

不同型号直压甘露醇的粉体学性能研究

方 玉¹, 白 璐¹, 任晓文^{2*}

1. 河南大学 药学院, 河南 开封 475001

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津市药物设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 考察 4 种不同型号直压甘露醇 M200、M100、C、D 的粉体学性能。方法 测定 4 种甘露醇的休止角、模型药物的粒度、粒度分布、比表面积等指标以及电镜扫描图。选择模型药物考察甘露醇的容纳性, 评价其在粉末直接压片工艺中的应用。结果 4 种型号甘露醇均具有良好的流动性, 且对模型药物有很好的容纳性。结论 甘露醇是良好的直压工艺的填充剂, 不同型号的甘露醇对模型药物的容纳性有一定差异。

关键词: 甘露醇; 休止角; 粒度分布; 电镜扫描; 比表面积

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)04-0342-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.003

Powder properties of different types of direct pressure mannitol

FANG Yu¹, BAI Lu¹, REN Xiao-wen²

1. Pharmaceutical College of Henan University, Kaifeng 457001, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, State Key Laboratory of Drug Delivery Technologies and Drug Metabolism, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To Investigate the powder properties of four different types of direct pressure mannitol (mannitol M200, M100, C, and D). **Methods** The angle of repose of four mannitols, particle sizes of model drugs, the distribution of particle size, and specific surface area were determined, as well as the electron microscope scan was studied. The containment of the mannitols by choosing a model drug was examined to evaluate the applications in the powder direct pressure process. **Results** All of the four models of mannitols had the good mobility and good containment on model drugs. **Conclusions** Mannitol is a good filler in the direct pressure process and different types of mannitols have different containment in the model drug.

Key words: mannitol; angle of repose; distribution of particle size; electron microscope scan; surface area

粉末直接压片工艺的研究始于 20 世纪 50 年代的晚期。与湿法制粒相比, 粉末直接压片工艺可以提高湿热敏感药物的稳定性; 与干法制粒相比, 则避免了繁琐的工艺参数, 具有工艺简单、省时省力和低耗的优点^[1]。粉末直接压片中辅料的选择是至关重要的, 它对辅料的要求除了要具备一般片剂辅料的性能外, 还必须要有良好的流动性、较好的可压性和较大的药品容纳量。由于药物原料一般是粉末状的, 流动性和可压性都很差, 因此需要用辅料作为填充剂来改善其性能^[2]。本实验对 4 种不同型号甘露醇的粉体学性能进行了考察, 并测定了它们与模型药物混合后的各项指标, 从而在总体水平

上评价了 4 种不同型号甘露醇在直接压片工艺应用上的优缺点, 为粉末直接压片提供参考。

1 材料与仪器

甘露醇 M200 (批号 M776494)、甘露醇 M100 (批号 M765019)、甘露醇 C (批号 E941G)、甘露醇 D (批号 E086D) 由天津爱勒易医药材料有限公司提供; 吡达帕胺 (批号 100912)、利培酮 (批号 110602) 原料药 (天津药物研究院药业有限责任公司); 托拉塞米原料药 (批号 2009-0301, 浙江诚意药业有限公司)。

BT—1000 粉体综合特性测定仪、BT—9300HT 激光粒度分布仪 (丹东百特科技有限公司); BS

收稿日期: 2013-12-26

作者简介: 方 玉 (1988—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为药物制剂。Tel: 15022121175

*通信作者 任晓文 Tel: (022)23006953 E-mail: renxw@tjipr.com

电子天平（北京赛多利斯仪器有限公司）；ASAP2020 比表面及孔径分析仪（美国麦克仪器公司）；QUANTA200 扫描电子显微镜（美国 FEI 公司）。

2 方法与结果

2.1 休止角的测定

休止角是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，休止角越小，粉体的流动性就越好^[3]。在一般情况下 $\alpha \leq 30^\circ$ 时流动性好， $\alpha \leq 45^\circ$ 时可以满足生产过程中流动性的要求。采用固定圆锥底法^[4]，即取一定量的待测粉末，分别为空白甘露醇（约 100 g）、甘露醇与吡达帕胺（30：1，约 100 g）、甘露醇与托拉塞米（15：1，约 100 g）、甘露醇与利培酮（150：1，约 100 g），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，测量圆锥体斜面与平面的夹角即得；重复 3 次，计算其平均值，结果见表 1。可以看出甘露醇 M200、C、D 以及其与模型药物混合后测定的休止角均不大于 40° ，即流动性均良好。

表 1 空白甘露醇及其与不同模型药物混粉的休止角结果
Table 1 Repose angle of blank mannitol and mannitol powder mixed with different model drugs

混粉	休止角/ $^\circ$			
	甘露醇 M200	甘露醇 C	甘露醇 M100	甘露醇 D
空白	33.33	36.67	38.33	37.33
吡达帕胺	36.33	38.67	39.33	37.67
托拉塞米	37.33	40.00	43.00	39.33
利培酮	36.67	39.33	42.00	38.00

2.2 模型药物粒度的测定

各取 3 种模型药物约 0.3 g，加入烧杯中，加水约 80 mL，搅拌使形成均匀的混悬液备用。打开 BT—9300HT 激光粒度分布仪，清洗药槽等准备工作后，将混悬液倒入槽中，待显示器上显示浓度适宜时点击测量，测定 3 种模型药物的粒度，结果见表 2。

2.3 粒度分布的测定

粒度分布反映粉粒的均匀程度，直接影响与主药混合的均匀性、成片后的孔隙率及粉末的可压性等，均匀性好的粉粒，压片时片质量差异小，这一

表 2 模型药物的粒度测定结果

Table 2 Determination of particle size in model drug

模型药物	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$
托拉塞米	19.70	47.18	82.75
吡达帕胺	3.104	17.02	52.65
利培酮	1.144	1069	22.94

点对小剂量药物尤为重要^[5-6]。采用《中国药典》2010 年版二部粒度和粒度分布测定法^[7]。实验测定单一辅料以及辅料与模型药物吡达帕胺、托拉塞米、利培酮按处方量混合后的粒度分布，测定质量约为 50 g。取待测定粉体，称定质量，置不同规格的药筛中，保持水平状态过筛，筛动 3 min。取不能通过小号筛和能通过大号筛的颗粒和粉末，称定质量，计算其所占比例，结果图 1。

可知不同型号空白甘露醇粒度分布在 80~120 目，有一定的差异，大于 150 目的甘露醇 M200、M100 细粉没有差异，甘露醇 C、D 差异较大。而与 3 种模型药物混合后甘露醇 M200、M100 较空白辅料的粒度分布有所改变，在粒度范围 80~120 目比例增大，说明与药物混合后的相容性更好，而甘露醇 C、D 与模型药物混合后较空白辅料的粒度分布没有显著改变，因此相容性相对较差。

2.4 外观形态观察

分别取 4 种型号甘露醇样品少量，粘在铜托上的导电胶带上，用无毛纸轻压，使样品颗粒牢牢粘住，并清除粘在铜托侧面上的粉样。打开 QUANTA200 型扫描电子显微镜，分别在 1 000 \times 、5 000 \times 条件下观察 4 种型号甘露醇的形态，电镜扫描图见图 2。可明显观察到甘露醇 M200、M100 相比甘露醇 C、D 具有较大的比表面积和孔隙率。通常比表面积与载药量有关，可以增加更多的接触位点；通过嵌合药物，并使水分快速渗入片芯，从而增加难溶性药物润湿性，改善溶出^[8]。高比表面积的特殊性，对可压性也有很大的提高和改善。因此甘露醇 M200、M100 比甘露醇 C、D 有较大的比表面积，可以预测甘露醇 M200、M100 与活性药物有较好的相容性。

2.5 比表面积的测定

分别取 4 种型号甘露醇适量，在 110 $^\circ\text{C}$ 下烘干，恒定质量等预处理后装入样品管中备用，打开 ASAP2020 型比表面积和孔隙度分析仪，将 4 种甘

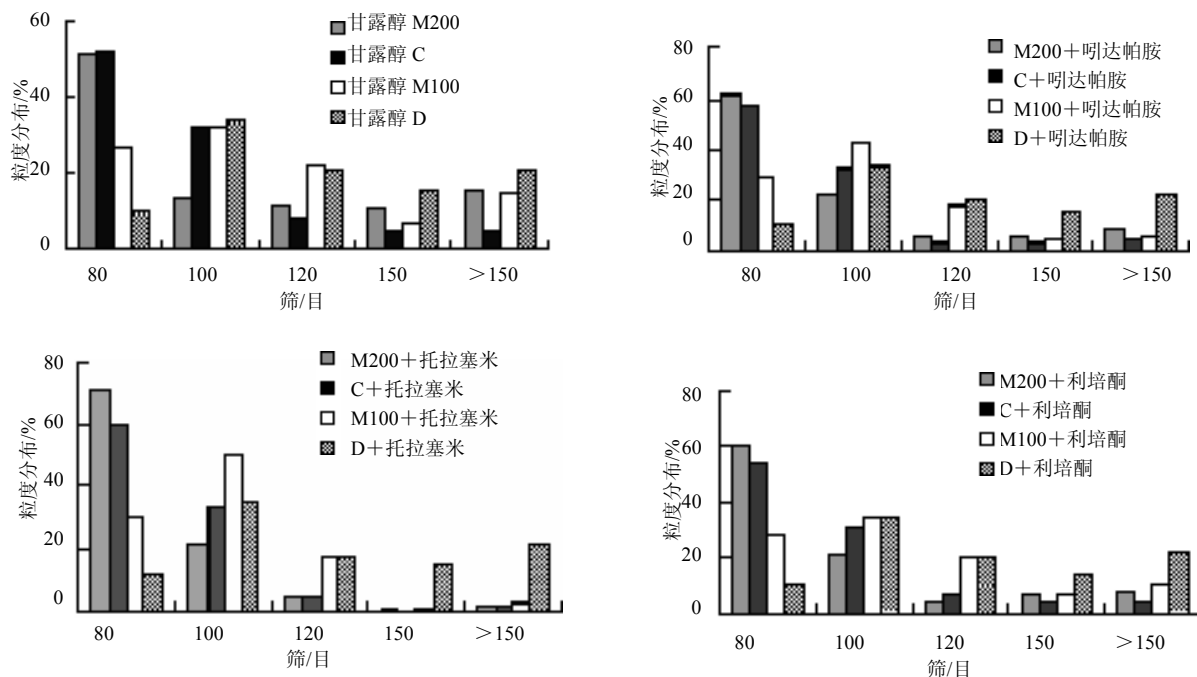


图 1 空白甘露醇和甘露醇与不同模型药物混粉的粒度分布测定结果

Fig. 1 Determination of particle size distribution of blank mannitol and mannitol powder mixed with different model drugs

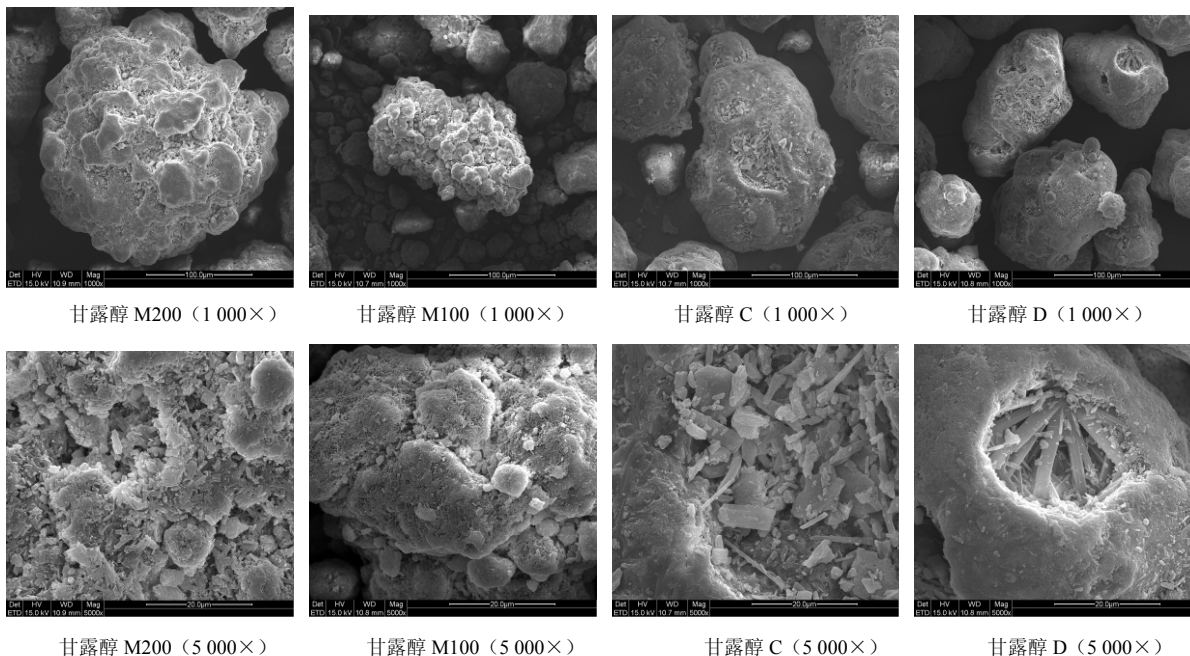


图 2 不同型号甘露醇的电镜扫描图

Fig. 2 Electron microscopy scanning of different types of mannitols

露醇的样品管放入样品槽中, 调节仪器到合适条件, 测定比表面积, 结果见图 3。

3 讨论

粉末直接压片工艺在我国制药领域已经取得一

定进展, 乳糖用于直压工艺填充剂比较常用, 而甘露醇用于直接压片的报道相对较少。本实验对甘露醇的粉体学性能进行了评价, 4 种不同型号甘露醇均是良好的直压工艺的填充剂, 甘露醇 M200、M100

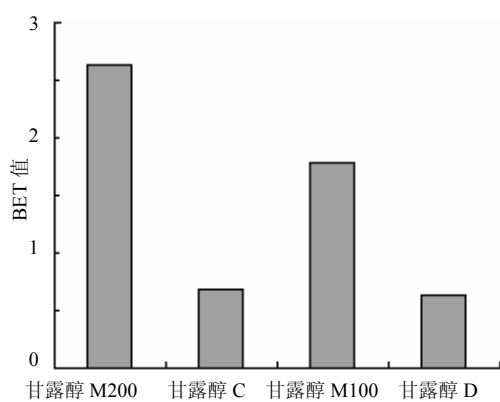


图 3 不同型号甘露醇 BET 比表面积结果比较

Fig. 3 Comparison on different types of mannitol BET surface area

相比甘露醇 C、D 有更好的药物相容性、较大的比表面积和孔隙率，因此甘露醇作为直压工艺的填充剂具有一定的优势，能在未来产品的研发中得到广泛的应用。

参考文献

- [1] 张益兰, 田超, 胡丹蓉, 等. 直接压片辅料 LubriTose AN 的粉体学评价 [J]. 药学学报, 2012, 47 (5): 640-645.
- [2] 黄朝霞. 粉末直接压片工艺的进展 [J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(5): 31-36.
- [3] 高春生, 单利, 崔光华, 等. 速释固体制剂主要辅料的流动性和吸水性测定 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(3): 313-315.
- [4] 高春生, 单利, 崔光华, 等. 粉末直接压片工艺主要辅料的流动性研究 [J]. 科学技术与工程, 2004, 4(5): 367-370.
- [5] Hoblitzell J R, Rhodes C T. Instrumented tablet press studies on the effect of some formulation and process variables [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1990, 16(3): 469-507.
- [6] Fernández-hervás M J, Vela M T, González-rodríguez M L, *et al.* Using the percolation theory to explain the release behavior from inert matrix system [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1996, 22(3): 201-210.
- [7] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [8] 史同生. 直接压片粉粒的性质及测定方法 [J]. 中国医药报, 2003-02-22(11).