆阳,杨黎明,等.十六烷基三甲基溴化铵和3种十二烷基阴离子表面活性剂复配驱油体系的性能[J].上海大学学报,2010;16(5):547
- [8]武蛟.药用辅料硬脂酸镁制备新工艺[J].中国化工贸易,2018;10(22):97
- [9]汪进,高占荣,胡逢年.一种表面活性剂在解决片剂生产难题中的应用[J].齐鲁药事,2006;25(04):253-254
- [10]胡大为,胡小芳,林丽莹.粉体粒度分布分形维数与流动性及硬脂酸镁改进流动性关系[J].中国粉体技术,2007;13(04):1-4
- [11]李野,王菲,王思莹,等.十二烷基硫酸钠对槲皮素体外溶出的影响[J].广东化工,2017;44(10):22-23
- [12]王继,任重远,周怡,等.辛伐他汀片的实时溶出度对比分析研究[J].药物分析杂志,2008;28(3):506-510
- [13]苏佳妍,刘晓红,孙英华,等.硝苯地平片剂溶出度的考察[J].沈阳药科大学学报,2007;24(4):193-196
- [14]王晨光,方建国.药物粉体流动性的测量方法和应用[J].中国新药杂志,2013;22(7):809-813
- [15]何英蒙,皮超,魏郁梦.粉体粒子的物理性质对片剂压缩成型性的影响[J].中国医药工业杂志,2019;50(5):478-489

(上接第541页)

- [12]王双,刘刚,刘琨,等.口服胃肠超声造影对胃容受性舒张功能评价[J].实用医技杂志,2019;26(02):146-147
- [13]郭心璋,张武.口服胃肠超声造影的临床应用[J].中华医学超声杂志,2010;3(7):4-8

- [14]赵蕾.不同证型功能性消化不良患者胃容受性舒张与胃排空功能差异性的临床研究[D].湖北中医药大学,2015
- [15]Levin MD, Korshun Z, Mendelson G. gastric motility hypothesis[J]. Eksp Klin gastroenterol, 2016; (10):104-112