

# 采用低取代羟丙基纤维素改善甲苯磺丁脲片崩解时限的研究

厦门制药厂 彭守宏 林晶晶

甲苯磺丁脲(D<sub>660</sub>)是治疗非胰岛素依赖型糖尿病的基本药物,其片剂口服后由肠道迅速吸收,降血糖作用较胰岛素持久<sup>[1]</sup>。甲苯磺丁脲为疏水性药物,在其片剂制备过程中虽然采用大量淀粉做崩解剂,部分片剂崩解时限仍严重不符合药典规定的要求<sup>[2]</sup>。本实验考察了崩解剂(或助崩剂)种类及用量、片剂硬度、润滑剂用量等对甲苯磺丁脲片崩解时限的影响程度,从而筛选出较为合理的工艺处方,并用加速实验法对其稳定性进行观察,得到较为满意的实验结果。

## 实验与结果

### 一、崩解剂的选择

本实验考察了羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基纤维素(LS-HPC)、十二烷基硫酸钠、膨速\*(D. S. T)以其常用有效剂量分别加入到各处方中,观察对甲苯磺丁脲片剂崩解时限的缩短程度。具体操作如下:

称取处方量的主药、淀粉等共置混合机内混合10分钟使之充分均匀后,加入15—20%的淀粉浆适量制软材、制粒、干燥、整粒后加入处方量的崩解剂(使用前过80目筛网处理)和润滑剂,混匀,待化验合格后压片。结果见表1

### 二、崩解剂用量的选择

从表1中筛选出对该片剂崩解时限有显著缩短作用的崩解剂(或助崩剂)后,考虑到

表1 崩解剂种类的筛选

崩解剂名称	每片中 用量 (%)	崩解时限 (min, 有档板)	硬度 (kg/片, 均值)
CMS-Na	2	17	5.8
	3	18	5.2
	5	20	5.2
L-HPC	2	20	6.0
	4	8.5	5.9
	5	6.0 (无档板)	6.1
十二烷基硫酸钠	0.3	12.0	5.0
	0.5	10.0	5.2
膨速	2	20.0	5.8
	4	20.0	5.8

注:膨速\*(Sodium Starch Glycolate N, F.)台湾永日化学工业股份有限公司生产。

既要缩短崩解时限又要降低生产成本,减少片重,合理地选择最佳用量。实验设计方法及结果见表2。

### 三、崩解时限和硬度测定

1. 崩解时限测定:按照中国药典1985年版规定进行测定。

2. 硬度测定:硬度是片剂的重要质量指标之一,但迄今为止各国药典都未规定具体的测定方法和标准<sup>[3]</sup>。由于硬度直接影响到片剂的崩解时限和溶出度等,本实验采用破碎强度来衡量片剂硬度大小,用国产片剂四用仪径向加压测定10片,取其平均值。

表2 崩解剂用量的选择

序号	崩解剂名称及用量	崩解时限 (分, 无挡板)	硬 度 (kg/片, 均值)
1.	L-HPC, 2%; 十二烷基硫酸钠, 0.3%	11.0	5.9
2.	L-HPC, 3%; 十二烷基硫酸钠, 0.3%	7.55	6.3
3.	L-HPC, 5%; 十二烷基硫酸钠, 0.3%	5.09	6.3
4.	L-HPC, 6%; 十二烷基硫酸钠, 0.5%	5.03	6.1

#### 四、加速实验

在药物制剂处方筛选实验中常用 Kennon 等人提出的简便稳定性加速实验研究模型<sup>[4,6]</sup>。其计算公式为

$$\log \frac{t_{0.9}^1}{t_{0.9}^2} = \frac{E(T_2 - T_1)}{2.303RT_1T_2}, \text{ 其中 } T_1$$

为室温,  $t_{0.9}^1$  为24个月,  $T_2$  为加速温度。由于大多数药物制剂的活化能都在10—20千卡/克分子之间, 所以选择10千卡/克分子和20千卡/克分子作为计算的上下限值 分别代入上式, 即可算出在某一指定温度下加速实验所需的最长和最短时间。当选择  $T_2$  为75 + 273.2时, 则最长和最短加速时间分为2个月和6天。实验时温度采用75 ± 2 °C, 相对湿度70—75%, 经14天取出, 测含量、崩解时限、硬度等, 若仍符合药典规定, 则可认为该片剂有效期为室温2年。实验结果见表3。

#### 五、以淀粉和L-Hpc 为外加崩解剂时贮藏三个月后的质量对比

结果见表4。

表3 甲苯磺丁脲片(新处方)加速实验结果

批 号	崩解时限(min, 无挡板)		含 量 % (三次均值)		硬度(kg/片, 均值)	
	实验前	实验后	实验前	实验后	实验前	实验后
880703	6.01	5.13	97.54	95.50	5.2	5.7
880704	6.31	3.50	97.60	96.10	5.9	6.5
880801	5.20	6.03	97.04	95.55	5.6	6.0
880805	4.02	3.01	97.01	97.40	6.7	6.1

表4

处 方	批 号	崩 解 时 限		崩 解 状 况	硬 度 (kg/片, 均值)
		(min)			
淀粉, 20%	870926—1	31		片块状, 一层层溶解	7.9
	870926—2	50		片块状, 一层层溶解	9.0
	870927—1	140		片块状, 层层慢溶	12.5
	870927—2	95		片块状, 一层层溶解	12.0
L-HPC, 5%; 十二烷基硫酸钠0.3%合用。	880703	6.57		雾状散开	5.7
	880704	6.61		雾状散开	6.4
	880801	5.14		雾状崩开	6.5
	880805	4.07		雾状崩开	6.7

## 讨 论

1. 从表1和表4中可以看出L-HPC和十二烷基硫酸钠都能缩短甲苯磺丁脲片的崩解时限。L-HPC具有较强的吸水能力, 膨

胀度较大<sup>[6]</sup>, 崩解作用较十二烷基硫酸钠更强, 其用量与崩解时限有密切关系。

2. 从表2可以看出十二烷基硫酸钠和L-HPC合用时效果较好, 用量较小。十二烷

(下转第28页)

(上接第30页)

基硫酸钠具有较强的表面活性作用,能显著地改善疏水性药物的润湿性,促进水份的渗入,从而加速疏水性药物片剂的崩解。两者合用时L-HPC、十二烷基硫酸钠用量分别为干颗粒重的5%和0.3%左右,此时所制成的片剂在贮存期间硬度、崩解时限改变都很小。

3. 通过留样观察和加速实验可知采用淀粉作外加崩解剂时所制成的片剂开始时崩解时限都合格,硬度也较好,但放置三个月后崩解时限严重不合格,硬度也显著增大。

4. 实验和生产中还发现硬脂酸镁用量在1%以下时对该片的崩解时限影响不大;

当用量增至2.0%,则延缓该片剂的崩解。

## 参 考 文 献

- [1] 《国家基本药物》编委会编:国家基本药物·北京:人民卫生出版社,1984:432
- [2] 顾学裘等:药物制剂注解。北京:人民卫生出版社,1983:793
- [3] 奚念朱等:药剂学·第二版·北京:人民卫生出版社,1988:335
- [4] 奚念朱等:药剂学·第二版·北京:人民卫生出版社,1988:121
- [5] 周维书译,[美]K.A.康诺等:药物的化学稳定性·北京:人民卫生出版社,1983:93—95
- [6] 奚念朱等:药剂学·第二版·北京·人民卫生出版社·1988:298