

· 综述 ·

硬脂酸镁在直接压片工艺中产生的软化效应

王 涛 (汤臣倍健股份有限公司, 广东 珠海 519040)

[摘要] 脂酸镁又名十八酸镁, 在粉末直接压片工艺中具有重要作用, 但是硬脂酸镁的使用, 往往会对片剂产生一定的软化效应。从直压辅料的分类、物料粒径大小、辅料与硬脂酸镁的混合时间以及硬脂酸镁使用浓度等方面, 简要分析产生此种软化效应的原因以及影响其大小的因素, 以期在实际生产中提高粉末直接压片工艺有所借鉴和帮助。

[关键词] 硬脂酸镁; 润滑剂; 直压辅料; 黏冲现象

[中图分类号] R944.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2014)01-0019-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.01.005

Decreasing tablet strength of magnesium stearate in direct compression technology

WANG Tao (BY-HEALTH CO., LTD, Zhuhai 519040, China)

[Abstract] Magnesium stearate as a lubricant plays an important role in the direct compression of tablet technology, but the use of magnesium stearate often causes negative effect on tablet strength. The reasons of decreasing tablet strength from the aspects of excipients classification, particle size, blending time and lubricant concentration were briefly analyzed, which was helpful for the promotion and improvement of the tablet manufacturing level.

[Key words] magnesium stearate; lubricant; directly compressible excipients; sticking

润滑剂在片剂的生产中具有重要作用, 它具有或兼有以下3种作用: 抗粘性, 即阻止在加压条件下, 物料与冲头和模具的粘连性; 增流性, 即降低颗粒之间的摩擦力, 增加物料的流动性; 润滑性, 即降低颗粒之间以及物料与模孔之间的摩擦力^[1]。根据美国食品与药品管理局(FDA)的报道, 在药品与食品工艺中, 硬脂酸镁是被使用最多的一种润滑剂。但是, 在片剂的研究和生产中发现, 硬脂酸镁的加入会对片剂产生一定的软化作用, 此种软化作用主要表现在降低片剂的硬度、提高片剂的脆碎度, 主要原因是硬脂酸镁能够改变辅料颗粒间的结合力, 从而改变了辅料的压片性质。硬脂酸镁对物料的软化作用的大小受多种因素的影响, 包括直压辅料的特性、硬脂酸镁本身的理化性质、硬脂酸镁的浓度以及辅料与硬脂酸镁混合时间的长短等。目前国内文献中鲜有不同性质辅料受硬脂酸镁影响的报道, 但在实际药剂生产中却经常碰到此类问题。因此, 笔者撰写本综述。

1 硬脂酸镁的理化性质

硬脂酸镁可以作为药剂工艺中的润滑剂、助流剂和抗粘剂, 是由其独特的物理性质决定的。硬脂

酸镁又称十八酸镁(magnesium stearate), 分子式为 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2] \cdot 2\text{Mg}$, 为白色、蓬松、无砂性的细粉, 微有特臭。兼具金属盐和硬脂酸的双重特性, 硬脂酸固有的脂肪特性在硬脂酸镁中都保留了下来。在分子水平上, 硬脂酸镁有1个电荷高度分散的无机核和2条线性的长烃链, 这些结构决定了它具有疏水性和极强的吸附作用^[2]。

不同的合成工艺和生产过程也造成不同等级的硬脂酸镁, 具体表现在粒径大小和形态等差异, 而这些差异也导致硬脂酸镁润滑作用的不同。Patel等^[3]研究了两种不同生产商的硬脂酸镁对磷酸氢钙和微晶纤维素的润滑作用, 结果两种硬脂酸镁的润滑作用差异显著。另外, 通过对比发现粒径较小、比表面积较大的硬脂酸镁的润滑效果更好^[4], 换言之, 可能这样的硬脂酸镁更易发生过润滑现象, 即软化作用。

2 直压辅料对硬脂酸镁敏感性的影响

直压辅料对硬脂酸镁敏感性的强弱可以用润滑敏感率(lubricant sensitivity ratio, LSR)表示, $\text{LSR} = 1 - N / N_0$, N_0 表示不含硬脂酸镁的直压辅料压制成片子的硬度, N 表示含硬脂酸镁的硬度。LSR值高, 表示直压辅料对硬脂酸镁的敏感性强, 受硬脂酸镁的影响大, 软化作用明显。

根据直压辅料受压后的形变,可以把直压辅料分为 3 类:弹性辅料、塑性辅料和脆性辅料。弹性辅料是指物料颗粒受力压迫后发生形变,当受力撤消后又恢复到原来状态的一类辅料,例如淀粉类的直压辅料(兼有黏性) Starch 1500;塑性辅料是指物料颗粒受力压迫后发生形变,但受力撤消后不发生弹性恢复,此类物料有微晶纤维素 Avicel PH-102 等;脆性辅料是指物料颗粒受力压迫后,发生破裂,变成更小的粒径,例如乳糖、磷酸氢钙,但是每一类辅料在压片中受硬脂酸镁的影响程度均不同。通过扫描电镜研究发现,硬脂酸镁对于在压片中能够产生形变的弹性物料和塑性物料影响巨大,例如微晶纤维素或某些淀粉的衍生物,而对磷酸氢钙等脆性物料则影响较小^[5]。具体表现在当与等浓度的硬脂酸镁经同样过程混合后压制片剂,弹性物料和塑性物料的 LSR 值高,而脆性物料有较低的 LSR 值。

另一种脆性物料 γ -山梨醇也被用来研究受硬脂酸镁的影响程度,0.5% 的硬脂酸镁也会对 γ -山梨醇的抗碎强度造成影响,使片子的抗碎强度降低(抗碎强度 $T=2 N / (\pi \times d \times h)$, N 代表片子硬度, d 代表片子直径, h 代表片子高度),但是与微晶纤维素相比,造成抗碎强度的影响较弱^[6]。总的来说,3 种辅料受硬脂酸镁的影响程度依次为弹性物料 > 塑性物料 > 脆性物料。

3 粒径大小影响辅料对硬脂酸镁的敏感性

粒径大小是粉体最基本的性质,可决定粉体的其他性质。对于直压辅料而言,要求其具有良好的流动性,而一般情况下,粒径大小与粉体流动性呈正相关,颗粒粒径越大流动性越好,但是粒径大小不同却影响辅料对硬脂酸镁的敏感性。Van Der Watt 等^[7]研究了微晶纤维素的不同粒径部分受硬脂酸镁的影响情况,实验结果表明,崩解时间的速率增加随粒径增大而迅速增加,片剂的抗碎强度随混合时间增加而降低。商品化的微晶纤维素根据颗粒大小分为多种型号,例如 Avicel PH-200、Avicel PH-102、Avicel PH-302 等,每一种型号的微晶纤维素受硬脂酸镁的软化程度均不同,与 Avicel PH-102 和 Avicel PH-302 相比,Avicel PH-200 有更强的硬脂酸镁敏感性,而弹性物料预胶化淀粉类也同样存在颗粒大小的敏感性^[8]。

不同来源的淀粉对硬脂酸镁的敏感性亦不同。有研究发现,来自 4 种植物(玉米、马铃薯、水稻、木薯)的淀粉可压性不同,水稻淀粉的粒径比较细小、流动性最差,但是却有较好的可压性以及对于润滑剂硬脂酸镁最不敏感。此外还发现,淀粉本身的含水量以及

环境的相对湿度都会严重影响淀粉的可压性^[9]。

4 辅料与硬脂酸镁的混合时间影响软化程度

在片剂生产过程中,物料混合时间是一个重要的参数,时间过短,物料可能混合不均匀,而在含有硬脂酸镁作为润滑剂的物料中,时间延长,则可能带来一系列的副作用。直压辅料纤维素类、淀粉类以及乳糖等都会受混合时间长短的影响^[8-10],片剂的抗碎强度会随混合时间的延长而降低,而且复合辅料也会表现出润滑敏感性。高春生等研究了复合辅料 Cellactose 80 对硬脂酸镁的润滑敏感性,结果表明,延长硬脂酸镁的混和时间可降低片剂的抗碎强度。因此,Cellactose 80 对硬脂酸镁是敏感的^[11]。

在实际生产中发现,如果配方中直压微晶所占比例较高,可以先混和除硬脂酸镁外的其他物料,而后加入硬脂酸镁混合 3~5 min。如果山梨醇所占比例较高,可采用硬脂酸镁起始加入,混合 15~20 min。对于预胶化淀粉和乳糖,不建议在配方中占较大比例使用。

5 硬脂酸镁的浓度影响软化程度

硬脂酸镁在药剂工艺中的使用量并没有严格限定,药用辅料手册建议使用浓度为 0.25%~5.0% (W/W),每日允许摄入量未作限制性规定,一般认为是安全的,但大量口服可能会引起腹泻或黏膜刺激^[12]。因为其疏水性,可延迟固体药物的崩解和溶出率,所以,要求其使用量尽可能低。除此之外,高浓度的硬脂酸镁会严重降低片剂的抗碎强度。Me-hrotra 等^[13]研究了不同浓度的硬脂酸镁对微晶纤维素(Avicel PH-102)的影响,片剂的抗碎强度随硬脂酸镁的用量增加而降低,并且当压力增大时,含有高浓度硬脂酸镁的片剂抗碎强度明显下降。

硬脂酸镁的浓度高低也严重影响麦芽糊精在粉末直压片中的应用,研究发现,片剂的抗碎强度受到不同浓度硬脂酸镁的严重影响,当硬脂酸镁的浓度增大时,片剂的抗碎强度降低。另外,不同性质的麦芽糊精对硬脂酸镁的敏感性不同。当润滑剂浓度增大时,喷雾和流化床干燥的麦芽糊精会因为粒子间黏结性减弱变得疏松,硬度也随之下降,表现出对润滑剂的强敏感性,而滚筒干燥的麦芽糊精因为具有较大的表面积和体积密度,对润滑剂相对不敏感,依然能够保持较强的压塑性^[14]。

在部分湿法造粒工艺中,硬脂酸镁也同样会影响片剂的硬度。三黄片是以半浸膏成分为主湿法造粒而成,实验中发现,在相同压力下,片剂的抗碎强度随硬脂酸镁的用量增加而降低;压片时润滑剂硬

脂酸镁用量的多少,可直接影响片剂的弹性形变,用量较少时物料压缩时塑性流动及变形程度大,片剂硬度较好、可压性好^[15]。

在粉末直压工艺中,使用单种辅料往往具有局限性,例如堆密度较小、可压性不够、流动性较差,因此,两种或多种直压辅料的联合使用就具有必然性。Ugurlu 等^[16]研究了不同浓度的硬脂酸镁对两种预混直压辅料的影响,实验表明,Starch 1 500/Avicel PH-102 组合的预混直压辅料对硬脂酸镁的敏感性高于 Spray dried lactose /Avicel PH-102 组合与 Em-compress /Avicel PH-102 组合的预混直压辅料,结果再次证明了弹性辅料有更高的润滑剂敏感性。

6 硬脂酸镁产生软化效应的原因

早在 1975 年,有研究认为硬脂酸镁极强的吸附作用会在物料的表面形成一层润滑膜^[17]。后来, Yamamura 等^[18]通过扫描电镜发现这层膜并不是均匀分布在片剂的中央部分,膜的厚度要小于片的边缘,当硬脂酸镁的浓度为 1.27 % 时,片剂中央区的膜厚度也仅为 2.5 μm 。这层膜从而阻隔了颗粒之间的接触和作用力,例如,在麦芽糊精中分别加入 1% 的硬脂酸镁和硬脂酸,当加入 1% 的硬脂酸镁时,颗粒间引力显著下降,而加入 1% 的硬脂酸,引力变化甚微^[19]。润滑膜对粉体流动性的改变有明显效果,从助流剂的作用原理来看,硬脂酸镁掺杂到粉体中,硬脂酸镁的细小颗粒被吸附于粉体颗粒的表面上,可将颗粒表面的凹陷填满、补平,降低颗粒表面的粗糙性,从而达到降低颗粒间的摩擦力,改善粉体的流动性^[20]。

可以把硬脂酸镁与辅料之间的相互作用看作是由两种成分组成的二元体系,两种成分标记为:A 代表填充剂或黏合剂,B 代表硬脂酸镁。如此两种成分的颗粒就有 3 种相互结合方式,分别是内聚方式结合的 A-A,内聚方式结合的 B-B,以及外聚结合方式的 A-B。A-A 聚合形式将很紧密,否则辅料 A 将不是一种优质的用于直接压片的填充剂或黏合剂,而 A-B 的聚合力将会很弱,与 A-A 相反,B-B 方式也是很弱的聚合力,甚至是与 A-B 具有相同的数量级^[6-21]。这种二元体系可以解释为何硬脂酸镁对脆性物料的影响较小,例如磷酸氢钙、山梨醇。因为在压片过程中,脆性物料将发生碎裂,变成较小的粒子,这样将产生更多的、没有被硬脂酸镁覆盖的新表面,就会有更多的粒子以 A-A 方式聚合。

因此,现阶段对于硬脂酸镁的使用,要根据主料和辅料的物化和粉体学性质以及硬脂酸镁的浓度、混合时间等方面,在实践生产中加以灵活应用。

7 润滑技术的未来趋势

鉴于硬脂酸镁对片剂造成的软化作用,药剂工作者已从两方面加以研究来减轻甚至克服该作用。首先,改变硬脂酸镁的加入混合方式,在传统的药剂工艺中,通常将硬脂酸镁与物料一起混合来避免粘冲现象,鉴于此,菲特公司发明了一种硬脂酸镁的雾化装置(PKB),此装置配合菲特压片机使用,随着机器的运转,硬脂酸镁通过压缩空气的雾化处理,均匀地喷在每个冲的表面及中模的内表面,在压片过程中减少物料与模具表面的摩擦力,经过测试,采用 PKB 装置可有效降低排片力,片剂中硬脂酸镁的含量仅为 0.02% ~ 0.04%^[22]。除此之外,还有英国 Manesty 公司和美国 Ktron 公司的润滑剂喷雾装置^[23],但是这些装置价格昂贵,对于中小企业来讲,成本过高。但是这种装置值得借鉴,相信随着成本的降低,专利期限的到期和技术的进步,这种装置会越来越多地应用于生产。

另一方面,能够代替硬脂酸镁的新辅料将更多地应用于生产,例如,美国凯瑞医药公司发明的 LubriTose 复合辅料系列产品,该产品是将乳糖和润滑剂单硬脂酸甘油酯以一定的比例,经过特殊的工艺制成具有自润滑功能,可用于粉末直接压片,在与硬脂酸镁的比较中,润滑能力不比硬脂酸镁差,并能显著改善硬脂酸镁带给片剂的副作用^[24]。总之,随着辅料技术的发展,将会不断出现新的、能够满足生产要求的辅料和润滑剂。

【参考文献】

- [1] 屠锡德. 水溶性润滑剂[J]. 中国医院药学杂志, 1984, 4(10): 21-22.
- [2] 郭仁庭, 覃忠富, 傅长明, 等. 硬脂酸镁的性质、应用及市场前景综述[J]. 企业科技与发展, 2011, 7: 15-17.
- [3] Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2007, 8(4): E1-E8.
- [4] Leinonen UI, Jalonen HU, Vihervaara PA, et al. Physical and lubrication properties of magnesium stearate[J]. J Pharm Sci, 1992, 81(12): 1194-1198.
- [5] De Boer AH, Bolhuis GK, Lerk CF. Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate[J]. Powder Tech, 1978, 20: 75-82.
- [6] Zuurman K, Van der Voort Maarschalk K, Bolhuis GK. Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties[J]. Int J Pharm, 1999, 179(1): 107-115.
- [7] Van Der Watt JG. The effect of the particle size of microcrystalline cellulose on tablet properties in mixtures with magnesium stearate[J]. Int J Pharm, 1987, 36: 51-54.

- [8] Almaya A, Aburub A. Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2008, 9(2): 414-418.
- [9] Bos CE, Bolhuis GK, van Doorne H, *et al*. Native starch in tablet formulations: properties on compaction[J]. *Pharm Weekbl Sci*, 1987, 9: 274-282.
- [10] Kikuta J I, Kitamori N. Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets[J]. *Drug Devel Industr Pharm*, 1994, 20(3): 343-355.
- [11] 高春生, 王 玮, 黄 健, 等. 直接压片辅料 Cellulose 80 的粉体学性能评价[J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(2): 128-131.
- [12] 郑俊民. *药用辅料手册* [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 407.
- [13] Mehrotra A, Llusca M, Faqih AM, *et al*. Influence of shear intensity and total shear on properties of blends and tablets of lactose and cellulose lubricated with magnesium stearate [J]. *Int J Pharm*, 2007, 336: 284-291.
- [14] Matthew J, Mollan Jr, Celik M. The effects of lubrication on the compaction and post-compaction properties of directly compressible maltodextrins[J]. *Int J Pharm*, 1996, 144(1): 1-9.
- [15] 范晓文, 陈大为, 王洪光, 等. 硬脂酸镁对黄片颗粒可压性的影响[J]. *中成药*, 1997, 19(9): 6-8.
- [16] Ugurlu T, Halacoğlu MD, Türkoğlu M. Effects of lubricants on binary direct compression mixtures[J]. *Drug DiscTherap*, 2010, 4(2): 123-128.
- [17] Bolhuis GK, Lerk CF, Zijlstra HT, *et al*. Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting[J]. *Pharm Weekbl Sci*, 1975, 110:317-325.
- [18] Yamamura T, Ohta T, Taira T, *et al*. Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride[J]. *Int J Pharm*, 2009, 370(1-2):1-7.
- [19] 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, 4:1-4.
- [20] 王 弘, 陈宜鸿, 马培琴. 粉体特性的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(18): 1535-1539.
- [21] Rowe RC. Interaction of lubricants with microcrystalline cellulose and anhydrous lactose – a solubility parameter approach[J]. *Int J Pharm*, 1988, 41: 223-226.
- [22] 周 莉, 姜继运. 菲特压片机的优势及新应用[J]. *机电信息*, 2009, 29: 33-35.
- [23] 伍善根. 压片工艺中润滑剂技术的研究和进步[J]. *机电信息*, 2011, 2:16-19.
- [24] 张益兰, 田 超, 胡丹蓉, 等. 直接压片辅料 LubriTose AN 的粉体学评价[J]. *药科学报*, 2012, 47(5): 640-645.
- [收稿日期] 2013-06-28 [修回日期] 2013-11-06
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 18 页)

- [3] 许亚玲, 罗 曼, 周 兰, 等. HPLC 法测定乳癖消片(胶囊)中丹皮酚的含量[J]. *中国药房*, 2011, 22(8):755-757.
- [4] 许亚玲, 申 瑾, 罗 曼, 等. HPLC 法同时检测乳癖消片(胶囊)中是否非法掺入甾体激素类药[J]. *中国药房*, 2011, 22(36):3 440-3 442.
- [5] 孙金元. HPLC 法测定乳癖消片中丹皮酚的含量[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(5):1 062-1 063.
- [6] 姜云云, 潘亚菊, 范国荣. HPLC 法测定乳癖消片中芍药苷含量[J]. *药学实践杂志*, 2007, 25(5):330-333.
- [7] 徐国兵, 王峰涛, 潘 泓, 等. RP-HPLC 测定乳癖消片中三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rg1 的含量[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(13):1 067-1 069.
- [8] 刘 汶. 高效液相色谱法测定乳癖消片中芍药苷含量[J]. *中国药业*, 2007, 16(11):21.
- [9] 李洪书, 邓春晖, 陈 斌. 微波技术在乳癖消液相色谱分析中的应用[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(1):138-141.
- [10] 傅海珍, 杨 宁. 薄层扫描法测定乳癖消片中人参皂苷 R_{g1} 的含量[J]. *镇江医学院学报*, 2011, 11(6):749-751.
- [11] 张振秋, 翟铁宏, 刘桂梅. 乳癖消中人参皂甙 R_{g1} 的含量测定[J]. *辽宁中医杂志*, 1997, 24(11):523.
- [12] 曹爱民, 孟宪生, 沙 明. 双波长薄层扫描法测定乳癖消片中人参皂苷 R_{g1} 含量[J]. *辽宁化工*, 2004, 33(5):303-304.
- [13] 陈宁宁, 魏敏吉, 解健博. 乳癖消片中碘含量测定方法研究[J]. *沈阳药学院学报*, 1993, 10(4):291-292.
- [14] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典(一部)* [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010:附录 6.
- [15] 姜文红, 张清波. HPLC 测定乳癖消颗粒中人参皂苷 R_{g1} 的含量[J]. *中国药品标准*, 2006, 7(4):37-39.
- [16] 曹旦华, 张 剑, 朱丹妮. HPLC 同时测定乳癖消颗粒中 7 种成分的含量[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(6):74-76.
- [17] 蒲艳春, 徐艳丽, 崔静茹. HPLC 同时测定乳癖消颗粒中三七皂苷 R₁、人参皂苷 R_{g1} 和人参皂苷 R_{b1} 的含量[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 11(27):1028-1030.
- [18] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典(一部)* [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010:附录 10.
- [19] 谢艳丽. 高效液相色谱法测定乳癖消胶囊中芍药苷的含量[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(6):35-36.
- [20] 张小茜, 周富荣. 双波长薄层扫描法测定乳癖消胶囊中人参皂甙 R_{g1} 的含量[J]. *中国中药杂志*, 2009, 6(6):282-283.
- [21] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典(一部)* [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010:附录 8.
- [22] 那顺白乙拉, 陈红梅, 杨 辉. HPLC 法测定乳癖消贴膏中丹皮酚的含量[J]. *中国民族医药杂志*, 2008, 3(3):61-62.
- [23] 霍宁波. 乳癖消贴片基质构成及芍药苷释放性能的考察[J]. *广东化工*, 2010, 37(205):125-127.
- [24] 霍宁波. 乳癖消贴片中标示成分及残留溶剂的含量测定[J]. *当代化工*, 2010, 39(1):102-104.
- [25] 王秋菊, 吕 娟, 张予阳, 等. 乳癖消巴布膏的刺激性、过敏性及经皮毒性研究[J]. *药学实践杂志*, 2008, 26(1):31-34.
- [收稿日期] 2013-05-24 [修回日期] 2013-10-01
[本文编辑] 李睿旻