

过程控制

药用复合辅料甘露醇-交联聚维酮的制备及质量评价*

金一宝,王思明,鲁艺,殷果,王珏,王铁杰**

(深圳药品质量标准研究重点实验室,深圳市药品检验研究院,深圳 518057)

摘要 目的: 制备新型的功能性复合辅料甘露醇-交联聚维酮(Man-Cro),并对其进行质量评价。**方法:** 通过处方组成与制备工艺的考察,对该辅料进行了质量标准研究与休止角、卡尔指数等辅助性功能研究,并进行压片试验比较。**结果:** 以共同结晶法为工艺,确定其处方组成为甘露醇-交联聚维酮为80:20,平均粒径为251 μm ,休止角小于 40° ,卡尔指数在22%~25%之间,该复合辅料具有良好的膨胀度、流动性、可压性以及崩解性,同时符合中国药典对甘露醇及交联聚维酮的质量要求,适用于口崩片的制备。**结论:** 功能性复合辅料Man-Cro制备工艺简单可行,性能优良,可应用于直压性口崩片的制备,质量可控。

关键词: 甘露醇;交联聚维酮;复合辅料;口腔崩解片;质量评价;直接压片

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2017)04-0724-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.04.26

Preparation and quality evaluation of mannitol-crospovidone co-processed excipient*

JIN Yi-bao, WANG Si-ming, LU Yi, YIN Guo, WANG Jue, WANG Tie-jie**

(Shenzhen Key Laboratory of Drug Quality Standard Research, Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen 518057, China)

Abstract Objective: To prepare a co-processed excipient of mannitol and crospovidone (Man-Cro) and to evaluate its quality performance. **Method:** The formulation and the processing steps of the excipient were investigated. The quality specification and functionality such as the angle of repose and Carr index of the excipient characteristics were determined. The co-processed excipient was further tested in comparison with direct tablet compression. **Results:** The functional co-processed excipient was prepared by cocrystallization with the ratio of mannitol-crospovidone at 80:20. The mean particle diameter was 251 μm , the angle of repose was smaller than 40° and the Carr index was between 22%-25%. The resulted co-processed excipient showed fairly good expansion degree, mobility, compressibility and disintegration. The quality was also in consistence with the standards of both mannitol and crospovidone indicated in the Chinese pharmacopoeia. The co-processed excipient can be used for the preparation of orally disintegrating tablets. **Conclusions:** The preparation procedure of the functional co-processed excipient was simple and feasible. The performance and quality of the excipient was stable and controllable. The excipient can be applied to prepare for the preparation of orally disintegrating tablets by direct compression.

* 深圳市战略新兴产业发展专项资金项目(项目号: JCYJ20130402144215892)

** 通信作者 Tel:(0755)26031728; Email: wangtj88@163.com

第一作者 Tel:(0755)26031700; Email: jinyibao2006@126.com

Keywords: mannitol; crospovidone; co-processed excipient; orally disintegrating tablets; quality evaluation; direct compression

药用复合辅料是指将 2 种或 2 种以上的单一辅料按一定比例混合,以一定的共加工工艺制备,成为一种具有特定功能且外观均一的新型辅料^[1-2]。共加工工艺制备药用复合辅料的概念最早源于 20 世纪 80 年代对微晶纤维素和磷酸钙复合物的研究。近年来,药用复合辅料大都是由专业的药用辅料企业设计、生产,从而保证了药品质量的稳定性。药用复合辅料在控释制剂材料、空白乳剂、乳膏、直压工艺制备片剂等方面体现出了巨大的优势。目前我国虽然已有关于复合辅料的文献报道和公开的专利^[3-4],但复合辅料仍处于初级研究阶段,至今没有自主知识产权的药用复合辅料的生产和销售,仍需购买进口国外的产品。具有进口注册证号且能用于生产的复合辅料品种少、价格昂贵,一定程度上阻碍了我国制剂的发展。

与此同时,药用辅料是药物制剂的重要组成部分,惯性上被认为是生理惰性、化学惰性,即非活性的、安全的,但与药用辅料有关的药物不良事件仍时有发生。因此药用辅料质量的好坏直接影响了人们用药的安全。2015 年版中国药典完善了药用辅料标准体系,强化药用辅料源头和过程控制的要求,同时增订药用辅料功能性指标研究指导原则^[5]。然而我国由于复合辅料研发生产的落后,致使在复合辅料设计、质量评价及标准收载领域仍属于空白。美国药典论坛发布关于药用复合辅料文章用于规范和促进药用复合辅料的设计、生产和评价^[1]。USP 32-NF 27 中已收载了硅化微晶纤维素^[6]。因此,建立复合辅料的设计与评价体系,对于提高我国制剂的国际竞争力和我国在世界药剂学领域的地位具有重要的意义。

本文拟设计以甘露醇为核心材料的、用于口崩片的复合辅料,考察其处方设计及工艺参数。以药用辅料标准工作指导原则中《药用辅料的国家标准项目》^[7]、USP 38-NF 33 Silicified Microcrystalline Cellulose^[8]、中国药典 2015 年版二部甘露醇^[9]、中国药典 2015 年版四部交联聚维酮^[10]⁵⁰⁵ 等质量标准作为参考依据,评价药用复合辅料 Man-Cro 的质量。

1 仪器与试药

RCT basic 加热磁力搅拌器(IKA 公司),MS-

3digital 数显型涡旋混合器(IKA 公司),卡氏水分测定仪(Mettler Toledo 公司),XS105DU 电子天平(Mettler Toledo 公司),C&C800 旋转压片机(北京创博佳维科技有限公司),KB-1 崩解时限仪(天津天大天发科技有限公司),SU-70 热场发射扫描电镜(HITACHI 集团),VERTEX70 傅里叶变换中/近红外光谱仪(BRUKER 公司),激光粒度仪 Scirocco 2000(A)(Malvern 公司),S20 酸度计(Mettler 公司),CWF11/13 马弗炉(CARBOLITE 公司),FD53 电热鼓风干燥箱(BINDER 公司),Milli-Q 超纯水系统(Merck Millipore 公司)。

甘露醇(药用级,P160C,E187G,法国罗盖特精细化工公司);微晶纤维素(药用级,VIVAPUR 101、VIVAPUR 102,JRS 公司);交联聚维酮(PVPP,药用级,POLYPLASDONE XL,POLYPLASDONE XL-10,Ashland-ISP 公司);磷酸氢二钾、磷酸、醋酸钠、冰醋酸、醋酸铵、氢氧化钠、硝酸铅、硝酸、乙醇、氯仿、盐酸、氨水、高碘酸钠、碘化钾、硫酸钾、硫酸铜、硼酸(分析纯,广州化学试剂厂);甲醇(色谱纯,默克公司);溴化钾(分析纯,天津市永大化学试剂开发中心);可溶性淀粉(分析纯,天津市大茂化学试剂厂);溴化钾(分析纯,天津市永大化学试剂开发中心);硫代乙酰胺(分析纯,天津市福晨化学试剂厂);碘滴定液(0.05 mol·L⁻¹,D-053-006)、酚酞指示液、硫代硫酸钠滴定液(0.05 mol·L⁻¹,D-052-011)由深圳市药品检验所配制并标定;超纯水(Milli-Q 超纯水系统制备)经 0.22 μm 微孔滤膜过滤。

2 方法与结果

2.1 复合辅料 Man-Cro 的制备

2.1.1 共加工工艺的筛选

目前制备复合辅料的共加工工艺的方法主要有共同结晶、喷雾干燥、冷冻干燥、熔融-挤出、湿法制粒、流化床干燥等。国外已上市的复合辅料多采用喷雾干燥法、共同结晶法^[11]。共同结晶法是利用糖类成分在水中的溶解度随温度降低而逐渐减小并析出结晶的性质,通过与糖类成分同时结晶使其他组分吸附或沉积在糖微晶表面的工艺^[12]。在共结晶过程中,糖类成分作为基本载体,通过共结晶使结构呈现

新的形式,从而成为具有新功能的凝聚态,以满足实际中的需要。

2.1.2 填充剂与崩解剂的选择

由于是制备专用于口崩片的复合辅料,在此选择口感较好的糖类作为填充剂。而口腔崩解片的适用对象主要为儿童、老人及顺应性差的病人,乳糖容易引起4~8岁儿童发生乳糖不耐症,对于糖尿病患者,葡萄糖及蔗糖并不适用,因此选择甘露醇为填充剂。

崩解剂具有很强的吸水膨胀性,产生瓦解片剂的结合力,实现崩解药物的目的。选取配伍禁忌少、崩解性能好的微晶纤维素与交联聚维酮。分别选择微晶纤维素 VIVAPUR 101、VIVAPUR 102、交联聚维酮 POLYPLASDONE XL、POLYPLASDONE XL-10 与甘露醇共结晶。结果显示,微晶纤维素 VIVAPUR 101、VIVAPUR 102 与甘露醇共同结晶时,形成凝胶态物质。交联聚维酮 POLYPLASDONE XL-10 与甘露醇共结晶的产物中水分较多,经干燥后粘结。POLYPLASDONE XL 与甘露醇共同结晶后过程顺利,经 80 °C 干燥后得到的产品粉体较细,含水量少,不易吸潮。因此,选择交联聚维酮 POLYPLASDONE XL 为崩解剂。

2.1.3 共结晶条件优化

以正交实验优化甘露醇共结晶的条件,影响产率的因素主要包括甘露醇溶液的初始浓度、结晶温度、搅拌速度。称取甘露醇溶解于适量热水(85~90 °C),制成具有一定初始浓度的溶液。将溶液置于一定温度下的低温水浴中,在一定的搅拌速度下自然结晶 5 h^[12]。得到的结晶置于 80 °C 干燥箱中进行干燥,以产率为评价指标,按照表 1,正交实验结果见表 2。优化的结晶条件为甘露醇初始浓度 0.50 g·mL⁻¹、析晶温度 10 °C,搅拌速度 380 r·min⁻¹ 时产率最高。

表 1 正交试验筛选影响因素与水平

Tab. 1 Orthogonal test L9(3³)

水平 (level)	A 初始质量浓度 (initial concentration)/ (g·mL ⁻¹)	B 析晶温度 (crystallization temperature)/°C	C 搅拌速度 (stirring rate)/ (r·min ⁻¹)
1	0.30	10	220
2	0.40	15	300
3	0.50	20	380

表 2 正交试验数据及结果

Tab. 2 The result of orthogonal test

测试编号 (test No.)	A	B	C	结果 (result)
1	30	10	220	42.4
2	30	15	300	35.5
3	30	30	380	35.4
4	40	10	300	52.5
5	40	15	380	48.3
6	40	20	220	45.3
7	50	10	380	61.9
8	50	15	220	58.8
9	50	20	300	58.2

重结晶时间考察:将甘露醇按上述实验条件进行重结晶,采用单因素实验对结晶时间进行考察,评价指标是结晶的产率。结果显示析晶 1 h 时,产率为 35.5%;1 h 时,产率为 52.8%;1 h 时,产率为 60.4%;而 5 h 时,产率为 61.9%。3 h 以后产率增幅趋缓,考虑时间成本,析晶时间确定为 3 h。

2.1.4 药用复合辅料 Man-Cro 处方比例的确定

采用单因素实验考察 Man-Cro 处方比例。将甘露醇(Man)与交联聚维酮按 98:2、95:5、92:8、90:10、85:15、80:20、75:25 这 7 个比例,进行共同结晶,评价得到的 Man-Cro 的产率、产品形态、卡尔指数、硬度、崩解时限、表面光泽、口感,进一步筛选 Man-Cro 处方比例。结果见表 3,7 个处方的 Man-Cro 产率差异不大,在 51.7%~62.0%。卡尔指数^[13](Carr's index)是辅料粉体学性质的重要参数,反映辅料的可压性与流动性,在介于 15%~25% 时,粉末的流动性和可压性均能达到直接压片法的要求^[14],处方 5~7 的卡尔指数符合直接压片工艺要求。不同处方制备的 Man-Cro 在相同压力下制备的空白片硬度基本一致,且表面均光洁,均在 1 min 内崩解,符合口崩片对崩解时限的要求,仅在口感上有差异,因此选择甜度适宜、口腔触感好的空白片^[15],即 80:20 处方比作为备选处方投料比。

2.2 药用复合辅料 Man-Cro 的质量标准研究

2.2.1 性状

取 3 批复合辅料 Man-Cro 检查,均为类白色颗粒或粉末,无臭,味甜。

表 3 不同比例的复合辅料考察指标

Tab. 3 The powder conditions of different co-processed products

编号 (No.)	比例 (ratio)	产率 (productivity)/ %	形态 (form)	卡尔指数 (Carr's index)/%	硬度 (hardness)/ N	崩解时限 (disintegration)/ s	外观 (surface)	甜度 (sweetness)	口感 (taste)
1	98:2	52.3	产品易结块, 粉体较 细, 易受潮 (stoved product tends to bond in piece, powder is very fine and moisture)	35.07 ± 0.46	31~52	23~29	+	+++++	good
2	95:5	62.0		29.07 ± 1.01	42~59	24~40	+	+++++	good
3	92:8	49.4	粉体具一定粒度, 流 动性增强, 吸潮现 象好转 (powder and granule with some hardness)	25.73 ± 1.23	43~62	25~33	+	+++++	good
4	90:10	57.8		23.87 ± 1.80	39~65	25~35	+	++++	good
5	85:15	55.5		23.73 ± 0.23	42~60	25~41	+	+++	good
6	80:20	51.7		22.67 ± 0.88	44~60	25~37	+	++	feel gritty
7	75:25	53.1							

2.2.2 溶解度

参照中国药典 2015 年版(四部)凡例的规定,对复合辅料 Man-Cro 的溶解度进行考察。称取 Man-Cro, 于(25 ± 2) °C 加入一定体积的溶剂中, 每隔 5 min 强力振摇 30 s, 观察 30 min 内溶解情况。Man-Cro 在水、甲醇、乙醇及三氯甲烷中均不溶。

2.2.3 鉴别

参照中国药典 2015 年版甘露醇、交联聚维酮鉴别项下方法, 采用化学法和红外分光光度法分别对其进行鉴别。

2.2.3.1 化学鉴别法 甘露醇: 取本品约 5 g, 加水 10 mL 剧烈振摇 1 min, 过滤, 取续滤液 1 mL, 加三氯化铁试液与氢氧化钠试液各 0.5 mL, 即生成棕黄色沉淀, 振摇, 沉淀消失。再滴加氢氧化钠试液, 也无沉淀生成。分别取辅料甘露醇、交联聚维酮各一份, 照上述方法试验, 甘露醇呈正反应, 交联聚维酮呈阴性反应, 证实交联聚维酮不干扰该方法对甘露醇的鉴别。取 3 批复合辅料 Man-Cro 样品照上述方法进行试验, 均呈正反应。

交联聚维酮: 取本品约 5 g, 加水 10 mL 振摇使分散成混悬液, 加碘试液 0.1 mL, 振摇 30 s, 加淀粉指示液 1 mL, 振摇, 无蓝色产生。分别取辅料甘露醇、交联聚维酮各一份, 照上述方法进行, 交联聚维酮呈正反应, 甘露醇呈阴性反应, 证实甘露醇不干扰交联

聚维酮的鉴别。取 3 批复合辅料 Man-Cro 样品照上述方法进行试验, 均呈正反应。

2.2.3.2 红外分光光度法 复合辅料 Man-Cro 是由甘露醇与交联聚维酮经过共加工形成的复合物, 在选用红外分光光度法鉴别时, 需要将两种成分分离, 分别进行鉴别。利用两种成分在水中的溶解度不同进行提取分离。甘露醇: 取本品约 5 g, 加 80 °C 热水约 6 mL, 充分振摇, 过滤, 将滤液置于 10 °C 水浴中, 待有结晶析出后, 过滤, 取结晶性粉末, 于 80 °C 条件下干燥, 得到待测粉末 1。取粉末 1 约 1 mg, 参照中国药典 2015 年版(四部)0402 红外分光光度法^{[10]40}, 录制光谱图。取复合辅料 Man-Cro 样品 3 批, 其红外光吸收图谱均与甘露醇的对照图谱(光谱集 1238)^[9]一致, 见图 1A。交联聚维酮: 取本品约 5 g, 加 80 °C 热水约 6 mL, 充分振摇, 过滤, 并用 80 °C 热水洗涤三次后, 收集滤渣, 置于 80 °C 下干燥, 得到待测粉末 2, 同法录制光谱图。取复合辅料 Man-Cro 样品 3 批, 照上述方法进行试验, 其红外光吸收图谱均与交联聚维酮的对照图谱(通则 0402)^{[10]40}一致, 见图 1B。

2.2.4 检查

检查项下规定的各种杂质检查项目, 系指该辅料在按既定工艺进行生产和正常贮藏过程中可能含有或产生并需要控制的杂质。参照中国药典 2015 年版

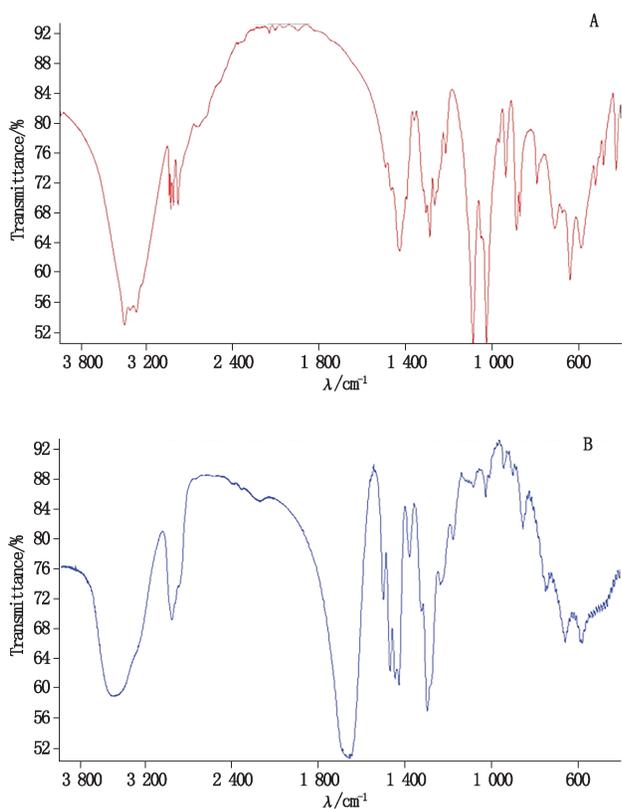


图1 甘露醇(A)和交联聚维酮(B)的Man-Cro红外吸收光谱图
Fig. 1 The Man-Cro infrared absorption spectrum of mannitol (A) and PVPP (B)

甘露醇、交联聚维酮的质量标准及药用辅料标准工作指导原则《药用辅料的国家标准项目》设置如下检查项目:

2.2.4.1 干燥失重 参照中国药典 2015 年版(四部)通则 0831^{[10]103}对复合辅料 Man-Cro 进行干燥失重的测定。结果见表 4。3 批复合辅料 Man-Cro 的干燥失重检查结果均小于 0.5%。

2.2.4.2 水分 参照中国药典 2015 年版(四部)通则 0832 中第一法测定^{[10]104},结果见表 4。3 批复合辅料 Man-Cro 水分含量在 1.0%~3.0% 之间。

2.2.4.3 炽灼残渣 参照中国药典 2015 年版(四部)通则 0841^{[10]105}对复合辅料 Man-Cro 进行检查。取复合辅料 Man-Cro 约 2.0 g,结果见表 4。3 批复合辅料 Man-Cro 的检查结果在 0.02%~0.06% 之间,符合中国药典 2015 年版交联聚维酮与甘露醇炽灼残渣项下限度(0.1%)。

2.2.4.4 重金属 参照中国药典 2015 年版(四部)通则 0821 中第二法^{[11]101},对复合辅料 Man-Cro 进行重金属检查。3 批复合辅料 Man-Cro 的重金属检查结果均显示,溶液的颜色均比标准铅溶液的颜色浅,即

重金属的量不超过 10.0 ppm。

2.2.4.5 粒度与形态 参照中国药典 2015 年版(四部)通则 0982 中第三法^{[10]132},利用激光粒度仪对 Man-Cro 的粒径分布范围进行检测(见图 2), $d(0.1)$ 为 32.2 μm , $d(0.5)$ 为 249 μm , $d(0.9)$ 为 431 μm 。比表面积为 78.28 $\text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ 。通过显微镜观察 Man-Cro 的粒子形态(见图 3),Man-Cro 呈现类球体的形态。

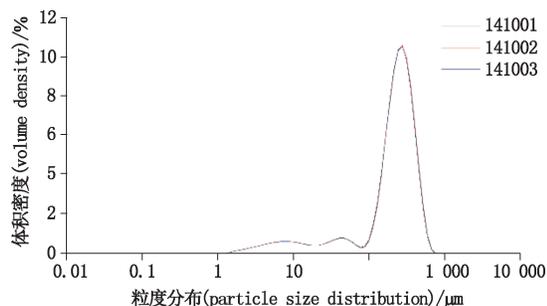
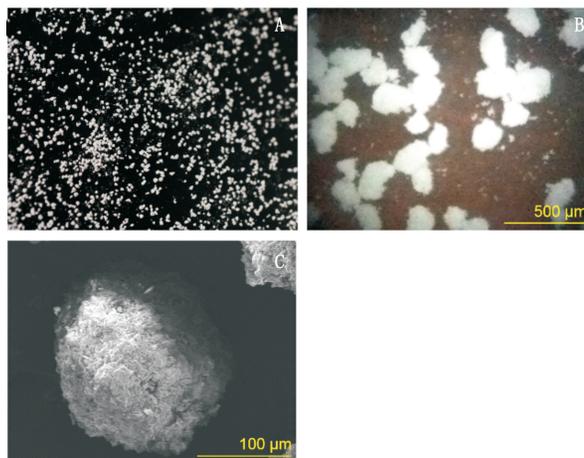


图2 Man-Cro 的粒度分布 (n=3)
Fig. 2 Particle size distribution of Man-Cro



A. 相机拍摄 (filmed by camera) B. 显微镜拍摄 (filmed by microscope)
C. 电镜扫描 (filmed by SEM)

图3 Man-Cro 的形态
Fig. 3 The morphology of Man-Cro

2.2.4.6 流动性 休止角反映了辅料的流动性,用于直接压片工艺的辅料休止角要求在 40° 以下^[15],取 3 批复合辅料 Man-Cro 样品,结果见表 4。3 批复合辅料 Man-Cro 样品的休止角检查结果均符合要求。

2.2.4.7 可压性 用于直接压片工艺的辅料卡尔指数要求在 15%~25%^[16],对 3 批复合辅料 Man-Cro 样品的卡尔指数检查结果均符合要求,结果见表 4。

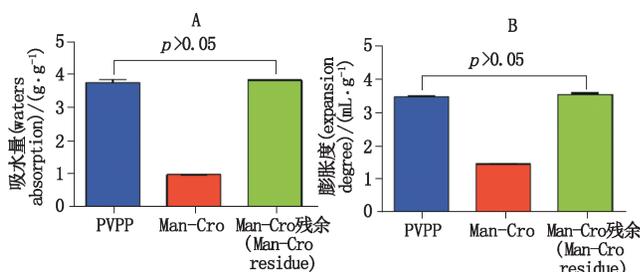
表 4 复合辅料的质量评价

Tab. 4 The evaluated results of Man-Cro

批号 (batch No.)	干燥失重 (loss on drying)/%	水分 (water)/ %	炽灼残渣 (residue on ignition)/%	休止角 (angle of repose) /°	卡尔指数 (Carr's index)
141001	0.4	1.8	0.06	34 ± 1	24.07 ± 0.80
141002	0.4	2.1	0.03	33 ± 1	22.73 ± 0.23
141003	0.2	1.6	0.02	34 ± 2	22.67 ± 0.62

2.2.4.8 膨胀度 自由吸水量:取 Man-Cro 与其中崩解剂成分交联聚维酮各 2.0 g,置于事先称重的离心管中,加入 25 mL 的水,室温放置 24 h,离心(5 000 r · min⁻¹) 10 min,用滴管吸去上层液体,称重,将管中剩余样品 50 °C 下烘干,称重。按以下公式计算辅料 24 h 吸水率:吸水率=(离心后下层样品重-辅料样品干重)/辅料样品干重。崩解剂自由吸水量的结果表明(图 4A):Man-Cro 由于其中的填充剂成分甘露醇溶于水使得复合辅料的整体吸水量明显低于同等重量的交联聚维酮,而将其中水不溶性的交联聚维酮单独计算吸水率时,与其原料成分交联聚维酮一致。

膨胀度:参照中国药典 2015 年版(四部)通则 2101^[10]²⁰²,取 Man-Cro 与其中崩解剂成分交联聚维酮各 2.0 g 加入到膨胀度测定管中,加 25 mL 水,剧烈震动使样品悬浮在水中,静置过夜 24 h 后,观察崩解剂膨胀后达到的刻度,记下吸水后样品的体积。从实验结果(图 4B)可以看出,Man-Cro 由于其中的填充剂成分甘露醇溶于水使得复合辅料的膨胀度的结果明显低于同等重量的交联聚维酮,而将其中水不溶性的交联聚维酮单独计算膨胀度时,与其原料成分交联聚维酮一致。



A. 吸水量 (water absorption) B. 膨胀度 (expansion degree)

图 4 Man-Cro 的崩解性 (n=3)

Fig. 4 The disintegration of Man-Cro

2.2.5 含量测定

参照中国药典 2015 年版甘露醇、交联聚维酮含量测定项下方法,对复合辅料 Man-Cro 中的甘露醇、交联聚维酮分别进行含量测定。

2.2.5.1 甘露醇 取本品约 0.5 g,精密称定,置 250 mL 量瓶中,加水适量,用力振摇使溶解充分,并加水稀释至刻度,摇匀,过滤。精密量取续滤液 10 mL,置碘瓶中,参照中国药典 2015 年版二部甘露醇含量测定项进行^[9]。同时,分别取辅料甘露醇、甘露醇与交联聚维酮(8:2)混合物照上述方法试验,证实交联聚维酮未对该法测定甘露醇含量产生干扰。取复合辅料 Man-Cro 样品三批,照上述方法进行试验,测定结果见表 5。

2.2.5.2 交联聚维酮 取本品约 0.5 g,置无灰滤纸上精密称定,照氮测定法(通则 0704 第二法)测定^[11]。分别取辅料交联聚维酮、甘露醇与交联聚维酮(8:2)混合物照上述方法试验,证实甘露醇未对该法测定交联聚维酮含量产生干扰。对 3 批复合辅料 Man-Cro 按上述方法对交联聚维酮进行定量测定分析,结果见表 5。

表 5 不同批次复合辅料的含量测定 (n=3)

Tab. 5 Results of different batches of samples

批号 (batch No.)	甘露醇含量 (mannitol content)/%	交联聚维酮含量 (crospovidone content)/%
141001	66.8	33.2
141002	65.4	34.6
141003	67.3	32.7
RSD	1.5	2.9

2.3 复合辅料 Man-Cro 的应用

2.3.1 制备口崩片

取布洛芬 18 g,加 27 g 复合辅料 Man-Cro,加入适量硬脂酸镁,混匀后采用粉末直接压片法制备,选用 8 mm 冲模压制成型,每片 0.2 g,硬度控制在 70 ~ 80 N,制得 200 片布洛芬口崩片。取布洛芬 18 g,加 18 g 甘露醇和 9 g 交联聚维酮,加入适量硬脂酸镁,混匀后同样采用粉末直接压片法制备口崩片。另取对乙酰氨基酚 14 g,加 26 g 复合辅料 Man-Cro,加入适量硬脂酸镁,混匀后采用粉末直接压片法制备,选用 8 mm 冲模压制成型,每片 0.2 g,硬度控制在 70 ~ 80 N,制得 200 片对乙酰氨基酚口崩片。取对乙酰氨基

基酚 14 g, 加 17 g 甘露醇和 9 g 交联聚维酮, 加入适量硬脂酸镁, 混匀后同样采用粉末直接压片法制备口崩片。

2.3.2 休止角

采用固定圆锥底法, 分别测定布洛芬与复合辅料 Man-Cro 混合物, 布洛芬与甘露醇、交联聚维酮混合物, 对乙酰氨基酚与复合辅料 Man-Cro 混合物, 对乙酰氨基酚与甘露醇、交联聚维酮混合物的休止角, 见表 6, 结果显示使用复合辅料 Man-Cro 后, 流动性具有明显提升。

2.3.3 卡尔指数

通过测定药物与辅料混合物的卡尔指数, 结果见表 6, 使用 Man-Cro 后在具有流动性的同时也具有了良好可压性。

2.3.4 川北方程

通过对两者的川北方程进行比较, 结果见表 6。药物与甘露醇和交联聚维酮的混合物相比, 使用 Man-Cro 后在流动性及充填性上都具备明显优势。

2.3.5 弹性复原率

分别取复合辅料 Man-Cro 与甘露醇与交联聚维酮二者的物理混合物各 200 mg, 选用 8 mm 平冲, 在相同压力下直接压片, 计算弹性复原率 $E_R = (H_t - H_0) / H_0 \times 100\%$ 。如表 6 所示。

2.3.6 崩解时限

口腔崩解片作为一种特殊的剂型, 其技术要点之一是控制片剂在口腔的崩解时间。采用升降式崩解时限仪进行测定, 以 37 °C 的水约 900 mL 为崩解介质, 取所制备的口崩片各 6 片, 分别测定, 结果见表 6。

表 6 复合辅料的含量测定 ($n=3$)

Tab. 6 Results of different batches of samples

检测项 (test term)	布洛芬 (ibuprofen)		对乙酰氨基酚 (paracetamol)	
	使用 Man-Cro (with Man-Cro)	使用甘露醇和交联聚维酮 (with mannitol and PVPP)	使用 Man-Cro (with Man-Cro)	使用甘露醇和交联聚维酮 (with mannitol and PVPP)
休止角 (angle of repose) /°	38 ± 1	42 ± 3	38 ± 2	49 ± 3
卡尔指数 (Carr's index)	23.1 ± 1.1	28.1 ± 1.4	32.9 ± 0.8	36.4 ± 1.8
川北方程 (Kawakita equation)	0.15 ± 0.01 0.063 ± 0.016	0.20 ± 0.03 0.030 ± 0.001	0.24 ± 0.03 0.067 ± 0.010	0.28 ± 0.02 0.071 ± 0.006
弹性复原率 (E_R) /%	2.3 ± 0.4	6.6 ± 1.3	2.7 ± 0.3	- ^a
崩解时限 (disintegration time) /s	45 ± 4	- ^b	50 ± 3	- ^a

注 (note): a: 不可直接压片 (no direct compression), b: 成团 (clumping)

3 讨论

本文设计并制备了新型药用复合辅料 Man-Cro, 选择甘露醇作为基本糖载体, 确定了药用复合辅料的投料比为 80:20 的甘露醇-交联聚维酮, 共同结晶法的制备工艺。对于药用复合辅料 Man-Cro 的质量标准的建立, 我们在依据中国药典及相关标准, 在关注辅料一般性的质量指标 (性状、鉴别、含量测定) 的基础上, 特别针对辅料功能性的要求, 考察了与直接压片工艺相关的休止角、卡尔指数与膨胀系数, 因此从功能性上保障该复合辅料的应用, 从而确保辅料的质量。同时通过对布洛芬和与乙酰氨基酚的载药实验, 与可直压型的甘露醇和交联聚维酮进行比较, 证实甘露醇和交联聚维酮在经过加工形成复合辅料 Man-Cro 后, 具有原始两种辅料所不具备的优势。复合辅料 Man-Cro 的开发与研究对促进和提高片剂的制造水平有着重要意义, 对药用复合辅料的设计和评

价有重要参考意义。

参考文献

- [1] BLOCK LH, MORETON RC, Apte SP, *et al.* Co-processed Excipients [J]. *Pharmacoepial Forum*, 2009, 35 (4): 1026
- [2] WANG ST, LIA JZ, LIN X, *et al.* Novel co-processed excipients composed of lactose, HPMC, and PVPP for tableting and its application [J]. *Int J pharm*, 2015, 486 (1-2): 370
- [3] 张振海, 贾晓斌, 蒋艳荣, 等. 一种功能性辅料及其制备方法和用途: 中国, 2012104618822 [P]. 2012-11-16
ZGANG ZH, JIA XW, JIANG YR, *et al.* A Functional Excipient and Its Preparation Method and Application: China, 2012104618822 [P]. 2012-11-16
- [4] 李亚正. 喷雾干燥技术制备直接压片用复合辅料及其质量评价 [D]. 济南: 山东大学, 2012
LI YZ. Coprocessed Excipients Prepared by the Spray Drying Technology for Direct Compression and Its Quality Evaluation [D]. Jinan: Shandong University, 2012

- [5] 洪小栩,许华玉,尚悦,等. 2015 年版《中国药典》四部增修订概况[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(20): 1782
 HONG XX, XU HY, SHANG Y, *et al.* Brief introduction of Chinese Pharmacopoeia 2015. Vol IV [J]. *Chin Pharm J*, 2015, 50(20): 1782
- [6] USP32-NF27. The Second Supplement [S]. 2010: 4205
- [7] 国家药典委员会. 附件 2 - 辅料标准工作指导原则 [EB/OL]. [2012-7-23]. <http://www.chp.org.cn/view/402887ab4d319678014d319705cf0134?a=FULLIAO>
 Chinese Pharmacopoeia commission. Annex 2 - The guidelines of excipient standard [EB/OL]. [2012-7-23]. <http://www.chp.org.cn/view/402887ab4d319678014d319705cf0134?a=FULLIAO>
- [8] USP 38-NF 33. Vol IV [S]. 2015: 6598
- [9] 中国药典 2015 年版. 二部 [S]. 2015: 124
 ChP2015. Vol II [S]. 2015: 124
- [10] 中国药典 2015 年版. 四部 [S]. 2015
 ChP2015. Vol IV [S]. 2015
- [11] ADEOYE O, ALEBIOWU G. Evaluation of co-processed disintegrants produced from tapioca starch and mannitol in orally disintegrating paracetamol tablets [J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71 (71): 803
- [12] 胡晏,张玲,余伟民,等. 乳糖 - 淀粉复合辅料的制备及其性能评价 [J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17 (6): 44
 HU Y, ZHANG L, YU WM, *et al.* Preparation and properties of a co-processed compound based on lactose and starch [J]. *J Modern Food Pharm*, 2007, 17 (6): 44
- [13] CARR RL. Evaluating flow properties of solids [J]. *Chem Eng J*, 1965, 72: 163
- [14] 岳国超,陈丽华,管咏梅 1,等. 新型直压辅料的粉体学性质评价 [J]. 中国药房, 2014, 25 (9): 833
 YUE GC, CHEN LH, GUAN YM, *et al.* Micromeritics evaluation of new direct compression excipients [J]. *China Pharm*, 2014, 25 (9): 833
- [15] 刘辉,都胜男,邹萍,等. 口腔崩解片直压预混辅料 Parateck ODT 的粉体学性能评价 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49 (18): 1625
 LIU H, DU SN, ZOU P, *et al.* Micromeritic evaluation of the direct compression excipient Parateck ODT for orally disintegrating tablets [J]. *Chin Pharm J*, 2014, 49 (18): 1625
- [16] 敖玲玲,张晨芳,徐凯敏,等. 几种常用崩解剂的理化性能和应用效果 [J]. 中国医药指南, 2015, 13 (16): 21
 AO LL, ZHANG CF, XU KM, *et al.* Properties and application of commonly used disintegrants [J]. *Guide China Med*, 2015, 13 (16): 21

(本文于 2016 年 4 月 18 日收到)