

铝碳酸镁咀嚼片的制备方法改进及其质量控制

王薇*,刘祖雄,陶志强,杨小松(广州军区武汉总医院药剂科,武汉 430070)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1824-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.30

摘要 目的:改进铝碳酸镁咀嚼片的制备工艺,以简化制备流程、降低污染,并对其进行质量控制。方法:将原湿法制粒压片法改进为粉末直接压片法,采用单因素方法对铝碳酸镁原料厂家、填充剂甘露醇厂家、润滑剂硬脂酸镁用量、助流剂微粉硅胶用量进行筛选。采用络合滴定法测定所制片剂含量,并对其性状、鉴别、片重差异、脆碎度、制酸力等进行检测。结果:1 000片铝碳酸镁咀嚼片的优选处方为铝碳酸镁545 g、甘露醇447 g、0.1%薄荷干粉0.5 g、微粉硅胶4 g、硬脂酸镁4 g;所制片剂为类白色片,规格为每片0.5 g,表面光滑美观,鉴别、硬度、片重差异、脆碎度、制酸力等指标均符合咀嚼片的质量要求。结论:铝碳酸镁咀嚼片制备工艺简单,质量可控。

关键词 铝碳酸镁咀嚼片;制备工艺;改进;粉末直接压片法;质量控制

Improvement and Quality Control of Preparation Method of Hydrotalcite Chewable Tablets

WANG Wei, LIU Zu-xiong, TAO Zhi-qiang, YANG Xiao-song (Dept. of Pharmacy, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the preparation process of Hydrotalcite chewable tablets to simplify the preparation process, reduce pollution and control the quality. METHODS: Original wet granulation compression method was improved to direct powder compression method. Univariate method was used to screen the hydrotalcite raw materials manufacturers, fillers mannitol manufacturers and the dosage of lubricant magnesium stearate and glidant aerosil. Complexometric titration was used to determine the content and detect the characters, identification, weight differences, friability and acid strength, etc. RESULTS: The optimal formulation of 1 000 pieces of Hydrotalcite chewable tablets was hydrotalcite 545 g, mannitol 447 g, 0.1% peppermint powder 0.5 g, aerosil 4 g and magnesium stearate 4 g. The prepared tablet was almost white (specification of 0.5 g each tablet) with smooth and aesthetic surface. The identification, weight differences, friability and acid strength were all in line with the quality requirements of chewable tablets. CONCLUSIONS: The formulation process of Hydrotalcite chewable tablets is easy with controlled quality.

KEYWORDS Hydrotalcite chewable tablets; Preparation process; Improvement; Direct powder compression method; Quality control

化处方或成型工艺的报道^[9-10],在优化中药的提取工艺方面也逐渐开始使用^[11]。本试验采用星点设计-效应面法优化提取工艺,与正交试验设计相比具有更高的方法精密性^[12],试验值与预测值偏差较小,可以更好地预测最优点。

参考文献

- [1] 林佳.锁阳的研究进展[J].国外医学中医中药分册,2003,25(6):332.
- [2] 李立,刘晔玮,李红兵,等.锁阳提取物对小鼠体内抗氧化体系的影响[J].时珍国医国药,2011,22(9):2 093.
- [3] Nakamura N. Inhibitory effects of some traditional medicines on proliferation of HIV-1 and its protease [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124(8):519.
- [4] 朱芸,白晓光,李鹏,等.正交试验优选锁阳总黄酮超声提取工艺[J].中国药房,2011,22(15):1 376.
- [5] Bektaşoğlu B, Çelik SE, Özyürek M, et al. Novel hydroxyl radical scavenging antioxidant activity assay for water-soluble antioxidants using a modified CUPRAC

method[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(3): 1 194.

- [6] 齐迪.不同品种石榴多酚提取工艺及其抗氧化活性的研究[D].咸阳:西北农林科技大学,2011:11.
- [7] Lee JH, Ozcelik B, Min DB. Electron donation mechanisms of beta-carotene as a free radical scavenger[J]. *J Food Sci*, 2003, 68(3):861.
- [8] Özyürek M, Güçlü K, Apak R. The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement[J]. *Trend Anal Chem*, 2011, 30(4):652.
- [9] 阮佳,岑菁,袁志翔,等.星点设计-效应面法优化水飞蓟宾双层片的处方[J].华西药学杂志,2013,28(4):378.
- [10] 蔡郁,刘新颜.星点设计-效应面法优化依普利酮双层渗透泵片处方[J].中国药房,2011,22(13):1 200.
- [11] 杨涛,盛欢欢,李岩,等.星点设计-效应面法优化穿心莲提取工艺[J].中国药学杂志,2011,46(3):208.
- [12] 吴伟,崔光华.星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J].国外医学药学分册,2000,27(5):292.

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:027-50772881。E-mail:whzyylzx@163.com

(收稿日期:2014-07-03 修回日期:2014-12-10)

(编辑:刘 萍)

铝碳酸镁为不溶于水的结晶性粉末,呈层状网络结构,可通过增加胃黏膜上皮细胞内源性前列腺素合成、增加胃黏膜血流量而促进溃疡愈合;同时,其可增加胃黏膜上皮细胞表皮生长因子和表皮生长因子受体的高表达,促进胃黏膜上皮细胞增殖,具有抗脂质过氧化、清除氧自由基、减少氧自由基对胃黏膜的损伤等作用^[1]。咀嚼片是一类可在口腔内嚼碎后咽下的片剂,大小与普通片剂基本相同,服用时不需要水或其他液体送服。药片经嚼碎后表面积增大,可促进药物在体内的溶解、吸收。对于难崩解的片剂,制成咀嚼片还可加速其崩解,提高药效^[2]。

为此,笔者将铝碳酸镁制成服用方便的咀嚼片,以提高其临床疗效,丰富其临床应用。但在生产和使用铝碳酸镁咀嚼片时发现,原有湿法制粒压片工艺复杂、劳动强度大、粉尘污染严重,且制备过程中需使用黏合剂,压制的片剂口感差,故需改进铝碳酸镁咀嚼片的制备工艺。笔者在本文中将其原湿法制粒压片法改进为粉末直接压片法,并对其制备工艺加以改进,以期简化制备流程、降低污染,并对所制制剂进行了质量控制,报道如下。

1 材料

1.1 仪器

AL204型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);78X-2B型片剂四用测定仪、YPJ-200B型片剂硬度计(上海黄海药检仪器有限公司);GHL50型高速混合制粒机、CT-C-IA型热风循环烘箱(常州一步干燥设备有限公司);ZPW17型旋转式压片机(上海天驹制药机械有限公司)。

1.2 药品与试剂

铝碳酸镁原料药(台山市新宁制药有限公司,批号:20130401,Al₂O₃含量:15.6%,MgO含量:36.8%,Al₂O₃/MgO比值:0.42;湖北某药业有限公司,批号:HS1120110508,Al₂O₃含量:15.9%,MgO含量:37.9%,Al₂O₃/MgO比值:0.42);甘露醇(法国罗盖特公司,型号:Pearlitol-200SD,批号:E141G;青岛某集团有限公司,批号:361102003);微粉硅胶、硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司,批号:121211、120329);0.1%薄荷干粉(青岛众凯食品有限公司,批号:20130516);铝碳酸镁咀嚼片(广州军区武汉总医院自制,批号:20130304、20130513、20131216,规格:每片0.5g)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

采用粉末直接压片法,按处方量称取微粉硅胶、硬脂酸镁,加入处方量的薄荷干粉充分混匀,再加入处方量的铝碳酸镁、甘露醇,置于混合机中混匀。将混合粉末于50~60℃烘干2~3h后,置于旋转式压片机中直接压片,按每片含铝碳酸镁500mg制备铝碳酸镁咀嚼片。

2.2 处方筛选

2.2.1 铝碳酸镁原料厂家的筛选 按“2.1”项下方法,分别用2个厂家的铝碳酸镁制备铝碳酸镁咀嚼片。结果发现,台山市新宁制药有限公司的铝碳酸镁密度为0.350g/ml,且粉尘小、可压性好,可制备成片质量达1.0g(±5%)的片剂,片剂硬度、脆碎度合格;湖北某药业有限公司的铝碳酸镁密度为0.227g/ml,且粉尘大、可压性差,只能制备成片质量0.74g(±5%)的片剂,片剂硬度和脆碎度均不符合《中国药典》相关规定。因此,笔者初步选定台山市新宁制药有限公司的铝碳酸镁为主药进

行后续研究。

2.2.2 填充剂甘露醇厂家的筛选 在“2.2”项下结果的基础上,赋形剂分别为青岛某集团有限公司的甘露醇和法国罗盖特公司的甘露醇,按“2.1”项下方法制备铝碳酸镁咀嚼片。考察片剂的可压性及口感,依据《国家食品药品监督管理局国家药品标准》WS1-(X-280)-2003Z铝碳酸镁咀嚼片^[3]的检测方法进行质量评价。结果表明,用法国罗盖特公司的甘露醇所制片剂更好,结果见表1。

表1 采用不同厂家甘露醇制备处方后的片剂质量评价结果(1000片)

Tab 1 Results of quality evaluation of prescriptions prepared by mannitol from different manufacturers (1000 tables)

项目	处方1		处方2	
处方组成,g	铝碳酸镁(台山)	545	铝碳酸镁(台山)	545
	甘露醇(法国)	455	甘露醇(青岛)	455
硬度,N	>130		<75	
片重差异,%	±6.5		±7.2	
脆碎度,%	0.17		1.30	
制酸力,ml	287		236	
含量,%	99.70		96.60	

2.2.3 润滑剂硬脂酸镁用量的筛选 在处方1的基础上,分别加入硬脂酸镁0、4、8g,按“2.1”项下方法制备铝碳酸镁咀嚼片,考察硬脂酸镁用量对片剂硬度的影响,以此筛选得到硬脂酸镁的最优用量。结果表明,如不加入硬脂酸镁,虽然片剂硬度合格,可达130N以上,但在压制过程中出现了黏冲现象;当硬脂酸镁用量为0.4%(4g/1000片)时,片剂硬度有所降低,但仍可达到120N左右,且无黏冲、弹片现象发生;当硬脂酸镁用量为0.8%(8g/1000片)时,虽然能够顺利压片,但片剂硬度却小于75N,片剂容易破碎。因此,笔者初步选定硬脂酸镁的用量为0.4%。

2.2.4 助流剂微粉硅胶用量的筛选 在“2.2.3”项下结果的基础上,改变微粉硅胶的用量分别为0、4、8g,按“2.1”项下方法制备铝碳酸镁咀嚼片,对片剂进行质量评价。采用不同微粉硅胶用量制备处方后的片剂质量评价结果见表2(由于填加了微粉硅胶和硬脂酸镁,甘露醇的量降低为447g)。

表2 采用不同微粉硅胶用量制备处方后的片剂质量评价结果(1000片)

Tab 2 Results of quality evaluation of prescriptions prepared by aerosil with different amount (1000 tables)

项目	处方3		处方4		处方5	
处方组成,g	铝碳酸镁(台山)	545	铝碳酸镁(台山)	545	铝碳酸镁(台山)	545
	甘露醇(法国)	447	甘露醇(法国)	447	甘露醇(法国)	447
	0.1%薄荷干粉	0.5	0.1%薄荷干粉	0.5	0.1%薄荷干粉	0.5
	微粉硅胶	0	微粉硅胶	4	微粉硅胶	8
	硬脂酸镁	0	硬脂酸镁	4	硬脂酸镁	4
硬度,N	≈120		≈120		≈110	
片重差异,%	±6.1		±3.2		±3.2	
脆碎度,%	0.15		0.12		0.16	
制酸力,ml	283		286		282	
含量,%	97.6		99.3		99.6	

结果表明,不加微粉硅胶时,处方的混合粉末流动性较差,所制片剂的片重差异虽然合格,但片重差异较大,为±6.1%;微粉硅胶用量为0.4%(4g/1000片)和0.8%(8g/1000

片)时,处方的混合粉末流动性均较好,所制片剂的片重差异较小。根据辅料最少化原则,笔者选择微粉硅胶的最佳用量为0.4%(4 g/1 000片)。

综上,改进后1 000片铝碳酸镁咀嚼片的处方为铝碳酸镁545 g、甘露醇447 g、0.1%薄荷干粉0.5 g、微粉硅胶4 g、硬脂酸镁4 g。

2.3 质量控制^[1]

2.3.1 性状 铝碳酸镁咀嚼片应为白色或类白色片。结果显示,3批样品均为类白色片。

2.3.2 铝盐的鉴别反应 取本品的细粉适量(约相当于铝碳酸镁1 g),加2 mol/L盐酸溶液20 ml,振摇使溶解,滤过;滤液加水30 ml,煮沸,加甲基红指示液2滴,加氨溶液(15→100)至溶液显黄色,继续煮沸2 min,滤过,滤液用作镁盐的鉴别反应。取沉淀用2%热氯化铵溶液50 ml洗涤后,生成白色胶状沉淀,分离,沉淀能在过量的氢氧化钠试液中溶解。结果显示,3批样品的沉淀均能在过量的氢氧化钠试液中溶解。

2.3.3 镁盐的鉴别反应 取“2.3.2”得到的滤液1 ml,加水10 ml,摇匀,溶液加氢氧化钠试液,即生成白色沉淀。沉淀分成两份,一份中加过量的氢氧化钠试液,沉淀不溶;另一份中加碘试液,沉淀转成红棕色。结果显示,3批样品的沉淀均转成红棕色。

2.3.4 片重差异 室温19℃、相对湿度25%条件下,每片片剂质量与平均质量比较,按片质量差异限度为±5%的规定计算,超出质量差异限度的不得多于2片,并不得有1片超出限度的1倍。结果显示,3批样品均符合规定。

2.3.5 制酸力 取本片20片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于铝碳酸镁0.5 g),精密称定,加少量水混合使成为均匀的浆状;再加水至100 ml,精密加入盐酸滴定液(0.1 mol/L)适量,在37℃下200 r/min搅拌1 h,放冷后,加溴酚蓝指示液8滴,用氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)滴定。结果显示,3批样品中,每1 g铝碳酸镁消耗盐酸滴定液(0.1 mol/L)分别为296.0、298.0、295.8 ml,结果均大于标准规定的260 ml。

2.3.6 脆碎度 依照2010年版《中国药典》(二部)附录XG片剂脆碎度检查法^[4]检测,结果显示,3批样品减失质量分别为0.15%、0.19%、0.37%,均小于1%,符合《中国药典》规定。

2.3.7 含量测定 取样品20片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于铝碳酸镁0.3 g),加入7 mol/L盐酸溶液2 ml,水浴加热15 min,放冷;加水150 ml,精密加入乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05 mol/L)50 ml,加甲基红指示液2滴,用1 mol/L氢氧化钠溶液中和至溶液显黄色,水浴加热30 min,放冷,加乌托品3 g与二甲酚橙指示液1 ml,用1 mol/L盐酸溶液调至溶液显淡黄色,用锌滴定液(0.05 mol/L)滴定至溶液由黄色变为紫红色,并将滴定的结果用空白试验校正。每1 ml的乙二胺四醋酸二钠滴定液相当于15.09 mg的 $\text{Al}_2\text{Mg}_6(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 。结果显示,3批样品的占标示量百分含量分别为100.5%、

100.0%、99.10%。

2.3.8 稳定性试验 取3批样品适量,在25℃、相对湿度60%的条件下,分别放置0、3、6、9、12个月,取样观察外观和测定含量。结果,3批样品在留样期内外观和含量未见明显变化。

3 讨论

法国罗盖特公司的甘露醇由特殊颗粒形状的甘露醇组成,专用于直接压片。其外观呈结晶粉状,平均颗粒大小为180 μm,具有高度可压性,不易碎,在较低的压力下即容易压制成型。其可快速溶解,35 s即可溶解,且口感佳,咀嚼后可产生略带甜味的清凉感觉。

铝碳酸镁,又名碱式碳酸铝镁 $[\text{Al}_2\text{Mg}_6(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$,是第三代胃黏膜保护剂及抗酸剂^[5]。铝碳酸镁咀嚼片为抗酸与胃黏膜保护类非处方药品,为白色或类白色片,对胆酸也有一定吸附作用,其作用迅速、温和、持久。

本试验选择咀嚼片适宜的原、辅料并进行处方优化,以改善自制铝碳酸镁咀嚼片的口感,提高患者的用药依从性和临床疗效。新处方工艺制备的铝碳酸镁咀嚼片,加大了甘露醇的比例,可发挥更好的矫味作用;直压后避免了原处方中制颗粒时的沙粒感,口感更好,与市售制剂(商品名:达喜)相比更为接近;外观、性状、口味、硬度均符合要求。

另外,通过生产工艺革新,将原湿法制粒压片法改进为粉末直接压片法,简化了制剂流程,提高了生产效率,降低了粉尘污染。

在处方工艺改进的同时,对包装也作了进一步的改进,原来使用的包装材料为药用高密度聚乙烯塑料瓶,每片0.5 g,每瓶24片。该材料包装开封后,剩余片剂在贮存期间可能会吸潮,不利于产品的保存,且成本较高。现将本制剂的包装改为PTP铝箔/聚氯乙烯铝塑,规格:每片0.5 g,每板10片,每盒2板。铝塑包装防潮性能强于塑瓶,且更易包装、运输。

参考文献

- [1] 陈剑.铝碳酸镁联合奥美拉唑治疗胃溃疡合并胃出血68例临床分析[J].航空航天医学杂志,2014,25(2):222.
- [2] 郭留城,杜利月,王飞.硝苯地平咀嚼片的制备工艺研究[J].中国药房,2014,25(13):1 199.
- [3] 国家食品药品监督管理局.WS1-(X-280)-2003Z 铝碳酸镁片[S].2003.
- [4] 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:附录XG.
- [5] 刘国华.铝碳酸镁与奥美拉唑联合用药方案治疗消化性溃疡的临床疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(3):505.

(收稿日期:2014-07-10 修回日期:2014-08-22)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅