

标准研讨

铝碳酸镁片及咀嚼片的制酸速度研究

刘天扬, 杨杨, 吴雨川, 于新颖, 刘利群, 白政忠

(黑龙江省食品药品检验检测所, 哈尔滨 150088)

摘要 **目的:** 建立制酸曲线法测定铝碳酸镁片及咀嚼片的制酸速度, 对制酸速度的影响因素进行分析。**方法:** 采用溶出度与释放度测定法(中国药典 2015 年版四部通则 0931 第三法)装置。取本品细粉, 均匀分散于 190 mL 水中后, 加盐酸滴定液($1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 10 mL, 以每 $\text{min } 200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速搅拌, 60 min 内实时记录溶液的 pH, 绘制制酸曲线(X 轴为时间, Y 轴为溶液 pH)。**结果:** 不同厂家间产品制酸速度差异大; 片剂 6 个生产厂家只有 3 个厂家的样品全部符合规定; 咀嚼片 15 个生产厂家只有 4 个厂家的样品全部符合规定。**结论:** 铝碳酸镁片及咀嚼片的制酸速度受原料、填充剂、崩解剂的影响, 制剂的崩解时限和润湿性与制酸速度有直接相关性。**关键词:** 铝碳酸镁片; 铝碳酸镁咀嚼片; 制酸速度; 制酸曲线; 影响因素分析; 填充剂; 崩解剂; 崩解时间; 润湿性

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2017)11-2087-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.11.27

Study on neutralising speed of hydrotalcite tablets and hydrotalcite chewable tablets

LIU Tian-yang, YANG Yang, WU Yu-chuan, YU Xin-ying,
LIU Li-qun, BAI Zheng-zhong

(Heilongjiang Institute for Food and Drug Control, Haerbin 150088, China)

Abstract **Objective:** To establish an acid curve method for the neutralising speed of hydrotalcite tablets and hydrotalcite chewable tablets, and analyze the influencing factors of the neutralising speed. **Methods:** Carry out the device of the dissolution and drug release test (ChP 2015.Vol IV 0931 the third method). Weigh a quantity of the powder, evenly disperse in 190 mL of water, then add 10 mL of Hydrochloric acid titration solution ($1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), and mix at $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$. Record the pH of the solution in real-time within 60 minutes, and draw the acid curve (the X axis is time, the Y axis is the pH of the solution). **Results:** The neutralising speed was a large difference among the different productors. There were only 3 of 6 tablets productors met the requirments and only 4 of 15 chewable tablets productors met the requirments. **Conclusion:** The neutralising speed of hydrotalcite tablets and hydrotalcite

第一作者 Tel: (0451) 53638792; E-mail: liutianyang@sina.com

chewable tablets was affected by raw materied, fillers and disintegrating agent. The dismtegration time and wettability of preparation are directly related to the neutralising speed.

Keywords: hydrotalcite tablets; hydrotalcite chewable tablets; neutralising speed; acid curve; Analysis of influencing factors; fillers; disintegrating agent; disintegration time; wettability

铝碳酸镁(hydrotalcite)化学名为碳酸十六羟二铝六镁水合物,化学式为 $\text{Al}_2\text{Mg}_6(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ^[1-2]。本品主治慢性胃炎、与胃酸有关的胃部不适症状,如胃痛、胃灼热感(烧心)、酸性暖气、饱胀等。不良反应偶见便秘、稀便、口干和食欲缺乏^[3],国内主要剂型为片剂(包括普通片与咀嚼片)^[4]。

铝碳酸镁是一种抗酸药,通过与胃液直接反应而发挥治疗作用,胃排空速度对其治疗效果影响很大,药物应在胃排空之前达到预期疗效,所以药物的制酸速度是反映抗酸药制酸力的一个重要指标。目前我国药典收载的抗酸药在制酸力的质量控制上仅考虑了其最终的中和胃酸的能力,未体现其在胃内的制酸速度,本文参考英国药典采用制酸曲线(X轴为时间,Y轴为溶液pH)的方法,研究各厂家样品的制酸速度,并根据结果对制酸速度影响因素进行分析^[5-7]。

1 仪器与试药

溶出度试验仪 RC806--天大天发科技有限公司,多通道 pH 计 Consort C3060,电子天平 AE240--梅特勒公司,盐酸为分析纯,水为纯化水。

实验用样品为铝碳酸镁片 6 个厂家,93 批样品;铝碳酸镁咀嚼片 15 个厂家,113 批样品。

2 方法与结果

2.1 实验方法 采用溶出度与释放度测定法(中国药典 2015 年版四部通则 0931 第三法)装置。取本品 20 片,研细,过 5 号筛,混匀,精密称取适量(约相当于铝碳酸镁 0.5 g),置溶出杯中,取预热至 37℃ 的水 190 mL,加入少量水使细粉分散均匀后,再一边振摇一边缓慢加入剩余的水,以 $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速搅拌 1 min,精密加入预热至 37℃ 的盐酸滴定液($1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 10 mL 后,实时记录溶液的 pH,60 min 内绘制制酸曲线(X轴为时间,Y轴为溶液 pH),在 10 min 和 20 min 时溶液的 pH,均应在 3.0~4.2 范围内^[8-11]。

2.2 实验结果 各厂家制酸速度见图 1,不同厂家间产品制酸速度差异大;片剂 6 个生产厂家只有 3 个

厂家的样品全部符合规定;咀嚼片 15 个生产厂家只有 4 个厂家的样品全部符合规定。样品全部合格厂家的内部批间产品制酸速度差异小,典型图谱见图 2;其余厂家内部批间产品制酸速度差异较大,典型图谱见图 3

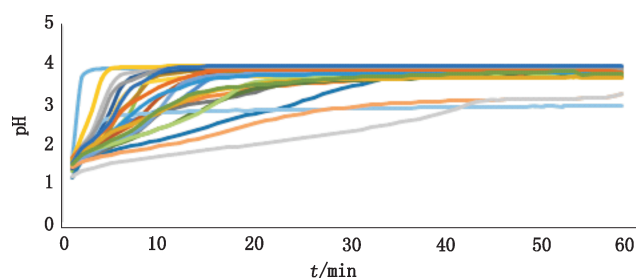


图 1 各厂家制酸速度图

Fig. 1 Neutralising speed of different manufactures

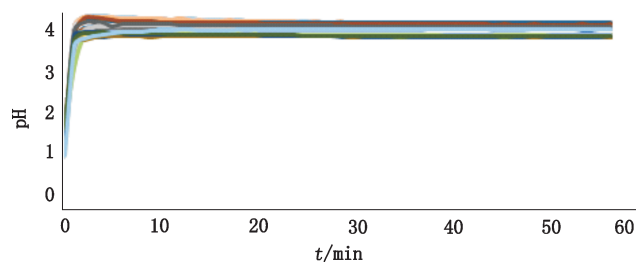


图 2 制酸速度差异小的制酸速度图

Fig. 2 Neutralising speed of small difference

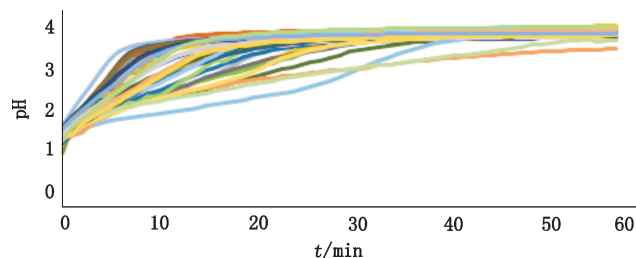


图 3 制酸速度差异大的制酸速度图

Fig. 3 Neutralising speed of large difference

3 影响因素分析

3.1 原料影响因素分析

本次实验共收集到 6 家原料药,其中进口原料药 1 家,国产原料药 5 家。按“2 实验方法”操作,6

家原料药的制酸速度仅在前 8 min 差异较大, 8 min 后趋于一致, 见图 4。进口原料药及 1 家国产原料药生产的制剂与其原料的制酸速度相近, 表明生产处方及生产工艺对原料药的制酸速度基本无影响。其中 3 家原料药生产的制剂的制酸速度在 20 min 之前比原料的制酸速度慢, 1 家原料药生产的制剂的制酸速度在 40 min 之前比原料的制酸速度慢, 见图 5。

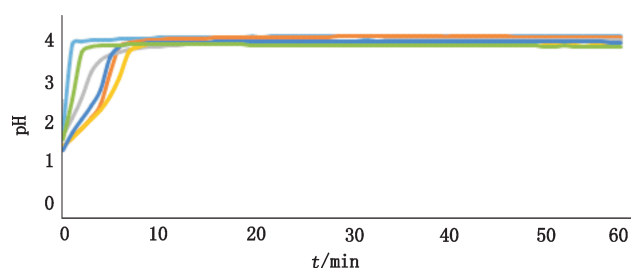


图 4 原料制酸速度图

Fig. 4 Neutralisationspeed of raw material

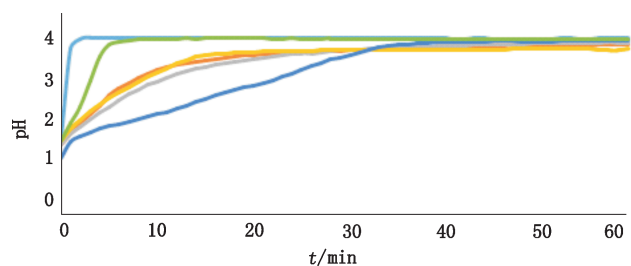


图 5 各原料生产的制剂的制酸速度图

Fig. 5 Neutralisationspeed of preparation with diffrent raw material

3.2 填充剂影响因素分析

通过对各厂家处方的分析, 7 家生产企业处方中使用甘露醇为填充剂, 8 家生产企业处方中使用混合填充剂(甘露醇、淀粉、乳糖、木糖醇等)为填充剂, 2 家生产企业处方中使用淀粉为填充剂, 2 家生产企业处方中使用蔗糖为填充剂, 1 家生产企业处方中使用乳糖为填充剂, 1 家生产企业处方中未使用填充剂^[12]。铝碳酸镁片的填充剂使用情况主要有 6 类: ①甘露醇、②乳糖、③蔗糖、④混合填充剂(甘露醇、淀粉、乳糖等)、⑤无填充剂、⑥淀粉。通过处方分析, 将使用不同填充剂的厂家数据分类比较。不同填充剂生产的制剂制酸速度快慢依次是: 乳糖、

无填充剂、淀粉、混合填充剂、甘露醇、蔗糖, 详见图 6。

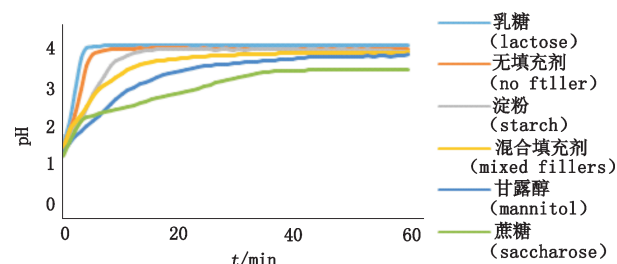


图 6 填充剂影响因素的制酸速度图

Fig. 6 Neutralisationspeed of fillers influencing factors

3.3 崩解剂影响因素分析

通过对各厂家处方的分析, 12 家生产企业处方中未使用崩解剂, 6 家生产企业处方中使用羧甲基淀粉钠为崩解剂, 2 家生产企业处方中使用低取代羟丙基纤维素为崩解剂, 1 家生产企业处方中使用混合崩解剂(羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素)为崩解剂^[12-13]。不同崩解剂生产的制剂制酸速度快慢依次是: 混合崩解剂、低取代羟丙基纤维素、无崩解剂、羧甲基淀粉钠, 详见图 7。

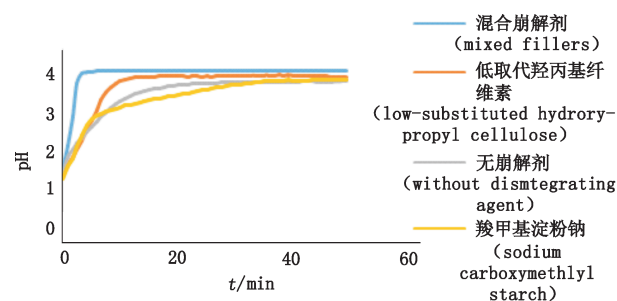
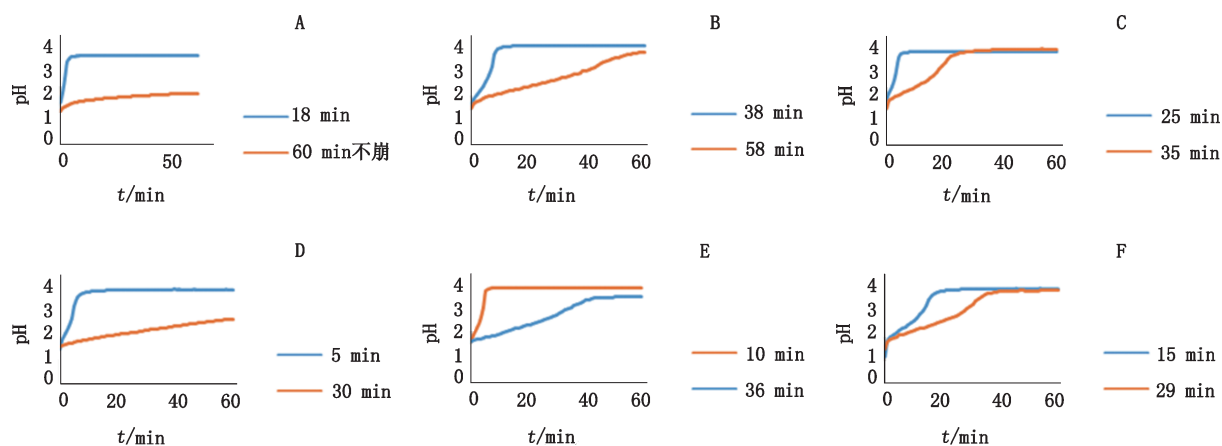


图 7 崩解剂影响因素的制剂速度图

Fig. 7 Neutralisationspeed of disintegrant influencing factors

3.4 崩解时间影响因素分析

一些厂家生产的制剂批间制酸速度差异很大, 故对其崩解时间进行了研究。崩解时间与制酸速度直接相关, 同一厂家生产的样品由于工艺不稳定或运输贮藏而可能导致样品的崩解时间增加后, 相应的制酸速度明显减慢, 从而影响治疗效果。详见图 8。



A~F. 不同生产厂家 (different manufacturers)

图 8 崩解时间与制酸速度相关图

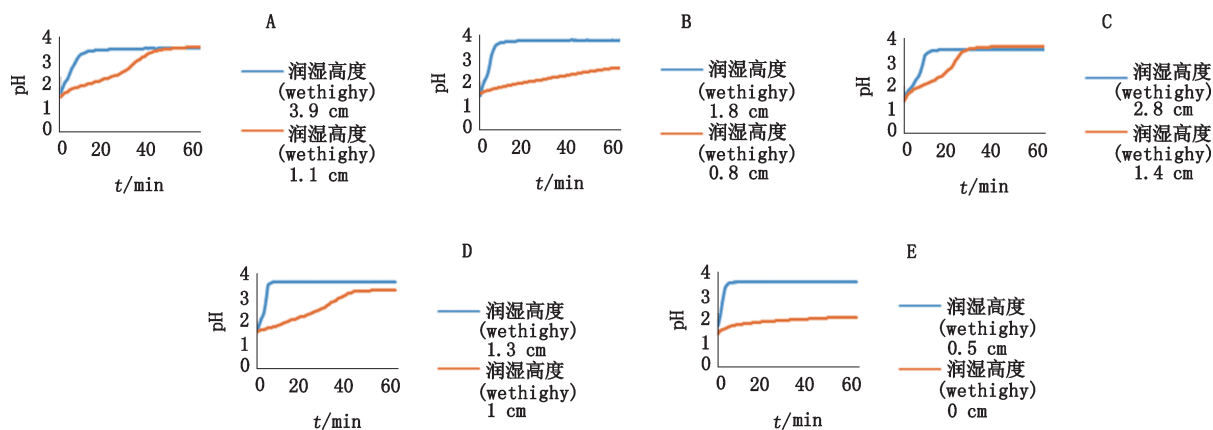
Fig. 8 Relationship between disintegration time and neutralisation speed

3.5 润湿性影响因素分析

润湿性是固体界面由固-气界面转变为固-液界面的现象。粉体的润湿性对片剂、颗粒剂等固体制剂的崩解性、溶解性等具有重要的意义。

取各厂家制酸速度检查项下粉末适量,将其填充于一端用海绵封口的内径为 1 cm、高度为 20 cm 的玻璃管内,轻轻磕实,使粉末高度为 10 cm。将所有

玻璃管同时垂直放入装有水的烧杯中,烧杯中水面高度为 4 cm。6 h 后记录液面在玻璃管中上升的高度。发现各厂家生产的制剂粉末润湿性差异很大,我们对润湿性与制酸速度进行了相关性研究,结果表明润湿性与制酸速度直接相关,同一厂家生产的样品由于工艺不稳定或运输贮藏而可能导致样品的润湿性下降,相应样品的制酸速度明显减慢,从而影响治疗效果。详见图 9。



A~E. 不同生产厂家 (different manefactories)

图 9 润湿性与制酸速度相关图

Fig. 9 The relationship between wettability and neutralisation speed

4 讨论

4.1 制酸力的影响因素

研究数据显示铝碳酸镁固体制剂制酸速度受原料的品质^[14](如:x射线衍射、DSC和TGA、红外图

谱、堆密度、粒度分布)、填充剂、崩解剂三方面因素的影响。相关性研究表明制酸速率表观上受崩解时限和润湿性影响较大,透射出处方和工艺对制酸力影响的本质。

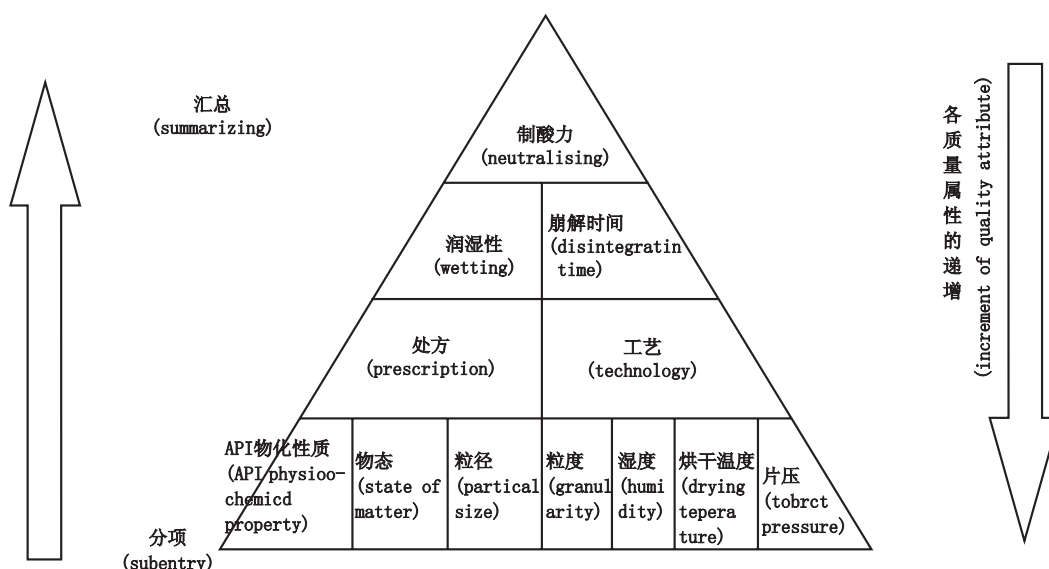


图 10 制酸力影响因素分析图

Fig. 10 Influencing factors of neutralising capacity

4.2 工艺稳定性探讨

本次实验中发现:有9个生产厂家内部不同批次样品的制酸速度差异很大,可反映出这几个厂家的工艺不够稳定。

4.3 标准修订

在制酸力标准中应加入制酸速度的控制。

5 结论

崩解是指固体制剂在规定条件下全部崩解溶散或成碎粒,如果药物未在崩解时限内崩解,口服后制剂在胃中不崩解的风险明显增大从而影响药物的吸收,药物不吸收就不能起到预期的效果。虽然咀嚼片不需检查片子的崩解时限,但因为服药人的咀嚼程度不同,崩解时限可以在一定程度上反应片剂在体内崩解成细小颗粒的速度,与药物的疗效有直接的相关性。本次研究发现崩解时限对片剂的重要性,而药典却规定咀嚼片不需检查崩解时限项目,对咀嚼片是否需要检查崩解时限项目重新进行思考。

本次实验在润湿性研究中观察到不同厂家的制剂粉末在水中润湿及分散的情况有很大差别。有的

疏水性很强,在水中大部分浮在液面或聚结成团;有的润湿性相对较好,振摇后可均匀分散在水中。这种物理性质的差别可对药物的实际药效产生影响,建议生产单位在制剂处方的研究中应充分考虑到原辅料润湿性的重要意义^[15]。

参考文献

- [1] 孙儒品,薛淑英,于中麟,等. 铝碳酸镁—新一代抗酸药[J]. 中国药理学杂志, 1995, 30(2): 122
SUN RP, XUE SY, YU ZL, *et al.* hydrotalcite—a new generation of antacids[J]. Chin Pharm J, 1995, 30(2): 122
- [2] PLAYLE AC, GUNNING SR. The *in vitro* antacid and anti-peptic activity of hydrotalcite[J]. Pharm Acta Helv, 1974, 49: 298
- [3] 周晓平,钟柏松,仇炊. 铝碳酸镁药理研究进展及临床应用[J]. 西北药学杂志, 2001, 16(4): 183
ZHOU XP, ZHONG BS, CHOU Y. Pharmacology research progress and clinical application of hydrotalcite[J]. Northwest Pharm J, 2001, 16(4): 183
- [4] 施昕磊,黄绳武. 咀嚼片的研究进展[J]. 中国药业, 2008, 17(14): 17
SHI XL, HUANGSW. Research progress in chewing tablets[J].

- China Pharm, 2008, 17(14): 17
- [5] 张筱红, 刘天扬. 抗酸药制酸力检验项目的规范化[J]. 中国药品标准, 2011, 12(5): 323
- ZHANG XH, LIU TY. Critical quality attributes, quality metrics and quality evaluation of antacids[J]. Drug Stand China, 2011, 12(5): 323
- [6] 刘天扬, 于新颖, 寻延滨, 等. 抗酸药关键质量属性表征与质量评价[J]. 中国药品标准, 2017, 18(1): 13
- LIU TY, YU XY, XUN YB, *et al.* Antacids critical quality attributes and quality metrics, characterization and application of quality assessment[J]. Drug Stand China, 2017, 18(1): 13
- [7] CHIAKI I, TOSHIKI K, AYA K, *et al.* The quality evaluation of magnesium oxide tablets using and neutralization test and dissolution Test[J]. Pharm Soc Jpn, 2007, 127(12): 2085
- [8] BP 2016[S]. 2016: 676
- [9] 中国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 121
- ChP 2015. Vol IV[S]. 2015: 121
- [10] 国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS₁-(317)-2003Z[S]
- The National Drug Standards of China Food and Drug Administration WS₁-(317)-2003Z[S]
- [11] 国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS₁-(284)-2003Z[S]
- The National Drug Standards of China Food and Drug Administration WS₁-(284)-2003Z[S]
- [12] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 126
- CUI FD. Pharmacy[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 126
- [13] 敖玲玲, 张晨芳, 徐凯敏, 等. 几种常用崩解剂的理化性能及应用效果[J]. 中国医药指南, 2015, 13(16): 20
- AO LL, ZHANG CF, XU KM, *et al.* Properties and application of commonly used disintegrants[J]. Guide China Med, 2015, 13(16): 20
- [14] 陈和生. 铝碳酸镁及其伪品的结构鉴定[J]. 分析仪器, 2010, (5): 36
- CHENG HS. Structural identification of hydrotalcite and its counterfeit[J]. Anal Instrum, 2010(5): 36
- [15] 华东东, 李鹤然, 杨白雪, 等. 药用辅料接触角的测定及表面活性剂对辅料润湿性的调节作用[J]. 药学学报, 2015, 50(10): 1342
- HUA DD, LI HR, YANG BX, *et al.* Determination of contact angle of pharmaceutical excipients and regulating effect of surfactants on their wettability[J]. Acta Pharm Sin, 2015, 50(10): 1342

(本文于 2016 年 11 月 16 日收到)