

## 6个厂家药用级二氧化硅的粉体学性质研究<sup>Δ</sup>

郝月莆\*, 韩丽#, 秦春风, 张芳, 张定堃, 张超(成都中医药大学中药资源系统研究与开发利用省部级国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4266-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.16

**摘要** 目的:为二氧化硅在药物制剂中的应用提供参考。方法:收集6个厂家的药用级二氧化硅,对其粒子形态、粒径分布、休止角、松密度、振实密度、压缩度、含水量、吸湿率、吸水速率及300 s内的最大吸水量等粉体学性质进行测定和分析比较。结果:6个厂家的样品均呈表面较光滑的圆球状,F厂家样品的颗粒最为明显;粒径大小为1~100 μm;F厂家样品的休止角、松密度、振实密度和压缩度较小,而E厂家的休止角、松密度、振实密度和压缩度较大,6个厂家样品差异不大;含水量为2.766%~4.738%,6个厂家样品差异不大;吸湿率为2%~9%,F厂家样品的吸湿率较低;60 s内吸水速率较快,最大吸水量为1.800~4.000 ml,其中F厂家样品的吸水速率及最大吸水量明显大于其他厂家。结论:药用级二氧化硅作为助流剂、助悬剂、抗黏剂、崩解剂等与其流动性、分散性、吸水性、吸附性等性质有关。

**关键词** 药用辅料;二氧化硅;粉体学性质;崩解剂;抗黏剂

### Study of the Powder Properties of Pharmaceutical-grade Silicon Dioxide

HAO Yue-pu, HAN Li, QIN Chun-feng, ZHANG Fang, ZHANG Ding-kun, ZHANG Chao (Key Laboratory of System Research and Development of TCM Resource, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the application of silicon dioxide in pharmaceutical preparation. METHODS: Pharmaceutical-grade silicon dioxide collected from 6 manufacturers were measured and analyzed in respects of particle morphology, particle size distribution, angle of repose, bulk density, tap density, compressed limit, moisture content, hygroscopic rate, water absorption rate and maximal water absorbing capacity within 300 s. RESULTS: The samples from these 6 manufacturers were spherical in shape and smooth in appearance, especially the sample from manufacturer F. The diameter of particles ranged from 1 to 100 μm; the angle of repose, bulk density, tap density and compressed limit of samples from manufacturer F were lower relatively, while those of samples from manufacturer E were higher relatively; there was no significant difference in sample from 6 manufacturers. The moisture content ranged 2.766%-4.738%; there was no significant difference among 6 manufacturers. The hygroscopic rates were between 2% to 9%; that of sample from manufacturer F was lower relatively. The water absorption rate was the fastest within 60 s, and maximal water absorbing capacity ranged from 1.800 ml to 4.000 ml; above two indexes of samples from manufacturer F were significantly higher than other manufacturers. CONCLUSIONS: The application of pharmaceutical-grade silicon dioxide as flow aid, suspending agent, antisticking agent and disintegrating agent is affected by its fluidity, dispersity, hygroscopicity and adsorbability.

**KEY WORDS** Pharmaceutical excipients; Silicon dioxide; Powder properties; Disintegrating agent; Antisticking agent

二氧化硅作为辅料首次被收载于2010年版《中国药典》(二部),为白色疏松粉末,无臭、无味,结构式为 $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ <sup>[1]</sup>。药典中记载,二氧化硅主要用作助流剂和助悬剂,在现代药物制剂中还用作崩解剂、抗黏剂等<sup>[2]</sup>。二氧化硅比表面积大,粒

径较小,对药物颗粒有很好的表面附着力和分散性,可将粗糙颗粒粉末表面的凹陷处填满并包裹,从而降低颗粒间的摩擦力,改善流动性,故在固体制剂特别是片剂生产中主要作为助流剂使用;由于其亲水性很强,用量>1%即可缩短崩解时限,提高药物的溶出速度,利于药物的吸收,故亦常作为崩解剂使用<sup>[3]</sup>。且二氧化硅与绝大多数药物不发生反应,无配伍禁忌,故在药物制剂上应用很广。

目前国内二氧化硅生产厂家众多,但是药用级二氧化硅

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.30973952)

\* 硕士研究生。研究方向:中药新技术、新工艺、新制剂。电话:028-61800127。E-mail:474948386@qq.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:中药新技术、新工艺、新制剂。电话:028-61800127。E-mail:hanliyix@163.com

生产厂家仅有11家,因此有必要了解药用级二氧化硅的粉体学参数,为其在制剂生产中的合理应用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Master Size 2000 激光粒度仪(美国马尔文公司);BT-1000 型粉体综合性能测定仪(中国丹东市百特仪器有限公司);FT-IR-650 傅里叶红外光谱分析仪(德国布鲁克公司);DZF-6050 真空干燥箱(上海新苗医疗器械制造有限公司);JSM-5900LV SEM 扫描电镜(日本电子公司);E-1010 离子溅射装置(日本株式会社日立高新技术那珂事业所);EL303 千分之一电子天平、EL104 万分之一电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司);KQ-500DB 数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

药用级二氧化硅(A厂,武汉楚丰源医药科技有限公司,批号:110813;B厂,安徽山河药用辅料有限公司,批号:121110;C厂,河南超群化工厂,批号:20121203;D厂,西安悦来医药科技有限公司,批号:120513;E厂,浙江中维药业有限公司,批号:20100915;F厂,德国Evonik公司,批号:120802)。

## 2 方法

### 2.1 样品制备

将A~F 6个厂家的微分硅胶置于干燥箱里,60℃下干燥24h,使水分含量在5%以下,密封保存,备用(含水量测定除外)。

### 2.2 粒子形态的测定

取少量药用级二氧化硅样品,喷金,于扫描电子显微镜下观测各样品的表面特征,结果见图1。

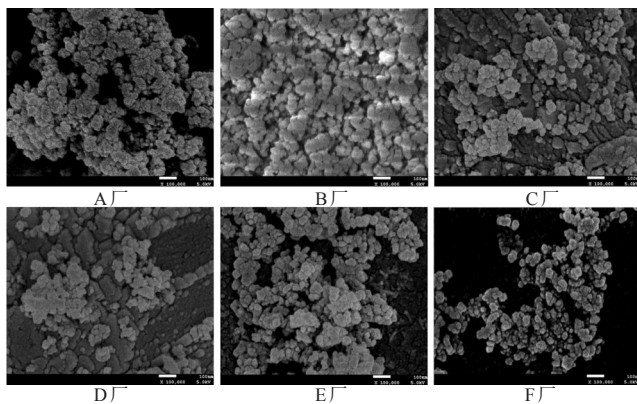


图1 6个厂家样品的粒子形态扫描电镜图

Fig 1 Scanning electron micrographs of particle morphology of silicon dioxide from 6 manufacturers

从图1可以看出,二氧化硅微粒呈表面较光滑的圆球状,各厂家的二氧化硅的粒径都很小,单位微粒处于纳米级,尽管在前处理中用分散剂分散,但是二氧化硅微粒还是团聚在一起呈团块状。图中,F厂家的微分硅胶圆球颗粒最为明显。由于粒径小,二氧化硅具有很高的表面自由能,当把二氧化硅和其他物料混合时,将会有很强的附着分散在其他物料表面的趋势,从而降低物料内部的凝聚力,降低物料黏性。

### 2.3 红外测定

取干燥的光谱纯溴化钾约80mg,加入药用级二氧化硅约

0.8mg,玛瑙研钵中混合研磨,压片。用傅里叶红外光谱分析仪测定,结果见图2。

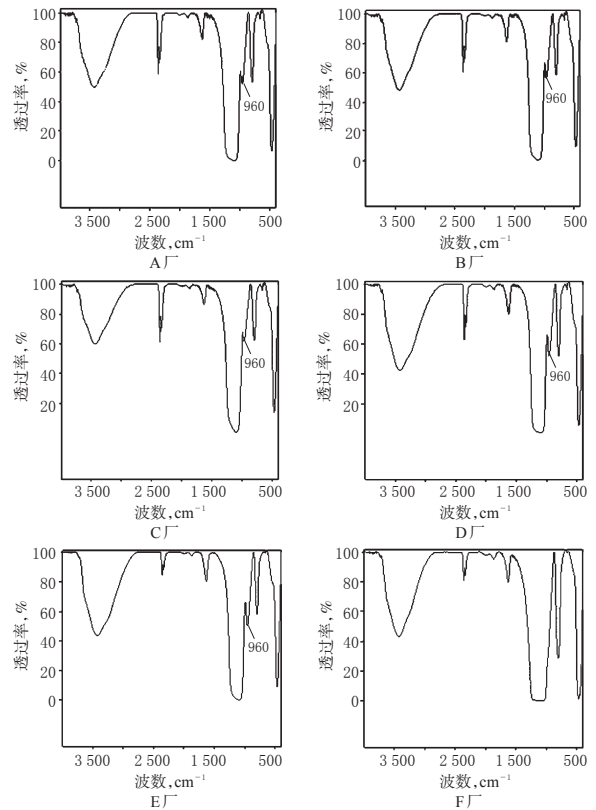


图2 6个厂家样品的红外光谱图

Fig 2 Infrared spectra of silicon dioxide from 6 manufacturers

由图2可见,在规定波长下6个厂家的二氧化硅红外光谱图基本保持一致,说明样品为同一物质。F厂家样品的红外光谱图与其他厂家的相比,在960 $\text{cm}^{-1}$ 处少了一个吸收峰,960 $\text{cm}^{-1}$ 峰属于Si-OH的弯曲振动吸收峰,而强而宽的吸收带是Si-O-Si反对称伸缩振动吸收峰。F厂家样品为胶体二氧化硅,因此其Si-OH的弯曲振动吸收峰消失。这应该是由F厂家样品在生产过程中经过了高温煅烧,使Si-OH键完全缩合成Si-O-Si键<sup>[4]</sup>,导致该处的峰消失,说明二氧化硅不同的生产工艺对样品的性质有影响。

### 2.4 粒径分布的测定

采用马尔文激光粒度仪、湿法检测仪,用超纯水作溶剂,测定药用级二氧化硅的粒径分布特征值[d(0.1)、d(0.5)、d(0.9)]<sup>[1]</sup>,结果见表1,分布见图3。

表1 粒径分布特征值测定结果( $\mu\text{m}$ )

Tab 1 Determination results of particle size distribution characteristic value( $\mu\text{m}$ )

厂家	d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)
A	3.900	9.439	21.872
B	7.063	20.798	44.152
C	6.271	14.770	29.703
D	9.382	26.884	53.874
E	5.021	16.194	43.638
F	12.976	38.375	94.283

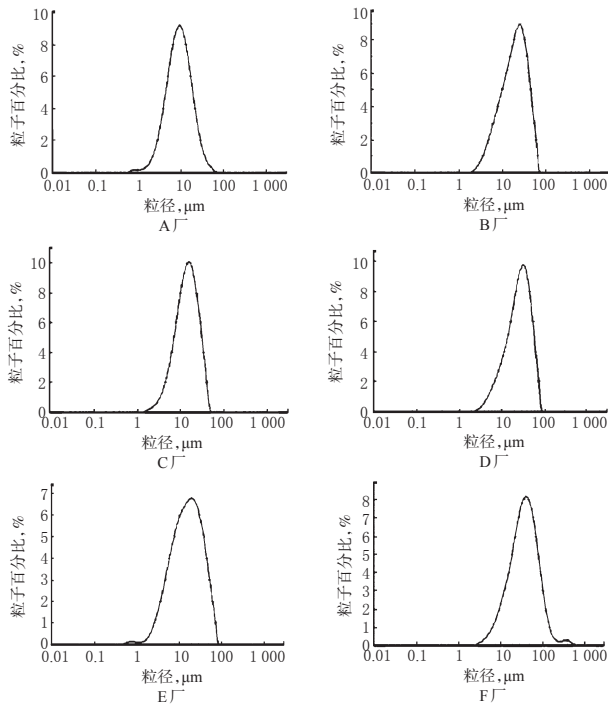


图3 6个厂家样品的粒径分布图

Fig 3 Particle size distribution diagram of silicon dioxide from 6 manufacturers

2010年版《中国药典》(二部)中记载二氧化硅的粒度检查方法:通过7号筛(125 μm)的样品量不少于85%。由表1测定结果可见,测定结果符合药典标准。图3结果显示,6个厂家的二氧化硅的粒径分布在1~100 μm。B厂家样品的粒径最小,分布最窄;F厂家样品的粒径最大,分布最宽。从扫描电镜中看到二氧化硅的粒径很小,由于其表面自由能很大,因此粒度仪测得的粒径是二氧化硅粒子团聚后形成的二次粒子。

### 2.5 休止角、松密度、振实密度与压缩度的测定<sup>[5]</sup>

用粉体综合性能测定仪测定药用级二氧化硅的休止角,结果见表2。

表2 6个厂家样品的休止角、松密度、振实密度和压缩度测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 2 Determination results of the angle of repose, bulk density, tap density and compressed limit of silicon dioxide from 6 manufacturers( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

厂家	休止角,°	松密度,g/cm <sup>3</sup>	振实密度,g/cm <sup>3</sup>	压缩度,%
A	40.400±2.961	0.086 0±0.001 9	0.120 6±0.002 2	28.66±1.14
B	46.433±1.601	0.106 9±0.004 7	0.165 2±0.004 8	35.32±1.16
C	45.300±1.200	0.081 2±0.000 8	0.123 0±0.001 1	33.98±0.02
D	46.367±1.904	0.129 3±0.001 7	0.200 0±0.004 1	35.33±0.59
E	47.267±0.643	0.178 5±0.004 3	0.272 0±0.011 1	34.34±1.16
F	40.133±1.554	0.042 2±0.000 4	0.057 8±0.000 6	26.99±0.07

取已称质量的干燥50 ml量筒,漏斗匀速注入一定体积药用级二氧化硅,精确称定质重( $m$ ),准确记录粉末体积( $V$ ),根据公式 $\rho_0=m/V$ 求出松密度。将上述装有一定体积粉末的量筒,以一定振幅振动至体积不再减小,记录振实后体积,重复测定3次,计算振实密度( $\rho_r$ );根据公式 $C=(\rho_r-\rho_0)/\rho_r \times 100\%$

计算压缩度(式中 $C$ 为压缩度, $\rho_r$ 为振实密度, $\rho_0$ 为松密度),结果见表2。

由表2可见,6个厂家样品的休止角、松密度、振实密度和压缩度均相差不大,F厂家样品的休止角、松密度、振实密度和压缩度较小,而E厂家样品的休止角、松密度、振实密度和压缩度较大。休止角越小,说明摩擦力越小,流动性越好<sup>[7]</sup>。

### 2.6 含水量的测定

按照干燥失重测定法<sup>[1]</sup>测定。取已烘干称量瓶并精确称质量,将未干燥过的样品置于已恒质量的称量瓶中,精确称质量,置于105℃烘箱中干燥,5 h后取出,干燥器中冷却,精密称质量,之后每隔1 h取出冷却精确称质量,至恒质量。按下式计算含水量,含水量=(烘干后样品质量-烘干前样品质量)/烘干前样品质量×100%。

2010年版《中国药典》(二部)中记载二氧化硅的干燥失重项下:样品减重量不得过5.0%。以计算结果可见,6个厂家二氧化硅的含水量为2.766%~4.738%,均符合药典标准。

### 2.7 吸湿率的测定

在恒温恒湿条件下测定6个厂家药用级二氧化硅的吸湿率。恒温在22℃,恒湿条件由饱和氯化钠控制在75%,定时(4、8、12、24、48、72、96 h)取出样品精确称质量,并按公式计算吸湿率。吸湿率=(吸湿后样品质量-吸湿前样品质量)/吸湿前样品质量×100%,结果见图4。

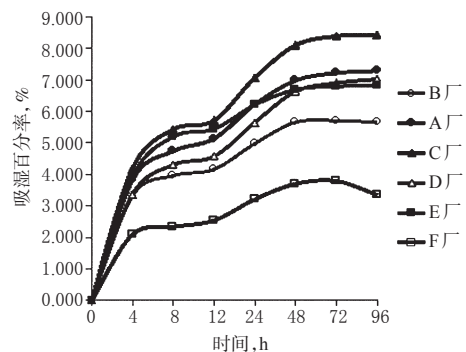


图4 6个厂家样品的吸湿率-时间曲线

Fig 4 Moisture absorption rate-time curves of silicon dioxide from 6 manufacturers

由图4可见,二氧化硅的吸湿率为2.000%~9.000%。F厂家样品的吸湿率较低,可能是由于其为胶状二氧化硅,由气相法工艺生产,相对其他厂家,样品二氧化硅表面的独立硅烷醇基团和架桥的硅烷醇基团较少,导致其吸湿率相对较低,这从红外光谱图中也能反映出来。

### 2.8 吸水速率的测定

吸水速率测定装置按文献<sup>[8-9]</sup>改装而成。装置由一个G3垂熔玻璃漏斗和一支10 ml的移液管组成,二者之间通过一条橡胶管连接,控制垂熔玻璃漏斗的滤板距台面38 cm,移液管头部距台面37.5 cm,使管道内充满水后漏斗滤板充分润湿却不渗水。在垂熔玻璃漏斗开口处放置一张滤纸,将待测粉末置于滤纸上,粉末吸水时,移液管中的水不断减少,测定不同

时间移液管中水的体积,即为粉末的吸水量。测定 1.0 g 粉末饱和和吸水体积为最大吸水量及相应的时间,测定温度控制在 18~22 ℃,湿度为 40%~60%,结果见图 5。

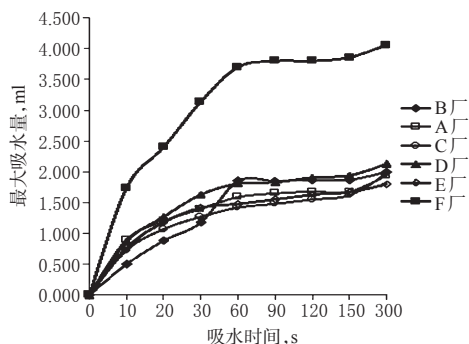


图 5 6 个厂家样品的累积吸水量-时间曲线

Fig 5 Accumulative water absorption-time curves of silicon dioxide from 6 manufacturers

由图 5 可见,6 个厂家二氧化硅最大吸水量在 1.800~4.000 ml 之间,其中 F 厂家的样品最大吸水量明显大于其他厂家,这可能与 F 厂家的二氧化硅生产工艺与其他厂家不同有关。二氧化硅吸水性较好,在 60 s 以内吸水速率较快。F 厂家样品的最大吸水量和吸水速率明显较其他样品大,可能是由于 F 厂家样品由气相法制备而成,经过了高温煅烧,从而降低了其本身的含水量,使其本身质量大大降低,所以在同一质量下其体积增大,从而吸水速率和最大吸水量明显较大。对于速崩制剂,水分对片剂的润湿和渗透是崩解的前提,所以吸水速率和吸水程度将直接影响崩解效果<sup>[9]</sup>。

### 3 讨论

本研究对 6 个厂家药用级二氧化硅的粒子形态、流动性、含水量、吸湿率和吸水速率等粉体学性质进行了测定。不同厂家所得到的数据都有所差异,但是这些差异不是绝对的,能在一定程度上反映出二氧化硅的性质。二氧化硅的微观形态是纳米级的微小颗粒团聚在一起的团块状,粒径大小在 1~100 μm,具有很高的表面自由能,因此二氧化硅具有较好的分散性,在药剂中能够用作分散剂,降低物料的黏性。二氧化硅具有很好的流动性,在实际生产中可用作助流剂,增加物料的流动性。二氧化硅吸水量达自重 40% 的仍能保持粉末状态,因此,还可以用于防潮。红外光谱除 F 厂家外其他厂家样品的红外光谱图基本一致,可能是由于生产工艺的不同而造成的。

二氧化硅生产工艺主要有:气相法、沉淀法、溶胶凝胶法<sup>[10]</sup>。2010 年版《中国药典》(二部)中记载的二氧化硅生产工艺是沉淀法,即由硅酸钠与酸或盐反应,生成硅酸沉淀(即水合二氧化硅),再经洗涤,除去杂质后干燥而成。而气相法是利用氯硅烷经氢氧焰高温水解制得的一种精细、特殊的无定

形二氧化硅粉体的方法,该法所得二氧化硅为白色无定形絮状半透明固体胶状纳米粒子,其表面积分布均匀、含水量低。F 厂家所提供的就是气相法生产的胶状二氧化硅,因此,其在某些性质上表现与其他厂家不同,如红外光谱、含水量、吸湿性等。由于气相法制备工艺复杂、价格昂贵,所以国内应用于医药行业的二氧化硅生产方式主要以沉淀法为主。

二氧化硅粉体学性质与其在制剂领域的应用有着密切联系,分析辅料的粉体学性质对实际制剂应用具有一定的理论价值和实际意义。固体制剂中二氧化硅在片剂生产过程中能极大地改善颗粒流动性,提高松密度和物料的混合均匀度,增加片剂的硬度;增加毛细管作用,缩短崩解时限。因此,二氧化硅在制剂中使用能在一定程度上提高固体制剂的质量。笔者建议,在完善辅料的质量控制标准的同时,能够增加一些粉体学性质的标准,对制剂行业的发展具有一定的推动作用。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2010 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010: 1 179-1 180、附录 74.
- [2] 罗明生, 高天惠. 药用辅料大全[M]. 成都:四川科学技术出版社, 1993: 218-219.
- [3] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2007: 355-356.
- [4] 陈和生, 孙振亚, 邵景昌, 等. 八种不同来源二氧化硅的红外光谱特征研究[J]. 硅酸盐通报, 2011, 30(4): 934.
- [5] 饶小勇, 刘微, 曾文雪. 不同交联聚维酮性能比较及其在中药中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 18.
- [6] 崔福德. 药剂学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 290, 298.
- [7] 李凤生, 姜炜, 付廷明, 等. 药物粉体技术[M]. 北京:化学工业出版社, 2007: 88.
- [8] 高春生, 崔光华. 水渗透对速崩制剂崩解作用的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(5): 308.
- [9] 韦娟, 韩丽, 王惠青. 分散片常用辅料吸水性对中药分散片崩解性能的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(4): 74.
- [10] 张原僊. 超细二氧化硅生产应用现状和国内外市场需求的调研报告[C]//中国无机盐工业协会第三届会员代表大会暨无机硅化物分会 2010 年全国无机硅化物行业年会论文集. 上海:中国无机盐工业协会, 2010: 55-57.

(收稿日期:2013-03-12 修回日期:2013-04-17)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊, 欢迎投稿、订阅