

# 压力指示剂的制备及质量控制

刘立婷\*, 赵电红, 陈燕铭, 米海波, 董战伟, 郑利光(北京大学口腔医学院药剂科, 北京 100081)

中图分类号 R944.2\*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3909-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.25

**摘要** 目的:制备显示义齿组织面压通点的新型压力指示剂并建立其质量控制方法。方法:以羊毛脂、白凡士林等为辅料制备新型压力指示剂,并考察其性状、涂展性、不易黏附黏膜程度。测定锥入度,采用干燥失重法测定其中的水分含量;进行耐热、耐寒、离心、长期试验等稳定性考察。结果:制备的新型压力指示剂为淡黄色、非透明、质地均匀的半固体制剂,具有良好的颜色遮盖度,涂展性好,不易黏附口腔黏膜且容易去除,锥入度平均值为173.50单位(RSD=2.22%, $n=6$ )。水分回收率试验平均回收率为100.28%(RSD=0.608%, $n=5$ )。样品平均水分含量为45.42%(RSD=0.337%, $n=5$ );耐热和耐寒试验未见油水分离;离心试验未见分层;长期试验未见酸败、异臭、变硬、油水分离、分层现象发生;其含量亦无变化。结论:新型压力指示剂具有良好的性能,制备工艺简单,稳定性良好,质量可控。

**关键词** 压力指示剂;质量控制;稳定性;干燥失重法

## Preparation and Quality Control of Pressure Indicator

LIU Li-ting, ZHAO Dian-hong, CHEN Yan-ming, MI Hai-bo, DONG Zhan-wei, ZHENG Li-guang (Dept. of Pharmacy, School and Hospital of Stomatology, Peking University, Beijing 100081, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare new type pressure indicator for showing denture tissue surface tenderness and to establish the method for its quality control. METHODS: Lanolin and petrolatum were used as the main adjuvant material to prepare new pressure indicator. The property, spreadable property and the degree of difficulty to adhere to mucous membrane of the indicator were investigated. Cone penetration was determined, and the moisture determination study was conducted by weightlessness method. The stabilities of heat-resistant, cold-resistant, centrifugation and long-term tests were evaluated. RESULTS: The prepared new pressure indicator was yellowish, non-transparent and homogeneous semi-solid preparation, with good color cover coverage and viscosity. The prepared indicator was not easy to adhere to oral mucosa and could be removed easily. The cone penetration was 173.50 units in average (RSD=2.22%,  $n=6$ ). The average recovery test of moisture was 100.28% (RSD=0.608%,  $n=5$ ). Average moisture capacity of the optimized pressure indicator was 45.42% (RSD=0.337%,  $n=5$ ). No water-oil separation was found in heat-resistant test and cold-resistant test; no layering occurred in centrifugal test; rancidity, foreign odor, brinelling, water-oil separation and layering were not observed in long-term test; the content of pressure indicator had no difference. CONCLUSIONS: The new pressure indicator has good performance. The preparation process is simple. The property of optimized pressure indicator is stable and controllable in quality.

**KEY WORDS** Pressure indicator; Quality control; Stability; Weightlessness method

- 
- [2] Kmap O, Sieswedra GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(3):344.
- [3] 胡国钧.阿替洛尔的药理[J].*新药与临床*, 1989, 8(3):176.
- [4] 罗明生, 高天惠.药剂辅料大全[M].成都:四川科学技术出版社, 2003:742-744.
- [5] 梁荣财, 范本杰, 孙考祥.阿替洛尔与片剂辅料相容性的热分析考察[J].*中国药业*, 2009, 18(10):19.
- [6] 姚梦竹, 洪怡.分散片研究进展[J].*数理医药学杂志*, 2012, 25(6):717.
- [7] 唐建涛, 黄占周, 张志刚.分散片研究进展[J].*临床合理用药*, 2011, 4(12A):180.
- [8] 郭仁庭, 覃忠富, 傅长明.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.
- [9] 张春华, 严云良.医药数理统计学[M].北京:科技出版社, 2001:270-271.
- [10] 韩丽梅, 王卓, 邓英杰.用透光率评价分散片混悬性的方法[J].*药物分析杂志*, 1996, 16(6):396.
- [11] 姚敦武, 何清林, 肖德华.加替沙星分散片处方及制备工艺研究[J].*中国药房*, 2006, 17(9):659.
- [12] 彭礼明.分散片处方、工艺特点及其进展[J].*药品评价*, 2005, 2(3):230.

\* 主管药师, 硕士。研究方向:药物新剂型、临床药学。电话:010-82195294。E-mail:cat830506@gmail.com

(收稿日期:2013-07-05 修回日期:2013-08-05)

在活动义齿的修复中,由于义齿的边缘过长,组织面有压痛点,造成患者口腔黏膜红肿。为了解决此类问题,采用压力指示剂可以收到理想效果。压力指示剂(Pressure indicator)是一种可客观地在患者初次戴牙时显示义齿组织面压痛点的材料,也可检查义齿组织面调整修改后的情况<sup>[1]</sup>。目前传统压力指示剂主要分为凝固型<sup>[1-3]</sup>和非凝固型<sup>[3-5]</sup>两种。Firtell DN等<sup>[6]</sup>比较了2种不同类型市售压力指示剂的作用效果,凝固型压力指示剂在应用时受时间限制较大,需用量较多,其稠度增加或凝固后,可能会使义齿发生移动从而降低指示压痛点的准确性;相比之下,非凝固型压力指示剂所需用量较少,准确度较高,但其最大的缺点是不易去除。本文以白凡士林和羊毛脂等为辅料,研制了新型压力指示剂,保留了传统非凝固型压力指示剂用量少、使用方便、准确度较高等优点,且不易黏附于口腔黏膜,容易去除,改善了传统非凝固型压力指示剂的较大弊端,临床反映良好。

## 1 材料

HC-TP11B-5架盘药物天平(北京医用天平厂);HC-TP-12型架盘天平(天津市天马仪器厂);DT-100单盘光电天平(北京光学仪器厂);电热恒温水浴锅(北京长安科学仪器厂);101-0型电热鼓风干燥箱(上海沪南科学仪器联营厂);锥入度测量器(地质部上海地质仪器厂)。

药用级白凡士林(北京市燕京药业有限公司,批号:100519);DMS-V31聚硅氧烷(美国Gelest公司,批号:9H-15099);药用级羊毛脂(中国华亭羊毛脂厂有限公司,批号:120719);压力指示剂(我科自制,批号:20120914、20120915、20120916、20120917,规格:每盒20g,水分含量:47.62%);水为纯化水;其余试剂均为分析纯。

## 2 处方与制备

### 2.1 处方设计

以羊毛脂与水相比比例、白凡士林占处方比例、聚硅氧烷占处方比例为考察因素,每个因素设定3个水平,以制剂的锥入度、涂展性以及不易黏附黏膜程度为评价指标,利用正交试验对处方进行优化(处方优化由笔者所在另一小组完成)。优化后处方组成为:羊毛脂200g,白凡士林10g,聚硅氧烷10g,纯化水200ml。其中,羊毛脂、白凡士林、聚硅氧烷为油相,白凡士林、聚硅氧烷同时还具有提高润滑性和涂展性的作用。

### 2.2 制备

称取羊毛脂200g、白凡士林10g、聚硅氧烷10g于80℃加热混匀,少量分次加入200ml纯化水(80℃预热),边加边按同一方向研匀,操作应缓慢,避免产生气泡,待纯化水全部加完后,继续研磨至膏状细腻,冷却,分装,即得。

应用时,取制剂适量均匀涂于义齿基托表面,将义齿戴入口内,嘱患者做正中殆、前伸殆、侧方殆运动后,取出义齿检查基托表面。若存在压痛点,由于挤压力的作用,使制剂移去,则在高点处显露出义齿粉红色处,表明此处义齿相对应的口腔黏膜软组织面受力较大,为压痛点,需进行修改。

## 3 质量控制

### 3.1 性状

本品为淡黄色、非透明、质地均匀的半固体制剂。

### 3.2 鉴别<sup>[6]</sup>

羊毛脂。取本品1.05g(含羊毛脂0.5g),置于10ml烧杯

中,加三氯甲烷5ml溶解后,加醋酸酐1ml与硫酸2滴,即显深绿色。

### 3.3 锥入度

按照2010年版《中国药典》(二部)附录XK锥入度测定法<sup>[6]</sup>测定。取制剂约300g,装入直径102mm、深度70mm的样品杯中,刮平表面,于(25±0.5)℃贮存24h。相同温度下,将样品杯置锥入度测量器的底座上,旋开升降架背后的紧固螺钉,上下移动升降架至合适位置,旋紧。再用两侧微调手轮,慢慢放下锥杆,利用反光镜来观察使针尖刚好与试样表面接触。调零,迅速释放锥体并维持5s后,读出锥入深度。平行操作6次,每个测试点之间及与样品杯边缘的距离不少于10mm。结果,锥入度平均值为173.50单位(RSD=2.22%,n=6)。

### 3.4 涂展性

本品涂展性良好,可均匀涂布于义齿基托表面。

### 3.5 不易黏附黏膜程度

本品不易黏附于口腔黏膜。将涂有压力指示剂的义齿戴入患者口内,嘱患者做正中殆、前伸殆、侧方殆运动后,取出义齿,患者口腔黏膜无压力指示剂残留。

### 3.6 水分

3.6.1 空白辅料的制备。称取羊毛脂40g,白凡士林2g,聚硅氧烷2g,80℃加热混匀,得空白辅料。

3.6.2 回收率试验。精密称取空白辅料1.05g,置于干燥至恒质量的扁形称量瓶(4cm×2.5cm)中,共15份,分别按处方比例的80%、100%、120%加入水0.7、1.0、1.5ml,80℃研磨制成样品,厚度不超过10mm,精密称定。以空白辅料1.05g作为空白对照,于105℃温度下烘干<sup>[6]</sup>,分别于24、36、48h取出称量瓶,加盖,干燥器内冷却30min,称质量,记录。继续烘干1h,冷却,称质量,记录,至连续两次干燥的质量差异在0.3mg以下(恒质量)<sup>[7]</sup>。设置3次重复,重复间误差不超过0.2%测定值有效。精密记录15份样品不同干燥时间的总质量(称量瓶质量与样品质量之和),精确到0.001g,计算达恒质量时的减失质量(测得量)、平均回收率与RSD,结果详见表1。

表1 水分回收率试验结果(n=5)

Tab 1 Results of recovery test of moisture (n=5)

加入水分占处方比例, %	加入量, g	测得量, g	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
80	0.698 99	0.709 33	101.48	100.29	0.867
	0.703 60	0.708 93	100.76		
	0.693 47	0.687 88	99.19		
	0.709 02	0.708 82	99.97		
	0.699 58	0.699 93	100.05		
100	0.999 95	1.001 66	100.17	100.20	0.117
	0.990 80	0.992 50	100.17		
	0.973 38	0.977 18	100.39		
	0.989 87	0.990 53	100.07		
	0.999 03	1.000 98	100.19		
120	1.491 64	1.491 69	100.00	100.36	0.840
	1.490 93	1.492 23	100.09		
	1.482 25	1.481 33	99.94		
	1.500 85	1.528 82	101.86		
	1.492 00	1.490 86	99.92		

3.6.3 重复性试验。取同批号(20120916)样品适量,共5份,测定水分含量。结果,RSD=0.529%(n=5),表明此方法重复

性良好。

3.6.4 精密度试验。取同一批号(20120915)样品适量,按“3.6.2”项下方法干燥样品至恒质量,于同日内测定5次样品质量,计算日内精密度;每日测定1次样品质量,连续测定5 d,计算日间精密度。结果,日内RSD=0.013%(n=5),日间RSD=0.011%(n=5)。说明本法具有良好的精密度。

3.6.5 稳定性试验。取同一批号(20120917)样品适量,按“3.6.2”项下方法干燥样品至恒质量,室温下干燥器内放置,分别于2、4、6、8、10 h测定样品质量。结果,RSD=0.013%(n=5),表明样品10 h内稳定性良好。

3.6.6 样品水分含量测定。精密称取不同批号(20120914、20120915、20120916、20120917)的样品各2.10 g(含水分1 g),每批平行取样5份,以空白辅料1.10 g作为空白对照,按“3.6.2”项下方法干燥至恒质量。精密记录不同干燥时间的总质量(称量瓶质量与样品质量之和),计算达恒质量时的平均减失质量、平均水分含量、占标示量百分数与RSD(n=5),结果详见表2。

表2 样品水分含量测定结果

Tab 2 Results of content determination of moisture in samples

批号	平均质量, g	达恒质量时平均减失质量, g	平均水分含量, %	占标示量百分数, %	RSD, %
20120914	2.106 50	0.949 50	45.45	95.44	0.359
20120915	2.105 39	0.941 70	45.10	94.71	0.317
20120916	2.099 24	0.951 24	45.69	95.95	0.529
20120917	2.099 52	0.946 09	45.43	95.40	0.144

### 3.7 稳定性考察<sup>[8]</sup>

3.7.1 耐热试验。称取制剂10 g,置于10 cm×1.5 cm试管中,于55℃恒温放置6 h,结果无油水分离。

3.7.2 耐寒试验。称取制剂10 g,置于10 cm×1.5 cm试管中,于-15℃恒温放置24 h,结果无油水分离。

3.7.3 离心试验。称取制剂10 g,置于50 ml刻度离心管中,以3 000 r/min(离心半径8 cm)转速离心30 min,结果无分层。

3.7.4 长期稳定性试验。参照2010年版《中国药典》(二部)附录X IX C 原料药与药物制剂稳定性试验指导原则<sup>[6]</sup>方法进行药物制剂长期试验:取样品3批,装入加盖容器内,置于(25±2)℃条件下放置12个月(2012年3月—2013年3月),分别于0、3、6、9、12个月取样,按稳定性重点考察项目进行检测。结果,制剂未见酸败、异臭、变硬、油水分离、分层现象发生,其含量亦无变化,说明本制剂稳定性良好。

## 4 讨论

本研究根据羊毛脂可与自身2倍量的水均匀混合,形成W/O型乳剂型基质的特点<sup>[9]</sup>,以羊毛脂、白凡士林、聚硅氧烷为辅料,纯化水为原料制备新型压力指示剂。其中羊毛脂、白凡士林、聚硅氧烷为油相,白凡士林、聚硅氧烷同时还具有提高润滑性和涂展性的作用。

有关压力指示剂质量控制方面的研究尚未见报道。压力指示剂在应用时,要求具有一定的稠度和良好的涂展性,可均匀涂布于义齿基托表面;在能够指示口腔黏膜软组织面压痛点的同时,又不能黏附于口腔黏膜。因此,本研究以锥入度、涂展性以及不易黏附黏膜程度作为压力指示剂的质量控制指标。

压力指示剂中水分含量的多少与其涂展性、是否容易去除等物理性质密切相关,故直接影响临床使用效果。因此,测定制剂中水分含量尤为重要。目前水分测定方法主要有干燥失重法、费休氏法、甲苯法等<sup>[6]</sup>。其中,干燥失重法不需要特殊设备,简单易行,且有相当高的精确度<sup>[9-10]</sup>。为更好地控制自制压力指示剂的质量,本研究选择以常压恒温干燥失重法测定制剂中的水分含量。在试验中,笔者发现,温度过高(135℃)样品会产生迸溅而无法达到恒质量;温度过低,达到恒质量的时间又会大大延长。参考《中国药典》中羊毛脂干燥失重的规定温度<sup>[6]</sup>,本研究选择在105℃下干燥至恒质量。为缩短膏状样品干燥时间,本研究预先在称量瓶中置入一小玻棒,称入样品后,用玻棒搅匀,进行干燥,并在干燥过程中搅拌数次,促使水分挥发,直至恒质量。

制剂中水分含量测定时,采用在空白辅料中加入原料药对照品的方法做回收率试验及计算RSD,还应做单独辅料的空白测定,且回收率的RSD一般应在2%以内<sup>[7]</sup>。结果,本研究总平均回收率为100.28%(RSD=0.652%,n=15),说明以干燥失重法测定压力指示剂水分含量准确度较高。关于干燥失重法的精密度和稳定性试验方面的研究文献极少。本研究将样品干燥至恒质量后,分别进行了日内精密度、日间精密度及样品稳定性的考察,RSD分别为0.013%(n=5)、0.011%(n=5)、0.013%(n=5),说明干燥失重法具有良好的精密度,样品稳定性良好。因干燥失重法最终样品均为干燥至恒质量的固体,因此各测量值间差异较小,所得RSD值均较小。

综上所述,本院自制压力指示剂处方性能优良,制备工艺简单,并且稳定性良好,质量可控。

## 参考文献

- [1] 胡荣丽. 衬垫义齿基托组织面查找压痛点方法的临床应用[J]. 求医问药, 2011, 9(10): 304.
- [2] Mirfazaelian A. Fabricating a fit checker[J]. *J Prosthet Dent*, 2000, 83(3): 376.
- [3] Stevenson-Moore P, Daly CH, Smith DE. Indicator pastes: their behavior and use[J]. *J Prosthet Dent*, 1979, 41(3): 258.
- [4] 张林, 邓嘉胤, 李长福, 等. 压力指示剂在活动义齿修复中的应用[J]. 天津医药, 2006, 34(4): 278.
- [5] Firtell DN, Amett WS, Holmes JB. Pressure indicators for removable prosthodontics[J]. *J Prosthet Dent*, 1985, 54(2): 226.
- [6] 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59、92、1 195、附录200.
- [7] 刘文英. 药物分析[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 35、72.
- [8] 崔福德. 药剂学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 289、293.
- [9] 陈周全, 魏伟峰. PEG6000为载体的熊果酸固体分散体水分测定的研究[J]. 海峡药学, 2009, 21(10): 16.
- [10] 高占友, 马秀玲, 许海霞. 烟酰胺水分测定方法的筛选[J]. 食品与机械, 2011, 27(3): 93.

(收稿日期: 2013-01-23 修回日期: 2013-05-16)