

崩解剂性能测量指导原则

崩解剂是处方中促使制剂迅速崩解成小单元并使药物更快溶出的功能性成分(指导原则 9601 三), 可通过多种崩解机制发挥作用。本指导原则提供了崩解剂部分理化性质的测量方法, 供评价崩解剂的崩解机制和功能性时选用。

因崩解剂影响固体制剂的崩解速率, 进而影响药物的溶出度, 对于以下方法中所涉及溶剂的选择, 可模拟临床用药以及生理环境的溶液, 包括水、缓冲液(如 pH1.2 盐酸溶液、pH 4.5 和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液)、含有表面活性剂的模拟体液等。

一、膨胀度

膨胀度系指每 1g 供试品在适宜溶剂中, 在一定的时间与温度条件下膨胀后所占有的体积, 可以在体积维度上评价崩解剂静态情况下所能达到的最大膨胀潜力。

照膨胀度测定法(通则 2101)测定。取崩解剂约 100mg, 精密称定, 置膨胀度测定管中(全长 160mm, 内径 16mm, 刻度分度 0.2ml), 在 20~25 条件下, 加适宜溶剂 25ml, 密塞, 振摇, 静置。开始 1 小时内每 10 分钟剧烈振摇一次, 使崩解剂充分被溶剂浸润, 排除气泡, 静置 4 小时。读取崩解剂膨胀后的体积, 每间隔 1 小时读数, 至连续两次读数的差异不超过 0.1ml 为止。每一供试品平行测定 3 份, 各取最后一次读取的数值按下式计算, 计算平均值。

$$S = \frac{V}{W}$$

式中 S 为膨胀度;

V 为崩解剂膨胀后的体积, ml;

W 为崩解剂按干燥品计算的重量, g。

二、吸水率

崩解剂的吸水率是吸水前后崩解剂的质量差与崩解剂吸水前质量的比值, 可衡量崩解剂吸水的程度, 在质量维度上反映崩解剂溶胀作用能力的强弱。

取崩解剂约 1g, 精密称定 (m_0), 置于已称重的离心管中, 加入 40ml 水(必要时也可选用其他适宜溶剂), 密塞, 立即翻转振摇离心管使崩解剂完全悬浮于水中, 室温静置 24 小时, 离心 15 分钟, 吸去沉淀上层的水, 称重 (m), 按下式计算, 每一供试品平行测定 3 份, 计算平均值。

$$W = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100\%$$

式中 W 为吸水率;

m 为离心后沉淀物质量, g;

m_0 为崩解剂初始质量, g。

三、接触角

接触角是指在固、液、气三相交界处, 固-液界面与气-液界面之间的夹角, 是衡量该液

体对材料表面润湿能力的重要参数。需注意，对于无法压制成型的崩解剂，不适用本法进行评价。

取崩解剂粉末约 100mg，移置于直径为 13mm 压模中，使铺布均匀，抽真空约 2 分钟后，加压至 0.8~1GPa，保持 2~5 分钟，除去真空，取出制成的模拟片，密封干燥保存。

将模拟片置于接触角测定仪的水平样品台上，调节摄像头的焦距至观测点清晰。选择适宜溶剂，设置滴加体积为 5 μ l，帧率为 33FPS。记录滴加后 2~5 秒内的图像，利用杨-拉普拉斯公式（Young-Laplace Equation）或半自动拟合-圆模型计算接触角。测定应在恒温（或室温）条件下进行，平行测定 3 次，计算平均值。

四、滴液法

滴液法是通过将适宜溶剂从一定高度缓慢滴至模拟片表面，观察模拟片的崩解过程和现象，从而评价崩解剂功能性的一种方法。

以适宜填充剂、润滑剂和待测崩解剂构建基础处方，制粒压片或直接压片，得空白模拟片，若比较不同崩解剂的性能差异，应保持处方比例和压制方法的一致。

装置如下图。将多孔网状置物台（如倒置溶出转篮）置于托盘（如培养皿）中，用支架固定玻璃管使其中心与空白模拟片上表面中心垂直，相距一般为 4cm。

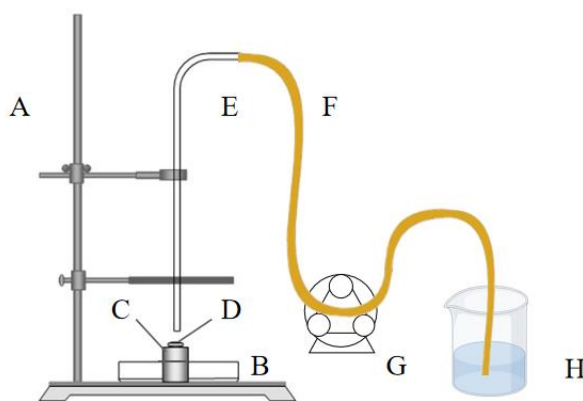


图 崩解剂性能测量滴液法装置

A. 支架；B. 托盘；C. 多孔网状置物台；D. 空白模拟片；E. 玻璃管；F. 软管；G. 恒流泵；H. 溶剂

调节恒流泵的流速（如每分钟 5ml），使液滴均匀滴下，而后在倒置的溶出转篮正中心放入空白模拟片并立即开始计时，分别记录空白模拟片开始出现碎裂及空白模拟片底部中心点消失的时间，其中空白模拟片底部中心消失所用时间为崩解时间。为消除片重不同导致的崩解时间差异，可用单位片重崩解时间（T）和崩解速率（v）两个指标评价崩解性能，按下式计算。应注意适当调节空白模拟片处方，使液滴在空白模拟片上具有适宜的停留时间，以便于观察崩解过程和现象；对比不同崩解剂崩解性能时，应关注所选溶剂的区分力。

59	$T = \frac{t}{m}$
60	$v = \frac{m}{ct}$
61	式中 T 为单位片重崩解时间, s/mg;
62	t 为空白模拟片底部中心消失时间, s;
63	m 为片重, mg;
64	v 为崩解速率, mg/s;
65	c 为崩解剂含量, %。

起草单位: 中国药科大学 025-83271305

复核单位: 中国食品药品检定研究院、湖南省药品检验检测研究院、深圳市药品检验研究院

崩解剂性能测量指导原则起草说明

大量研究证明, 崩解剂的膨胀度和吸水率与崩解剂功能性密切相关, 而接触角则能反映溶剂与崩解剂表面的相互作用关系, 并可用于评价部分崩解剂的毛细管作用的强弱。滴液法能够直接观察片剂的崩解过程和崩解速度, 可直观比较不同崩解剂的崩解能力。

本研究中收集了不同企业、不同规格的多批次常用崩解剂进行测定, 结果显示上述指标对崩解剂具有一定区分能力; 同时也证实, 尽管名称相同, 不同来源的崩解剂性质未必完全一致。本指导原则可为崩解剂的筛选和使用提供支持。