

法莫替丁钙镁咀嚼片有关物质控制工艺研究

★ 刘恩位* 刘地发 李志勇 杨小玲** (江西青峰药物研究有限公司 赣州 341000)

摘要:目的:对法莫替丁钙镁咀嚼片制备工艺进行系统研究,确定能够控制该产品有关物质的制备工艺。方法:通过分析法莫替丁钙镁咀嚼片处方的组成,找出影响产品有关物质的因素。应用 β -环糊精与羟丙基 β -环糊精分别包合研究,找出最佳的包合技术,而后采用分别制粒方法,从而解决法莫替丁钙镁咀嚼片有关物质不合格问题。结果:法莫替丁钙镁咀嚼片有关物质不合格是由法莫替丁与氢氧化镁相结合引起的,采用羟丙基 β -环糊精包合技术制成的法莫替丁钙镁咀嚼片的有关物质得到了很好的解决。结论:该有关物质控制工艺稳定,可行,可操作性强,可以运用于法莫替丁钙镁咀嚼片的大生产。

关键词:法莫替丁钙镁咀嚼片;有关物质;羟丙基 β -环糊精包合

中图分类号:R 944.4 **文献标识码:**B

Control Process of Related Substances in Famotidine Calcium Carbonate and Magnesium Hydroxide Chewable Tablets

LIU En-wei, LIU Di-fa, LI Zhi-yong, YANG Xiao-ling *

Jiangxi Qinfeng Pharmaceutical Research Co. Ltd, Ganzhou 341000

Abstract: Objective: To study the Preparation Process of Famotidine Calcium Carbonate and Magnesium Hydroxide Chewable Tablets (FCMCT), To determine the control process of related substances in FCMCT. Method: By analyzing the FCMCT prescription form, Identifying the factors that affect the product-related substances, Studying on the separation inclusion using β -CD and hydro- β -CD, Identifying the best inclusion technique. Then using the separation granulation method to solve the problem of related substances unqualified in FCMCT. Result: Magnesium hydroxide combined with famotidine caused the unqualified related substances in FCMCT, Related substances in FCMCT has been well resolved by using hydro- β -CD inclusion technique. Conclusion: The related substances control process is stable, feasible, and workable. Fully applied to large production for FCMCT.

Key words: FCMCT; related substances; hydro- β -CD inclusion

法莫替丁钙镁咀嚼片是法莫替丁片的改剂型品种,它是由法莫替丁、碳酸钙、氢氧化镁组成的复方制剂。法莫替丁为组胺 H₂ 受体拮抗剂,对胃酸、胃蛋白酶的分泌有抑制作用,能减少胃酸的产生。碳酸钙和氢氧化镁是抗酸剂,能中和已经产生的胃酸。三者共同作用能达到减轻胃灼热(烧心)症状的作

用^[1]。伴随法莫替丁钙镁咀嚼片质量标准的提高,增加了法莫替丁有关物质检查项。但是长期以来,由于受到生产工艺制约以及物料质量的影响,我厂生产的法莫替丁钙镁咀嚼片的有关物质一直不能得到有效控制。法莫替丁原料有关物质为 0.21%,但

* 作者简介:刘恩位(1968-),男,高级工程师,从事药物制剂研究与开发。E-mail:liuwenwei123@163.com

** 通讯作者:杨小玲(1966-),男,高级工程师,从事新药研究与开发。TEL:0797-7020085, E-mail: yxl660104@163.com

经过与辅料制粒后,颗粒的有关物质却升至 4.0% - 8.0%,大大高于企业的内控标准($\leq 2.0\%$)。针对上述问题,我们对法莫替丁钙镁咀嚼片的生产工艺进行了改进。

1 原辅料与仪器设备

法莫替丁(重庆青阳药业有限公司),碳酸钙(上海诺成药业有限公司),氢氧化镁(江苏鹏鹞药业有限公司),甘露醇(广西南宁化学制药有限公司),羟丙基 β -环糊精(西安德立生物化工有限公司), β -环糊精(安徽山河药业有限公司),羟丙甲纤维素 50 型(安徽山河药业有限公司),硬脂酸镁(安徽山河药业有限公司)。

BC-SZ 12B 型恒温搅拌机(上海贝凯生物化工设备有限公司),CT-C-O 热循环烘箱(常州市金陵干燥设备有限公司),HLSHZ-6A 湿法混合制粒机(北京航空制造研究所),DPP-平板铝塑泡罩机(瑞安市晨永制药机械有限公司),ZP-9 型旋转式压片机(上海天驹制药机械有限公司),PVC(江中包装材料厂),铝箔(南昌雅太药用包装有限公司),Waters 2695 液相色谱仪,德国 Binder KBF 型药物稳定性试验仪。

2 质量控制

2.1 法莫替丁含量测定方法^[1] 按照国家食品药品监督管理局标准(YBH00602008),测定法莫替丁钙镁咀嚼含量,法莫替丁应为标示量的 90.0% - 110.0%。

2.2 法莫替丁有关物质测定方法^[1] 按照国家食品药品监督管理局标准(YBH00602008),测定法莫替丁钙镁咀嚼有关物质,供试品溶液如有杂峰,各杂质峰面积总和不得大于对照品溶液主峰面积(2%)。

3 法莫替丁钙镁咀嚼片有关物质的影响因素研究

法莫替丁钙镁咀嚼片是由法莫替丁、碳酸钙、氢氧化镁、甘露醇、10% 羟丙甲纤维素 95% 乙醇溶液、硬脂酸镁组成。原来的制备工艺为法莫替丁与碳酸钙、氢氧化镁、甘露醇混匀,用 10% 羟丙甲纤维素 95% 乙醇溶液制粒,制粒后按照法莫替丁钙镁咀嚼片含量测定方法及有关物质检查方法进行了测定,虽然法莫替丁含量符合要求,但其有关物质达到了 5.5% (标准 2.0%),大大高于企业的内控标准($\leq 2.0\%$)。说明该种制粒工艺会对法莫替丁产生破坏,推测原因可能是法莫替丁与处方中的某种辅料混合时发生了反应。

据此,我们采用法莫替丁原料分别与处方中各辅料进行独立混合,分别检测每次混合后物料的有

关物质,结果表 1:

表 1 法莫替丁与各辅料混合后有关物质情况

混合物名称	有关物质	结论
法莫替丁与碳酸钙	0.21%	相容
法莫替丁与氢氧化镁	2.20%	不相容
法莫替丁与甘露醇	0.21%	相容
法莫替丁与羟丙甲纤维素	0.21%	相容
法莫替丁与硬脂酸镁	0.21%	相容

注:法莫替丁原料的有关物质为 0.21%。

从表 1 有关物质检测结果可以看出,我们的猜想是正确的,法莫替丁与氢氧化镁混合后引起有关物质升高。有必要避免法莫替丁与氢氧化镁的直接接触,我们采用的方法是将法莫替丁原料先用环糊精进行包合。

4 法莫替丁原料环糊精包合工艺的研究

4.1 包合工艺研究 常用的包合物为环糊精与环糊精衍生物,环糊精中 β -环糊精最为常用,环糊精衍生物中 β -环糊精经甲基化后水溶性增大,产物既溶于水,又溶于有机溶剂,但在乙醇中溶解为 β -环糊精的 15 倍^[2],故我们选择羟丙基 β -环糊精乙醇溶液与 β -环糊精水溶液分别包合法莫替丁原料,然后分别测定包合物的含量、有关物质,经铝箔包装,在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 进行加速试验。具体包合工艺见表 2。

表 2 法莫替丁原料的包合工艺

方法一	方法二
取 β -环糊精 22.40g,加入至 38.0g 纯化水中,在转速 500 - 600 转/分下,搅拌 30 min,然后将 10.0g 法莫替丁缓缓加到上述溶液中,搅拌 1 小时,在 $40 - 50^{\circ}\text{C}$ ^[3] 下鼓风干燥	取羟丙基 β -环糊精 22.40g,加入至 38.0g 95% 乙醇中,在转速 500 - 600 转/分下,搅拌 30 min,然后将 10.0g 法莫替丁缓缓加到上述溶液中,搅拌 1 小时,在 $40 - 50^{\circ}\text{C}$ ^[3] 鼓风干燥

4.2 加速试验结果 见表 3。

表 3 包合物加速试验数据

时间/月	法莫替丁含量		有关物质	
	β -环糊精	羟丙基 β -环糊精	β -环糊精	羟丙基 β -环糊精
0	99.03%	98.33%	0.80%	0.50%
1	99.00%	98.27%	4.22%	0.52%
2	98.67%	98.20%	5.38%	0.56%
3	98.60%	98.20%	7.61%	0.60%
6	98.33%	97.93%	10.51%	0.70%

从表 3 中可见,采用 β -环糊精与羟丙基 β -环糊精包合法莫替丁,两包合物法莫替丁的含量均稳定。但是用 β -环糊精包合的法莫替丁,加速一个月后,有关物质严重超标。而用羟丙基 β -环糊精包合的法莫替丁,有关物质低,且加速 6 个月后仍然保持稳定。因此,我们选择羟丙基 β -环糊精作为法莫替丁的包合介质。

5 法莫替丁钙镁咀嚼片制粒工艺的研究

5.1 制粒工艺 经有关物质的影响因素研究得出,法莫替丁与氢氧化镁直接混合,会引起有关物质升

不同煎煮方法对大承气汤蒽醌含量的影响^{*}

★ 魏惠珍^{1**} 胡景婷² 饶毅^{1***} 金浩鑫¹ 刘玲² 王跃生¹ (1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心 南昌 330006; 2. 江西中医学院 南昌 330004)

摘要:目的:考察四种不同煎煮方法大承气汤中结合蒽醌、游离蒽醌的含量变化,为大承气汤的临床用药提供参考依据。方法:采用 HPLC 法,测定四种不同煎煮方法所得大承气汤在 40-80min 中结合蒽醌、游离蒽醌的含量。结果:大黄加入时间、煎煮时间对大承气汤中结合蒽醌、游离蒽醌的含量均有影响。结论:其他饮片煎煮 20min 后加入大黄的大承气汤中结合蒽醌的含量在四种方法中较高,为其致泻作用提供物质基础。

关键词:大承气汤;结合蒽醌;游离蒽醌;含量测定

中图分类号:R 283.1 **文献标识码:**A

高,所以制粒时,将上述已包合的法莫替丁包合物与氢氧化镁两者分别制粒,制粒处方见表 4:

表 4 法莫替丁钙镁咀嚼片制粒处方

I 部分	II 部分
已包合的法莫替丁:处方量	碳酸钙:处方量一半
碳酸钙:处方量一半	氢氧化镁:处方量
甘露醇:处方量一半	甘露醇:处方量一半

I 部分与 II 部分分别用 10% HPMC95% 乙醇溶液制粒,在 40-50℃ 干燥,将 I 部分颗粒与 II 部分颗粒外加 0.5% 硬脂酸镁总混,测定法莫替丁含量,压片,铝塑包装。

5.2 稳定性实验 加速试验:取制备工艺改进后制得的法莫替丁钙镁咀嚼片,在温度(40±2)℃、相对湿度(75±5)% 条件下放置半年。试验结果表明产品的外观质量良好,内在质量稳定(见表 5)。

表 5 法莫替丁钙镁咀嚼片加速试验数据

时间/月	含量	有关物质
0	101.8%	0.80%
1	101.4%	0.90%
2	100.8%	0.92%
3	100.4%	0.98%
6	99.6%	1.00%

长期试验:取制备工艺改进后制得的法莫替丁钙镁咀嚼片,在室温下放置 2 年。试验结果表明产

品的外观质量良好,内在质量稳定(见表 6)。

表 6 法莫替丁钙镁咀嚼片长期试验数据

时间/月	含量	有关物质
0	101.8%	0.80%
6	101.5%	0.91%
12	100.5%	0.99%
18	99.7%	1.08%
24	98.3%	1.15%

6 讨论

法莫替丁钙镁咀嚼片有关物质控制的关键技术是避免法莫替丁原料与氢氧化镁直接混合。试验结果表明,采用羟丙基 β-环糊精对法莫替丁进行包合,后与氢氧化镁分别制粒的制备方法能明显降低有关物质,有效地解决了本品有关物质超标的问题。同时,本品法莫替丁的含量保持稳定。说明该制备工艺稳定,可行,可操作性强,可以运用于法莫替丁钙镁咀嚼片的大生产。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局标准[S]. YBH00602008.
- [2] 崔福德. 药剂学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2008.
- [3] 闫丽,周宇光. 法莫替丁片的处方及工艺研究[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(1): 78-79.

(收稿日期:2011-12-20)

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(2010CB530602)

** 作者简介:魏惠珍(1965-),女,江西南昌人,副教授、硕士研究生导师。主要从事中药复方质量控制研究工作。Tel: (0791) 7119651 E-mail: weihuiizhen101@126. om

*** 通讯作者:饶毅, Tel: (0791) 7119609 E-mail: raoyi99@126. com